

УДК 612.112.9

DOI:10.14427/jipai.2023.4.34

Динамика тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов у пациентов с коронавирусной инфекцией в зависимости от дня и степени тяжести заболевания

Т.О. Бурдиенко, Н.Н. Цыбиков, К.Г. Шаповалов, П.П. Терешков, Е.В. Фефелова

Читинская государственная медицинская академия, Чита

Dynamics of platelet-leukocyte aggregates in patients with coronavirus infection, depending on the duration and severity of the disease

T.O. Burdienko, N.N. Tsybikov, K.G. Shapovalov, P.P. Tereshkov, E.V. Fefelova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Аннотация

Целью нашей работы явилось проследить динамику подвидов лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов у пациентов с коронавирусной болезнью в зависимости от дня и степени тяжести заболевания. В исследование были включены 83 пациента с установленным диагнозом «Коронавирусная инфекция», проходивших лечение на базе многопрофильного госпиталя с июня по август 2020 года, и 20 здоровых добровольцев. У всех пациентов был идентифицирован Уханьский штамм COVID-19. Группы исследуемых были разделены по дням заболевания и степени тяжести. Проводился анализ общего числа и фенотипа лейкоцитов, количества лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500. В первую неделю заболевания COVID-инфекцией увеличивалось количество нейтрофильно-тромбоцитарных коагрегатов. Возрастание степени тяжести до среднетяжелых значений сопровождается сокращением числа эозинофилов и лимфоцитов и их кооперации с тромбоцитами на фоне активной кооперации нейтрофилов и моноцитов с кровяными пластинками.

Ключевые слова

COVID-19, лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты.

Summary

The aim of our work was to trace the dynamics of the subspecies of leukocyte-platelet aggregates in patients with coronavirus disease, depending on the duration and severity of the disease. The study included 83 patients diagnosed with Coronavirus infection and treated at a hospital from June to August 2020 as well as 20 healthy volunteers. The Wuhan COVID-19 strain was identified in all patients. The groups studied were divided according to the duration of the disease and its severity. Analysis of the total number and phenotype of leukocytes, the number of leukocyte-platelet aggregates was performed with the Cytomics FC500 flow cytometer. Over the first week of COVID infection, the number of neutrophil-platelet coagulants increased. An increase in disease severity to moderate values is characterized by a decrease in the number of eosinophils and lymphocytes, and their cooperation with platelets accompanied with active cooperation of neutrophils and monocytes with blood plates.

Keywords

COVID-19, leukocyte-platelet aggregates.

Введение

Первой линией защиты от инфекционных патогенов являются клетки иммунной системы – лейкоциты. В ответ на вирусную атаку включаются и тромбоциты, которые, помимо их специальной роли в гемостазе и атеротромбозе, активно модулируют врожденные и адаптивные защитные реакции, играя решающую роль в иммунном надзоре, воспалении и защите хозяина

во время инфекции [1]. Важной предпосылкой опосредованных кровяными пластинками изменений иммунных функций является их прямое взаимодействие с различными типами белых кровяных телец.

Учитывая тот или иной патологический процесс, тромбоциты могут усиливать или уменьшать продукцию цитокинов лейкоцитами, что позволяет организму сбалансировать реакцию

воспаления [2]. Белые кровяные клетки в свою очередь также модулируют функцию кровяных пластинок [3].

Первым этапом взаимосвязи лейкоцитов и тромбоцитов является соединение Р-селектина (CD62P) (экспрессируемого только при активации) на поверхности плазматической мембраны кровяных пластинок, с лигандом PSGL-1 (CD162), который постоянно находится на поверхности лейкоцитов [4]. Эта центральная связь укрепляется и стабилизируется путём связывания гликопротеина тромбоцитов Iba (GP1ba, CD42b) с молекулой MAC-1 (CD11b/CD18) на клеточной мембране белых кровяных телец [5]. Параллельно коммуницируются CD40 на поверхности лейкоцитов с соответствующим лигандом CD40L (CD154) [6].

