

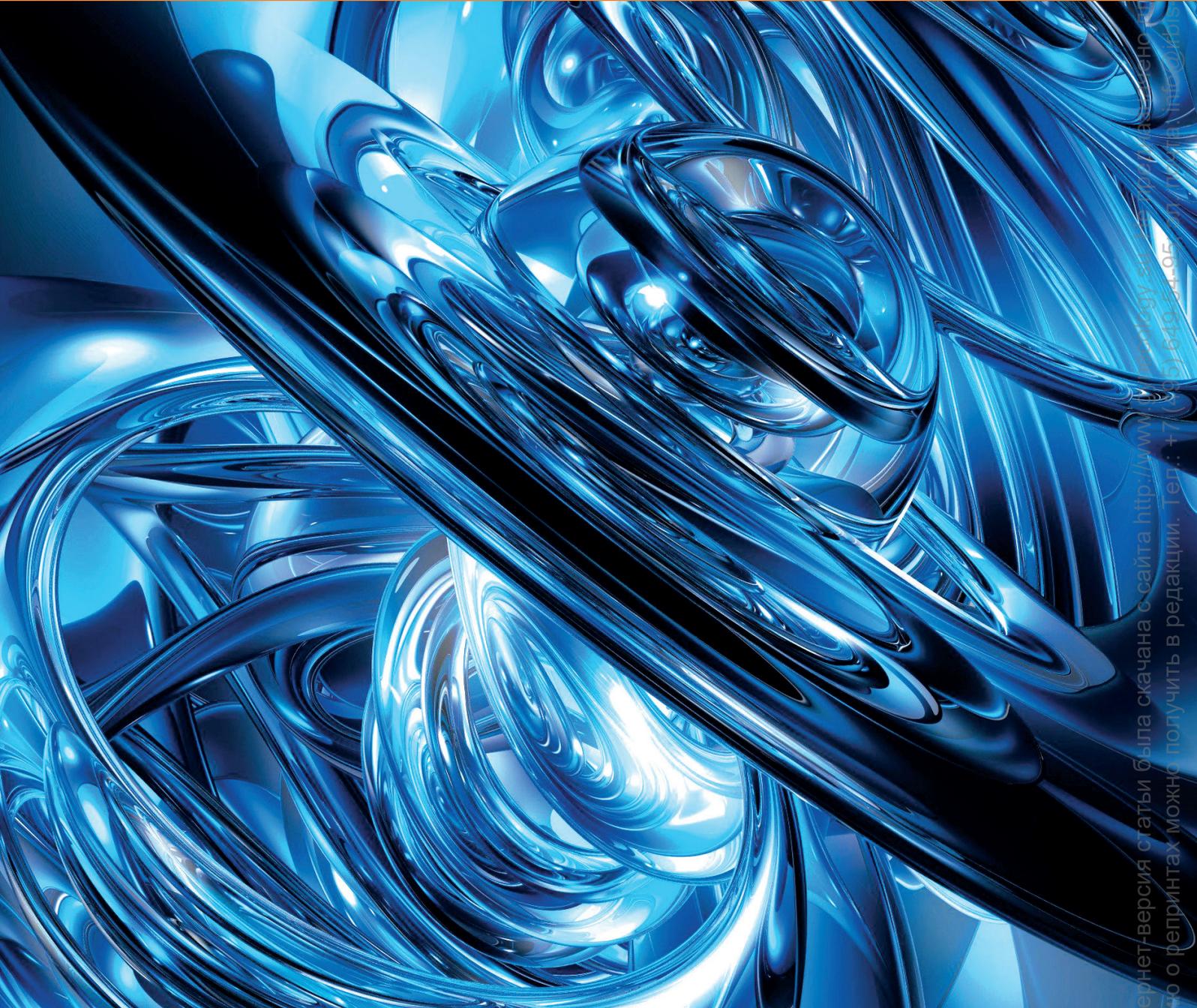
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 6

www.gynecology.su

Электронная версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (395) 649-54-05, факс: +7 (395) 649-54-06, e-mail: info@abrs.ru



Дисрегуляция функции тромбоцитов у больных COVID-19

Н.Р. Гашимова¹, В.О. Бицадзе¹, Л.Л. Панкратьева^{2,3}, Д.Х. Хизроева¹,
Е.В. Слуханчук¹, К.Н. Григорьева¹, В.И. Цибизова⁴, Ж.-К. Гри^{1,5},
И. Элалами^{1,6,7}, Ц. Ай⁸, Д.В. Блинов^{1,9,10}, В.Н. Серов¹¹, А.Д. Макацария¹

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁵Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁶Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁷Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

⁸Венский университет; Австрия, 1010 Вена, Universitätsring, д. 1;

⁹Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

¹⁰АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Для контактов: Нилуфар Рамиль кызы Гашимова, e-mail: nelya.94@yandex.ru

Резюме

Более чем двухлетний опыт наблюдений за пациентами с тяжелой коронавирусной болезнью показал повышенный риск тромбозов макро- и микроциркуляторного русла, клинически проявляющихся инфарктом, инсультом, тромбозами редких локализаций (тромбоз печеночных вен, мезентериальных вен, синусов головного мозга, воротной вены), что является основной причиной неблагоприятных исходов. Было отмечено, что тромбозомболические осложнения, выраженные в виде сепсис-индуцированной коагулопатии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, венозной и артериальной тромбозомболии, эмболии легочной артерии, микротромбоза и тромботической микроангиопатии, поражают различные органы, такие как легкие, сердце, почки и головной мозг. Ранее мы писали о том, что гиперкоагуляция тесно связана с воспалительными заболеваниями и дисрегуляцией гемостаза. Повреждение и дисфункция эндотелия были определены как критические пути к тромбообразованию, а также были описаны и другие механизмы, происходящие в микрососудистой сети, такие как активация эндотелия, цитокиновый шторм и образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs). Однако роль тромбоцитов в тяжелых случаях COVID-19 не была изучена. Тромбоциты – небольшие безъядерные клетки, которые наиболее известны как центральные медиаторы гемостаза. Однако при активации тромбоциты выделяют множество иммуномодулирующих цитокинов и хемокинов, которые участвуют в регуляции иммунного ответа. Поскольку тромбоциты участвуют как в иммунитете, так и в коагуляции, они играют центральную роль в иммунотромбозе, физиологическом процессе, при котором иммунные клетки индуцируют образование микротромбов как для предотвращения распространения патогенов, так и для облегчения их выведения. Более того, тромбоциты могут непосредственно взаимодействовать с вирусными рецепторами, в том числе с коронавирусной инфекцией. Дисфункция тромбоцитов включает в себя как тромбоцитопению, так и гиперактивацию тромбоцитов. Следует отметить, что упорная тромбоцитопения, как правило, коррелирует со смертностью и связана с тромбозом

церебральных синусов, спланхической системы, аутоиммунными реакциями, а также с применением гепарина и вакцин, поэтому в данном обзоре рассматривается роль тромбоцитов в патогенезе COVID-19.

Ключевые слова: тромбоциты, COVID-19, SARS-CoV-2, иммунотромбоз, тромбоцитопения

Для цитирования: Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О., Панкратьева Л.Л., Хизроева Д.Х., Слуханчук Е.В., Григорьева К.Н., Цибизова В.И., Гри Ж.-К., Элалами И., Ай Ц., Блинов Д.В., Серов В.Н., Макацария А.Д. Дисрегуляция функции тромбоцитов у больных COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(6):692–705. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.372>.

