

## ТРОМБОЦИТЫ В РАЗВИТИИ СЕПСИСА, СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА И СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Серебряная Н.Б.<sup>1</sup>, Якуцени П.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Участие тромбоцитов в развитии сепсиса наглядно иллюстрируют гемокоагуляционные нарушения и часто регистрируемая тромбоцитопения. У больных сепсисом тромбоцитопения развивается быстро, минимальные количества пластинок регистрируются на четвертый день наблюдения, после чего количество тромбоцитов обычно повышается. Длительно регистрируемая тромбоцитопения и отсутствие относительного прироста тромбоцитов определены как предикторы смерти больных. Механизмы развития тромбоцитопении при сепсисе очень разнообразны, но преобладающими являются периферические процессы, так называемое «потребление тромбоцитов», определяемое их активацией, хемотаксисом и изоляцией в микроциркуляторном русле. Недавно выявлен механизм ускоренного удаления из циркуляции тромбоцитов с десилированными поверхностными гликопротеинами. Сиалидазы, также известные как нейраминидазы, широко представлены у вирусов и бактерий, причем фармакологическая ингибция сиалидаз способна противостоять тромбоцитопении при инфекционном процессе. Выявлена ключевая роль тромбоцитов в развитии септического шока. Секвестрация тромбоцитов в микрососудах легких и мозга (которая проявляется как тромбоцитопения) сопровождается быстрым выделением серотонина, который и обеспечивает развитие основных клинических проявления, таких как снижения АД, ЧСС и увеличение проницаемости капилляров. Для противодействия резкому выбросу этого медиатора предпринимаются попытки фармакологически ингибировать транспортер SERT селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Тромбоциты являются ключевыми участниками патогенеза таких проявления синдрома полиорганной недостаточности, как острое почечное повреждение, острый респираторный дистресс-синдром, дисфункция миокарда и сепсис-ассоциированная энцефалопатия. Для восстановления нарушенной сосудистой проницаемости при этих состояниях, особенно сепсис-ассоциированной энцефалопатии, исследуется фармакологический миметик рецепторов 5 $\alpha$ 1P. В обзоре обозначены возможные патогенетически значимые мишени, которые могут быть использованы для фармакологической коррекции состояний, связанных с сепсисом и сопутствующей тромбоцитопенией.

**Ключевые слова:** сепсис, синдром полиорганной недостаточности, тромбоцитопения, тромбоциты, нейтрофилы, серотонин

### Адрес для переписки:

Серебряная Наталья Борисовна  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»  
197376, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. Акад. Павлова, 12.  
Тел.: 8 (921) 903-42-31.  
E-mail: nbvma@mail.ru

### Address for correspondence:

Serebryanaya Natalya B.  
Institute of Experimental Medicine  
197376, Russian Federation, St. Petersburg,  
Acad. Pavlov str., 12.  
Phone: 7 (921) 903-42-31.  
E-mail: nbvma@mail.ru

### Образец цитирования:

Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени «Тромбоциты в развитии сепсиса, септического шока и синдрома полиорганной недостаточности»  
// Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 6.  
С. 1085-1096.  
doi: 10.15789/1563-0625-BPI-2090  
© Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., 2020

### For citation:

N.B. Serebryanaya, P.P. Yakutseni "Blood platelets in the development of sepsis, septic shock and multiple organ failure syndrome", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 6, pp. 1085-1096.  
doi: 10.15789/1563-0625-BPI-2090  
DOI: 10.15789/1563-0625-BPI-2090

# BLOOD PLATELETS IN THE DEVELOPMENT OF SEPSIS, SEPTIC SHOCK AND MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME

Serebryanaya N.B.<sup>a</sup>, Yakutseni P.P.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Participation of blood platelets in the development of sepsis is clearly illustrated by hemocoagulation disorders and frequently observed thrombocytopenia. In the patients with sepsis, thrombocytopenia develops rapidly, with minimal platelet counts registered on the fourth day of observation, after which the platelet counts usually rise. Continuous thrombocytopenia and absence of a relative increase in platelets are considered predictors of patient death. The mechanisms of thrombocytopenia developing in sepsis are quite diverse, but the processes in periphery are prevailing, e.g., the so-called “platelet consumption” which is determined by their activation, chemotaxis and isolation in the microvasculature. Recently, a mechanism has been identified for the accelerated removal of platelets with desialized surface glycoproteins from the circulation. Sialidases, also known as neuraminidases, are widely present in viruses and bacteria, and pharmacological inhibition of sialidases is able to withstand thrombocytopenia in the infectious process. The key role of platelets in the development of septic shock was revealed. Sequestration of platelets in the microvessels of the lungs and brain (manifesting as thrombocytopenia) is accompanied by rapid serotonin release, thus underlying the main clinical manifestations, e.g., decreased blood pressure, heart rate and increased capillary permeability. To counteract sharp release of this mediator, pharmacological attempts are made to inhibit the SERT transporter by means of selective serotonin reuptake inhibitors. Blood platelets are key participants in the pathogenesis of multiple organ failure syndromes, such as acute renal damage, acute respiratory distress syndrome, myocardial dysfunction, and sepsis-associated encephalopathy. To restore impaired vascular permeability in these conditions, in particular, sepsis-associated encephalopathy, a pharmacological S1P receptor mimetic is under study. The review specifies possible pathogenetically significant targets that can be used to perform pharmacological correction of conditions associated with sepsis and concomitant thrombocytopenia.

**Keywords:** sepsis, multiple organ failure syndrome, thrombocytopenia, platelets, neutrophils, serotonin

## Введение

Сепсис — угрожающая жизни острая органная дисфункция, осложняющая течение инфекционных и травматических процессов [85]. По статистическим оценкам в мире от него ежегодно умирает более 5 млн человек [32]. В промышленно развитых странах сепсис представляет собой одну из трех основных причин смерти, при этом смертность в различных популяциях колеблется в пределах 20–50% [63]. С возрастом заболеваемость сепсисом увеличивается: так, в Соединенных Штатах более 60% больных старше 65 лет, и для них риск смерти выше, чем для более молодых лиц [61].

При развитии сепсиса появляются клинические и биохимические признаки дисфункции различных органов, параллельно гистологическая картина повреждений в этих органах свидетельствует о наличии воспаления с миграцией воспалительных клеток (нейтрофилов и моноцитов), развитием интерстициального отека, обусловленного повышенной проницаемостью капилляров, нарушениями эпителия при очень незначительной гибели клеток апоптозом или

некрозом [86]. Выявленные тканевые повреждения при сохранении жизнеспособности клеток свидетельствуют о высокой вероятности нарушений, которые могут быть обратимы при нормализации регуляторных сигналов.

