

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования

«Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Кадников Леонид Игоревич

**Прогнозирование риска артериальных тромботических осложнений
у полиморбидных пациентов с новой коронавирусной инфекцией**

3.1.18 Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Изможерова Надежда Владимировна

Екатеринбург – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. COVID-19 и артериальные тромботические события	13
1.2. COVID-19 и тромбоцитарный гемостаз	16
1.3. Роль индукторов агрегации тромбоцитов при COVID-19	21
1.4. Полиморбидность и тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с COVID-19	23
1.5. Роль генетических факторов в развитии тромботических явлений и структуре полиморбидности у пациентов с COVID-19	25
1.6. Коррекция тромботических явлений при COVID-19	27
1.7. Влияние других вирусных инфекций на тромбоцитарный гемостаз	31
ГЛАВА 2 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Общая характеристика исследования	34
2.2. Общая характеристика больных	36
2.3. Лабораторное обследование больных	38
2.4. Статистическая обработка данных	40
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПОЛИМОРБИДНЫХ ЛИЦ С COVID-19	41
3.1. Тромбоцитарные параметры в исследуемых группах	41
3.2. Антитромботическая и иммуносупрессивная терапия в исследуемых группах	45
3.3. Агрегация тромбоцитов с индукторами в исследуемых группах	49

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРБИДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА	51
4.1. Сопутствующие заболевания у полиморбидных лиц с COVID-19	51
4.2. Тромбоцитарные параметры в зависимости от полиморбидности пациентов	53
4.3. Агрегация тромбоцитов с индукторами в зависимости от полиморбидности пациентов.....	55
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И СТРУКТУРЫ ПОЛИМОРБИДНОСТИ У ЛИЦ С COVID-19 И ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНОВ <i>ITGA2</i> И <i>ITGB3</i>	57
5.1. Полиморфные варианты генов <i>ITGA2</i> C807T и <i>ITGB3</i> T1565C	57
5.2. Тромбоцитарные параметры полиморбидных пациентов с COVID-19 и полиморфизмами генов <i>ITGA2</i> и <i>ITGB3</i>	59
5.3. Агрегация тромбоцитов с индукторами у полиморбидных пациентов с COVID-19 и полиморфизмами генов <i>ITGA2</i> и <i>ITGB3</i>	63
5.4. Структура полиморбидности у лиц с COVID-19 и полиморфизмом <i>ITGA2</i>	66
5.5. Структура полиморбидности у лиц с COVID-19 и полиморфизмом <i>ITGB3</i>	68
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	70
ВЫВОДЫ	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	80
СПИСОК ИСТОЧНИКОВ	84

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – респираторная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 [54]. По своей структуре SARS-CoV-2 идентичен MERS-CoV и SARS-CoV [46]. Поражение легких является основным клиническим проявлением [204], однако подтверждено, что инфекция оказывает отрицательное влияние практически на все системы органов человека [78]. Существуют данные о влиянии COVID-19 на желудочно-кишечный тракт [98], сердечно-сосудистую систему [227], почки [60], нервную [136] и эндокринную [236] системы, репродуктивную функцию [55], кожный покров [87] и глаза [95]. Отдельного внимания заслуживает система гемостаза [176].

Одной из особенностей поражения системы гемостаза является склонность к возникновению тромботических явлений, причем как венозных, так и артериальных [176, 205]. В совокупности частота артериальных тромботических событий составляет от 3,7 до 4,4% от общего числа госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией [146, 206]. Патогенез подобных изменений при COVID-19 остается неясным, однако не вызывает сомнения, что нарушения в системе гемостаза играют существенную роль в развитии и прогрессировании полиорганной недостаточности, декомпенсации хронических заболеваний и возникновении опасных для жизни осложнений, приводящих к летальному исходу [102].

Предполагается, что склонность к тромбообразованию имеет мультифакторный характер и может быть обусловлена воздействием провоспалительных цитокинов, гипоксии и микрососудистых повреждений, наблюдаемых при COVID-19, а также воздействием вируса непосредственно на тромбоциты, которые являются важнейшими компонентами сосудистого гемостаза и артериального тромбоза [102, 155, 205].

Не все пациенты, даже при тяжелой форме течения коронавирусной инфекции, подвержены возникновению тромботических осложнений и имеют аналогичную друг другу картину тромбоцитарного компонента гемостаза. Это может быть связано как с наличием полиморфизма генов, способствующих повышенной адгезии и увеличению скорости агрегации тромбоцитов [207, 225], так и влиянию сопутствующих патологий [192].

В данном исследовании были выбраны гены *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C, которые могут оказывать влияние на тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с COVID-19. *ITGA2* и *ITGB3* представляют собой рецепторы гликопротеинов тромбоцитов, относящиеся к семейству интегринов. *ITGA2* играет важную роль в адгезии и активации тромбоцитов, взаимодействуя с коллагеном. *ITGB3* связывает фибриноген после активации тромбоцитов различными стимулами, такими как тромбин и аденозиндифосфат (АДФ), что критически важно для процесса агрегации тромбоцитов [195].

Оценка особенностей тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с COVID-19 с учетом полиморбидности и полиморфизма генов может открыть новые возможности для оценки риска тромбообразования, определить категории пациентов, которые нуждаются в дополнительном обследовании и коррекции проводимой терапии, что обеспечит снижение риска сосудистых катастроф и смертности, персонализацию и оптимизацию лечебного процесса.

Степень разработанности темы

Несмотря на актуальность вышеизложенной проблемы в настоящее время имеется малое количество исследований, посвященных выявлению особенностей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией с учетом полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3* [22, 43, 207, 225].

При анализе данных литературы было выявлено, что исследования по значению полиморбидности касаются в основном изучения её влияния на течение

и исходы у пациентов с COVID-19 [1, 2, 17, 18, 24]. Исследований, направленных на изучение особенностей тромбоцитарного звена гемостаза у лиц с COVID-19 с учетом полиморбидности найдено не было.

Все вышеперечисленное послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Прогнозирование риска артериальных тромботических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на основе комплексной оценки сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза с учетом полиморбидности и полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3*.

Задачи исследования

1. Выявить особенности тромбоцитарного звена гемостаза у полиморбидных лиц с COVID-19.
2. Определить взаимосвязь полиморбидности пациентов с COVID-19 и острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом без коронавирусной инфекции и тромбоцитарного звена системы гемостаза.
3. Оценить взаимосвязь полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3* и особенностей тромбоцитарного звена системы гемостаза для прогнозирования риска артериальных тромботических осложнений у полиморбидных лиц с COVID-19, с COVID-19 и острым коронарным синдромом.
4. Выявить структуру полиморбидности у лиц с COVID-19, с COVID-19 и острым коронарным синдромом и полиморфизмами генов *ITGA2* и *ITGB3*.

Объект и предмет исследования

Объект исследования: полиморбидные пациенты с COVID-19, с COVID-19 и острым коронарным синдромом и острым коронарным синдромом без коронавирусной инфекции.

Предмет исследования: лабораторные параметры и анамнестические данные пациентов.

Научная новизна

Представлены актуальные данные об особенностях тромбоцитарного звена гемостаза у полиморбидных лиц с COVID-19 для прогнозирования риска артериальных тромботических осложнений. Обнаружено, что тромбоцитарные индексы и показатели агрегации тромбоцитов с индукторами существенно выше в группе лиц с новой коронавирусной инфекцией, чем без нее.

Впервые определена взаимосвязь полиморбидности и тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией. Высокая степень полиморбидности у пациентов с COVID-19 ассоциирована с более высоким значением среднего объема тромбоцитов по сравнению с умеренной ($p=0,003$) и высокой степенью полиморбидности ($p=0,007$) у пациентов без коронавирусной инфекции.

Показано количество выявленных вариантов генов *ITGA2* и *ITGB3* у пациентов с коронавирусной инфекцией. Представлены новые данные об особенностях тромбоцитарного звена гемостаза у лиц с COVID-19 с учетом полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3*. Установлено, что взаимосвязь между минорными аллелями и тромбоцитарными индексами отсутствует.

Впервые представлена структура полиморбидности у лиц с новой коронавирусной инфекцией с учетом полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3*; продемонстрирована взаимосвязь между этими генами и агрегацией тромбоцитов. Обнаружено, что полиморфизм генов *ITGA2* и *ITGB3* у полиморбидных

пациентов с COVID-19 способствует более выраженной функциональной активности тромбоцитов по сравнению с пациентами с COVID-19 и ОКС по данным агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном и эпинефрином.

Теоретическая и практическая значимость работы

Более выраженная функциональная активность тромбоцитов у лиц с COVID-19 свидетельствует в пользу гипотезы о влиянии вируса SARS-CoV-2 на тромбоцитарное звено гемостаза у полиморбидных пациентов, что способствует риску возникновения артериальных тромботических осложнений.