Dysregulated platelet function in COVID-19 patients

Nilufar R. Gashimova¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Liudmila L. Pankratyeva^{2,3}, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Ekaterina V. Slukhanchuk¹, Kristina N. Grigoreva¹, Valentina I. Tsibizova⁴, Jean-Christophe Gris^{1,5}, Ismail Elalamy^{1,6,7}, Cihan Ay⁸, Dmitry V. Blinov^{1,9,10}, Vladimir N. Serov¹¹, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Health Ministry of Russian Federation; 1 Samora Machel Str., Moscow 117997, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁵University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁶Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

⁷Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France;

⁸University of Vienna; 1 Universitätsring, Vienna 1010, Austria;

⁹Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

¹⁰Haass Moscow Medical and Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

¹¹Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of Russian Federation; 4 Akademika Oparina Str., Moscow 117997, Russia

Corresponding author: Nilufar R. Gashimova, e-mail: nelya.94@yandex.ru

Abstract

More than two year-experience in monitoring patients with severe novel coronavirus disease revealed an increased risk of macro- and microcirculatory thrombosis, clinically manifested by heart attack, stroke, thromboses of rare localizations (thrombosis of the hepatic veins, mesenteric veins, cerebral sinuses, portal vein), being the main cause of adverse outcomes. Thromboembolic complications, expressed as sepsis-induced coagulopathy, disseminated intravascular coagulation, venous and arterial thromboembolism, pulmonary embolism, microthrombosis, and thrombotic microangiopathy were noted to affect various organs such as the lungs, heart, kidneys, and brain. Earlier, we showed that hypercoagulability is closely related to inflammatory diseases and hemostasis dysregulation. Endothelial injury and dysfunction have been identified as critical pathways to thrombosis, and other mechanisms occurring in the microvasculature were described such as endothelial activation, cytokine storm, and formation of neutrophil extracellular traps (NETs). However, a role of platelets in severe COVID-19 has not been examined. Platelets are small non-nucleated cells most known as the central mediators of hemostasis. However, upon activation, platelets release a variety of immunomodulatory cytokines and chemokines involved in regulating immune response. Because platelets are involved in both immunity and coagulation, they play a central role in immunothrombosis, a physiological process wherein immune cells induce microthrombogenesis both to prevent spread of pathogens and facilitate their clearance. Moreover, platelets can directly interact with viral receptors including those related to SARS-CoV-2. Platelet dysfunction includes both thrombocytopenia and platelet hyperactivation. It should be noted that persistent thrombocytopenia is usually correlated with mortality being associated with thrombosis of the cerebral sinuses, splanchnic system, autoimmune reactions, as well as with administered heparin and vaccines. Therefore, here we review a role of platelets in the pathogenesis of COVID-19.

Keywords: platelets, COVID-19, SARS-CoV-2, immunothrombosis, thrombocytopenia

For citation: Gashimova N.R., Bitsadze V.O., Pankratyeva L.L., Khizroeva J.Kh., Slukhanchuk E.V., Grigoreva K.N., Tsibizova V.I., Gris J.-C., Elalamy I., Ay C., Blinov D.V., Serov V.N., Makatsariya A.D. Dysregulated platelet function in COVID-19 patients. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(6):692–705. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.372>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Тромбоциты представляют собой небольшие безъядерные плоские бесцветные клетки, образующиеся из мегакариоцитов, и традиционно известны своей ролью в предотвращении кровотечений и минимизации сосудистых повреждений.
- ▶ Тромбоциты способны высвобождать множество воспалительных и биологически активных молекул, хранящихся в их гранулах.

Что нового дает статья?

- ▶ В данном литературном обзоре обобщены и систематизированы данные о влиянии SARS-CoV-2 непосредственно на функцию тромбоцитов.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Дальнейшее изучение тромбоцитов при COVID-19 дает толчок к новому пониманию патогенеза заболевания и тем самым к разработке эффективных терапевтических подходов.
- ▶ Мониторинг количества тромбоцитов, а также маркеров их активации может быть перспективной тактикой для оценки тяжести течения и исходов при коронавирусной инфекции.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Platelets are small, non-nucleated, flat, colorless cells originating from megakaryocytes traditionally known to prevent bleeding and minimize vascular injury.
- ▶ Platelets are able to release a variety of inflammatory and biologically active molecules stored inside granules.

What are the new findings?

- ▶ Current literature review summarizes and systematizes data regarding SARS-CoV-2 directly impacting on platelet function.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Further study of platelets in COVID-19 provides an impetus to a new understanding of the disease pathogenesis, thereby contributing to development of effective therapeutic approaches.
- ▶ Monitoring platelet count as well as markers of platelet activation may be a promising tactic for assessing severity of course and outcomes in COVID-19.

Введение / Introduction

COVID-19 – потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 и приводящая к острой лёгочной недостаточности, повреждению эндотелия, иммунотромбозу, нарушению баланса между коагуляцией и воспалением и к активации тромбоцитов [1]. Часто у пациентов с COVID-19 обнаруживаются тромбозы глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболия легочных артерий (ТЭЛА) [2, 3]. У пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии частота венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО) составляет 36–46 % по разным источникам [4, 5]. Подобно венозному тромбозу, у 1–5 % пациентов с COVID-19 встречаются артериальные тромбозы (ишемический инсульт, острый коронарный синдром, ишемия конечностей и брыжейки) [6]. Как правило, тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2 наблюдается при сильной воспалительной реакции из-за высвобождения и инфильтрации нейтрофилов в различных органах с образованием внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), активацией тромбоцитов и цитокиновым штормом [7].

Тромбоциты представляют собой небольшие безъядерные плоские бесцветные клетки, образующиеся из мегакариоцитов, и традиционно известны своей ролью в предотвращении кровотечений и минимизации сосудистых повреждений [8]. Однако на сегодняшний день известна негемостатическая роль тромбоцитов как активных участников воспалительных и иммунных реакций на микробные организмы при инфекционных заболеваниях. Это связано с их способностью высвобождать множество воспалитель-

ных и биологически активных молекул, хранящихся в их гранулах [9]. Эти медиаторы способны привлекать и модулировать активность циркулирующих лейкоцитов, что важно для организации локализованных иммунных реакций на патогенные микроорганизмы [10]. Кроме того, тромбоциты обладают прямыми эффекторными функциями и способны взаимодействовать с вирусными рецепторами [11]. Действительно, было доказано, что мегакариоциты и тромбоциты экспрессируют несколько иммуно-ассоциированных молекул и рецепторов, включая Fc-рецепторы [12], рецепторы комплемента [13], рецепторы хемокинов [14] и множество толл-подобных рецепторов (англ. toll-like receptors, TLR) [15].

Иммунные функции тромбоцитов в ответ на вирусные инфекции стали ключевыми участниками защиты хозяина, которые при дисрегуляции могут способствовать заболеванию [16]. Гиперактивация тромбоцитов была признана отличительной чертой многих вирусных инфекций, включая лихорадку денге [17], вирусы иммунодефицита человека [18] и гриппа [19], в том числе вирус SARS-CoV-2 [20]. Характерной особенностью SARS-CoV-2 в отличие от других вирусных инфекций является коагулопатия с аномальными изменениями в системе гемостаза. Склонность вируса поддерживать тромботические события может быть связана с его способностью изменять физиологию эндотелия, иммунных клеток и тромбоцитов.