Согласно Третьему международному консенсусу по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) «сепсис возникает в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию [85]. Однако до настоящего времени нет достаточного понимания патофизиологических процессов, приводящих к нарушению регуляции при сепсисе. В последние десятилетия дисрегуляцию при сепсисе традиционно описывают терминами «системный воспалительный ответ (SIRS — systemic inflammatory response)», «компенсаторный противовоспалительный ответ (CARS — compensatory anti-inflammatory response)», и «синдром смешанного антагонистического ответа (MARS — Mixed Antagonists Response Syndrome)», при котором повышены как про-, так и противовоспалительный медиаторы [1]. Попытки связать регуляторные нарушения с аномальной активностью клеток им-

мунной системы и избытком производимых ими цитокинов («цитокиновый шторм») привели к разработке лечебных стратегий, направленных на блокирование активности провоспалительных цитокинов. Однако обнадеживающая в начале антицитокиновая терапия не показала достаточной эффективности и не позволила существенно уменьшить смертность от сепсиса [17].

Попыткой выйти из не оправдавших надежды патогенетических концепций сепсиса, сконцентрированных преимущественно на состоянии клеток иммунной системы, являются новые направления — исследования клеток крови, вовлеченных в септический процесс, защитная функция которых ранее не учитывалась. Поскольку развитие сепсиса связывают с инфицированием циркуляторного русла, естественно предполагать, что в патологический процесс вовлекаются наиболее многочисленные клетки крови — эритроциты и тромбоциты. Эритроциты все еще известны преимущественно как переносчики кислорода, однако теперь они определены и как клетки, обладающие особым электрохимическим бактерицидным механизмом — оксидотоксиком, а также способностью модулировать реакцию врожденного иммунного ответа [10]. Участие тромбоцитов в развитии сепсиса и ранее было очевидно из-за часто развивающихся гемокоагуляционных нарушений и регистрируемой у значительной доли пациентов тромбоцитопении. Количество тромбоцитов традиционно учитывается клиницистами при вычислении индекса SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), нацеленного на определение степени тяжести органной дисфункции у больных в критических состояниях [99]. Однако теперь тромбоцитам уделяют большее внимание из-за раскрытия их роли в защите от инфекций, регуляции воспаления и иммунных реакций [4].

Обычным ответом тромбоцитов при распознавании микроорганизмов является их активация. Активированные тромбоциты взаимодействуют с другими клетками посредством двух основных механизмов: усиления экспрессии рецепторов на клеточной поверхности и высвобождения цитоплазматических гранул, которые содержат иммуномодулирующие белки, Toll-подобные рецепторы, молекулы адгезии, хемокины и факторы свертывания [5, 27]. Активированные компонентами бактерий тромбоциты создают стойкие агрегационные комплексы с лейкоцитами и эндотелием. Агрегаты тромбоцитов с нейтрофилами позволяют синхронизировать активность этих клеток в производстве реактивных радикалов кислорода. В сформировавшемся едином пространстве создается существенное количество липидных медиаторов за счет арахидоновой кислоты, которая поставляется тромбоцитам активированными нейтрофилами в везикулах, и

ферментов, обеспечивающих синтез лейкотриенов LTC<sub>4</sub>, простагландина H<sub>2</sub> и тромбоксана B<sub>2</sub> присутствующих в тромбоцитах [75]. В этих условиях повышается продукция нейтрофилами тромбоцитарного фактора 4 (PF4), формируются внеклеточные сети-ловушки нейтрофилов (NET). Моноциты при контакте с тромбоцитами приобретают воспалительный фенотип и усиливают адгезию к эндотелию, высвобождение тканевого фактора и цитокинов [12]. Образующиеся при активации лейкоцитов и тромбоцитов реактивные радикалы, высвобождаемые протеазы активируют эндотелиальные клетки, которые приобретают прокоагулянтный фенотип [98]. Повышение уровня тканевого фактора, инициатора каскада свертывания, приводит к образованию тромбина, который превращает фибриноген в фибрин и далее активирует тромбоциты. Активированные тромбоциты, в свою очередь, также способствуют образованию фибрина [58]. То есть создаются условия для системного смещения равновесия в сторону прокоагуляции, что является необходимым условием для развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности (СПОН). Таким образом, «неиммунные» клетки крови выходят в последние годы на переднюю линию при изучении процессов, способных регулировать воспаление, приводящее к септическому шоку, расстройству клеточного метаболизма и полиорганной недостаточности.

#### Тромбоцитопения при сепсисе

Термин «тромбоцитопения» используют при снижении количества тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  (нормальный диапазон у взрослых  $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$ ), а снижение количества тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$  расценивают как тяжелую тромбоцитопению, она развивается ~ у 5–20% больных сепсисом. Умеренная тромбоцитопения ассоциирована с развитием СПОН и неблагоприятным прогнозом, тяжелая — может приводить к кровотечениям [47, 90].

Критическая важность тромбоцитопении при сепсисе была наглядно продемонстрирована в эксперименте. При инфицировании мышей через дыхательные пути *Klebsiella pneumoniae* снижение количества тромбоцитов до уровня  $< 1\%$  или от 1 до 9% (путем введения антитромбоцитарных антител) приводило к значительному снижению выживания животных, которое было пропорционально степени тромбоцитопении. Степень тромбоцитопении определяла также увеличение количества высеваемых бактерий из легких, крови и отдаленных органов. Интересно, что при уровне тромбоцитов в крови ниже 1% продукция провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови была повышена, что совпадало с повышением свертывания крови и активацией эндотелиальных клеток [27].

В другом экспериментальном исследовании сепсиса, вызванном *E. coli* ATCC 25922, показано, что при эндотоксемии тромбоцитопения увеличивает смертность, усиливает полиорганную недостаточность, а переливание тромбоцитов смертность снижает. Тромбоцитопения в этом эксперименте также увеличивала сывороточную концентрацию фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (IL-6), но не приводила к развитию кровотечений. Поскольку основным источником упомянутых провоспалительных цитокинов в сыворотке крови являются макрофаги, были исследованы различные факторы тромбоцитов по их воздействию на макрофаги в условиях эндотоксемии. Выявили, что подавление провоспалительной гиперактивности макрофагов тромбоцитами зависит от липидных медиаторов тромбоцитов, продуктов циклоксигеназы ЦОГ-1 [101].

У больных сепсисом тромбоцитопения развивается быстро, в первые четыре дня она выявляется у 15-58% больных [13, 89, 96]. Изучение динамики тромбоцитопении у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) показало, что минимальные количества пластинок регистрировались на четвертый день наблюдения, после чего количество тромбоцитов возрастало. Длительно регистрируемая тромбоцитопения и отсутствие относительного прироста тромбоцитов были предикторами смерти больных [6]. В другом исследовании больных в критических состояниях показано, что снижение количества тромбоцитов на 4-й день на 30% от исходного уровня хорошо предсказывает больничную летальность и является более надежным прогностическим показателем, чем абсолютное количество тромбоцитов [66]. Действительно, риск смерти у больных сепсисом с низким количеством тромбоцитов повышен [46]. Причем низкие уровни тромбоцитов связаны с септическим шоком и с увеличенной 30-дневной летальностью [96]. У больных с малым количеством тромбоцитов повышены плазменные уровни IL-8 и IL-10, усилена активация эндотелия (по экспрессии межклеточной адгезионной молекулы ICAM-1, хемокина флакталкина) и увеличена активность коагуляции при снижении концентрации антитромбина [21].