Повышение количества тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (PLA) в кровотоке и/или локально в месте воспаления представляет собой маркер многих тромбовоспалительных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, острые повреждения лёгких, почечные и церебральные воспаления [7].

У пациентов с COVID-19 сообщалось о циркулирующих тромбоцитарно-нейтрофильных, тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-лимфоцитарных агрегатах [8]. Общей чертой этих агрегатов являлось то, что у пациентов с тяжёлым заболеванием оба типа клеток (лейкоциты и тромбоциты) находились в гиперактивированном состоянии [9].

Лёгочные и внелёгочные микрососудистые тромбы, которые содержали коагрегаты тромбоцитов и нейтрофилов, были представлены в качестве основного механизма полиорганных нарушений при аутопсии умерших от COVID-19 [10,11]. Повышенное образование агрегатов тромбоцитов и моноцитов наблюдалось у пациентов с тяжёлой формой COVID-19, но не у пациентов с лёгким или бессимптомным течением COVID-19 [12].

Цель. Определить динамику подвидов лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов у пациентов с коронавирусной болезнью в зависимости от дня и степени тяжести заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 83 пациента с установленным диагнозом «Коронавирусная инфекция», проходивших лечение на базе многопрофильного госпиталя с июня по август 2020 года, развёрнутого на базе ГУЗ «Городской Клинической больницы города Читы», и 20 здоровых добро-

вольцев. У всех исследуемых заболевших был идентифицирован Уханьский штамм COVID-19. Преморбидным фоном чаще всего наблюдалось наличие распространённого атеросклероза и метаболических расстройств. ХОБЛ, онкология и аутоиммунная патология встречались в единичных случаях. Критериями исключения явилось: наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, обострения сердечно-сосудистых заболеваний, терминальной стадии онкопатологии и декомпенсированной почечной и печёночной недостаточности.

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» 20 января 2022 года, протокол №119.

Группы пациентов были разделены по дням заболевания. Первая группа – с 1-го по 7-ый день заболевания. Вторая группа – с 8-го по 15-й день. Третья группа – больше 16 дня. Кроме того, больные разделены по степени тяжести заболевания с учётом клинических рекомендаций [13]. Первая группа пациентов – клинически бессимптомное течение или признаки назофарингита. Вторая группа пациентов – пневмония средней степени тяжести. Третья группа пациентов – пневмония тяжёлой степени. В контрольную группу вошли здоровые лица, проходившие обследование до начала пандемии, вызванной SARS-CoV-2.

Проводился анализ общего числа и фенотипа лейкоцитов, количества лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США). Математическую обработку цитометрических данных проводили при помощи программ CXF v. 2.2 и Kaluza™ v.1.2 (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал-Уоллисса. Результаты представлены как медиана (Me) и процентиля (25; 75). Достоверность различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера. Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

Результаты

При анализе полученных данных выяснилось, что общее количество лейкоцитов и тромбоцитов не зависело от дня заболевания и находилось в границах референсных значений, однако было ниже, чем у здоровых пациентов: в первой группе – на 45% (p<0,001), во второй – на 47% (p<0,001).

Лимфоцитопения регистрировалась у всех обследованных с вирусной инфекцией. Самые низкие показатели зафиксированы с 1 по 7 день заболевания ($p < 0,001$). Параллельно с лимфоцитопенией в первой группе выявлена эозинопения ($p = 0,007$) (табл. 1).

Общее число лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов не имело достоверных различий в зависимости от дня заболевания. При этом у больных отмечался рост количества нейтрофильно-тромбоцитарных коагрегатов по сравнению с группой контроля в 3,1 раз до 15 дня заболевания ($p = 0,001$). Начиная с 16 дня патологического процесса, отмечалась лишь тенденция к увеличению нейтрофильно-тромбоцитарных коагрегатов. Параллельно в сравнении со здоровыми добровольцами определялось снижение числа эозинофильно-тромбоцитарных агрегатов – на 76% ($p = 0,001$) в первую неделю и на 56% после 7 дня заболевания ($p < 0,001$); моноцитарно-тромбоцитарных розеток – на 41% ($p = 0,001$) в первую неделю и на 43% ($p < 0,001$) – во вторую; лимфоцитарно-тромбоцитарных коопе-

раций – в первые дни на 70% ($p = 0,001$) и с 8 по 16 день – на 62% ($p = 0,012$) (табл. 2).