Вирус SARS-CoV-2 может индуцировать как местную, так и системную активацию тромбоцитов, включая высвобождение воспалительных цитокинов, которые играют роль как в распространении COVID-19, так и в генерации цитокинового шторма.

COVID-19 и тромбоцитопения / COVID-19 and thrombocytopenia

Многие вирусные и бактериальные инфекции, как правило, ассоциируются с тромбоцитопенией [21]. Независимые исследования со всего мира привели многочисленные сообщения о том, что COVID-19 также следует этой тенденции. Умеренная тромбоцитопения является общей чертой инфекции SARS-CoV-2, в то время как значительно сниженное количество тромбоцитов встречается редко и, вероятно, представляет собой развивающуюся коагулопатию [22]. Тромбоцитопения при COVID-19 является показателем плохого прогноза, особенно когда количество тромбоцитов уменьшается в первые 7 дней после госпитализации, что говорит о том, что тромбоцитопения является независимым фактором риска, связанным со смертностью при COVID-19.

Существуют различные механизмы, лежащие в основе тромбоцитопении, ассоциированной с COVID-19 (рис. 1).

Считается, что SARS-CoV-2 напрямую заражает костный мозг через определенные рецепторы и ин-

гибирует кроветворение, снижая образование первичных тромбоцитов, что приводит к тромбоцитопении [24]. Сходство нуклеотидов между SARS-CoV-2 и тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS-CoV) составляет 82 %, а поскольку SARS-CoV и коронавирус человека 229E (HCoV-229E) проявляют эквивалентные антигенные свойства, многие авторы предполагают, что антигены SARS-CoV-2 и HCoV-229E родственны. HCoV-229E достигает клеток костного мозга и тромбоцитов через рецептор аланинаминопептидазы (аминопептидаза-N; CD13) [25, 26]. CD13 – мембранный белок, относящийся к классу металлопротеаз, является маркером гранулоцитов и моноцитов, обнаруживаемый в эпителиальных клетках дыхательных путей, гладкомышечных клетках, фибробластах, почках и эпителиальных клетках тонкой кишки, лимфоцитах и тромбоцитах [27]. Таким образом, полагаясь на данный механизм, можно предположить, что SARS-CoV-2 вызывает тромбоцитопению также, как SARS-CoV и HCoV-229E [24].

J. Rora с коллегами исследовали экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (англ. angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), с которым

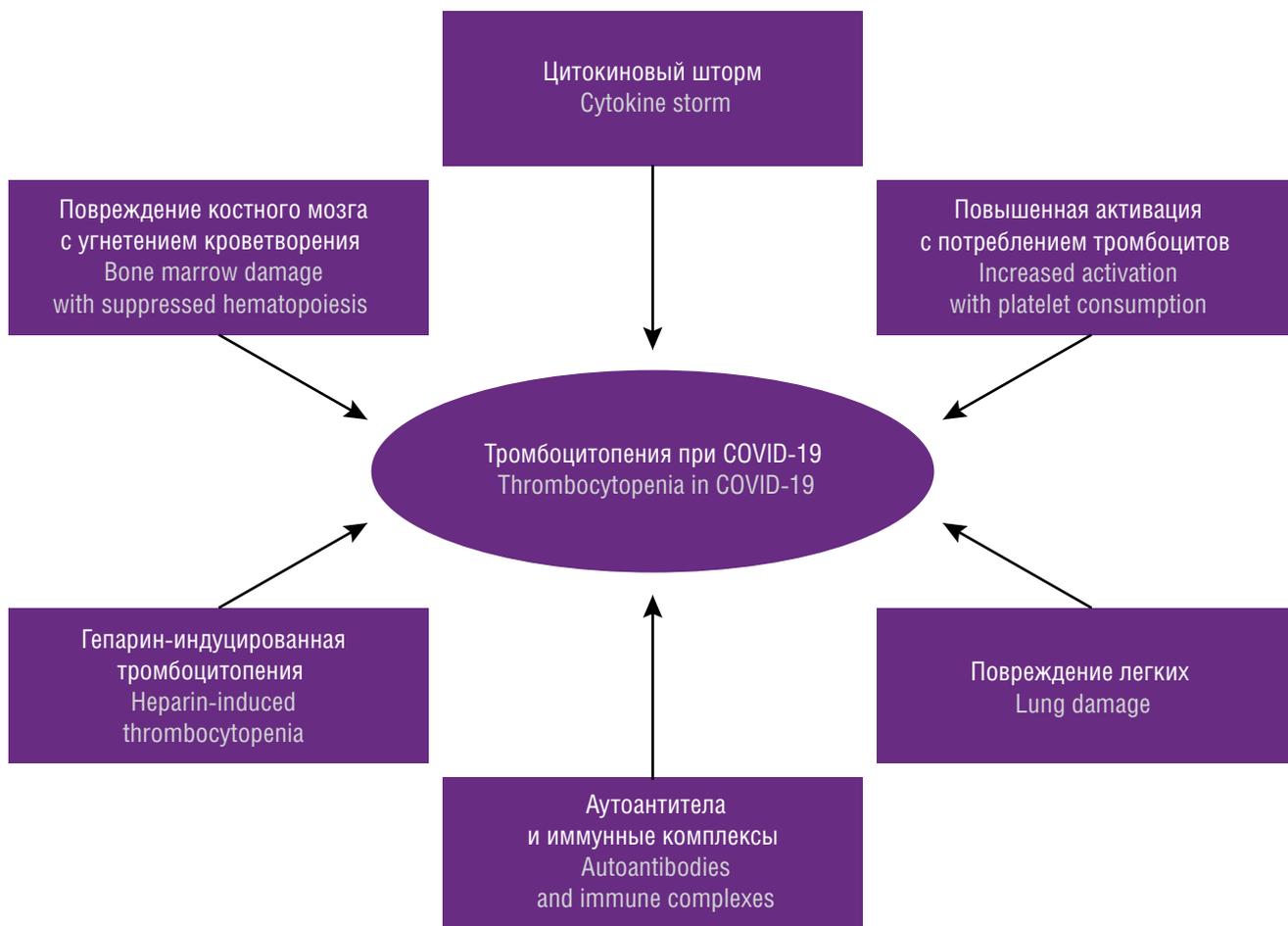


Рисунок 1. Возможные механизмы, приводящие к тромбоцитопении [адаптировано из 23].

Figure 1. Potential mechanisms leading to thrombocytopenia [adapted from 23].

связывается спайковый белок SARS-CoV-2, в гемопоэтических стволовых клетках (англ. hematopoietic stem cells, HSCs), полученных из пуповинной крови, и показали, что ACE2 экспрессируется в 65 % HSCs [28]. Таким образом, возможно, что SARS-CoV-2 может непосредственно поражать HSCs, снижая первичную продукцию тромбоцитов.

Другим механизмом снижения продукции тромбоцитов является вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, sHLH), также известный как синдром массивной активации макрофагов (англ. macrophage activation syndrome, MAS) [29]. MAS вызывается чрезмерным расширением и активацией мононуклеарных макрофагов, что приводит к выработке большого количества воспалительных цитокинов и потреблению значительного количества клеток крови. При SARS-CoV-2 Т-лимфоциты сверхактивируются и продуцируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) и интерлейкин-6 (англ. interleukin-6, IL-6) [30, 31]. GM-CSF стимулирует CD14+CD16+, воспалительные мононуклеарные макрофаги для выработки большого количества IL-6 и других факторов воспаления, что приводит к цитокиновому шторму и иммунологическому повреждению легких и полиорганной недостаточности. Цитокиновый шторм ведет к разрушению гемопоэтических клеток-предшественников в костном мозге со снижением первичной выработки тромбоцитов, что приводит к тромбоцитопении в периферической крови [32, 33].