Результаты работы демонстрируют взаимосвязь между высокой степенью полиморбидности, полиморфизмом генов *ITGA2* и *ITGB3* и более выраженной агрегационной активностью тромбоцитов у пациентов с COVID-19. Высокая степень полиморбидности и полиморфизм генов *ITGA2* и *ITGB3* являются индикаторами предрасположенности к повышенному тромбообразованию у лиц с новой коронавирусной инфекцией.

Результаты исследования имеют важное практическое значение для оценки риска тромбозов у полиморбидных больных с новой коронавирусной инфекцией, позволяют определить категории пациентов, которые нуждаются в тщательном наблюдении, дополнительном обследовании и коррекции проводимой терапии, что обеспечит снижение вероятности сосудистых катастроф и смертности, персонификацию и оптимизацию лечебного процесса у пациентов с COVID-19.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор, академик РАН О.П. Ковтун).

Первый этап представлял собой ретроспективное исследование «случай-контроль», в котором были проанализированы данные медицинских карт 192 пациентов (96 пар) стационарных больных ГАУЗ СО «Верхнепышминская ЦГБ

им. П.Д. Бородина» г. Верхняя Пышма и МО «Новая больница» г. Екатеринбург. Группа 1 – полиморбидные лица с COVID-19 и ОКС, Группа 2 – полиморбидные лица с ОКС без COVID-19. Проведена оценка показателей крови.

Второй этап – проспективное исследование «случай-контроль». Включено 75 полиморбидных пациентов. Группа 1 – 25 человек с COVID-19, Группа 2 – 25 человек с COVID-19 и ОКС, Группа 3 – 25 пациентов с ОКС без новой коронавирусной инфекции. Пациенты находились на лечении в ГАУЗ СО ЦГКБ №24 г. Екатеринбург и МО «Новая больница» г. Екатеринбург, согласно маршрутизации. Произведена оценка показателей крови, выполнен анализ агрегационной функции тромбоцитов с индукторами, проведено генетическое исследование. Проанализированы данные анамнеза, антропометрии. Определена структура полиморбидности.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России протоколом № 9 от 22.10.2021.

Положения, выносимые на защиту

На защиту выносятся следующие новые и содержащие элементы новизны положения:

1. У полиморбидных пациентов с COVID-19 отмечается более выраженная агрегационная активность тромбоцитов. Именно коронавирусная инфекция и связанные с ней иммуновоспалительные процессы оказывают основное влияние на количество, размер и агрегационную активность тромбоцитов, способствуя риску возникновения артериальных тромботических осложнений.

2. У лиц с COVID-19 и ОКС с высокой степенью полиморбидности наблюдается больший средний объем тромбоцитов по сравнению с пациентами с ОКС без коронавирусной инфекции, как с умеренной, так и высокой степенью полиморбидности. Степень полиморбидности является важным маркером для

определения предрасположенности к повышенному тромбообразованию у лиц с COVID-19.

3. У полиморбидных пациентов с COVID-19 и полиморфизмами генов *ITGA2* и *ITGB3* отмечается более выраженная агрегация тромбоцитов с индукторами, чем у полиморбидных лиц с COVID-19 и ОКС и полиморфизмами данных генов.

4. Полиморфизм гена *ITGA2* C807T ассоциирован с наличием у пациентов с COVID-19 следующих заболеваний: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе и ожирение. Полиморфизм гена *ITGB3* T1565C не ассоциирован с уровнем полиморбидности исследуемых лиц.

Обоснование предложенной структуры диссертации

Текст диссертации изложен на 122 страницах машинописного текста и включает в себя все требуемые разделы: введение, обзор литературы, методологию и методы исследования, 3 главы, посвящённые решению поставленных задач, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 266 источников (53 - отечественные, 213 - зарубежные). Текст диссертации проиллюстрирован 15 таблицами и 8 рисунками.

Основная часть включает в себя следующие главы:

1. Особенности тромбоцитарного звена системы гемостаза у полиморбидных лиц с COVID-19.

2. Взаимосвязь полиморбидности пациентов с COVID-19 и тромбоцитарного звена системы гемостаза.

3. Особенности тромбоцитарного звена системы гемостаза и структуры полиморбидности у лиц с COVID-19 и полиморфизмами генов *ITGA2* и *ITGB3*.

4. Обсуждение результатов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, большим объёмом проанализированной научной литературы и использованием современных методов диагностики и статистического анализа. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены графическими данными и таблицами, научно обоснованы.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-й конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2022 г.), III Междисциплинарной конференции по инфектологии УФО (Екатеринбург, 2022 г.), VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2022 г.), VI съезде терапевтов Уральского Федерального округа (Екатеринбург, 2022 г.), LXXI Всероссийской образовательной интернет-сессии для врачей (онлайн-формат, 2022 г.), Форуме терапевтов СКФО «Диалоги о внутренней медицине» и III Съезде терапевтов Республики Дагестан (Махачкала, 2023 г.), XVIII национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023 г.), XVIII национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023 г.), V Междисциплинарной конференции по инфектологии Уральского региона (Екатеринбург, 2024 г.), IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2024 г.), VII Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Екатеринбург, 2024 г.), 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (Bangkok, 2024 г.), II научно-практической конференции «Клиническая диагностика и персонализированная медицина» (Москва, 2024 г.), XIX национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2024 г.), заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава

России (Протокол № 2 от 31.10.2024), на заседании Проблемной комиссии по внутренним болезням и ревматологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Протокол № 5 от 13.12.2024).

По тематике диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 6 в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 2 - в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику врачей ГАУЗ СО «СОКП Госпиталь для ветеранов войн», ГБУЗ СО «ЦГКБ № 6» и поликлиники ФГБУН ИВТЭ УрО РАН города Екатеринбурга. Результаты, полученные в ходе выполнения работы, используются на занятиях кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России города Екатеринбурга.

Личный вклад автора в проведение исследования

Личный вклад автора в проведение исследования заключается в следующем: разработка дизайна исследования, отбор и включение пациентов в исследование, анализ медицинских карт стационарных больных, сбор анамнеза, транспортировка образцов крови в лабораторию, подготовка базы данных, статистическая обработка и анализ полученных данных, подготовка публикаций и докладов, внедрение результатов исследования в клиническую практику, написание диссертационной работы.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. COVID-19 и артериальные тромботические события

Инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, способна приводить к развитию артериальных тромботических явлений, включая острый коронарный синдром [94], острое нарушение мозгового кровообращения [96], а также относительно редкие артериальные тромбозы – тромбоз дуги аорты [252], тромбоз брыжеечной артерии [67, 175] и ишемия конечностей [99, 231].

Предполагается, что COVID-19 может привести к повышенному риску тромботических событий различными патофизиологическими путями:

1. Гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РААС) [254]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2) представляет собой трансмембранный гликопротеин, присутствующий в различных органах, включая эндотелий коронарных сосудов и эпителий почечных канальцев [53]. Ангиотензин II (АТ II), продукт АПФ 2, способствует вазоконстрикции, провоспалительному и протромботическому эффекту через рецептор ангиотензина II типа I (AT1R) и рецептор ангиотензина II типа IV (AT4R). АПФ 2 ингибирует активность РААС двумя способами. Во-первых, АПФ 2 разрушает АТ I и АТ II, уменьшая количество субстрата для активации AT1R через классический RAS-путь. Во-вторых, АТ II напрямую расщепляется до ангиотензина-(1-7), сосудорасширяющего пептида с противовоспалительным действием [255]. Помимо рецепторов TMPRSS-2, белков фурина и внеклеточного виментина ключевой мишенью для проникновения вируса является АПФ 2 [6, 33, 123, 230]. Его присутствие в различных клетках дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем предполагает развитие их дисфункции в ходе инфекции SARS-CoV-2 [221]. Предполагается, что в результате этого процесса за снижением легочной активности АПФ 2 следует сдвиг баланса в сторону провоспалительных и протромботических эффектов реализуемых AT1R [254].

2. Воспалительный процесс [103]. Инфекция SARS-CoV-2 связана с чрезмерной продукцией цитокинов и хемоаттрактантных молекул [101], включая IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-33, фактор некроза опухоли- α , интерферон гамма (IFN- γ), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [260]. Избыточное высвобождение цитокинов, наблюдаемое у пациентов с COVID-19, особенно при тяжелом течении инфекции, способствует возникновению тромбозов. Цитокиновый шторм связан с большей продукцией тромбина, последующей активацией и агрегацией тромбоцитов, что приводит к нарушению гемостаза и изменению гемодинамики [256].