Механизмы развития тромбоцитопении при сепсисе и системном воспалении очень разнообразны [80]. Предполагается, что преобладающими являются периферические процессы, так называемое «потребление тромбоцитов», определяемое их активацией, хемотаксисом и изоляцией в микроциркуляторном русле [55]. Также обсуждаются иммунное разрушение [19, 92] и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [69]. О сохранности мегакариопоэза при сепсисе свидетельствуют нормальное

количество мегакариоцитов в костном мозге, увеличение доли и абсолютного количества незрелых (ретикулярных) тромбоцитов [94].

Один из механизмов, приводящих к тромбоцитопении, связан с взаимодействием активированных тромбоцитов и нейтрофилов. Тромбоциты экспрессируют TLR4 (рецептор для бактериальных липополисахаридов — ЛПС), который участвует в их активации и инициирует взаимодействие с нейтрофилами [40]. Активированные тромбоцитами нейтрофилы стимулируются к образованию NET (Neutrophil extracellular traps), в которых задерживаются и затем погибают патогенные микроорганизмы [60]. Содержащиеся в NET нити ДНК, гистоны и антимикробные белки нейтрофилов стимулируют дальнейшую активацию и агрегацию тромбоцитов [8, 34]. Показано, что в ответ на ЛПС развивается быстрая и глубокая тромбоцитопения, которая обусловлена скоплением тромбоцитов в легких [40, 60].

Тромбоцитопения развивается даже у тех больных сепсисом, у которых нет признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В некоторых случаях тромбоцитопения связана с фиксацией на тромбоцитах IgG в составе иммунных комплексов (ИК) [24]. В эксперименте при введении мышам ИК тромбоцитопения возникала быстро (< 10 минут), и далее количество тромбоцитов постепенно возрастало, снижаясь на ~ 20 и 50% от уровня интактных животных через 1 час и 24 часа соответственно. Возникновение тромбоцитопении в этом эксперименте критически зависело от экспрессии тромбоцитами Fc рецептора для IgG (Fc $\gamma$ RIIA), и процессы цитопении не распространялись на эритроциты, моноциты или нейтрофилы [40]. При обследовании больных во время эпизодов септицемии также выявляли повышенные уровни IgG, связанного с тромбоцитами. Причем между количеством тромбоцитов и количеством IgG, ассоциированного с тромбоцитами, была выявлена обратная зависимость [24].

Возможность быстрого удаления из циркуляции тромбоцитов, фиксирующих IgG и/или иммунные комплексы, связана со способностью тромбоцитов активировать комплемент. Наличие на тромбоцитах Fc $\gamma$ RIIA и рецепторов для компонентов комплемента (CR2, CR3, CR4, C3aR, C5aR, gC1qR и cC1qR) определяет возможность взаимодействия тромбоцитов с бактериями, опсонизированными IgG и/или компонентами комплемента [109]. При этом тромбоциты, активированные при взаимодействии с бактериями или ИК, способствуют дальнейшей активации системы комплемента, что может приводить к лизису тромбоцитов [89]. Реализацию этого механизма у больных с септическим шоком подтверждают сниженные в результате потребления уровни ряда компонентов комплемента [31]. Кроме того, показано, что животные, лишенные



комплемента, частично защищены от развития тромбоцитопении, вызванной инфузией бактерий [15].

В 2013 году был выявлен еще один механизм тромбоцитопении при сепсисе, связанный с удалением остатков сиаловых кислот из поверхностных гликопротеинов тромбоцитов. В гомеостатических условиях при старении тромбоцитов происходит ремоделирование поверхностных гликопротеинов (десиалирование), что позволяет гепатоцитам определять старые пластинки и удалять их из кровотока. Этот процесс распознавания десиалированных тромбоцитов осуществляется гепатоцитами с помощью рецептора Эшвелла–Морелла (AMR) [39]. Сигнал, проводимый в гепатоциты при эндоцитозе рецептора Эшвелла–Морелла, связанного с лигандом, определяет усиление продукции тромбопоэтина (ТРО). ТРО является основным регулятором продукции тромбоцитов, поддерживающим выживание, пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов, предшественников тромбоцитов. Таким образом, с помощью AMR гепатоциты запускают механизм физиологической обратной связи, обеспечивающий замену старых тромбоцитов новыми [42].

На мышинной модели сепсиса, вызванном *Streptococcus pneumoniae*, было показано, что десиалирование тромбоцитов нейраминидазой патогена (NanA) приводит к их ускоренному удалению из циркуляции и выраженной тромбоцитопении [39]. Сиалидазы, также известные как нейраминидазы, широко представлены в вирусах, бактериях и клетках млекопитающих [64]. Неактивированные тромбоциты имеют внутренний пул сиалидаз, которые выделяются при активации и гидролизуют концевые фрагменты сиаловых кислот в гликопротеинах тромбоцитов, способствуя «старению» пластинок и удалению их из циркуляции гепатоцитами [39].

Расшифровка вышеописанного механизма тромбоцитопении позволила предположить, что блокирование сиалидаз может противостоять развитию тромбоцитопении, связанной с инфекцией. В клинической практике для лечения гриппа используют ингибитор вирусной нейраминидазы препарат осельтамивир (также известный как тамифлю) [43]. При лечении больных гриппом осельтамивир приводит к повышению количества тромбоцитов, как при тромбоцитопении, обусловленной инфекционным процессом, [48, 65] так и у больных хронической иммунной тромбоцитопенией, заболевших гриппом [78]. У 83,3% больных с тяжелым сепсисом при добавлении осельтамивира на фоне антибактериальной терапии период восстановления нормального количества тромбоцитов составил 5 дней вместо 7 в группе сравнения. То есть ингибция сиалидаз способна противостоять тромбоцитопении, свя-

занной с инфекционным процессом [59]. Однако к существенному росту уровня тромбоцитов приводило только длительное лечение осельтамивиром [78].

#### Септический шок и тромбоциты

Септический шок определяется как подтип сепсиса, который имеет более высокий риск смертности, чем летальность при сепсисе, и характеризуется глубокими нарушениями кровообращения (при которых для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст. требуются вазопрессоры), клеточными и метаболическими нарушениями (уровень лактата в сыворотке более 2 ммоль/л (> 18 мг/дл) [85]. Клинические подтверждения связи тромбоцитопении и септического шока убедительно представлены в проспективном многоцентровом когортном исследовании, проведенном во Франции, в котором проанализировали динамику клинических параметров и степень тромбоцитопении у 1486 больных [93].

Роль тромбоцитов в развитии септического шока была детально исследована в условиях эксперимента. Введение мышам, трансгенным по рецептору человека FcγRIIA, иммунных комплексов или их индукторов (вирусных частиц *Herpes simplex* сенсibilизированным реципиентам), приводит к потере сознания, падению артериального давления, поверхностному дыханию и снижению температуры тела, что совпадает с клинической картиной септического шока [24]. При развитии шока тромбоциты изолировались в основном сосудах легких и мозга, что приводило к быстрому, в течение 10 минут, появлению глубокой тромбоцитопении (~10% от исходного количества тромбоцитов). В микроциркуляторном русле легких и мозга проходила дегрануляция тромбоцитов, после чего они возвращались в циркуляцию. Мыши с предсуществующей тромбоцитопенией (> 98%) были полностью защищены от развития шока. Детальное изучение факторов, связанных с активированными тромбоцитами, показало, что шок был вызван высвобождением из гранул тромбоцитов серотонина (5-hydroxytryptamine, 5-HT). После восстановления численности тромбоцитов в циркуляции они не были активированы и не находились в состоянии программируемой гибели, но содержание гранул в тромбоцитах заметно снижалось, а ~30% циркулирующих тромбоцитов практически полностью не имели серотонина [24].