Еще одним важным механизмом уменьшения числа циркулирующих тромбоцитов является их повышенное потребление. Как уже известно, легкие пациентов с коронавирусной инфекцией характеризуются диффузным повреждением альвеол, застойными явлениями, задержкой жидкости, фиброзом и расширением гиалиновой мембраны [34]. Повреждение легочной ткани и микрососудистого эндотелия может приводить к активации тромбоцитов, агрегации, образованию микрососудистых тромбов и секвестрации тромбоцитов легкими [33].

Существуют также альтернативные механизмы, которые включают антитромбоцитарные аутоантитела и иммунные комплексы, приводящие к тромбоцитопении. Иммунные комплексы часто состоят из иммуноглобулинов (англ. immunoglobulin, Ig) типа IgG или IgM, но также могут быть IgA. Антитела и иммунные комплексы, осажденные на поверхности тромбоцитов, распознаются ретикулоэндотелиальными клетками и разрушаются как ткани-мишени, что приводит к разрушению тромбоцитов [35, 36]. Кроме того, более трети иммуногенных белков при SARS-CoV-2 содержат гомологичные белки, являющиеся частью иммунной адаптивной системы человека. В этих случаях развитие иммунной тромбоцитопении связано

с презентацией антигена главного комплекса гистосовместимости (англ. major histocompatibility complex, MHC) класса I и II, а также сигнализацией программированной гибели клеток-1 PCD1 (англ. programmed cell death-1; CD279) из-за аномального иммунного ответа на гомологичные белки [37, 38].

Тромбоциты содержат только один рецептор FcγR1a (CD32) на своей поверхности и, таким образом, способны связывать IgG-специфические иммунные комплексы [39]. Наиболее характерным расстройством в этом случае является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) [40]. ГИТ – протромботическое осложнение, которое возникает после лечения гепарином. Согласно клиническим рекомендациям, анти-тромботическая терапия пациентов с COVID-19 включает использование гепарина. Такая неблагоприятная лекарственная реакция вызывается IgG-специфическими антителами, нацеленными на тромбоцитарный фактор 4 (англ. platelet factor 4, PF4) с образованием иммунных комплексов и активацией тромбоцитов через рецептор CD32 [41]. Иммунные комплексы также участвуют в активации моноцитов и клеток эндотелия, что приводит к экспрессии тканевого фактора (англ. tissue factor, TF), активации внешнего пути свертывания и продукции воспалительных цитокинов [42]. Активация тромбоцитов и повреждение эндотелиальных клеток увеличивают синтез тромбина, что и приводит к возникновению клинической картины. Появление в плазме IgG происходит в среднем на 4–10-е сутки, что совпадает с началом клинических проявлений, таких как ТГВ нижних конечностей, ТЭЛА, тромбоз церебрального синуса, а также артериальные тромбозы с нарушением мозгового кровообращения и инфарктом миокарда [43]. Риск ГИТ в 10 раз ниже при использовании низкомолекулярного гепарина (НМГ) по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ); таким образом, для тромбопрофилактики при COVID-19 предпочтительнее НМГ [44].

Было бы упущением не затронуть вакцин-индуцированную тромботическую тромбоцитопению (англ. vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT) в контексте активации тромбоцитов и COVID-19. VITT – это расстройство, связанное с вакцинацией аденовирусными векторными вакцинами ChAd-Ox1 (AstraZeneca) и Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson). VITT была впервые описана у 11 пациентов, у которых появились тромбозы необычной локализации (в церебральных синусах и абдоминальных венах) и тромбоцитопения [45]. VITT, как и ГИТ, является анти-PF4-опосредованным антителами расстройством, которое вызывает активацию тромбоцитов и тромбоз.

Таким образом, тромбоцитопения при COVID-19 является показателем плохого прогноза, особенно когда количество тромбоцитов уменьшается в первые 7 дней после госпитализации, что говорит о том, что тромбоцитопения является независимым

фактором риска, связанным со смертностью при COVID-19 (рис. 2).

Гиперактивация тромбоцитов при SARS-CoV-2 / Platelet hyperactivation in SARS-CoV-2 infection

Активация тромбоцитов при COVID-19 происходит с помощью различных механизмов, которые включают специфичный для SARS-CoV-2 механизм и фактор, опосредованный воспалением [46]. В первом случае SARS-CoV-2 поражает клетки путем связывания спайкового белка с ACE2, который экспрессирует на альвеолярных эпителиальных клетках, энтероцитах, моноцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках сосудов [47]. Связывание эндотелиальных клеток со

спайковым белком вируса приводит к снижению экспрессии ACE2, а далее к снижению преобразования ангиотензина II в ангиотензин 1-7. Повышение уровня ангиотензина II стимулирует сужение сосудов, а снижение уровня ангиотензина 1-7 усиливает провоспалительную реакцию и риск тромбообразования за счет сужения сосудов и адгезии лейкоцитов к тромбоцитам [48]. Более того, имеются данные о прямом вирусном заражении тромбоцитов и мегакариоцитов. Вирус SARS-CoV-2 может быть обнаружен в тромбоцитах [49], и по крайней мере одно исследование показывает, что тромбоциты не только экспрессируют ACE2 и мембраносвязанную сериновую протеазу (англ. transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2), но и что спайковый белок SARS-CoV-2 напрямую связывает ACE2 и усиливают активацию тромбоцитов