Цитокины также способствуют стимуляции высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). Это запускает внешние и внутренние пути коагуляции и приводит к усилению продукции тромбина, индуцирует появление имунотромбоза [110, 266]. В свою очередь NET усиливают высвобождение провоспалительных цитокинов, возникает «порочный круг» [93]. Как составные элементы врожденного иммунного ответа, NET нацелены на захват и уничтожение патогенов, взаимодействуя при этом с системами комплемента и коагуляции [32]. NET активно высвобождаются из нейтрофилов во внеклеточное пространство во время того, что называется «нетоз». NET состоят из деконденсированной нейтрофильной ДНК, покрытой гистонами, окислительными ферментами и антимикробными белками, такими как миелопероксидаза и нейтрофильная эластаза [77, 90, 171]. Исследования показали, что NET действуют в качестве платформы для тромбогенеза, активируя тромбоциты, тканевой фактор (ТФ) и коагуляционный фактор XII [10]. Помимо этого, происходит активация системы комплемента, в результате чего активируется опосредованный комплементом клеточный лизис [77, 90, 171].

Активированные нейтрофилы стимулируют внешний путь коагуляции путем повышения регуляции матричной РНК тканевого фактора и высвобождения ТФ на NET [79, 90, 104]. NET также вызывают деградацию ингибитора пути

тканевого фактора (TFPI), как основного ингибитора внешнего пути коагуляции [82, 229]. Внутренний путь коагуляции стимулируется, когда отрицательно заряженные NET напрямую связываются с фактором XII и активируют его или он активируется через отрицательно заряженные коллагеновые волокна на эндотелиальной стенке [167]. NET также связываются с фактором фон Виллебранда (vWF), который принимает участие в процессе адгезии тромбоцитов [144]. Комплексы NET-тромбоцит действуют как каркасы для образования тромба [108, 229].

Положительные обратные связи между NET и системой коагуляции predisполагают к нерегулируемому тромбовоспалительному ответу при чрезмерном воспалении во время цитокинового шторма. Образующиеся нити фибрина на NET усиливают их влияние, повышается устойчивость фибрина к фибринолизу, опосредованная влиянием пламина, что в результате приводит к увеличению тромбогенности при COVID-19 [79, 104, 167].

3. Активация системы комплемента [178]. Активация системы комплемента происходит через сериновые протеазы и приводит к образованию мембраноатакующего комплекса (МАК, комплекс C5b-C9). Как часть врожденной иммунной системы, C5b-9, создает пору в клеточной мембране, через которую свободно диффундируют метаболиты и небольшие белки, что приводит к лизису клеток. Образование хемоаттрактантов, C3a и C5a, приводит к активации нейтрофилов, а также к их адгезии к эпителию легких [80]. Связываясь с рецептором C5a на поверхности нейтрофилов, C5a повышает экспрессию иммунных рецепторов (например, Toll-подобных рецепторов) и рецепторов системы комплемента [170]. Миелопероксидаза также способна расщеплять C5 на активные фрагменты, подобные C5a и C5b [74, 104]. Активация тромбоцитов может быть достигнута путем введения комплекса C5b-9 в мембрану [91], связывания C1q с C1qR на мембране [104] и реакции тромбоцитов на C3 [194]. Тромбин расщепляет и активирует C3 и C5 на активные компоненты, это приводит к тому, что анафилатоксины C3a и C5a привлекают нейтрофилы, запуская вновь процесс стимуляции высвобождения NET, что приводит к

значительному высвобождению провоспалительных цитокинов и способствует микрососудистому повреждению [104].

4. Синдром активации макрофагов (СММ) [173]. Макрофаги в состоянии СММ продуцируют большое количество фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), IL-6 и IL-1 β [215]. Повышенная экспрессия данных цитокинов способствует развитию цитокинового шторма и гиперкоагуляции, наблюдаемых у пациентов с COVID-19 [31]. СММ возникает, когда активированные антигенпрезентирующие клетки не могут лизироваться CD8⁺ Т-клетками или естественными клетками-киллерами [173]. Следовательно, может существовать взаимодействие между врожденной и приобретенной иммунной системой, что дополнительно способствует цитокиновому шторму и тромбогенному статусу.

5. Гипоксия [241]. Транскрипционные факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), могут активировать тромбоциты и факторы свертывания крови. HIF-1 α вызывают повышенную экспрессию ТФ и ингибитора активатора плазминогена 1 (РАИ-1), что негативно действует на процесс коагуляции. HIF-1 α экспрессируется в альвеолярных эпителиальных клетках и запускает клеточное воспаление посредством высвобождения провоспалительных/протромботических цитокинов, таких как ФНО- α и IL-6. Кроме того, HIF-2 оказывает протромботическое действие, ингибируя действие ингибиторов ТФ [251]. Гипоксия также может дополнительно повреждать эндотелий сосудов за счет высвобождения свободных радикалов, активных форм кислорода и гидроперекиси липидов [241].

Все вышеперечисленные пути способствуют глубокой эндотелиальной дисфункции, что, также может привести к протромботическому состоянию, приводящему к возникновению артериальных тромботических явлений [246].

1.2. COVID-19 и тромбоцитарный гемостаз

Тромбоциты представляют собой фрагменты клеток, лишенные ядер, которые генерируются их предшественниками — мегакариоцитами. Основная функция тромбоцитов — обеспечение поддержания надлежащего сосудистого

гемостаза. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз — процесс, опосредованный тромбоцитами, который предотвращает утечку крови в интерстициальную ткань путем поддержания циркуляции крови внутри сосуда [86]. Тромбоциты осуществляют гемостаз посредством трех последовательных процессов: адгезии, активации и агрегации [177]. При контакте тромбоцитов с компонентами субэндотелиального слоя поврежденной артерии или с поврежденным участком атеросклеротической бляшки запускается каскад реакций, приводящий к их активации, заключающейся в биохимических и морфологических изменениях локально поддерживающих каскад свертывания, высвобождение медиаторов, агрегацию с образованием тромба [223]. Данный процесс регулируется внутритромбоцитарными сигнальными путями, запускаемыми при контакте тромбоцитов с субэндотелиальным коллагеном, фактором фон Виллебранда, тромбином, тромбоксаном A₂ и аденозиндифосфатом (АДФ), которые также высвобождаются другими активированными тромбоцитами [235].

Тромбоциты, помимо участия в системе гемостаза, играют важную роль в развитии воспалительных реакций организма. Они высвобождают из своих гранул иммуноактивные молекулы, такие как провоспалительные цитокины, хемокины и антибактериальные белки. Это позволяет проследить связь между уровнем активации тромбоцитов и функционированием как врожденного, так и адаптивного иммунитета [188, 216], а также соотнести ряд патологических реакций, обуславливающих развитие ряда аутоиммунных заболеваний [208, 213]. Роль тромбоцитов в иммунном ответе на вирусные патогены в настоящее время остается дискуссионной [157].

Отмечено, что при коронавирусной инфекции наиболее часто встречается явление тромбоцитопении, её частота варьируется от 5 до 40 % и связана с тяжелым заболеванием и повышенной смертностью [158]. На сегодняшний день активно обсуждается патогенез тромбоцитопении при COVID-19 [63, 165]. Одной из возможных причин уменьшения числа тромбоцитов может быть их активация и последующий клиренс через ретикулоэндотелиальную систему. Активация тромбоцитов может происходить в результате взаимодействия с эндотелием,

иммунными клетками, циркулирующими воспалительными молекулами, а также из-за повышенного образования тромбина и прямого взаимодействия с вирусом [46]. Клиренс тромбоцитов может быть стимулирован образованием тромбоцитарных и тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов. Также тромбоцитопения может быть вызвана образованием аутоантител к тромбоцитам и последующим их клиренсом, а также прямым подавлением активности мегакариоцитов или их предшественников в костном мозге в условиях системной воспалительной реакции. Важным фактором является также снижение уровня тромбопоэтина [63, 165]. На данный момент недостаточно данных для того, чтобы определить, играет ли какой-то конкретный фактор решающую роль, или уменьшение числа тромбоцитов является результатом сложного взаимодействия всех вышеупомянутых факторов.

Имеются данные, что COVID-19 связан с гиперактивацией и гиперреактивностью тромбоцитов [7, 185, 189], что позволяет предположить, что тромбоциты могут способствовать возникновению коагулопатии у лиц с COVID-19. Точный механизм того, как тромбоциты могут способствовать развитию коагулопатии при COVID-19, на данный момент неизвестен [161]. Одной из ведущих гипотез является интернализация вируса SARS-CoV-2 в тромбоциты, которая была ранее описана в исследованиях пациентов, инфицированных гриппом, вирусом с одноцепочечной РНК, сходным с SARS-CoV-2 через активацию Toll-подобного рецептора и стимуляции высвобождения NET [140].

На гиперреактивность тромбоцитов указывают изменения тромбоцитарных индексов. Однако врачи терапевтических специальностей недооценивают значение параметров тромбоцитарного звена гемостаза, доступных для оценки в клинической практике [130, 160].