Серотонин известен, прежде всего, как нейротрансмиттер, однако в организме человека ~95% серотонина находится в желудочно-кишечном тракте и только 5% — в мозге [36]. Серотонин также определен как медиатор воспаления, рецепторы к нему присутствуют на клетках иммунной системы [44]. Одним из эффектов серотонина как нейротрансмиттера является сниже-

ние артериального давления и частоты сердечных сокращений [57]. Действуя на периферии, серотонин также меняет тонус сосудов, действуя на эндотелиальные клетки как вазодилататор [97]. Тромбоциты захватывают серотонин в месте его синтеза — двенадцатиперстной кишке, сохраняют и выпускают в момент активации [103]. Концентрация серотонина в крови строго регулируется специфичным транспортером SERT, представленном на поверхности тромбоцитов и эндотелия. SERT удаляет серотонин из плазмы крови и увеличивает его внутриклеточные уровни. Воздействуя на специфические рецепторы, серотонин регулирует состояние цитоскелета эндотелия, определяя его барьерную функцию. Во время сепсиса повышение плазменных уровней серотонина ассоциировано с его повышением и в эндотелиальных клетках, что приводит к каскаду событий (активация киназы p21, фосфорилирование виментина, пространственная перестройка, ассоциированного с ним E-кадгерина), изменяющих структуру плотных соединений эндотелиальных клеток, и приводит к нарушению барьера проницаемости и «протеканию» капилляров [82].

Другой важной мишенью серотонина, выделяемого тромбоцитами при сепсисе, являются нейтрофилы. Нейтрофилы привлекаются высвобождаемым из активированных тромбоцитов хемокиновым гетеродимером CCL5-CXCL4 [40]. Предполагается, что нейтрофилы в ответ на серотонин, продуцируют фосфолипидный медиатор, фактор активации тромбоцитов (Platelet Activating Factor — PAF) который далее может способствовать развитию шока после выброса серотонина [24]. В цитируемом выше эксперименте, где введение ИК мышам, трансгенным по FcγRIIA, индуцировало развитие шока, серотонин из тромбоцитов выделяется, но при отсутствии нейтрофилов шок не развивался. Поскольку отсутствие нейтрофилов не препятствовало вазодилатации, это позволило заключить, что тромбоциты, выделяя серотонин, управляют и активацией нейтрофилов, и функцией эндотелиальных клеток [29].

Возможности серотонина при развитии СПОН, индуцированном введением зимозана, исследовали на мышах, у которых блокировали образование серотонина или фармакологически (подавлением фермента триптофангидроксилазы-1, TPH1) или путем генетического нокаута TPH1. Дефицит серотонина приводил к значительному снижению объема перитонеального экссудата, нейтрофильной инфильтрации, уровня почечной недостаточности, нитрозативного стресса и образования цитокинов. Кроме того, в конце периода наблюдения (7 дней) было показано, что дефицит серотонина у мышей способен

снизить тяжесть заболевания, что проявлялось уменьшением системной токсичности, потерей массы тела и снижением смертности [108].

Учитывая роль серотонина как индуктора острой воспалительной и сосудистой реакции, предпринимались попытки использования фармакологических ингибиторов SERT (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — СИОЗС) пароксетина, флуоксетин и других препаратов при сепсисе. Их применении уменьшалось «протекание» капилляров почек и улучшалось почечную перфузию у мышей с полимикробным сепсисом [50]. Результаты клинического использования этих препаратов неоднозначны, рандомизированные интервенционные исследования не проведены, и пока сохраняется неопределенность в отношении безопасности и полезности использования СИОЗС в критических ситуациях.

#### Участие тромбоцитов в развитие СПОН

Факторами риска неблагоприятного исхода у пациентов с сепсисом являются острая почечная недостаточность/повреждение, острый респираторный дистресс-синдром, дисфункция миокарда и сепсис-ассоциированная энцефалопатия [5, 49, 52, 72]. В зависимости от предшествующего состояния тканей и особенностей патогенов, нарушения в различных органах могут проявляться неравномерно. Тромбоциты — активные участники процессов, ведущих к СПОН. Их активация компонентами микроорганизмов в кровотоке усиливает адгезию к эндотелию, приводит к формированию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и NET, способствуют образованию микротромбов в мелких сосудах (иммунотромбоз) и нарушению микроциркуляции [25, 38]. Вовлеченные в иммунотромбоз клетки крови и эндотелий высвобождают цитокины и хемокины, что приводит к дальнейшему привлечению воспалительных клеток, и без устранения причин их первоначальной активации этот процесс может стать самоподдерживающимся и приводить к тканевой гипоксии и полиорганной недостаточности. Конечным акцептором кислорода на субклеточном уровне является цепь переноса электронов в митохондриях. Дисфункция митохондрий широко исследуется и обсуждается как возможный механизм повреждения органов при сепсисе. В пользу этой концепции свидетельствует отсутствие распространенного клеточного апоптоза и некроза у пациентов с СПОН, а также быстрое восстановление функции органов после разрешения сепсиса [45]. Митохондриальная дисфункция во время сепсиса также выявлена в тромбоцитах, причем изменения митохондриального дыхания коррелируют с тяжестью заболевания [73, 87].

Связь между активацией тромбоцитов и нарушением функции почек подтверждает-

ся наличием корреляция между количеством в крови микрочастиц, выделяемых активированными тромбоцитами, и концентрацией мочевины и креатинина, наблюдаемой у больных с сепсисом [95]. Острая почечная недостаточность (ОПН), как считают, также является следствием активации тромбоцитов и лейкоцитарной инфильтрацией микрососудов почечных клубочков [84]. Р-селектин, хранящийся в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и в эндотелиальных клетках, участвует в привлечении лейкоцитов к капиллярам почки. Блокирование Р-селектина антителами защищает мышей от ОПН, ослабляя привлечение нейтрофилов [84].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) клинически проявляется развитием отека легких и тяжелой гипоксемией. Патогенез этого синдрома связывают со скоплением избыточного количества тромбоцитов и нейтрофилов в сосудах легких, последующим повреждением эндотелия, тромбообразованием, нарушением альвеолярно-капиллярного барьера, окислительным стрессом и разрушением сурфактанта [103]. У больных с ОРДС в бронхоальвеолярной лаважной жидкости присутствуют тромбоциты с признаками полной активации [16]. При моделировании ОРДС показано, что увеличение концентрации высвобождаемых тромбоцитами тромбосана А2 и растворимого Р-селектина коррелирует с увеличением активности нейтрофилов и развитием ОРДС [107]. Напротив, тромбоцитопения [40] или блокирование Р-селектина антителами [105] приводят к уменьшению привлечения нейтрофилов в легочный интерстиций. Эта защитная роль умеренной тромбоцитопении в эксперименте позволила некоторым авторам сформулировать предположение о возможной «полезности» тромбоцитопении при сепсисе, которая не кажется убедительной с учетом существенного противовоспалительного регуляторного потенциала тромбоцитов в отношении воспалительных моноцитов/макрофагов [101].