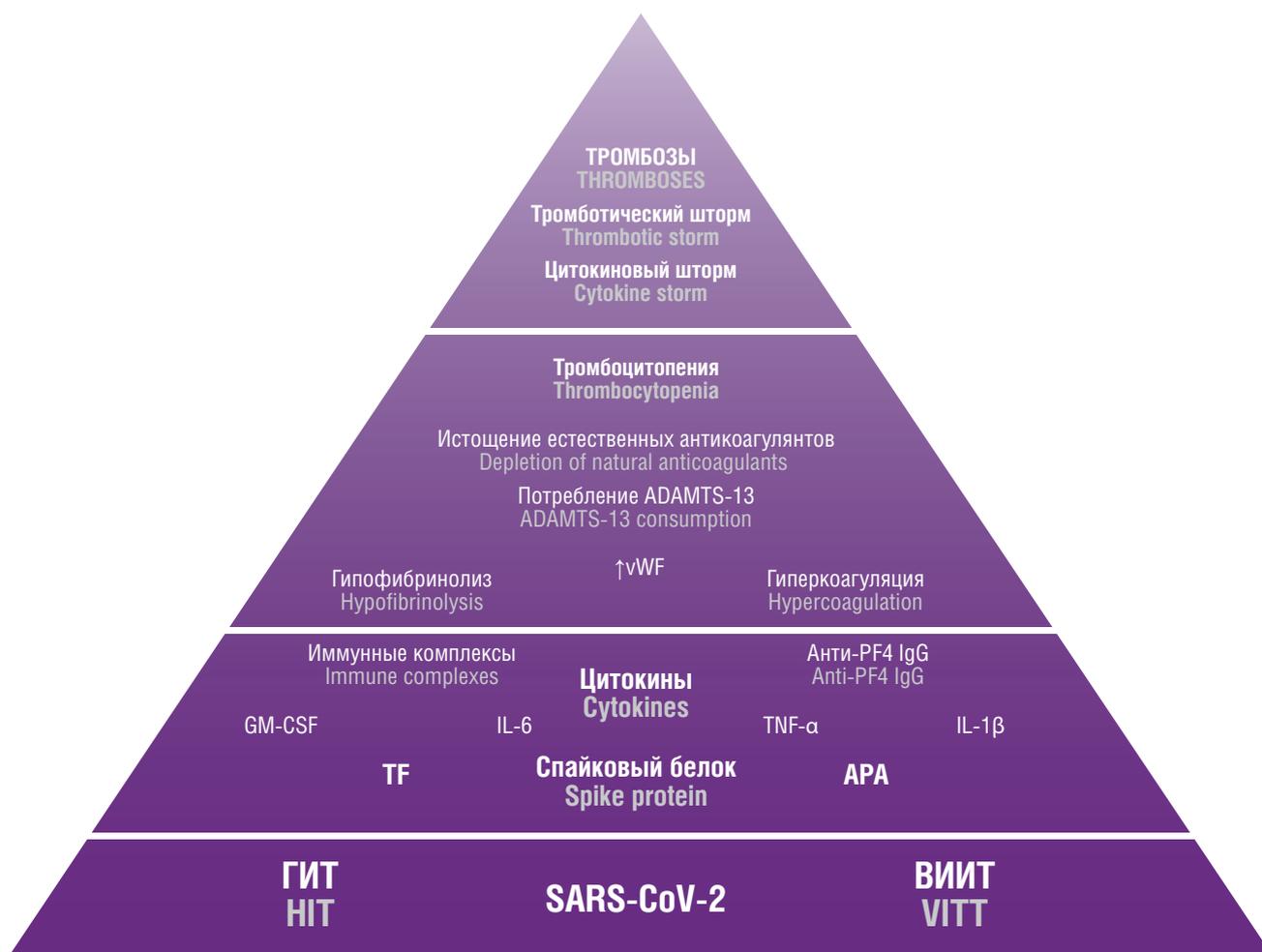


Рисунок 2. Модель «Айсберг тромбоцитопении» [рисунок авторов].

Примечание: ADAMTS-13 – дисинтегрин-подобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина 1; vWF – фактор фон Виллебранда; PF4 – тромбоцитарный фактор 4; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IL-6 – интерлейкин 6; IL-1β – интерлейкин 1β; TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа; TF – тканевой фактор; APA – антифосфолипидные антитела; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; ВИИТ – вакцин-индуцированная тромботическая тромбоцитопения.

Figure 2. A "Thrombocytopenia Iceberg" model [drawn by authors].

Note: ADAMTS-13 – a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif; vWF – von Willebrand factor; PF4 – platelet factor 4; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL-6 – interleukin 6; IL-1β – interleukin 1β; TNF-α – tumor necrosis factor-alpha; TF – tissue factor; APA – antiphospholipid antibodies; HIT – heparin-induced thrombocytopenia; VITT – vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia.

in vitro [47]. Другие предположительные механизмы захвата SARS-CoV-2 тромбоцитами могут включать эндоцитоз с помощью TLRs, лектиноподобного рецептора-2 C-типа (англ. C-type lectin-like receptor-2, CLEC-2) или эмпериполеза мегакариоцитов [50, 51].

Стимулом для активации тромбоцитов при COVID-19 также может быть рост клеток-супрессоров полиморфноядерного миелоидного происхождения [52], поскольку было обнаружено, что эти клетки сверхэкспрессируют медиаторы L-аргинаина, аргиназы-1 и синтазы оксида азота (англ. NO-synthase, NOS) [53].

Другим немаловажным фактором активации тромбоцитов является продолжающееся воспаление, которое может приводить к формированию гипервоспалительного ответа. Как правило, первыми в очаг воспаления выходят нейтрофилы, они обнаруживаются в воспаленной ткани уже через 6–24 ч. Как известно, нейтрофилы являются наиболее распространенными циркулирующими лейкоцитами (40–70 % белых кровяных телец) и представляют собой первую и самую мощную клеточную линию защиты хозяина, поскольку они способны убить большинство патогенов в течение нескольких часов. Нейтрофилы представляют собой подвижные клетки, которые проникают в ткани, недоступные другим лейкоцитам [54]. Нейтрофильные механизмы уничтожения микробных патогенов включают фагоцитоз, дегрануляцию и образование активных видов кислорода и азота, а также высвобождение NETs, которые представляют собой сеть внеклеточных волокон, в основном состоящих из ДНК нейтрофилов, для уничтожения патогенных микроорганизмов [55]. Способность нейтрофилов контролируемым образом вытеснять свою ДНК во внеклеточную среду в процессе активации (нетоза), чтобы ловить и уничтожать патогенные микроорганизмы, является уникальным инструментом врожденного иммунного ответа [56]. Основной путь передачи сигнала, инициирующий нетоз, включает мобилизацию кальция, генерацию активных форм кислорода НАДФН-оксидазой (англ. NADPH-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase), перенос из цитоплазмы в ядро нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы (англ. myeloperoxidase, MPO), пептидил-аргинин деиминазы 4 (англ. peptidyl arginine deiminase 4, PAD4) и цитруллинирование гистонов [57].

Эксперимент на мышах показал, что гистоны и ДНК NETs активируют макрофаги и другие иммунные клетки через TLR-9 с последующей стимуляцией высвобождения фактора некроза опухоли-альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α), IL-6 и IL-1 β с индукцией циткинового шторма [58, 59]. Провоспалительные цитокины приводят к неконтролируемым взаимодействиям между NETs и макрофагами с последующим прогрессирующим воспалением [60]. Неконтролируемая активация NETs может привести к чрезмерной активации макрофагов и провоспалительных цито-

кинов, тромбоцитов [61]. Уровни NETs в плазме крови коррелируют с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 и связанными с ней воспалительными цитокинами и хемокинами [62]. Кроме активации тромбоцитов, NETs влияют на различные звенья гемостаза (рис. 3) [63]. Считается, что наличие цитокинового шторма является одним из основных факторов активации тромбоцитов с помощью воспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 β и TNF- α [64].

Гиперактивация тромбоцитов стимулирует повышенное высвобождение внеклеточных везикул α - и плотных гранул тромбоцитов в кровоток. Более того, у пациентов с COVID-19 повышается количество некоторых молекул, высвобождаемых активированными тромбоцитами, включая серотонин, растворимый P-селектин, растворимый CD40L, фактор роста тромбоцитов (англ. platelet-derived growth factor, PDGF), PF4 и фактор фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) [65]. Как известно, vWF также участвует в активации тромбоцитов [66]. Высокий уровень PF4 наблюдается как в тяжелых, так и в нетяжелых случаях COVID-19, в то время как P-селектин повышается в тяжелых случаях COVID-19, в том числе осложненных респираторным дистресс-синдромом [67].