1. Средний объем тромбоцитов (MPV) — одно из регулярно назначаемых лабораторных исследований, которое отражает размер тромбоцитов и их активацию [115]. MPV можно рассматривать как маркер активности тромбоцитов, поскольку он связан с агрегацией и высвобождением тромбоксана A₂, фактора тромбоцитов-4 (PF-4) и в-тромбоглобулина [164]. Доказано, что уровень MPV

является, как диагностическим, так и прогностическим фактором при сепсисе, инфекционном эндокардите, пневмонии, бруцеллезе и остром пиелонефрите [75, 83, 153, 162]. Параметр показывает многообещающие результаты в оценке активации тромбоцитов и при COVID-19 [115, 265].

Обоснование интерпретации и роли определения MPV при COVID-19 можно предположить следующим образом. Во-первых, тромбоцитопения, которая может возникнуть вследствие прямого поражения коронавирусом костного мозга [13, 264]. Во-вторых, усиленное разрушение тромбоцитов, связанное с воспалительной реакцией. В-третьих, усиленное потребление тромбоцитов вследствие агрегации тромбоцитов в легких [262]. В конечном итоге все эти механизмы, в дополнение к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, который непосредственно действует на мегакариоциты, будут стимулировать мегакариоциты производить больше тромбоцитов, чтобы уравновесить ускоренную деструкцию тромбоцитов [265].

MPV также может иметь прогностический потенциал при COVID-19. Ряд авторов показали, что увеличение уровня MPV в совокупности с другими тромбоцитарными индексами может увеличить уровень смертности в несколько раз [109, 115]. В другом исследовании авторы предположили, что сочетание количества тромбоцитов, MPV и количества нейтрофилов может определить, потребуется ли пациенту отделение интенсивной терапии [97].

Хотя все больше исследований приветствуют MPV как фактор стратификации риска, некоторые другие исследования не смогли найти связи между MPV и тяжестью COVID-19 [105, 152].

Противоречивые результаты частично снижают заинтересованность врачей в отношении мониторинга MPV у пациентов с COVID-19. Тем не менее, возможное сочетание MPV и других лабораторных параметров тромбоцитарного звена гемостаза может создать алгоритм для оценки риска наступления тромботического события и прогрессирования COVID-19.

2. Ширина распределения тромбоцитов (PDW) – индикатор гетерогенности размера тромбоцитов, отражающий морфологические изменения в

реактивных/активированных/гигантских тромбоцитарных клетках [184]. PDW представляет собой параметр математически основанный на измерении объема тромбоцитов и стандартном отклонении объемного распределения в популяции тромбоцитов [239]. PDW может свидетельствовать о большем количестве разрушающихся и потребляемых тромбоцитов, а также активации тромбопоэза, который стимулирует высвобождение более молодых и более крупных тромбоцитов из костного мозга [174]. Исследования, свидетельствующие в пользу изменения данного параметра при COVID-19, ограничены [30, 185, 217, 250].

3. Тромбокрит (PCT) – параметр, показывающий соотношение объёма всей крови к количеству тромбоцитов. Как и PDW, данный параметр отражает изменение размера тромбоцитов, указывая на их гетерогенность [261].

4. Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR). Изначально, PLR использовался в качестве маркера воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и аутоиммунных заболеваниях [73, 242]. Предполагается, что его изменения связаны с повышенным риском тяжелого заболевания и наступления смерти у пациентов с COVID-19 [191]. При COVID-19 снижение количества лимфоцитов более выражено, чем снижение количества тромбоцитов, что может объяснять увеличение PLR при инфекции COVID-19 [158].

Ряд авторов подтверждают увеличение PLR при COVID-19 [138, 209, 247]. Эти исследователи указывают на возможность использования коэффициента в качестве вспомогательного критерия при прогностической оценке состояния пациента и риска наступления летального исхода из-за COVID-19. Имеются также исследования, которые не показали различий в значениях PLR между контрольной и исследуемой группами [243, 249, 259]. В виду этого присутствует необходимость дальнейшего анализа этого параметра при оценке состояния пациентов.

1.3. Роль индукторов агрегации тромбоцитов при COVID-19

Определение активности и оценка эффективности функционирования тромбоцитов имеет решающее значение для выявления пациентов с подозрением на их дисфункцию. В настоящее время для клинических и экспериментальных условий разработано несколько лабораторных методов оценки функций тромбоцитов на основе определения их агрегации, адгезии, вязкоупругих свойств при образовании сгустка и метаболизма тромбоксана [15, 23].

«Золотым стандартом» оценки функций тромбоцитов является оптическая турбидиметрическая агрегометрия, основанная на фиксации изменения светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы при добавлении к ней агонистов тромбоцитов, стимулирующих их агрегацию [201]. Определяемыми параметрами являются максимальная степень агрегации (%) и наклон кривой индекса агрегации тромбоцитов [129].

Наиболее часто применяемыми индукторами являются такие агонисты, как аденозиндифосфат (АДФ), арахидоновая кислота, коллаген, адреналин, в то время как ристоцетин, TRAP (пептид, активирующий рецептор тромбина), U46619 (миметик тромбоксана A₂) и ионофор кальция A23187 применяются преимущественно с целью диагностики врожденных и приобретенных нарушений функции тромбоцитов [107].

Согласно результатам исследований PLATO, TRITON-TIMI и FHS прогностически значимой, ассоциированной с высоким риском развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта является гиперреактивность тромбоцитов при стимуляции агрегации посредством АДФ [62, 196, 253]. При этом наблюдалась корреляция повышения реактивности тромбоцитов у пациентов старших возрастных групп, с повышенным уровнем холестерина и сниженным диастолическим артериальным давлением.

Несмотря на это, в большинстве случаев проводится комбинированная диагностика, включающая оценку ответа тромбоцитов на изолированное введение АДФ, коллагена и адреналина с целью получения более достоверных результатов,

что связано с вариативностью ответа тромбоцитов на стимуляцию АДФ, обусловленную возрастом, полом и наличием сопутствующих заболеваний [181]. Уровень реактивности тромбоцитов определяется в зависимости от концентрации агонистов, необходимой для агрегации 50% тромбоцитов: ответ на минимальные дозы АДФ (0.05, 0.1, 0.5 и / или 1.0 мкмоль /л) и адреналина (0.01, 0.03, 0.05, 0.1, 0.5, или 1.0 мкмоль/л) свидетельствует о гиперреактивности тромбоцитов; в состоянии гипореактивности агрегация наблюдается при более высоких дозах АДФ и адреналина (5.0, 10.0 или 15.0 мкмоль/л) [62].

В то же время результаты исследования HAPARG не выявили значимой корреляции между реактивностью тромбоцитов при индукции АДФ и вероятностью развития тяжелых тромботических осложнений [228]. Также не было установлено связи между уровнем реактивности тромбоцитов при пробах с коллагеном и адреналином и риском развития инфаркта миокарда и инсульта [62].

Исследований по изменениям агрегации тромбоцитов с индукторами у пациентов с COVID-19 крайне мало. По данным одних авторов у пациентов наблюдается повышенная чувствительность к различным агонистам, таким как АДФ, коллаген, эпинефрин и тромбин, по сравнению с тромбоцитами здоровых людей [14, 23, 47]. Это указывает на гиперактивацию тромбоцитов, вызванную воздействием вируса [12]. По данным других авторов разницы в агрегационной способности, стимулированной АДФ, не обнаруживается [133, 187]. Так, например, J. Herrmann и др. измеряли агрегацию у тяжелых пациентов в отделении реаниматологии в течение 2-недельного периода и обнаружили, что она была значительно ниже базовых уровней при стимуляции АДФ [193]. А. И. Калинская и др. также отмечали более низкую степень агрегации тромбоцитов с АДФ у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами [26].

В связи с малым количеством опубликованных работ, не имеющих однозначных результатов у пациентов с COVID-19, актуальность исследования агрегации тромбоцитов с индукторами достаточно высока.

1.4. Полиморбидность и тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с COVID-19

На сегодняшний день самым сильным предиктором наступления летального исхода от COVID-19 является наличие нескольких хронических заболеваний, предшествующих вирусной инфекции [19, 100, 212].

Уже первые исследования влияния COVID-19 в китайском городе Ухань показали, что тяжесть состояния и риск наступления смерти зависят от наличия хронических сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания [263].

Исследование среди пациентов, поступивших в больницы Нью-Йорка [198], выявило аналогичные состояния. Артериальная гипертензия была обнаружена у 56,6% пациентов, ожирение – у 41,7% пациентов, сахарный диабет – у 33,8%. Среди полиморбидных пациентов с COVID-19, поступивших в больницы Нью-Йорка, 21% умерли. Используя «Индекс полиморбидности Charlson», исследование показало, что до 50% полиморбидных пациентов умрет от существующих заболеваний в течение следующих 10 лет.