Общее содержание лейкоцитов и тромбоцитов у больных с различной степенью тяжести процесса практически не имело отличия в группах и от дня заболевания. Тем не менее, минимальное количество лимфоцитов наблюдалось у пациентов с тяжёлым течением болезни: в 8 раз по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$), в 3 раза – с пациентами, имеющими бессимптомное течение ($p < 0,001$) и практически в 2 раза – с лицами со среднетяжёлым течением пневмонии ($p = 0,012$). Величина эозинофилов была самой низкой у пациентов с лёгким течением – на 51% ниже контрольной группы ($p < 0,001$) и на 48% ($p = 0,011$) в сравнении с пациентами, имеющими лишь катаральные проявления. Число нейтрофилов по сравнению с группой контроля было наименьшим во второй группе – на 39% (табл. 3).

Общее количество лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов не имели статистической значимости в зависимости от тяжести заболевания.

Таблица 1. Общее число лейкоцитов и их подвидов и тромбоцитов в зависимости от дня заболевания

Показатели	1-я группа Me (25;75)	2-я группа Me (25;75)	3-группа Me (25;75)	Здоровые Me (25;75)	Тест Крускал-Уоллиса ($X^2;p$)
WBC Events/ μ L(B)	5356 (4030; 6235) p1<0,001	5172 (4007; 6691) p1<0,001 p2=1	6690 (4936;7386) p1=0,111 p2=0,714 p3=0,499	9673 (8609;12650)	$X^2=20,58$ p<0,001
NE Events/ μ L(B)	3546 (2146;4268) p1=0,098	3361 (1989;4187) p1=0,013 p2=0,854	3919 (2562;6300) p1=0,877 p2=0,969 p3=0,732	5155 (4089;6385)	$X^2=8,96$ p=0,03
EO Events/ μ L(B)	74 (34;137) p1=0,007	107 (49;141) p1=0,011 p2=0,488	115 (41;126) p1=0,136 p2=0,994 p3=0,983	176 (154;224)	$X^2=13,34$ p=0,004
Mon Events/ μ L(B)	481 (303;661) p1=0,763	488 (401;636) p1=0,822 p2=0,989	552 (339;743) p1=0,982 p2=0,982 p3=0,988	542 (411;695)	$X^2=1,14$ p=0,766
Lym Events/ μ L(B)	889 (608;1358) p1<0,001	1254 (884;1766) p1<0,001 p2=0,116	1308 (927;1576) p1=0,004 p2=0,800 p3=0,997	4665 (3267;5676)	$X^2=32,78$ p<0,001
Plt	207 (166;249) p1=0,304	220 (176;271) p1=0,740 p2=0,857	167 (152;247) p1=0,409 p2=0,986 p3=0,880	250 (198;285)	$X^2=3,57$ p=0,32

Примечание: Данные представлены в виде Me (25-й; 75-й); p1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p2 – по сравнению с первой группой больных; p3 – по сравнению со второй группой больных; WBC – лейкоциты; NE – нейтрофилы; EO – эозинофилы; Mon – моноциты; Lym – лимфоциты; Plt – тромбоциты.