K. Althaus с соавт. в своем исследовании показали, что инкубация сывороток и фракций IgG от пациентов с тяжелой формой COVID-19 с тромбоцитами, выделенными от здоровых доноров, привела к увеличению экспрессии фосфатидилсерина (англ. phosphatidylserine, PS) и увеличению цитозольного кальция. Это указывает на то, что антитела IgG, присутствующие у пациентов с тяжелой формой COVID-19, могут индуцировать прокоагулянтные реакции *in vivo* через рецептор Fc γ R1a, что вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов [68]. На сегодняшний день вклад прокоагулянтных тромбоцитов в риск тромбоза при COVID-19 четко не определен и, возможно, не является наиболее вредным аспектом активации тромбоцитов. Основываясь на имеющихся на сегодняшний день доказательствах, коагулопатия при COVID-19, скорее всего, является результатом тромбовоспаления, которое способствует повышению уровня P-селектина, активации интегрин α IIb β 3 и патологическим взаимодействиям между тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелиальными клетками [22]. Патологические уровни P-селектина приводят к активации лейкоцитов, индуцируют экспрессию TF и стимулируют нейтрофилы к образованию NETs, что косвенно способствует гиперкоагуляции тромбоцитов [69, 70].

Тромбоциты, выделенные у пациентов с COVID-19, гиперреактивны к традиционным агонистам, таким как АДФ, коллаген и тромбин, по сравнению с тромбоцитами здоровых пациентов, что указывает на сенсibilизацию тромбоцитов, вызванную вирусом. Состояние активации тромбоцитов является результатом интеграции как стимулирующих, так и ингибиру-



Рисунок 3. Влияние внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) на систему гемостаза [63].

Примечание: APC – активированный протеин C; t-PA – тканевой активатор плазминогена; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; ADAMTS-13 – дисинтегрин-подобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина 1.

Figure 3. Neutrophil extracellular traps (NETs) affecting hemostasis [63].

Note: APC – activated protein C; t-PA – tissue plasminogen activator; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1; ADAMTS-13 – a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif.

ющих сигнальных путей. Активация тромбоцитов при COVID-19, по-видимому, частично обусловлена увеличением таких факторов, как протеинкиназа С дельта-типа (англ. protein kinase C delta-type, PRKCD), внеклеточная сигнальная киназа и митоген-активируемая протеинкиназа p38 [71]. Другие исследователи аналогичным образом продемонстрировали повышенную активацию и агрегацию тромбоцитов в ответ на стимуляцию низкими дозами агонистов, а также усиленное высвобождение АДФ, тромбаксана А2, β -тромбоглобулина и АТФ тромбоцитами, выделенными у пациентов с COVID-19 [68]. АДФ и тромбаксан А2 действуют как местные аутокринные агонисты, которые дополнительно усиливают активацию тромбоцитов и дальнейшее высвобождение содержимого гранул [71], тем самым подпитывают состояние, при котором реактивность тромбоцитов повышается при COVID-19.

В дополнение к активации тромбоцитов стоит сказать об уникальных изменениях транскриптома, которые происходят в тромбоцитах пациентов с COVID-19. Исследование транскриптома у госпитализированных пациентов показало значительные различия в экспрессии матричной РНК (мРНК) 3325 генов по сравнению со здоровыми пациентами [72]. Другое исследование показало значительное различие в протеомике и метаболомике сыворотки крови между пациентами с тяжелой формой COVID-19 и контрольной группой, в том числе резкое снижение уровня 15 из 17 белков, участвующих в дегрануляции тромбоцитов, в частности β -тромбоглобулина и PF4 [73], что говорит о значительном изменении фенотипа тромбоцитов.

А. Kruger с соавт. в недавнем исследовании показали, что гиперактивация тромбоцитов сохраняется длительное время у пациентов с постковидным синдромом (англ. post-COVID-19 syndrome, Long COVID). Они обнаружили повышенные уровни vWF и PF4 у этих больных. Фактор фон Виллебранда может способствовать развитию коагулопатий, которые наблюдаются у пациентов с Long COVID. Также при микроскопии и протеомике была выявлена значительная гиперактивность тромбоцитов у пациентов с постковидным синдромом в отличие от здоровых, что имеет существенное значение при диагностике и терапии [74].

Связь тромбоцитов и иммунных клеток при COVID-19 / An interplay between platelets and immune cells in COVID-19

COVID-19 стимулирует не только активацию тромбоцитов, но и патологическое взаимодействие с различными иммунными клетками: моноцитами, макрофагами и нейтрофилами (рис. 4). При COVID-19 P-селектин тромбоцитов связывает лиганды нейтрофилов [75], инициируя высвобождение NETs посредством передачи сигналов через TLR4 тромбоцитов [76] и секрецию содержимого гранул тромбоцитов [62]. Вы-

тесненные нити хроматина обеспечивают агрегацию тромбоцитов и образование тромбов, а открытые гистоновые белки активируют тромбоциты через TLR4 и TLR2, что приводит к образованию тромбина [77]. Нейтрофильные сериновые протеазы разрушают ингибитор пути TF, что способствует тромбообразованию. Таким образом, взаимодействие гиперреактивных тромбоцитов и нейтрофилов приводит к иммунотромбозу и накоплению NETs [78].

Повышенное образование агрегатов тромбоцитов и моноцитов было показано у пациентов с тяжелой формой COVID-19 по сравнению с пациентами с легкой формой. При стимуляции провоспалительными цитокинами моноциты являются источником прокоагуляционного TF, который инициирует пути свертывания, опосредованные тромбином [79, 80]. В исследованиях E.D. Hottz с соавт. было продемонстрировано, что моноциты, связанные с тромбоцитами, обладали повышенной экспрессией TF по сравнению со свободными моноцитами. Более того, выделенные тромбоциты от пациентов с тяжелой формой COVID-19 вызывали экспрессию TF в моноцитах здоровых пациентов. Аггезия тромбоцитов осуществляется через P-селектин и интегрин α IIb/ β 3 и является основным сигналом для секреции широкого спектра медиаторов, включая про- и противовоспалительные цитокины и хемокины [81, 82]. Повышенная активация тромбоцитов и экспрессия TF моноцитами считаются предикторами неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 при поступлении в отделение интенсивной терапии [83].

Тромбоциты также играют роль во врожденном иммунном ответе посредством экспрессии TLRs и в адаптивном иммунном ответе путем прямого модулирования активации лимфоцитов и MHC класса I [84, 85]. Активированные тромбоциты экспрессируют функциональные молекулы MHC I, связанные с α -гранулами, которые могут представлять не только эндогенные антигены стандартным цитозольным путем, но и экзогенные антигены путем перекрестной презентации [86]. Растворимые факторы, содержащиеся в α -гранулах тромбоцитов, такие как CD40L, PF4 и трансформирующий фактор роста-бета (англ. transforming growth factor-beta, TGF- β), обладают иммуномодулирующей активностью [87]. CD40L усиливает реакции CD8+ Т-клеток, а TGF- β регулирует дифференцировку CD4+ Т-клеток, которые могут предотвращать развитие цитокинового шторма [88, 89].