Похожие результаты были получены по данным регистров АКТИВ SARS-CoV-2 и АКТИВ 2 SARS-CoV-2, в которых изучали структуру полиморбидности и её влияние на прогноз пациентов с COVID-19 [20, 21]. Наиболее неблагоприятным был комплекс заболеваний, состоящий из артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета и ишемической болезни сердца [40]. Помимо этого, и в первую, и во вторую волну значимый вклад на исход заболевания у пациентов оказывало наличие ожирения [1, 8].

Все вышеперечисленные заболевания могут приводить к тромботическим событиям.

Так, при сахарном диабете, как 2-го, так и 1-го типа, увеличивается выработка 11-дегидротромбоксана B_2 , который является важным конечным

продуктом пути тромбоксана, в результате чего увеличивается уровень протромбина, что будет способствовать повышенной агрегации тромбоцитов [106, 211]. Также известно, что у пациентов с сахарным диабетом и сопутствующим воспалительным процессом увеличена экспрессия FcγIIa (рецептор Fcγ типа IIa), участвующего в активации тромбоцитов [148]. Окислительный стресс, связанный с этими состояниями, нарушает функцию эндотелиальных клеток, тем самым снижая выработку оксида азота, что приводит к активации тромбоцитов [214]. Генетический анализ микрочастиц плазмы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа также свидетельствует об активации тромбоцитов. У пациентов выявляется повышенная регуляция белков RAP1B (белок 1b, связанный с Ras), CD9 (антиген CD9) и ITGA2B (субъединица интегрин альфа 2b), а также НАДФН-оксидазы-1, играющей ключевую роль в регуляции активности тромбоцитов [44, 200]. Уровень глюкозы также влияет на нетоз, увеличивая образования NET [118].

Пациенты с застойной хронической сердечной недостаточностью имеют значительно большее количество циркулирующих агрегатов тромбоцитов, чем здоровые лица [85]. При сердечной недостаточности продукция эндотелиального оксида азота (NO) намного ниже, тогда как окислительный стресс и скорость деградации NO намного выше. Было показано, что тромбоциты производят меньше биоактивного NO у пациентов с сердечной недостаточностью, главным образом из-за дефекта пути тромбоцитов L-аргинин/NO/гуанилатциклаза [186]. Также было показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью наблюдается более высокий средний объем тромбоцитов и более высокие уровни адгезивных белков, включая растворимый и связанный с тромбоцитами Р-селектин и растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L) [163, 224, 226]. Тем не менее, известно, что тромбоциты не могут модулировать развитие сердечной недостаточности напрямую, а связаны с будущими сердечно-сосудистыми событиями [122].

У пациентов с гиперлипидемиями наблюдается более высокая экспрессия маркеров активации тромбоцитов CD62P (Р-селектин) и CD36 (тромбоцитарный

гликопротеин 4), что предполагает связь между липидными нарушениями и активацией тромбоцитов [179].

У больных с хронической болезнью почек нарушается нормальный процесс активации тромбоцитов с образованием агрегатов, поскольку из-за присутствия токсичных продуктов в циркулирующей крови возникает дисфункция тромбоцитов, включающая в себя: тромбоцитопению, тромбоз почечных клубочков, тромбы в мелких артериях и капиллярах клубочков [132].

Тромбоциты играют важную роль и в прогрессировании злокачественных новообразований. Так, прокоагулянтная среда, обеспечиваемая тромбоцитами, может обеспечить коагуляцию опухолевых клеток, приводя к метастазированию. Помимо этого, опухолевые клетки обладают способностью агрегировать тромбоциты [154]. Активация тромбоцитов и регуляция других клеток контролируются тромбином посредством рецепторов, активируемых протеазой, сопряженной с G-белком (PAR) [237], в результате чего можно сделать вывод, что передача сигналов тромбина также вносит огромный вклад в прогрессирование онкогенеза и ангиогенеза [182].

1.5. Роль генетических факторов в развитии тромботических явлений и структуре полиморбидности у пациентов с COVID-19

В развитии артериальных тромботических событий при COVID-19 может быть задействован ряд генетических факторов риска [22, 42, 257]. В малом количестве исследований было изучено влияние полиморфизма «тромбоцитарных» генов на развитие тромботических явлений при COVID-19: *ITGA2* (интегрин альфа-2), *ITGB3* (интегрин бета-3) [22, 27, 207, 225].

Интегрины — это семейство молекул клеточной адгезии, которые опосредуют взаимодействия клетка-клетка и клетка-внеклеточный матрикс. Они представляют собой трансмембранные гетеродимеры, состоящие из α -субъединицы и β -субъединицы [218]. У млекопитающих 18 α - и 8 β -субъединиц интегрин, которые могут собираться в 24 различных трансмембранных

гетеродимера. Они обладают различными связывающими свойствами, различаются по распределению в тканях и регулируют процессы адгезии, миграции, пролиферации, онкогенеза и иммунных реакций [143, 218].

ITGA2 и ITGB3 - это рецепторы гликопротеинов тромбоцитов из семейства интегринов. ITGA2 участвует в адгезии и активации тромбоцитов через взаимодействие с коллагеном, а ITGB3 связывает фибриноген после активации тромбоцитов различными стимулами, такими как тромбин и АДФ, играя ключевую роль в процессе агрегации тромбоцитов [195].

ITGA2 (интегрин $\alpha 2\beta 1$) экспрессируется на самых разных типах клеток, включая мегакариоциты, тромбоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки. Он является рецептором коллагена, который играет фундаментальную роль в адгезии тромбоцитов к внеклеточному матриксу [139]. Ген *ITGA2* расположен на участке 5q11.2 хромосомы. Он является частью рецептора интегрин $\alpha 2\beta 1$ (GPIa/IIa) и кодирует $\alpha 2$ -цепь. Полиморфизм *ITGA2* C807T представляет собой результат замены одного азотистого основания (цитозин) на другое (тимин) в положении 807. Аллель Т обнаруживается у 35% в европейской популяции [195]. В отличие от варианта С, аллель Т связана с повышенной плотностью рецепторов и повышенной адгезией тромбоцитов, вызванной коллагеном [139], что приводит к атеротромботическому состоянию посредством модуляции воспалительного ответа на сосудистое повреждение.

Ген *ITGB3* находится на длинной ветви в 17 хромосоме человека. Полиморфизм T1565C в гене *ITGB3* представляет собой замену тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 1565. Частота встречаемости минорного аллеля С в европейской популяции составляет от 8 до 15% [203]. Мембранный гликопротеин GPIIb/IIIa, также известный как тромбоцитарный гликопротеин IIIa, образует комплекс с GPIIb и является ключевым рецептором фибриногена на поверхности тромбоцитов. Полиморфизм T1565C в гене *ITGB3* приводит к замене аминокислоты лейцина на пролин в позиции 59 белка GPIIb/IIIa [203]. Это изменяет структурную конформацию его $\beta 3$ -субъединицы, переводя ее в полностью активное состояние, способствующее повышенной реактивности тромбоцитов,

увеличению агрегации и повышенной тромбогенности [166, 237]. Описана связь полиморфизма данного гена с возникновением и степенью различных тромботических и сердечно-сосудистых событий [125, 203].

Интегрины выступают в качестве альтернативных рецепторов для проникновения SARS-CoV-2 в клетку и могут участвовать в развитии заболевания COVID-19. Это происходит за счет наличия последовательности аминокислот RGD (403–405: Arg-Gly-Asp), которая присутствует в рецептор-связывающем домене шиповидного белка SARS-CoV-2, рядом с областью связывания рецептора АПФ 2, что способствует проникновению вируса в эпителиоподобные клетки [220, 222, 245].

Помимо этого, полиморфизм С807Т гена *ITGA2* и Т1565С гена *ITGB3* оказывает влияние на развитие и декомпенсацию большого количества заболеваний, таких как: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, злокачественные новообразования [3, 9, 72, 150], что может отягощать состояние пациента с COVID-19.

Все вышеперечисленные патологии способствуют гиперактивации тромбоцитов, однако исследований, направленных на оценку тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с COVID-19 с учетом полиморбидности и полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3* на данный момент нет.