Таблица 2. Динамика лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в зависимости от дня заболевания

Показатели	1-я группа Me (25;75)	2-я группа Me (25;75)	3-группа Me (25;75)	Здоровые Me (25;75)	Тест Крускал-Уоллиса (X ² ;p)
PLC Events/ μ L(B)	2231 (1598;3144) p1=0,483	2147 (1676;2964) p1=0,321 p2=0,999	1366 (1037;1658) p1=0,834 p2=0,499 p3=0,399	1657 (1262;1868)	X ² =4,83 p=0,184
PLC_PNEC Events/ μ L(B)	1460 (731;2077) p1=0,001	1453 (966;1836) p1<0,001 p2=0,994	871 (476;1063) p1=0,732 p2=0,619 p3=0,399	478 (361;585)	X ² =18,15 p<0,001
PLC_PEOC Events/ μ L(B)	41,5 (16,2;108) p1=0,001	77,5 (28,9;118) p1<0,001 p2=0,496	47,5 (10,7;89,5) p1=0,111 p2=0,942 p3=0,756	175 (140;197)	X ² =18,02 p<0,001
PLC_PMomC Events/ μ L(B)	442 (273;574) p1=0,001	420 (269;542) p1<0,001 p2=0,981	288 (152;544) p1=0,71 p2=0,839 p3=0,960	742 (540;1010)	X ² =17,22 p<0,001
PLC_PLymC Events/ μ L(B)	71 (45,7;95,1) p1=0,001	91,2 (68,8;140) p1=0,012 p2=0,215	80,9 (34,3;126) p1=0,056 p2=0,999 p3=0,823	238 (162;334)	X ² =17,35 p<0,001

Примечание: Данные представлены в виде Me (25-й; 75-й); p1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p2 – по сравнению с первой группой больных; p3 – по сравнению со второй группой больных; PLC – лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты; PLC_PNEC – нейтрофильно-тромбоцитарные коагрегаты; PLC_PEOC – эозинофильно-тромбоцитарные коагрегаты; PLC_PMomC – моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты; PLC_PLymC – лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты.

Таблица 3. Общее число лейкоцитов и их подвидов и тромбоцитов в зависимости от степени тяжести заболевания

Показатели	1-я группа Me (25;75)	2-я группа Me (25;75)	3-группа Me (25;75)	Здоровые Me (25;75)	Тест Крускал-Уоллиса (X ² ;p)
WBC Events/ μ L(B)	5172 (4458;6699) p1=0,003	5086 (3579;6207) p1<0,001 p2=0,619	5953 (5439;9981) p1=0,120 p2=0,672 p3=0,182	9673 (8609;12650)	X ² =24,01 p<0,001
NE Events/ μ L(B)	3361 (3220;4196) p1=0,068	3136 (1952;4087) p1=0,006 p2=0,894	4270 (3283;8713) p1=0,991 p2=0,385 p3=0,111	5155 (4089;6385)	X ² =13,65 p=0,003
EO Events/ μ L(B)	164 (112;200) p1=0,933	85,7 (34,4;121) p1<0,001 p2=0,011	94,8 (34;196) p1=0,139 p2=0,385 p3=0,928	176 (154;224)	X ² =21,37 p<0,001
Mon Events/ μ L(B)	481 (454;584) p1=0,981	530 (316;663) p1=0,807 p2=0,976	461 (240;654) p1=0,645 p2=0,012 p3=0,882	542 (411;695)	X ² =1,87 p=0,600
Lym Events/ μ L(B)	1642 (1308;1984) p1<0,001	1062 (801;1465) p1<0,001 p2=0,078	606 (353;941) p1<0,001 p2=0,012 p3=0,073	4665 (3267;5676)	X ² =9,31 p<0,001
Plt	207 (166;249) p1=0,407	220 (176;271) p1=0,334 p2=0,994	167 (152;247) p1=0,929 p2=0,999 p3=0,997	250 (198;285)	X ² =2,70 P=0,441

Примечание: Данные представлены в виде Me (25-й; 75-й); p1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p2 – по сравнению с первой группой больных; p3 – по сравнению со второй группой больных; WBC – лейкоциты; NE – нейтрофилы; EO – эозинофилы; Mon – моноциты; Lym – лимфоциты; Plt – тромбоциты.