Заключение / Conclusion

Осложнения, возникающие при тяжелом течении COVID-19, особенно тромботические инциденты в различных органах и системах, представляют высокий риск летального исхода. Сложность ситуации заключается в том, что клиницист встречается

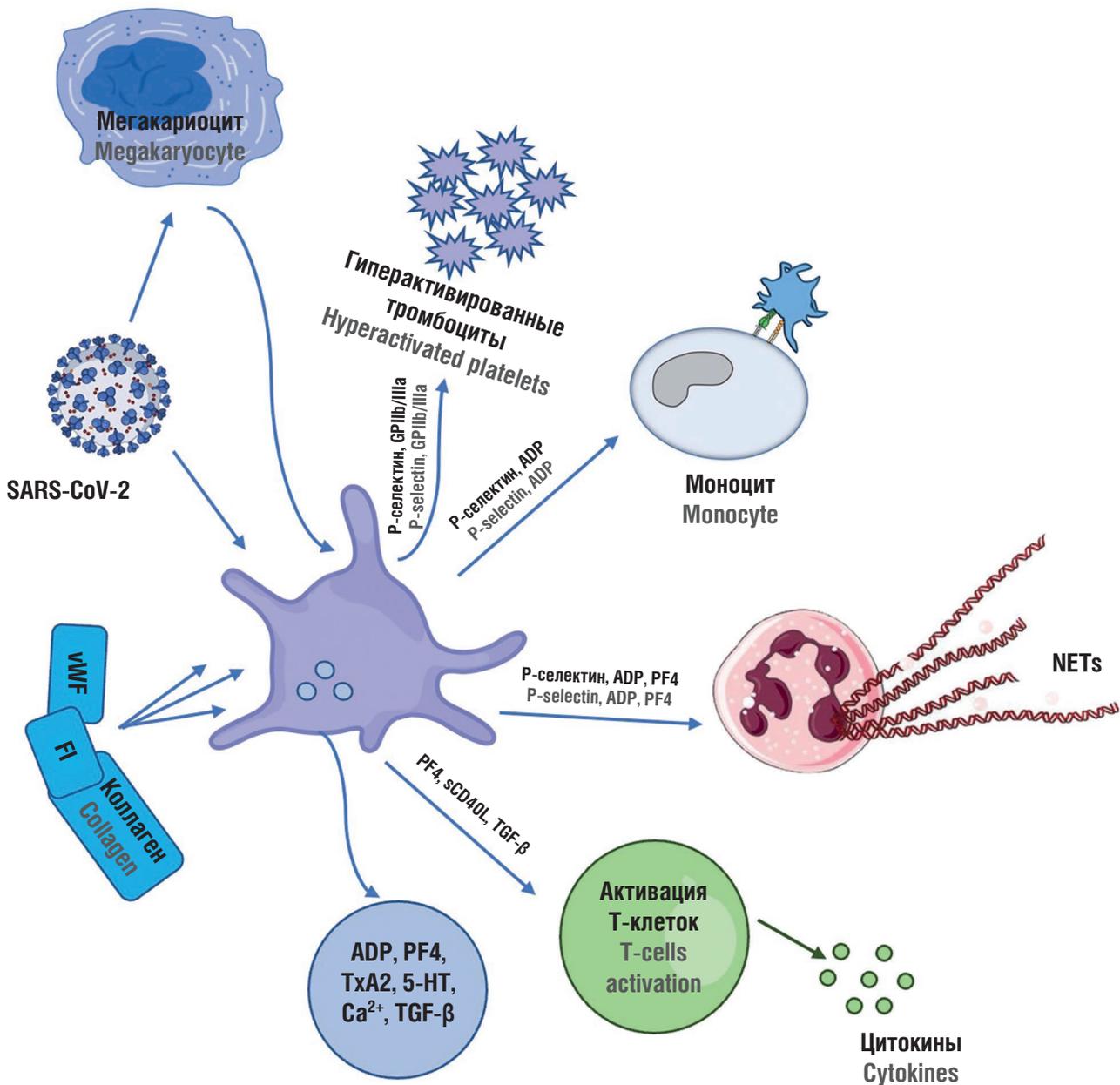


Рисунок 4. Связь тромбоцитов и иммунных клеток при COVID-19 [адаптировано из 22].

Примечание: NETs – внеклеточные ловушки нейтрофилов; ADP – аденозиндифосфат; PF4 – тромбоцитарный фактор 4; sCD40L – растворимый лиганд CD40; TGF-β – трансформирующий фактор роста-бета; TxA2 – тромбоксан A2; F1 – фибриноген; vWF – фактор фон Виллебранда; 5-HT – серотонин; GPIIb/IIIa – гликопротеин GPIIb/IIIa.

Figure 4. An interplay between platelets and immune cells in COVID-19 [adapted from 22].

Note: NETs – neutrophil extracellular traps; ADP – adenosine diphosphate; PF4 – platelet factor 4; sCD40L – soluble CD40 ligand; TGF-β – transforming growth factor-beta; TxA2 – thromboxane A2; F1 – fibrinogen; vWF – von Willebrand factor; 5-HT – serotonin; GPIIb/IIIa – glycoprotein GPIIb/IIIa.

с поздними проявлениями заболевания, а клиническая симптоматика является следствием биологических нарушений и множественных эффектов тромбо-воспаления, что требует большей диагностики и пристального внимания. Дисрегуляция тромбоцитов играет немаловажную роль при COVID-19, а спектр реакций при этом коррелирует с клиническими исходами. Тромбоцитопения связана с повышенным риском тяжелого течения COVID-19, что может служить простым биомаркером тяжести заболевания и риска смертности пациентов в отделении интенсивной тера-

пии. Дальнейшее изучение механизмов тромбоцитопении может обеспечить ценную теоретическую основу для своевременного лечения и дать более полное понимание этого заболевания. Гиперактивация тромбоцитов вносит вклад в патогенез заболевания как за счет высвобождения медиаторов воспаления, так и за счет тромбоза. Кроме того, тромбоциты могут взаимодействовать с нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами для активации иммунного ответа. Мы считаем, что все эти особенности могут играть ключевую роль в патогенезе COVID-19.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 20.09.2022. В доработанном виде: 27.11.2022.	Received: 20.09.2022. Revision received: 27.11.2022.
Принята к печати: 05.12.2022. Опубликована: 30.12.2022.	Accepted: 05.12.2022. Published: 30.12.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