1.6. Коррекция тромботических явлений при COVID-19

Осложнения COVID-19 связаны с синдромом системного воспалительного ответа, сопровождающимся цитокиновым штормом, и нарушением системы гемостаза [234]. Эндотелиальное воспаление и воздействие фактора фон Виллебранда на субэндотелиальный коллаген, в свою очередь, ускоряют образование тромбов, как венозных, так и артериальных [119]. Антиагреганты, в частности ацетилсалициловая кислота, может оказывать положительное влияние на профилактику возникновения артериальных тромботических событий при COVID-19, возникающие вследствие поражения эндотелия вирусной инфекцией и

воспалением [71]. Повреждение эндотелия и нарушение его функции приводят к усилению агрегации тромбоцитов. Тромбоксан A2 играет решающую роль в этом процессе. Низкая доза ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/день) необратимо блокирует выработку тромбоксана A2 в тромбоцитах без значительного снижения PGI₂, который продуцируется и секретируется эндотелиальными клетками и обладает антиагрегатными свойствами [159]. Кроме того, обнаружено, что ацетилсалициловая кислота проявляет противовирусные свойства против ДНК- и РНК-вирусов, таких как цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, риновирус, вирус Коксаки, вирус гепатита С, вирус гриппа H1N1, MERS-CoV и CoV-229E [68, 131, 145, 258]. Противовирусное действие ацетилсалициловой кислоты опосредовано модуляцией пути ядерного фактора-κB (NF-κB) [56]. Клетки, инфицированные вирусом, производят активные формы кислорода (АФК), которые, в свою очередь, стимулируют NF-κB, что приводит к экспрессии генов, вовлеченных в иммунные и воспалительные реакции. Ацетилсалициловая кислота ингибирует активацию NF-κB, вызванную вирусом, снижая АФК, тем самым обеспечивая противовирусный эффект.

Сведения об эффективности применения ацетилсалициловой кислоты у пациентов с COVID-19 носят неоднозначный характер.

Так, ряд авторов отметили, что назначение ацетилсалициловой кислоты было связано со снижением риска внутрибольничной смертности. Т. F. Osborne и др. отметили, что у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту, наблюдалось значительное снижение риска наступления смерти с 6,3% до 2,5% через 14 дней госпитализации и с 10,5% до 4,3% через 30 дней госпитализации [76]. В другом многоцентровом исследовании, проведенном J. H. Chow и др. [70], также была отмечена более низкая летальность, а также снижение использования аппаратов искусственной вентиляции легких при поступлении в отделения интенсивной терапии у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту, по сравнению с пациентами, не принимающими препарат. Причем пациенты, начавшие прием препарата в первые 24 часа, имели более низкий риск поступления в отделение интенсивной терапии, чем пациенты, которые начали

прием препарата позже. Похожие результаты снижения риска наступления летального исхода были также выявлены и в других исследованиях [59, 116, 151, 156]. Исследование, проведенное в Египте Н. W. Abdelwahab и др. [57], показало, что риск наступления инсульта или инфаркта миокарда среди пациентов с COVID-19, принимающих ацетилсалициловую кислоту и эноксапарин натрия, был значительно ниже, чем среди тех, кому был назначен только эноксапарин. Принимая во внимание положительные результаты использования ацетилсалициловой кислоты, полученные в этих исследованиях, следует учитывать множество факторов. Во-первых, все перечисленные исследования носили ретроспективный характер. Во-вторых, в большинстве исследований не удалось провести различие между эффективностью впервые назначенного препарата во время госпитализации и эффективностью применения ацетилсалициловой кислоты у пациентов, принимавших ее и до госпитализации.

Наряду с публикациями, поддерживающими использование ацетилсалициловой кислоты у пациентов с COVID-19, существует противоположная точка зрения, выступающая против назначения препарата. Рандомизированное клиническое исследование RECOVERY, в котором приняло участие 7351 госпитализированный пациент с COVID-19, которым впервые была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 150 мг и 7541 пациент с COVID-19 без приема данного препарата, не выявило существенной разницы в наступлении летального исхода и пребывания пациентов на аппаратах искусственной вентиляции легких [202]. Существенной разницы в наступлении летального исхода не было получено и в других исследованиях [66, 113, 114, 168]. В исследовании, проведенном А. Sahai и др. [114], был обнаружен повышенный риск наступления тромбоэмболических событий среди пациентов с COVID-19, получающих ацетилсалициловую кислоту, несмотря на поправку на сопутствующие заболевания, возраст, пол, курение, однако исследователи не учитывали предшествующий анамнез пациентов (инфаркт миокарда, инсульт, венозная тромбоэмболия). Крупное клиническое исследование ACTIVE-4B также не подтвердило преимущества использования ацетилсалициловой кислоты по

сравнению с лечением плацебо у госпитализированных пациентов с COVID-19 [112].

Вопрос эффективности других антиагрегантов также остается дискуссионным. На основе международного исследования REMAP-CAP, разработанного для определения наилучших стратегий лечения пациентов с тяжелой пневмонией, антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота и ингибиторы $P2Y_{12}$, такие как клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) вместе с профилактической дозой антикоагулянтов у пациентов с тяжелой формой COVID-19, не показала клинических преимуществ, но увеличила риск серьезного кровотечения [111]. В клиническом исследовании ACTIVE-4A использование антагониста $P2Y_{12}$ в дополнение к гепарину по сравнению с использованием только гепарина не уменьшило сроки нахождения пациентов с COVID-19 на аппаратах искусственной вентиляции легких [117]. В исследовании COVD-PACT [64], многоцентровом рандомизированном исследовании, не было выявлено никаких различий в первичных конечных точках эффективности (возникновение тромбоза) и безопасности (кровотечение) при применении клопидогреля по сравнению с пациентами, не получающими антиагрегант. С другой стороны, в другом международном многоцентровом проспективном реестре [65] пациенты с COVID-19, принимающие ацетилсалициловую кислоту в монотерапии или совместно с ингибиторами $P2Y_{12}$ (клопидогрел, тиклопидин, тикагрелор или прасугрел), имели более короткую продолжительность пребывания на аппарате искусственной вентиляции легких и более низкую летальность от тромботических событий по сравнению с пациентами, которые не получали антиагрегантные препараты.

В исследовании HOPE-COVID-19 указано, что антиагрегантная терапия может быть полезна только у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или сердечно-сосудистыми факторами риска [69].

Четкие доказательства клинической эффективности назначения антиагрегантной терапии при COVID-19 отсутствуют. Опубликованные на сегодняшний день исследования показывают противоречивые результаты.

1.7. Влияние других вирусных инфекций на тромбоцитарный гемостаз

Как было отмечено выше, на поверхности тромбоцитов присутствует большое количество экспрессируемых рецепторов, позволяющих им взаимодействовать с вирусом [124]. Тромбоциты экспрессируют различные паттернраспознающие рецепторы (PRR), среди которых присутствуют Toll-подобные рецепторы (TLR 1, TLR 2, TLR 3, TLR 4, TLR 6, TLR 7, TLR 8 и TLR 9), которые обнаруживают и связывают вирусные компоненты и вирусные нуклеиновые кислоты на своей поверхности [240]. TLR 4 на поверхности тромбоцитов модулирует высвобождение провоспалительных цитокинов [81].

Индукцированный ответ тромбоцитов против одноцепочечных РНК-вирусов является преимущественно опосредованным процессом TLR 7. Этот TLR также участвует в процессе нейтрофильного нетоза [190, 248]. Ряд авторов продемонстрировали, что поглощение вируса гриппа тромбоцитами вызывает высвобождение фактора комплемента C3 и последующую активацию нейтрофилов [248].

Вирус гриппа, как и SARS-CoV-2, представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, который может инфицировать эпителиальные клетки. Было показано, что тромбоциты активно интернализуют частицы вируса гриппа и посредством повышенного образования тромбина приводят к активации и гиперреактивности тромбоцитов [149, 190, 248]. Иммунные комплексы гриппа H1N1 напрямую активируют тромбоциты через FcγRIIA. Более того, взаимодействие вируса гриппа H1N1 с тромбоцитами увеличивает активацию GPIIb/IIIa и генерацию тромбоксана A2 [149].

Показано, что вирус Коксаки В взаимодействует с TLR7 тромбоцитов, что приводит к дегрануляции тромбоцитов и прямому взаимодействию между тромбоцитами и нейтрофилами [190].

Аналогичным образом было показано, что цитомегаловирус связывается с тромбоцитами через TLR2, запускает активацию и секрецию тромбоцитов и приводит к усилению взаимодействия тромбоцитов с нейтрофилами [141, 238].

Как на поверхности тромбоцитов, так и во внутриклеточных компартментах TLR3 было обнаружено, что TLR3 отвечает за распознавание двухцепочечных РНК-вирусов [128]. Активированные тромбоциты экспрессируют TLR9 на своей поверхности и обеспечивают секвестрацию вирусной ДНК [232]. Стимуляция TLR7 приводит к экспрессии Р-селектина на поверхности клеток и образованию агрегатов тромбоцитов и нейтрофилов, тогда как стимуляция TLR3 не вызывает экспрессию Р-селектина, но повышает чувствительность тромбоцитов к стимуляции индукторами – АДФ и коллагеном [86, 142].

Тромбоциты также экспрессируют несколько рецепторов комплемента, в числе которых присутствует рецептор комплемента типа II (CR2), обеспечивающий лизис, опсонизацию и хемотаксис [58]. Подобные рецепторы позволяют тромбоцитам захватывать различные типы вирусов.