При этом число нейтрофильно-тромбоцитарных розеток увеличивалось по мере нарастания тяжести болезни. Так, по сравнению с контролем в первой группе пациентов количество PLC_PNEC показало рост на 140% ($p=0,024$), во второй – на 187% ($p=0,001$) и в третьей – на 256% ($p=0,002$). А вот моноциты и тромбоциты вступали во взаимодействия гораздо реже, в сравнении с добровольцами примерно одинаково у больных с лёгким и среднетяжёлым течением – на 43% ($p=0,003$) и на 40% ($p=0,001$), и ещё реже – на 49% ($p=0,004$), у тяжёлых. Лимфоцитарно-тромбоцитарные кооперации имели зависимость не только между болеющими и группой доноров, но и между инфицированными COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания. Так, у пациентов отделения реанимации PLC PLymC на 84,4% были ниже ($p<0,001$), чем у лиц с лёгким течением заболевания, и на 30,7% – со среднетяжёлым ($p=0,002$). Эозинофильно-тромбоцитарные агрегаты не имели статистической разницы между группой контроля и страдающими COVID-инфекцией лёгкой степени тяжести. Однако наблюдалось уменьшение числа данных коагрегатов в двух последующих группах со среднетяжёлым и тяжёлым течением в 4 раза (p_2 и $p_3=0,004$) (табл. 4).

Обсуждение

По данным литературы, у 83% пациентов с COVID-19 встречается лейкопения [14]. Хотя в мета-анализе гематологических, биохимических и иммунологических маркеров, ассоциированных с тяжестью течения заболевания и прогнозом выживаемости пациентов с COVID-19, проведённый Brandon M.H. et al. (2020), у пациентов с тяжёлым заболеванием был небольшой лейкоцитоз, в то время как у умерших пациентов отмечалось более значимое увеличение этого параметра [15]. В нашем исследовании общее количество белых кровяных телец у пациентов с COVID-19 было в пределах нормы и не зависело от тяжести течения или дня заболевания. Тем не менее, эти сдвиги не достигали уровня добровольцев, что может свидетельствовать о некоторой депрессии иммунной системы под влиянием вируса.

Исследования Zheng Y. и соавт. в 2020 г. установили, что увеличение количества нейтрофилов, выявленное на первые сутки, является одним из значимых показателей прогрессирования вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [16]. Наши данные выявили тенденцию к снижению числа нейтрофилов к нижней границе нормы на второй неделе болезни и у пациентов со

Таблица 4. Динамика лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в зависимости от тяжести заболевания

Показатели	1-я группа Me (25;75)	2-я группа Me (25;75)	3-группа Me (25;75)	Здоровые Me (25;75)	Тест Крускал-Уоллиса (X^2 ;p)
PLC Events/ μ L(B)	2081 (1627;2830) $p_1=0,491$	1964 (1327;2999) $p_1=0,690$ $p_2=0,991$	2371 (1519;3166) $p_2=0,430$ $p_2=0,994$ $p_3=0,875$	1657 (1262;1868)	$X^2=2,66$ $p=0,448$
PLC_PNEC Events/ μ L(B)	1151 (661;1708) $p_1=0,024$	1374 (834;1992) $p_1=0,001$ $p_2=0,984$	1701 (1045;2297) $p_1=0,002$ $p_2=0,728$ $p_3=0,716$	478 (361;585)	$X^2=17,09$ $p<0,001$
PLC_PEOC Events/ μ L(B)	137 (82;161) $p_1=0,424$	30,5 (20,4;90,9) $p_1<0,001$ $p_2=0,004$	39,9 (12,8;165) $p_1=0,070$ $p_2=0,243$ $p_3=1$	175 (140;197)	$X^2=26,35$ $p<0,001$
PLC_PMomC Events/ μ L(B)	420 (333;458) $p_1=0,003$	446 (269;562) $p_1=0,001$ $p_2=0,992$	380 (229;530) $p_1=0,004$ $p_2=0,925$ $p_3=0,825$	742 (540;1010)	$X^2=17,42$ $p<0,001$
PLC_PLymC Events/ μ L(B)	111 (90,4;177) $p_1=0,251$	86,9 (58,40;125) $p_1=0,002$ $p_2=0,078$	60,2 (31,3;68,5) $p_1<0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=0,049$	238 (162;334)	$X^2=27,30$ $p<0,001$

Примечание: Данные представлены в виде Me (25-й; 75-й); p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p_2 – по сравнению с первой группой больных; p_3 – по сравнению со второй группой больных; PLC – лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты; PLC_PNEC – нейтрофильно-тромбоцитарные коагрегаты; PLC_PEOC – эозинофильно-тромбоцитарные коагрегаты; PLC_PMomC – моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты; PLC_PLymC – лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты.