Активированные тромбоциты, по-видимому, задействованы и в развитии септической кардиомиопатии [33]. В эксперименте тромбоцитарные микрочастицы, инкубированные с изолированными препаратами сердца и папиллярных мышц, обеспечивающих раскрытие сердечных клапанов, вызывают угнетение сокращений миокарда [12]. Развитие нарушений сердечной деятельности ассоциированы с изменением функций тромбоцитов, эндотелия, митохондриальными дисфункциями, несбалансированным окислительным стрессом [33, 70].

Участие тромбоцитов в развитии патологии ЦНС при сепсисе — сепсис-ассоциированной энцефалопатии (САЭ) — изучено мало, однако это не свидетельствует о незначительности уча-

стии тромбоцитов в развитии данной патологии. Нормальная деятельность ЦНС возможна только при полной функциональной сохранности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), важнейшей составляющей которого является эндотелий. Эндотелиальный барьер в ЦНС обеспечивает более высокий уровень защиты мозга, чем существует в других тканях. При повреждении ГЭБ клетки макрофагальной природы, которые резидентно присутствуют в мозге (перicytes, микроглия) оказываются в измененной, «неиммуоприлегирующей» среде и изменяют паттерн традиционного поведения на провоспалительный [3]. Тромбоциты — основные регуляторы проницаемости сосудистой стенки, и любая тромбоцитопения (независимо от генеза) приводит к повышению проницаемости неповрежденных, не вовлеченных в воспаление микрососудов [53]. Поскольку мозг расположен в полости с неизменяемым объемом (череп), нарушение эндотелиального барьера и увеличение фильтрации жидкости в значительно большей степени, чем в других тканях, увеличивает интерстициальное давление, что может привести к сдавлению кровеносных сосудов и ограничению кровотока [77]. Обнаружено, что у пациентов с сепсисом церебральный кровоток значительно ниже, чем в норме [14, 91].

Важнейшим фактором, поддерживающим эндотелиальный барьер, является сфинголипидный медиатор сфингозин-1-фосфат (S1P), который постоянно секретируется в циркуляции эритроцитами и тромбоцитами. Причем эритроциты важный источник S1P в плазме в гомеостатических состояниях, тогда как тромбоциты высвобождают этот медиатор при активации, и скорость его высвобождения зависит от степени их активации [56]. Во время воспалительных состояний S1P является регулятором функций не только эндотелия ГЭБ, но также астроцитов, нейронов и глии [18]. На поверхности эндотелиальных клеток S1P связывается с рецептором S1P, активируя ГТФазы Rac и Rho вместе с протеинкиназой C, что приводит к увеличению внутриклеточного кальция, транскрипции актина и модификации цитоскелета. Состояние актина (образование актинового кольца и модификация актин-связывающих белков) критично для стабилизации эндотелиального барьера [35, 81, 68]. S1P и фармакологический миметик рецепторов S1P FTY-720 (финголимод) модифицируют функции эндотелий, уменьшая его проницаемость [76], а в условиях ЛПС-индуцированного воспаления обладают способностью восстанавливать эндотелиальный барьер [71]. Финголимод в настоящее время одобрен для лечения рассеянного склероза [18], он также обладает значитель-



ным потенциалом при лечении других патологических состояний [37], включая САЭ.

## Заключение

Тромбоциты при сепсисе являются первыми клетками крови, распознающими компоненты микроорганизмов, проникающие из тканей. Они запускают воспалительные и иммунные реакции, течение которых определяется многими факторами, связанными как с микроорганизмом, так и с состоянием организма-хозяина в целом и функциональными возможностями его отдельных органов и систем. Тромбоцитопения и тромбоцитарные дисфункции часто регистрируются во время сепсиса, и не вызывает разногласий утверждение, что очень низкий уровень тромбоцитов коррелирует с высокой вероятностью летального исхода. Однако наиболее важной представляется выявленная связь тромбоцитопении с развитием септического шока.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют, что к тромбоцитопении при сепсисе ведет много путей, и поэтому трудно рассчитывать на эффективность одного универсального подхода к коррекции этого состояния. До настоящего времени наиболее эффективным ингибитором гиперактивного состояния тромбоцитов является гепарин. Показано, что препараты нефракционированного гепарина у септических больных не только улучшают тканевую перфузию, но и препятствуют снижению количества тромбоцитов [104]. Использование препаратов нефракционированного или низкомолекулярного гепарина позволяет снизить активацию тромбоцитов, нарушая их взаимодействие с нейтрофилами и эндотелием (ингибируется связывание с лигандами Р-селектина, L-селектина и интегринов  $\alpha 4$  I и  $\alpha$ IIb 3) [100]. Кроме того, гепарин блокирует хемокины (например, MIP-2 и CXCL12), что также способствует снижению активности воспаления [42]. Именно эта противовоспалительная активность гепарина (которая у некоторых синтетических аналогов отделена от антикоагулянт-

ной) позволяет его использовать при ряде воспалительных заболеваний без риска индукции кровотечений [57, 106].

При различных воспалительных процессах для снижения уровня активации тромбоцитов широко используются ингибиторы ЦОГ-1 (ацетилсалициловая кислота) и блокатор пуринергического АДФ-рецептора P2Y<sub>12</sub> (клопидогрел, тикагрелол). Их антиагрегантная активность хорошо изучена. Показано, что при атеросклерозе эти препараты могут снижать уровень С-реактивного белка, Р-селектина и лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов [67, 74]. Предполагали, что эти препараты могут быть использованы и для профилактики и лечения сепсиса. Опубликовано много экспериментальных и пилотных клинических исследований, которые вселили определенный оптимизм [7], но в широких рандомизированных исследованиях, некоторые из которых одни уже завершены, а другие продолжаются, существенного влияния аспирина на течение СПОН пока не показано [22, 23, 30, 54].

Представляется, что своевременные фармакологические воздействия на патогенетически значимые мишени могут быть успешны в ситуациях персонализированной, патогенетически оправданной терапии. Примером такого механизма, который способен заблокировать неконтролируемую активацию клеток в тромбоцитарно-лейкоцитарных-эндотелиальных агрегатах, может быть ингибирование формирования NET за счет связывания NET-ассоциированного гистона H4. В модели сепсиса на животных показано, что связывание этого белка защищает от ДВС-синдрома [9]. Кроме того, для разрушения NET планируют использовать внутривенную ДНКазу, которая снижает повреждение органов у животных [63]. Однако для разработки новых лечебных технологий и реального снижения смертности больных с сепсисом необходимо углубление и расширение знаний о патогенезе сепсиса с учетом «неиммунных» клеток крови — тромбоцитов и эритроцитов.