Например, интегрин GPIIb/IIIa или $\alpha 2\beta 3$ распознает последовательность RGD аденовируса и хантавируса [124]. Контакт аденовируса с тромбоцитами вызывает их активацию и способствует быстрому увеличению экспрессии Р-селектина. При инфицировании аденовирусом также происходит активация эндотелиальных клеток, которые стимулируют массивное высвобождение фактора фон Виллебранда и молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) [61].

Другой рецептор – рецептор дендритных клеток ICAM3-Grabbing Non-Integrin (DC-SIGN), содержащийся в гранулах, способен связывать вирус денге на поверхности тромбоцитов [45, 124]. Взаимодействие тромбоцитов с вирусом денге повышает уровень IL-1 β , что способствует возникновению системного воспалительного ответа и повышенной проницаемости сосудов, увеличивая риск летального исхода [210]. Также вирус денге активирует эндотелий через экспрессию Е-селектина, позволяя тромбоцитам связываться через Р-селектин, вызывая повышенную адгезию и агрегацию тромбоцитов [180]. Уровень активированных тромбоцитов отрицательно коррелирует с количеством тромбоцитов – у пациентов наблюдается тромбоцитопения [140].

Рецепторы интегрина $\alpha 2\beta 1$ и гликопротеина GPVI способны связывать белок ротавируса и вируса гепатита С, соответственно [124].

Недавнее исследование показало, что тромбоциты активируются во время инфекции вируса Чикунгунья, что может привести к образованию инфламмасом NLRP3 и высвобождению воспалительных эйкозаноидов, цитокинов и хемокинов, способствуя прогрессированию воспалительного процесса и возникновению тромботических событий [147].

Процесс активации тромбоцитов может объяснить атеротромботические события, связанные с перечисленными выше вирусными инфекциями [124, 189].

Таким образом, проблема гиперактивации и гиперреактивности тромбоцитов у пациентов с COVID-19 остается предметом дискуссий. Малоизученная роль полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3* в возникновении изменений тромбоцитарного звена гемостаза и отсутствие исследований взаимосвязи полиморбидности и функциональной активности тромбоцитов у пациентов с коронавирусной инфекцией обуславливает актуальность данной работы. Учет генетических факторов и полиморбидности обеспечит персонализацию и оптимизацию лечебного процесса у пациентов с COVID-19.

ГЛАВА 2 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Исследование выполнено на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2021 по 2023 гг.

Первый этап исследования.

Ретроспективное исследование «случай-контроль». Включено 192 пациента (96 пар). Группа 1 – полиморбидные лица с COVID-19 и ОКС, Группа 2 – полиморбидные лица с ОКС без COVID-19. Группы сопоставимы по полу и возрасту. Используются данные медицинских карт стационарных больных ГАУЗ СО «Верхнепышминская ЦГБ им. П.Д. Бородина» г. Верхняя Пышма и МО «Новая больница» г. Екатеринбург.

Второй этап исследования.

Проспективное исследование «случай-контроль». Включено 75 полиморбидных пациентов. Группа 1 – 25 человек с COVID-19, Группа 2 – 25 человек с COVID-19 и ОКС, Группа 3 – 25 пациентов с ОКС без новой коронавирусной инфекции. Группы сопоставимы по возрасту и индексу массы тела. Пациенты, согласно маршрутизации, находились на лечении в разных стационарах Свердловской области: ГАУЗ СО ЦГКБ №24 г. Екатеринбург и МО «Новая больница» г. Екатеринбург.

Критерии включения: полиморбидные пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, отсутствие приема иммуносупрессивных и антиагрегантных препаратов до момента оказания медицинской помощи на этапе текущей госпитализации, информированное добровольное согласие.

Критерии не включения: несовершеннолетние лица, отсутствие полиморбидности, прием иммуносупрессивных и антиагрегантных препаратов до текущей госпитализации, пациенты, имеющие венозные тромбозы.

Критерии исключения: отказ от участия.

Диагноз ОКС основывался на данных клинической картины, количественном определении тропонина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), данных электрокардиографии (ЭКГ) и коронароангиографии (КАГ) согласно клиническим рекомендациям [28, 29].

Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 определялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), методом иммуноферментного анализа (ИФА) и выявлением поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). На период проведения первого этапа были использованы: версия 8 от 03.09.2020 [34] и версия 9 от 26.10.2020 [35]. На период проведения второго этапа исследования: версия 15 от 22.02.2022 [36], версия 16 от 18.08.2022 [37], версия 17 от 14.12.2022 [38] и версия 18 от 26.10.2023 [39].

Выявление больных, принимавших антиагрегантные и иммуносупрессивные лекарственные средства до текущей госпитализации, а также наличие полиморбидности проводилось на основании данных анамнеза пациентов.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России протоколом № 9 от 22.10.2021. Проведение молекулярно-генетического тестирования генов *ITGA2* и *ITGB3* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, в том числе форма информированного добровольного согласия и протокол исследования были одобрены дополнительно Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России протоколом № 2 от 18.02.2022. При проведении исследования были соблюдены принципы Хельсинской Декларации и стандарты надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

2.2. Общая характеристика больных

Общая характеристика пациентов первого этапа исследования представлена в таблице 1.

Степень поражения легких по данным КТ у полиморбидных пациентов первого этапа исследования с COVID-19 + ОКС составила 2 (1÷3). Пациентам с ОКС без COVID-19 компьютерная томография легких не проводилась.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов первого этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 96	Полиморбидные пациенты с ОКС n = 96	p
Медиана (25 %÷ 75 %)			
Возраст, годы	63,0 (58,0÷73,0)	63,0 (55,0÷71,0)	0,817
САД, мм рт.ст.	130,0 (120,0÷140,0)	140 (130÷160)	<0,001*
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (70,0÷90,0)	83,0 (80,0÷100,0)	<0,001*
ЧСС, в мин	78,0 (70,0÷92,0)	76,0 (68,0÷90,0)	0,256
ЧДД, в мин	18,0 (18,0÷20,0)	16,0 (16,0÷16,0)	<0,001*
Индекс Charlson, баллы	5,0 (4,0÷6,0)	4,0 (4,0÷6,0)	0,047*
Длительность пребывания в стационаре, дни	14,0 (11,0÷19,0)	9,0 (9,0÷9,0)	<0,001*
Количество пациентов, n			
Мужской пол	61	61	1,000
АГ	89	86	0,446
ХСН	91	92	0,773
Стабильная стенокардия	26	2	<0,001**
ФП	15	17	0,556
Ожирение	10	29	<0,001**
Анемия	27	10	0,002**
СД 2 типа	25	18	0,226
ХБП	16	8	0,081

Примечания:

*Различие групп значимо при $p < 0,050$, критерий Манна-Уитни;

**Различие групп значимо при $p < 0,050$, двусторонний точный критерий Фишера.

Общая характеристика пациентов второго этапа исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов второго этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n=25	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n=25	Полиморбидные пациенты с ОКС n=25	p
Медиана (25 % ÷ 75 %)				
Возраст, годы	58,0 (50,0÷64,0)	62,0 (58,0÷64,0)	60,0 (51,0÷67,0)	0,422
ИМТ, кг/м ²	26,9 (22,4÷34,4)	29,4 (24,6÷35,2)	28,3 (25,3÷31,4)	0,587
Объем поражения легких по данным КТ, %	15,0 (5,0÷25,0)	12,5 (0÷35,0)	–	0,785
САД, мм рт.ст.	130,0 (120,0÷149,0)	134,0 (130,0÷150,0)	140,0 (130,0÷150,0)	0,482
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (70,0÷90,0)	80,0 (79,0÷90,0)	80,0 (70,0÷92,0)	0,687
ЧСС, в мин	100,0 (90,0÷110,0) †‡	76,0 (67,0÷83,0) †	75,0 (68,0÷76,0) ‡	<0,001*
ЧДД, в мин	20,0 (18,0÷22,0) ‡	18,0 (18,0÷20,0) ^	16,0 (16,0÷18,0) ‡^	<0,001*
Индекс Charlson, баллы	4,0 (3,0÷4,0)	4,0 (3,0÷5,0)	4,0 (3,0÷5,0)	0,471
Длительность пребывания в стационаре, дни	9,5 (7,5÷14) ‡	10,5 (8÷13) ^	7,0 (7,0÷8,0) ‡^	0,001*

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;†Значимое различие групп COVID-19 и COVID-19 + ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;^Значимое различие групп COVID-19 + ОКС и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов проводился методом анализа данных медицинской документации на первом этапе исследования и методом опроса пациентов на втором этапе исследования.

Индекс полиморбидности Charlson, который учитывает количество сопутствующих заболеваний и прогнозирует выживаемость пациентов в течение ближайших 10 лет, был рассчитан на основании оригинальной шкалы, предложенной М. Charlson и др. в 1987 году [52] с некоторыми дополнениями. У пациентов учитывалась любая стадия хронической сердечной недостаточности, не только застойная. Также при оценке заболеваний печени учитывалось наличие неалкогольного активного стеатогепатита.