среднетяжёлым течением, вероятнее всего это обусловлено парораспределительным механизмом полиморфноядерных клеток.

Показано, что по количеству эозинофилов можно судить о тяжести течения COVID-19. Если число эозинофилов снижается, то можно ожидать ухудшения состояния больного. И, наоборот, при увеличении числа эозинофилов состояние больного, как правило, улучшается [17]. В нашем исследовании эозинопения была характерна в первую неделю заболевания у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением. В начале болезни такая картина может быть результатом быстрой изоляции циркулирующих эозинофилов, опосредованной подавляющим высвобождением воспалительных цитокинов, включая термогенные (такие как IL-1, IL-6) [18], а при возрастании тяжести заболевания – с миграцией эозинофилов в ткани [17].

Количество лимфоцитов было наименьшим по сравнению с донорами в первые дни заболевания. Считается, что снижение числа лимфоцитов в начале болезни связано не с токсическим действием вируса на клетки лимфоидного ряда, а с развитием цитокинового шторма, по мере его снижения уменьшается уровень лимфопении [19]. При этом доказано, что SARS-CoV-2 вызывает ремоделирование периферических лимфоцитов, и при тяжёлой инфекции возникает более устойчивый гуморальный иммунный ответ [20]. При COVID-19 нарушается баланс между воспалительными и противовоспалительными реакциями. Компенсация провоспалительных состояний часто происходит чрезмерно, что приводит к подавлению иммунной системы (иммуносупрессия). Это лежит в основе возникновения нарушения функции лимфоцитов, уменьшения их количества в крови. Была выдвинута гипотеза, что выживание пациентов может быть непосредственно связано со способностями организма к пополнению запасов лимфоцитов [21]. Полученные нами результаты не противоречат описанным данным. У реанимационных больных, включённых в наше исследование, был самый низкий зафиксированный уровень лимфоцитов. При этом он снизился практически в три раза по сравнению с пациентами с лёгким течением, что может служить неблагоприятным маркером утяжеления процесса.

В динамике и степени тяжести не наблюдалось отличий общего уровня лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, при этом подвиды белой крови были изменчивыми в своих кооперациях с тромбоцитами.

В течение первых двух недель болезни уровень нейтрофильно-тромбоцитарных коагрегатов оставался на одном уровне и превышал величину у здоровых лиц более чем в три раза. Это можно объяснить тем, что тромбоциты запускают образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (нетоз) с высвобождением ядерной ДНК, покрытую гистонами и цитоплазматическими ферментами в кровь и интерстиций, тем самым уменьшая бактериальную нагрузку на организм. Таким образом иммунная система защищается от микст-инфекции – бактерии + вирусы. Кроме этого, нетоз может привести к каскаду воспалительных реакций, усиливающих вторичную альтерацию окружающих тканей и способствующих микротромбозам, и как следствие – необратимому повреждению лёгочной, сердечно-сосудистой и почечной систем [22]. По совпадению или в силу причинно-следственной связи эти органы поражаются при тяжёлом состоянии болезни COVID-19 [23]. Поэтому эти коагрегаты могут быть маркерами тяжести заболевания, так как у исследуемых нами пациентов по мере нарастания степени тяжести увеличивался и уровень нейтрофильно-тромбоцитарных розеток, достигая своего пика у больных отделения интенсивной терапии. Похожие результаты получил Loyer C. с соавторами в своём исследовании [9].