## Список литературы / References

1. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги // Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2016. Т. 13, № 4. С. 4-11. [Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated key points, potential problems and further practical steps. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* = *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, Vol. 13, no. 4, pp. 4-11. (In Russ.)]
2. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 9-20. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune responses. Part 2. Platelets as participants in immune responses. *Meditsinskaya immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 9-20. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20.
3. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты и нейровоспаление. Часть 1: Тромбоциты как регуляторы нейровоспаления и нейрорепарации // Цитокины и воспаление, 2017. Т. 16, № 4. С. 5-12. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Platelets and neuroinflammation.



Part 1: Platelets as regulators of neuroinflammation and neuroreparation. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2017, Vol. 16, no. 4, pp. 5-12. (In Russ.)]

4. Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., Клишко Н.Н. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций // Журнал инфектологии, 2017. Т. 9, № 4. С. 5-13. [Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P., Klimko N.N. The role of platelets in the pathogenesis of bacterial infections. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2017, Vol. 9, no. 4, pp. 5-13. (In Russ.)]

5. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Мишнев О.Д. Патология сердца при сепсисе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2019. № 9. С. 56-61. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Mishnev O.D. Pathology of the heart at sepsis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*, 2019, no. 9, pp. 56-61. (In Russ.)]

6. Akca S., Haji-Michael P., de Mendonça A., Suter P., Levi M., Vincent J.L. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2002, Vol. 30, no. 4, pp. 753-756.

7. Akinosoglou K., Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: a glimpse into the future. *Thromb. Res.*, 2014, Vol. 133, no. 2, pp. 131-138.

8. Alhamdi Y., Toh C.-H. The role of extracellular histones in haematological disorders. *Br. J. Haematol.*, 2016, Vol. 173, no. 5, pp. 805-811.

9. Ammollo C.T., Semeraro F., Xu J., Esmon N.L., Esmon C.T. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, Vol. 9, no. 9, pp. 1795-1803.

10. Anderson H.L., Brodsky I.E., Mangalmurti N.S. The evolving erythrocyte: red blood cells as modulators of innate immunity. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 201, no. 5, pp. 1343-1351.

11. Andonegui G., Kerfoot S.M., McNagny K., Ebbert K.V., Patel K.D., Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood*, 2005, Vol. 106, no. 7, pp. 2417-2423.

12. Azevedo L.C., Janiszewski M., Pontieri V., Pedro M.D.A., Bassi E., Tucci P.J., Laurindo F.R. Platelet-derived exosomes from septic shock patients induce myocardial dysfunction. *Crit. Care*, 2007, Vol. 11, no. 6, R120. doi: 10.1186/cc6176.

13. Baughman R.P., Lower E.E., Flessa H.C., Tollerud D.J. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest*, 1993, Vol. 104, no. 4, pp. 1243-1247.

14. Bowton D.L., Bertels N.H., Prough D.S., Stump D.A. Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome. *Crit. Care Med.*, 1989, Vol. 17, no. 5, pp. 39-403.

15. Brown D.L., Lachmann P.J. The behaviour of complement and platelets in lethal endotoxin shock in rabbits. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1973, Vol. 45, no. 1, pp. 193-205.

16. Carvalho A.C., DeMarinis S., Scott C.F., Silver L.D., Schmaier A.H., Colman R.W. Activation of the contact system of plasma proteolysis in the adult respiratory distress syndrome. *J. Lab. Clin. Med.*, 1988, Vol. 112, no. 2, pp. 270-277.

17. Chousterman B.G., Swirski, F.K., G.F. Weber. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.*, 2017, Vol. 39, no. 5, pp. 517-528.

18. Chun J., Hartung H.P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin. Neuropharmacol.*, 2010, Vol. 33, no. 2, pp. 91-101.

19. Cines D.B., Bussell J.B., Liebman H.A., Luning Prak E.T. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 26, pp. 6511-6521.

20. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 4, pp. 463-469.

21. Claushuis T.A., van Vught L.A., Scicluna B.P. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*, 2016, Vol. 127, no. 24, pp. 3062-3072.

22. ClinicalTrials.gov. ASpirin as a Treatment for ARDS (STAR): a phase 2 randomised control trial (STAR). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02326350>.

23. ClinicalTrials.gov. ASpirin for Patients with SEPSis and SeptIc Shock (ASP-SEPSIS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01784159>.

24. Cloutier N., Allaey I., Marcoux G. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, Vol. 115, no. 7, pp. E1550-E1559.

25. Czaikoski P.G., Mota J.M., Nascimento D.C., Sônego F., Castanheira F.V., Melo P.H., Scortegagna G.T., Silva R.L., Barroso-Sousa R., Souto F.O. Neutrophil extracellular traps induce organ damage during experimental and clinical sepsis. *PLoS ONE*, 2016, Vol. 11, e0148142. doi: 10.1371/journal.pone.0148142.

26. Dabiré H. Central 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors in blood pressure regulation. *Thérapie*, 1991, Vol. 46, no. 6, pp. 421-429.

27. de Stoppelaar S.F., van 't Veer C., Claushuis T.A., Albersen B.J., Roelofs J.J., van der Poll T. Thrombocytopenia impairs host defense in gram-negative pneumonia derived sepsis. *Blood*, 2014, Vol. 124, no. 25, pp. 3781-3790.

28. de Stoppelaar S.F., van 't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb. Haemost.*, 2014, Vol. 112, no. 4, pp. 666-677.

29. Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 6, pp. 1008-1015.

30. Eisen D.P., Moore E.M., Leder K. Aspirin to Inhibit SEPSIS (ANTISEPSIS) randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*, 2017, Vol. 7, no. 1, e013636. doi:10.1136/bmjopen-2016-013636.