1. Coronavirus Disease (COVID-2019) Weekly Epidemiological Updates and Monthly Operational Update. *World Health Organization*, 2022. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situatio>. [Accessed: 10.09.2022].
2. Cui S., Chen S., Li X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421–4. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
3. Poissy J., Goutay J., Caplan M et al.; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
4. Lopes R.D., de Barros E. Silva P.G.M., Furtado R.H.M. et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4).
5. Mansory E.M., Srigunapalan S., Lazo-Langner A. Venous thromboembolism in hospitalized critical and noncritical COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *TH Open.* 2021;5(3):e286–e294. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730967>.
6. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
7. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6): e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
8. Machlus K.R., Italiano J.E. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol.* 2013;201(6):785–96. <https://doi.org/10.1083/jcb.201304054>.
9. Ribeiro L.S., Branco L.M., Franklin B.S. Regulation of innate immune responses by platelets. *Front Immunol.* 2019;10:1320. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01320>.
10. Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H. et al; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, International IBD Genetics Consortium. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015;47(9):979–86. <https://doi.org/10.1038/ng.3359>.
11. Riaz A.H., Tasma B.E., Woodman M.E. et al. Human platelets efficiently kill IgG-opsonized *E. coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;65(1):78–83. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00945.x>.
12. Martel C., Cointe S., Maurice P. et al. Requirements for membrane attack complex formation and anaphylatoxins binding to collagen-activated platelets. *PLoS One.* 2011;6(4):e18812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018812>.
13. Clemetson K.J., Clemetson J.M., Proudfoot A.E. et al. Functional expression of CCR1, CCR3, CCR4, and CXCR4 chemokine receptors on human platelets. *Blood.* 2000;96(13):4046–54.
14. D'Atri L.P., Etulain J., Rivadeneyra L. et al. Expression and functionality of Toll-like receptor 3 in the megakaryocytic lineage. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):839–50. <https://doi.org/10.1111/jth.12842>.
15. Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol.* 2014;5:649. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00649>.
16. Ojha A., Nandi D., Batra H. et al. Platelet activation determines the severity of thrombocytopenia in dengue infection. *Sci Rep.* 2017;7:41697. <https://doi.org/10.1038/srep41697>.
17. Baker J.V. Chronic HIV disease and activation of the coagulation system. *Thromb Res.* 2013;132(5):495–99. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.016>.
18. Jansen A.J.G., Spaan T., Low H.Z. et al. Influenza-induced thrombocytopenia is dependent on the subtype and sialoglycan receptor and increases with virus pathogenicity. *Blood Adv.* 2020;4(13):2967–78. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001640>.
19. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
20. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319–29. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>.
21. Page M.J., Pretorius E. A champion of host defense: a generic large-scale cause for platelet dysfunction and depletion in infection. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(3):302–19. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708827>.
22. Mellema R.A., Crandel J., Petrey A.C. Platelet dysregulation in the pathobiology of COVID. *Hamostaseologie.* 2022;42(4):221–8. <https://doi.org/10.1055/a-1646-3392>.
23. Zhang Y., Zeng X., Jiao Y. et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2021;193:110–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.008>.
24. Bobirca A., Bobirca F., Ancu I. et al. COVID-19 – a trigger factor for severe immune-mediated thrombocytopenia in active rheumatoid arthritis. *Life (Basel).* 2022;12(1):77. <https://doi.org/10.3390/life12010077>.
25. Xia S., Xu W., Wang Q. et al. Peptide-based membrane fusion inhibitors targeting HCoV-229E spike protein HR1 and HR2 domains. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):487. <https://doi.org/10.3390/ijms19020487>.
26. Aldridge R.W., Lewer D., Beale S. et al.; Flu Watch Group. Seasonality and immunity to laboratory-confirmed seasonal coronaviruses (HCoV-NL63, HCoV-OC43, and HCoV-229E): results from the Flu Watch cohort study. *Wellcome Open Res.* 2020;5:52. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15812.2>.
27. Wickström M., Larsson R., Nygren P., Gullbo J. Aminopeptidase N (CD13) as a target for cancer chemotherapy. *Cancer Sci.* 2011;102(3):501–8. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01826.x>.
28. Ropa J., Cooper S., Capitano M. et al. Human hematopoietic stem, progenitor, and immune cells respond ex vivo to SARS-CoV-2 spike protein. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(1):253–65. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10056-z>.
29. Schnaubelt S., Tihanyi D., Strassl R. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in COVID-19. Case reports of a stepwise approach. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(12):e25170. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025170>.
30. Dimopoulos G., de Mast Q., Markou N. et al. Favorable anakinra responses in severe Covid-19 patients with secondary hemophagocytic

73. Shen B., Yi X., Sun Y. et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera. *Cell*. 2020;182(1):59–72.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>.
74. Kruger A., Vlok M., Turner S. et al. Proteomics of fibrin amyloid microclots in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) shows many entrapped pro-inflammatory molecules that may also contribute to a failed fibrinolytic system. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):190. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01623-4>.
75. Maxwell A.J., Ding J., You Y. et al. Identification of key signaling pathways induced by SARS-CoV2 that underlie thrombosis and vascular injury in COVID-19 patients. *J Leukoc Biol*. 2020;109(1):35–47. <https://doi.org/10.1002/JLB.4COVR0920-552RR>.
76. Alvarez A., Rios-Navarro C., Blanch-Ruiz M.A. et al. Abacavir induces platelet-endothelium interactions by interfering with purinergic signalling: a step from inflammation to thrombosis. *Antiviral Res*. 2017;141:179–85. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.001>.
77. Semeraro F., Ammollo C.T., Morrissey J.H. et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood*. 2011;118(7):1952–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-343061>.
78. Middleton E.A., He X.Y., Denorme F. et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169–79. <https://doi.org/10.1182/blood.202007008>.
79. Van der Poll T., van de Veerdonk F.L., Scicluna B.P., Netea M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(7):407–20. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.36>.
80. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A. et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020;130(11):6151–7. <https://doi.org/10.1172/JCI141374>.
81. Hottz E.D., Martins-Gonçalves R. et al. Platelet-monocyte interaction amplifies thromboinflammation through tissue factor signaling in COVID-19. *Blood Adv*. 2022;6(17):5085–99. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006680>.
82. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L. 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. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007252>.
83. Li T., Yang Y., Li Y. et al. Platelets mediate inflammatory monocyte activation by SARS-CoV-2 spike protein. *J Clin Invest*. 2022;132(4):e150101. <https://doi.org/10.1172/JCI150101>.
84. Portier I., Campbell R.A. Role of platelets in detection and regulation of infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):70–8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314645>.
85. Rolla R., Puricelli C., Bertoni A. et al. Platelets: "multiple choice" effectors in the immune response and their implication in COVID-19 thromboinflammatory process. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(5):895–906. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13516>.
86. Olsson A.K., Cedervall J. The pro-inflammatory role of platelets in cancer. *Platelets*. 2018;29(6):569–73. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1453059>.
87. Semple J.W., Italiano J.E., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(4):264–74. <https://doi.org/10.1038/nri2956>.
88. Gockel L.M., Nekipelov K., Ferro V. et al. Tumour cell-activated platelets modulate the immunological activity of CD4+, CD8+, and NK cells, which is efficiently antagonized by heparin. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71:2523–33. <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03186-5>.
89. Flego D., Cesaroni S., Romiti G.F. et al; Vax-SPEED-IT Study Group. Platelet and immune signature associated with a rapid response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost*. 2022;20(4):961–74. <https://doi.org/10.1111/jth.15648>.

Сведения об авторах:

Гашимова Нилуфар Рамиль кызы – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: nelya.94@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4477>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Панкратьева Людмила Леонидовна – д.м.н., руководитель научно-клинического центра ФБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; врач-неонатолог, врач-гематолог, доцент, профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>. Scopus Author ID: 7006391091. Author ID: 697284.

Хизроева Джамил Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Григорьева Кристина Николаевна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., врач акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, врач отделения функциональной ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; профессор гематологии, зав. лабораторией гематологии факультета биологических и фармацевтических наук Университета Монпелье и Университетской больницы Нима, Франция; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Элалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Ай Джихан – д.м.н., профессор, клиническое подразделение гематологии и гемостазиологии, медицинское отделение I, Венский университет, Вена, Австрия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-9717>. Scopus Author ID: 55356863800.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; доцент кафедры спортивной, физической и реабилитационной медицины АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Серов Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; президент Российского общества акушеров-гинекологов. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Nilufar R. Gashimova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: nelya.94@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4477>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Liudmila L. Pankratyeva – MD, Dr Sci Med, Head of the Clinical Research Center, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia; Neonatologist, Hematologist, Associate Professor, Professor, Department of Pediatrics and Health Organization, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>. Scopus Author ID: 7006391091. Author ID: 697284.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Kristina N. Grigoreva – MD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Valentina I. Tsibizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor of Haematology, Head of the Laboratory of Haematology, Faculty of Biological and Pharmaceutical Sciences, Montpellier University and University Hospital of Nîmes, France; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Cihan Ay – MD, PhD, Professor, Department of Medicine I, Clinical Division of Haematology and Haemostaseology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-9717>. Scopus Author ID: 55356863800.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Assistant, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Vladimir N. Serov – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia; President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.