Эозинофилы, моноциты и лимфоциты в независимости от тяжести или срока болезни образуют агрегаты с тромбоцитами не так часто, как у здоровых пациентов. По нашему мнению, это связано с тем, что описанные выше представители лейкоцитарного ряда уходят в ткани для осуществления в первую очередь противовирусной защиты. Сказанное подтверждается их динамикой: на второй неделе заболевания величина эозинофильно-тромбоцитарных взаимодействий возрастала по сравнению с первой, но была непродолжительной и после окончания 15 дней отметилась обратное развитие, так как на 7-8 сутки наблюдается пик цитокинового шторма с последующим снижением концентраций биологически активных веществ [24].

Исследованиями Abdulnour R.E и соавт. (2018) было обнаружено, что моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты связаны с развитием острого респираторного дистресс-синдрома [25]. Srihirun S. и соавторы (2023) сообщают о противоположных данных, по материалам их исследования, у всех пациентов с COVID-19 независимо от дня заболевания агрегаты тромбоцитарно-моноцитарные были выше, чем в контрольной группе [26]. По нашим данным, моноцитарно-тромбоцитарные коагре-

гаты составляли в первые две недели составляли около 50% от величины, зарегистрированной у доноров, после 16 дня их снижение только усугубилось и достигло самой низкой отметки. Частота взаимодействий моноцитов с тромбоцитами у больных различной степени тяжести, как было сказано выше, была невысокой, пациенты отделения реанимации имели самые низкие показатели.

Исследуемые нами тяжёлые больные показали провал объёма взаимодействий лимфоцитов и кровяных пластинок не только с группой контроля, но и с группами других степеней тяжести. При этом аналогичная картина была у пациентов в первые дни болезни.

Выводы

Первая неделя COVID-инфекции характеризуется снижением пула эозинофилов, лимфоци-

тов и тромбоцитов, а также их коопераций. На этом фоне в три раза увеличивается количество нейтрофильно-тромбоцитарных и снижается число моноцитарно-тромбоцитарных и лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов. На второй неделе возрастает как численность, так и уровень розеток вышеописанных клеток. После 16 дня весь объём клеток лейкоцитарного ряда, кровяные пластинки и их агрегаты стремятся достичь уровня здоровых пациентов.

Возрастание степени тяжести до среднетяжёлых значений сопровождается сокращением числа эозинофилов и лимфоцитов, и их кооперации с тромбоцитами на фоне активной кооперации нейтрофилов и моноцитов с кровяными пластинками. У реанимационных больных нейтрофильно-тромбоцитарные розетки образуются в три раза чаще, чем у здоровых.