31. Fearon D.T., Ruddy S., Schur P.H., McCabe W.R. Activation of the properdin pathway of complement in patients with gram-negative bacteremia. *N. Engl. J. Med.*, 1975, Vol. 292, no. 18, pp. 937-940.
32. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, Vol. 193, no. 3, pp. 259-272.
33. Flynn A., Chokkalingam M.B., Mather P.J. Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev.*, 2010, Vol. 15, no. 6, pp. 605-611.
34. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D., Wroblewski S.K., Wakefield T.W., Hartwig J.H., Wagner D.D. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, no. 36, pp. 15880-15885.
35. Garcia J.G., Liu F., Verin A.D. Sphingosine 1-phosphate promotes endothelial cell barrier integrity by Edg-dependent cytoskeletal rearrangement. *J. Clin. Invest.*, 2001, Vol. 108, no. 5, pp. 689-701.
36. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2013, Vol. 20, no. 1, pp. 14-21.
37. Gholamnezhadafari R., Falak R., Tajik N., Aflatoonian R., Ali Keshtkar A., Rezaei A. Effect of FTY720 (fingolimod) on graft survival in renal transplant recipients: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 2016, Vol. 6, no. 4, e010114. doi:10.1136/bmjopen-2015-010114.
38. Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B., Montrucchio G. Platelets and multi-organ failure in sepsis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, Vol. 18, no. 10, 2200. doi:10.3390/ijms18102200.
39. Grewal P.K., Aziz P.V., Uchiyama S. Inducing host protection in pneumococcal sepsis by preactivation of the Ashwell-Morell receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, Vol. 110, no. 50, pp. 20218-20223.
40. Grommes J., Alard J.-E., Drechsler M., Wantha S., Mörgelin M., Kuebler W.M., Jacobs M., von Hundelshausen P., Markart P., Wygrecka M. Disruption of platelet-derived chemokine heteromers prevents neutrophil extravasation in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, Vol. 185, no. 6, pp. 628-636.
41. Grozovsky R., Begonja A.J., Liu K. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat. Med.*, 2015, Vol. 21, no. 1, pp. 47-54.
42. Handel T.M., Johnson Z., Crown S.E., Lau E.K., Proudfoot A.E. Regulation of protein function by glycosaminoglycans--as exemplified by chemokines. *Annu. Rev. Biochem.*, 2005, Vol. 74, pp. 385-410.
43. Hata K., Koseki K., Yamaguchi K. Limited inhibitory effects of oseltamivir and zanamivir on human sialidases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, Vol. 52, no. 10, pp. 3484-3491.
44. Herr N., Bode C., Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2017, Vol. 4, 48. doi: 10.3389/fcvm.2017.00048.
45. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit. Care Med.*, 1999, Vol. 27, no. 7, pp. 1230-1251.
46. Housinger T.A., Brinkerhoff C., Warden G.D. The relationship between platelet count, sepsis, and survival in pediatric burn patients. *Arch Surg.*, 1993, Vol. 128, no. 1, pp. 65-67.
47. Hui P., Cook DJ M.E., Lim W., Fraser G.A., Arnold D.M. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness. *Chest*, 2011, Vol. 139, no. 2, pp. 271-278.
48. Jansen A.J., Peng J., Zhao H.G. Sialidase inhibition to increase platelet counts: a new treatment option for thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.*, 2015, Vol. 90, no. 5, pp. E94-E95.
49. Karnatovskaia L.V., Festic E. Sepsis: a review for the neurohospitalist. *Neurohospitalist*, 2012, Vol. 2, no. 4, pp. 144-153.
50. Kelly J.M., Neill A., Rubenfeld G., Masson N., Min A. Using selective serotonin re-uptake inhibitors and serotonin-norepinephrine re-uptake inhibitors in critical care: a systematic review of the evidence for benefit or harm // 36<sup>th</sup> International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium, 2016. doi: 10.1186/s13054-016-1208-6.
51. Kelton J.G., Neame P.B., Gaudie J., Hirsh J. Elevated platelet-associated IgG in the thrombocytopenia of septicemia. *N. Engl. J. Med.*, 1979, Vol. 300, no. 14, pp. 760-776.
52. Kim W.Y., Hong S.B. Sepsis and acute respiratory distress syndrome: recent update. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 2016, Vol. 79, no. 2, pp. 53-57.
53. Kitchens C.S., Weiss L. Ultrastructural changes of endothelium associated with thrombocytopenia. *Blood*, 1975, Vol. 46, no. 4, pp. 567-578.
54. Kor D.J., Carter R.E., Park P.K. Effect of aspirin on development of ARDS in at-risk patients presenting to the emergency department: the LIPS-A randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 22, pp. 2406-2414.
55. Koyama K., Katayama S., Muroi T. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. *PloS ONE*, 2018, Vol. 13, no. 1, e0192064. doi:10.1371/journal.pone.0192064.
56. Książek M., Chacińska M., Chabowski A., Baranowski M. Sources, metabolism, and regulation of circulating sphingosine-1-phosphate. *J. Lipid Res.*, 2015, Vol. 56, no. 7, pp. 1271-1281.
57. Lean Q.Y., Gueven N., Eri R.D. Heparins in ulcerative colitis: proposed mechanisms of action and potential reasons for inconsistent clinical outcomes. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2015, Vol. 8, no. 6, pp. 795-811.
58. Levi M., van der Poll T., Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Semin. Immunopathol.*, 2012; Vol. 34, no. 1, pp. 167-179.
59. Li M.F., Li X.L., Fan K.L. Platelet desialylation is a novel mechanism and a therapeutic target in thrombocytopenia during sepsis: an open-label, multicenter, randomized controlled trial. *J. Hematol. Oncol.*, 2017, Vol. 10, no. 1, 104. doi:10.1186/s13045-017-0476-1.

60. Ma A.C., Kubes P. Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis. *J. Thromb. Haemost.*, 2008, Vol. 6, no. 3, pp. 415-420.
61. Martin G.S., Mannino D.M., Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit. Care Med.*, 2006, Vol. 34, no. 1, pp. 15-21.
62. Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 2014, Vol. 5, no. 1, pp. 4-11.
63. McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G., Jenne C.N., Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe*, 2012, Vol. 12, no. 3, pp. 324-333.
64. Monti E., Bonten E., d'Azzo A. Sialidases in vertebrates: a family of enzymes tailored for several cell functions. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 2010, Vol. 64, pp. 403-479.
65. Moore M.L., Chi M.H., Zhou W. Cutting edge: oseltamivir decreases T cell GM1 expression and inhibits clearance of respiratory syncytial virus: potential role of endogenous sialidase in antiviral immunity. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 5, pp. 2651-2654.
66. Moreau D., Timsit J.F., Vesin A. Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest*, 2007, Vol. 131, no. 6, pp. 1735-1741.
67. Muhlestein J.B. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients. *Thromb. Haemost.*, 2010, Vol. 103, no. 1, pp. 71-82.
68. Natarajan V., Dudek S.M., Jacobson J.R. Sphingosine-1-phosphate, FTY720, and sphingosine-1-phosphate receptors in the pathobiology of acute lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2013, Vol. 49, no. 1, pp. 6-17.
69. Neame P.B., Kelton J.G., Walker I.R., Stewart I.O., Nossel H.L., Hirsh J. Thrombocytopenia in septicemia: the role of disseminated intravascular coagulation. *Blood*, 1980, Vol. 56, no. 1, pp. 88-92.
70. Neri M., Riezzo I., Pomara C., Schiavone S., Turillazzi E. Oxidative-nitrosative stress and myocardial dysfunctions in sepsis: evidence from the literature and postmortem observations. *Mediators Inflamm.*, 2016, Vol. 2016, 3423450. doi:10.1155/2016/3423450.
71. Peng X., Hassoun P.M., Sammani S. Protective effects of sphingosine 1-phosphate in murine endotoxin-induced inflammatory lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, Vol. 169, no. 11, pp. 1245-1251.
72. Poston J.T., Koyner J.L. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*, 2019, Vol. 364, k4891. doi:10.1136/bmj.k4891.
73. Puskarich M.A., Kline J.A., Watts J.A., Shirey K., Hosler J., Jones A.E. Early alterations in platelet mitochondrial function are associated with survival and organ failure in patients with septic shock. *J. Crit. Care*, 2016, Vol. 31, no. 1, pp. 63-67.
74. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.*, 1997, Vol. 336, no. 14, pp. 973-979.
75. Rossaint J., Kühne K., Skupski J. Directed transport of neutrophil-derived extracellular vesicles enables platelet-mediated innate immune response. *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7, 13464. doi:10.1038/ncomms13464.
76. Sanchez T., Estrada-Hernandez T., Paik J.H. Phosphorylation and action of the immunomodulator FTY720 inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced vascular permeability. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, no. 47, pp. 47281-47290.
77. Schaphorst K.L., Chiang E., Jacobs K.N. Role of sphingosine-1 phosphate in the enhancement of endothelial barrier integrity by platelet-released products. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2003, Vol. 285, no. 1, pp. L258-L267.
78. Shaim H., McCaffrey P., Trieu J.A., DeAnda A., Yates S.G. Evaluating the effects of oseltamivir phosphate on platelet counts: a retrospective review. *Platelets*, 2020, Vol. 31, no. 8, pp. 1080-1084.
79. Shao L., Wu Y., Zhou H. Successful treatment with oseltamivir phosphate in a patient with chronic immune thrombocytopenia positive for anti-GPIIb/IX autoantibody. *Platelets*, 2015, Vol. 26, no. 5, pp. 495-497.
80. Sharma B., Sharma M., Majumder M., Steier W., Sangal A., Kalawar M. Thrombocytopenia in septic shock patients – a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesth. Intensive Care*, 2007, Vol. 35, no. 6, pp. 874-880.
81. Shasby D.M., Shasby S.S., Sullivan J.M., Peach M.J. Role of endothelial cell cytoskeleton in control of endothelial permeability. *Circ. Res.*, 1982, Vol. 51, no. 5, pp. 657-661.
82. Shi G., Morrell C.N. Platelets as initiators and mediators of inflammation at the vessel wall. *Thromb. Res.*, 2011, Vol. 127, no. 5, pp. 387-390.
83. Singbartl K., Forlow S.B., Ley K. Platelet, but not endothelial, P-selectin is critical for neutrophil-mediated acute postischemic renal failure. *FASEB J.*, 2001, Vol. 15, no. 13, pp. 2337-2344.
84. Singbartl K., Ley K. Leukocyte recruitment and acute renal failure. *J. Mol. Med.*, 2004, Vol. 82, no. 2, pp. 91-101.
85. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 801-810.
86. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*, 2014; Vol. 5, no. 1, pp. 66-72.
87. Sjövall F., Morota S., Persson J., Hansson M.J., Elmer E. Patients with sepsis exhibit increased mitochondrial respiratory capacity in peripheral blood immune cells. *Crit. Care*, 2013, Vol. 17, no. 4, R152. doi:10.1186/cc12831
88. Speth C., Löffler J., Krappmann S., Lass-Flörl C., Rambach G. Platelets as immune cells in infectious diseases. *Future Microbiol.*, 2013, Vol. 8, no. 11, pp. 1431-1451.



89. Stéphan F., Hollande J., Richard O., Cheffi A., Maier-Redelsperger M., Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest*, 1999, Vol. 115, no. 5, pp. 1363-1370.
90. Strauss R., Wehler M., Mehler K., Kreutzer D., Koebnick C., Hahn E.G. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit. Care Med.*, 2002, Vol. 30, no. 8, pp. 1765-1771.
91. Taccone F.S., Su F., de Deyne C., Abdellhai A., Pierrakos C., He X. Sepsis is associated with altered cerebral microcirculation and tissue hypoxia in experimental peritonitis. *Crit. Care Med.*, 2014, 42, pp. e114-e122.
92. Tavit B., Unal S., Aytac-Elmas S., Yetgin S. Weekly long-term intravenous immunoglobulin for refractory parvovirus B19 and Epstein-Barr virus-induced immune thrombocytopenic purpura. *Turk. J. Pediatr.*, 2008, Vol. 50, no. 1, pp. 74-77.
93. Thiery-Antier N., Binquet C., Vinault S. Is thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock? *Crit. Care Med.*, 2016, Vol. 44, no. 4, pp. 764-772.
94. Thiollie F., Serre-Sapin A.F., Reignier J., Benedit M., Constantin J.M., Lebert C. Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit: results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.*, 2013, Vol. 39, no. 8, pp. 1460-1468.
95. Tökés-Füzesi M., Woth G., Ernyey B., Vermes I., Mühl D., Bogár L., Kovács G.L. Microparticles and acute renal dysfunction in septic patients. *J. Crit. Care*, 2013, Vol. 28, no. 2, pp. 141-147.
96. Vanderschueren S., de Weerd A., Malbrain M. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit. Care Med.*, 2000, Vol. 28, no. 6, pp. 1871-1876.
97. Vanhoutte P.M. Regenerated endothelium and its senescent response to aggregating platelets. *Circ. J.*, 2016, Vol. 80, no. 4, pp. 783-790.
98. Vardon-Boune F., Ruiz S., Gratacap M.P., Garcia C., Payrastra B., Minville V. Platelets are critical key players in sepsis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 4, 3494. doi:10.3390/ijms20143494.
99. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.*, 1996, Vol. 22, no. 7, pp. 707-710.
100. Weinhart M., Gröger D., Enders S. The role of dimension in multivalent binding events: structure-activity relationship of dendritic polyglycerol sulfate binding to L-selectin in correlation with size and surface charge density. *Macromol. Biosci.*, 2011, Vol. 11, no. 8, pp. 1088-1098.
101. Xiang B., Zhang G., Guo L., Li X. A., Morris A.J., Daugherty A., Whiteheart S.W., Smyth S.S., Li Z. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway. *Nat. Commun.*, 2013, Vol. 4, 2657. doi: 10.1038/ncomms3657.
102. Yadav H., Kor D.J. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2015, Vol. 309, no. 9, pp. L915-L923.
103. Yadav V.K., Ryu J.H., Suda N. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell*, 2008, Vol. 135, no. 5, pp. 825-837.
104. Yang C.H., Guan X.D., Chen J. The study of the mechanism of the effect of heparin on tissue perfusion of sepsis patients. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2008, Vol. 20, no. 9, pp. 550-552.
105. Yiming M.T., Lederer D.J., Sun L., Huertas A., Issekutz A.C., Bhattacharya S. Platelets enhance endothelial adhesiveness in high tidal volume ventilation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2008, Vol. 39, no. 5, pp. 569-575.
106. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res.*, 2008, Vol. 122, no. 6, pp. 743-752.
107. Zarbock A., Singbartl K., Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, no. 12, pp. 3211-3219.
108. Zhang J., Pang Q., Song S. Role of serotonin in MODS: deficiency of serotonin protects against zymosan-induced multiple organ failure in mice. *Shock*, 2015, Vol. 43, no. 3, pp. 276-284.
109. Zucker-Franklin D., Seremetis S., Zheng Z.Y. Internalization of human immunodeficiency virus type I and other retroviruses by megakaryocytes and platelets. *Blood*, 1990, Vol. 75, no. 10, pp. 1920-1923.

**Авторы:**

**Серебряная Н.Б.** — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией общей иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Якуцени П.П.** — д.б.н., главный научный сотрудник Центра перспективных исследований ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Serebryanaya N.B.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of General Immunology, Immunology Department, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Yakutseni P.P.**, PhD, MD (Biology), Chief Research Associate, Center for Advanced Studies, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 06.07.2020

Отправлена на доработку 28.07.2020

Принята к печати 29.07.2020

Received 06.07.2020

Revision received 28.07.2020

Accepted 29.07.2020