Литература

1. Finsterbusch M., Schrottmaier W.C., Kral-Pointner J.B. et al. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets*. 2018 Nov; 29(7):677-685. doi:10.1080/09537104.2018.1430358
2. Sonmez O., Sonmez M. Role of platelets in immune system and inflammation. *Porto Biomed J*. 2017 Nov-Dec; 2(6):311-314. doi:10.1016/j.pbj.2017.05.005
3. Kral J.B., Schrottmaier W.C., Salzmann M. et al. Platelet Interaction with Innate Immune Cells. *Transfus Med Hemother*. 2016 Mar; 43(2):78-88. doi:10.1159/000444807
4. Thomas M.R., Storey R.F. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost*. 2015; Vol. 114, № 3: 449-458. doi:10.1160/TH14-12-1067
5. Павлов О.В., Чепанов С.В., Селютин А.В. и др. Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия: иммунорегуляторная роль и патофизиологическое значение. *Медицинская иммунология*. 2022; 24 (5): 871-888. doi:10.15789/1563-0625-PLI2511
6. van Kooten C., Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *J Leukoc Biol*. 2000 Jan;67(1):2-17. doi:10.1002/jlb.67.1.2
7. Yi X., Lin J., Zhou Q. et al. The TXA2R rs1131882, P2Y1 rs1371097 and GPIIb rs2317676 three-loci interactions may increase the risk of carotid stenosis in patients with ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2019 Mar 26;19(1):44. doi:10.1186/s12883-019-1271-0
8. Le Joncour A., Biard L., Vautier M., et al. Neutrophil-Platelet and Monocyte-Platelet Aggregates in COVID-19 Patients. *Thromb Haemost*. 2020 Dec;120(12):1733-1735. doi:10.1055/s-0040-1718732
9. Loyer C., Lapostolle A., Urbina T. et al. Impairment of neutrophil functions and homeostasis in COVID-19 patients: association with disease severity. *Crit Care*. 2022 May 30;26(1):155. doi:10.1186/s13054-022-04002-3
10. 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):1169-1179. doi:10.1182/blood.2020007008
11. Nicolai L., Leunig A., Brambs S. et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020;142(12):1176-1189. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488
12. 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):1330-1341. doi:10.1182/blood.2020007252
13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16» (утв. Министерством здравоохранения РФ 18 августа 2022 г.).
14. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. U. S. Centers for Disease Control and Prevention; 11 February 2020. Accessed April 20, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
15. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021-1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369
16. Zheng Y., Zhang Y., Chi H., Chen S., Peng M., Luo L. et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: A retrospective study. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2020;58(7):1106-1115. doi:10.1515/cclm-2020-0377
17. Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Шаповалов К.Г., Казанцева Л.С., Чалисова Н.И. Эозинофилы как предикторы склонности к тромбозам и тяжести заболевания COVID-19 при различных видах терапии. *Молекулярная медицина*. 2022; 20 (4): 35-42. doi:10.29296/24999490-2022-04-06
18. Tong X., Cheng A., Yuan X. et al. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 9;21(1):1236. doi:10.1186/s12879-021-06899-7
19. Chan P.K., Chen G.G. Mechanisms of lymphocyte loss in SARS coronavirus infection. *Hong Kong Med J*. 2008 Aug;14 Suppl 4:21-6. PMID: 18708670.
20. Zhang F., Gan R., Zhen Z. et al. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection in severe versus mild individuals. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Aug 14;5(1):156. doi: 10.1038/s41392-020-00263-y. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Apr 19;6(1):161. doi:10.1038/s41392-020-00263-y
21. Henry B.M. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(4): e24. doi:10.1016/S2213-2600(20)30119-3
22. Jorch S.K., Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*. 2017 Mar 7;23(3):279-287. doi:10.1038/nm.4294. PMID: 28267716

23. Bonow R.O., Fonarow G.C., O'Gara P.T. et al. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):751-753. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105

24. Мироманова Н.А., Загалаев Б.Т., Мироманов А.М. Иммунологические и молекулярно-генетические аспекты COVID-19. *Забайкальский медицинский вестник.* №1/2022. doi:10.52485/19986173_2022_1_62

25. Abdulnour R.E., Gunderson T., Barkas I., et al. Early Intravascular Events Are Associated with Development of Acute Respiratory Distress Syndrome. A Substudy of the LIPS-A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jun 15;197(12):1575-1585. doi:10.1164/rccm.201712-2530OC

26. Srihirun S., Sriwantana T., Srichatrapimuk S. et al. Increased platelet activation and lower platelet-monocyte aggregates in COVID-19 patients with severe pneumonia. *PLoS One.* 2023 Mar 8;18(3):e0282785. doi:10.1371/journal.pone.0282785

Сведения об авторах

Бурдиенко Татьяна Олеговна – аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России. 672000, Российская Федерация, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. ORCID: 0009-0005-3982-4220. SPIN-код РИНЦ: 9532-3805. E-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru.

Цыбиков Намжил Нанзатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0975-2351. SPIN-код РИНЦ: 1963-8418. E-mail: thybikov@mail.ru.

Фефелова Елена Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0724-0352. SPIN-код РИНЦ: 4199-2842. E-mail: fefelova.elena@mail.ru.

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3485-5176. SPIN-код РИНЦ: 6086-5984. E-mail: shkg26@mail.ru.

Терешков Павел Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России. ORCID: 0000-0002-8601-3499. SPIN-код РИНЦ: 5228-8808. E-mail: tpp6915@mail.ru.

Поступила 24.07.2023.