2.3. Лабораторное обследование больных

При оценке показателей крови у пациентов на первом этапе исследования были использованы автоматические гематологические анализаторы Mindray BC-5150 (Китай) и ABX Micros-60 (France), результаты которых были сопоставимы (таблица 3).

Таблица 3 – Референсные значения исследуемых параметров пациентов первого этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС (Mindray BC-5150)	Полиморбидные пациенты с ОКС (ABX Micros-60)
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	100,000 – 300,000	150,000 – 400,000
Средний объем тромбоцитов, фл	7,000 – 11,000	6,000 – 11,000
Ширина распределения тромбоцитов, %	9,000 – 17,000	11,000 – 18,000
Тромбокрит, %	0,108 – 0,282	0,150 – 0,500
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,800 – 4,000	1,200 – 3,000

Оценка показателей крови у пациентов на втором этапе исследования проводилась на одной базе с использованием автоматического гематологического анализатора XN-2000, Sysmex (Япония).

Были исследованы следующие параметры:

- 1) Количество тромбоцитов, 150,00 – 400,00 ($\times 10^9/\text{л}$).
- 2) Средний объем тромбоцитов, 9,40 – 12,40 (фл).
- 3) Ширина распределения тромбоцитов, 10,00 – 20,00 (%).
- 4) Коэффициент больших тромбоцитов, 13,00 – 43,00 (%).
- 5) Количество лимфоцитов, 1,00 – 4,80 ($\times 10^9/\text{л}$).

На обоих этапах исследования было определено отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов. Расчет данного показателя проводился методом деления количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов с использованием непрограммируемого калькулятора. Данный параметр не имеет референсных значений. Чем более высокое значение, тем более сильное протромботическое и провоспалительное состояние имеется у пациента [244].

Функциональная активность тромбоцитов определена методом оценки агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген и эпинефрин). Оценка агрегации проводилась на одной базе с помощью анализатора ChronoLog 700 (США).

Генетическое исследование выполнено методом полимеразной цепной реакции с помощью детектирующего амплификатора DТprime ДТ-96 (Россия). Расчёт распределения частот аллелей по закону Харди–Вайнберга производили с помощью онлайн-калькуляторов (<https://www.had2know.org/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html> и <https://www.had2know.org/academics/chi-square-test-calculator.html>).

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проводилась в программе «Statistica 13.0» (США) (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. Данные представлены как медиана и квартили (25 % ÷ 75 %). С целью выявления статистически значимых различий для качественных показателей были использованы: критерий χ^2 -Пирсона, двусторонний точный критерий Фишера. Для выявления статистически значимых различий для количественных показателей – Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Уровень значимости $p < 0,050$. При проведении апостериорных попарных сравнений вводилась поправка Бонферрони; статистически значимыми различия считали при значениях $p < 0,017$ при наличии трех групп, $p < 0,008$ при наличии четырех групп.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПОЛИМОРБИДНЫХ ЛИЦ С COVID-19

Проведено сравнение показателей тромбоцитов и тромбоцитарных индексов у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС и ОКС (пациенты первого этапа исследования).

Также проведено сравнение показателей тромбоцитов, тромбоцитарных параметров, принимаемой антитромботической и иммуносупрессивной терапии, параметров агрегации тромбоцитов с индукторами у полиморбидных пациентов с COVID-19, COVID-19 + ОКС и ОКС (пациенты второго этапа исследования).

3.1. Тромбоцитарные параметры в исследуемых группах

Исследуемые параметры тромбоцитарного звена гемостаза первого этапа исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Тромбоцитарные параметры у пациентов первого этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 96	Полиморбидные пациенты с ОКС n = 96	p
Медиана (25 %÷ 75 %)			
Количество тромбоцитов, x10 ⁹ /л	242,00 (178,00÷299,00)	236,00 (199,00÷291,00)	0,927
Средний объем тромбоцитов, фл	10,00 (9,30÷11,50)	8,00 (7,60÷8,80)	<0,001*
Ширина распределения тромбоцитов, %	16,20 (15,90÷16,40)	15,70 (14,70÷16,70)	<0,001*
Тромбоцитрит, %	0,24 (0,18÷0,30)	0,19 (0,16÷0,24)	<0,001*

Примечания:

*Различие групп значимо при $p < 0,050$, критерий Манна-Уитни.

По данным таблицы 4 у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС по сравнению с полиморбидными пациентами с ОКС наблюдались большие значения среднего уровня тромбоцитов ($p < 0,001$), ширины распределения тромбоцитов ($p < 0,001$) и тромбокрита ($p < 0,001$) при одинаковом уровне количества тромбоцитов ($p = 0,927$).

С целью расчета показателя «Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов» у пациентов первого этапа исследования было проанализировано количество лимфоцитов: $1,49 (1,17\div 2,07) \times 10^9/\text{л}$ у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС против $2,00 (1,50\div 2,70)$ у полиморбидных пациентов с ОКС, $p < 0,001$.

Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR) представлено на рисунке 1.

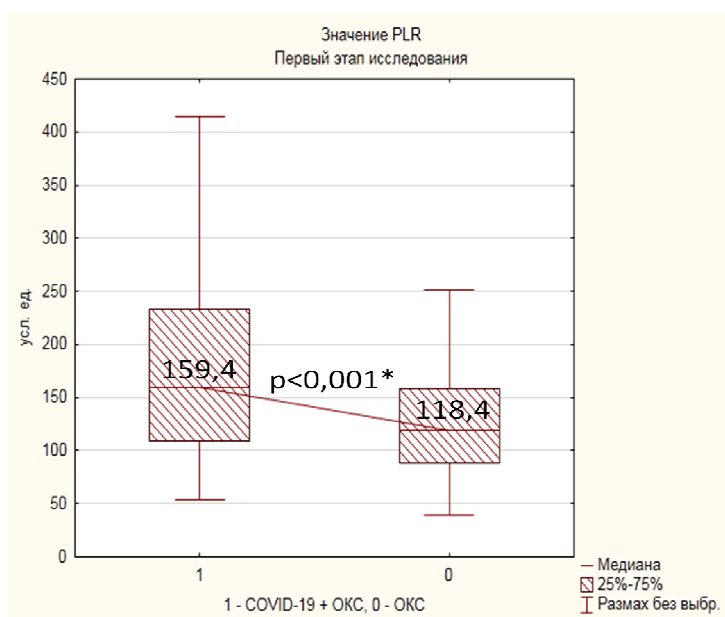


Рисунок 1 - Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR) у пациентов первого этапа исследования.

Примечания:

*Различие двух групп значимо при $p < 0,050$, критерий Манна-Уитни.

По данным рисунка 1 полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС имели большее значение PLR, чем полиморбидные пациенты с ОКС ($p < 0,001$).

Исследуемые параметры тромбоцитарного звена гемостаза второго этапа исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Тромбоцитарные параметры у пациентов второго этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n=25	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n=25	Полиморбидные пациенты с ОКС n=25	p
Медиана (25 % ÷ 75 %)				
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	259,00 (224,00÷343,00) ‡	227,00 (194,00÷300,00)	221,00 (201,00÷234,00) ‡	0,046*
Средний объем тромбоцитов, фл	11,00 (10,40÷11,90) ‡	10,80 (10,30÷11,50) ^	10,20 (9,80÷10,70) ‡^	<0,001*
Коэффициент больших тромбоцитов, %	33,50 (28,00÷39,70) ‡	31,70 (26,80÷37,30) ^	27,20 (24,70÷29,80) ‡^	0,002*
Ширина распределения тромбоцитов, %	13,10 (12,00÷14,50) ‡	12,40 (11,70÷14,40)	11,90 (11,20÷12,50) ‡	0,028*

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;^Значимое различие групп COVID-19 + ОКС и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

По данным таблицы 5 у полиморбидных пациентов с COVID-19 по сравнению с полиморбидными пациентами с ОКС наблюдались большие значения количества тромбоцитов ($p=0,008$), среднего объема тромбоцитов ($p<0,001$), коэффициента больших тромбоцитов ($p<0,001$) и ширины распределения тромбоцитов ($p=0,008$). Также у пациентов с COVID-19 + ОКС по сравнению с пациентами с ОКС наблюдались большие значения среднего объема тромбоцитов ($p<0,001$) и коэффициента больших тромбоцитов ($p=0,009$).

С целью расчета показателя «Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов» у пациентов второго этапа исследования также было проанализировано количество лимфоцитов: $1,76 (1,22\div2,65) \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с COVID-19 против $1,84 (1,52\div2,19)$ у пациентов с COVID-19 + ОКС и $2,11 (1,76\div2,73)$ у пациентов с ОКС, $p=0,211$.

Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR) представлено на рисунке 2.

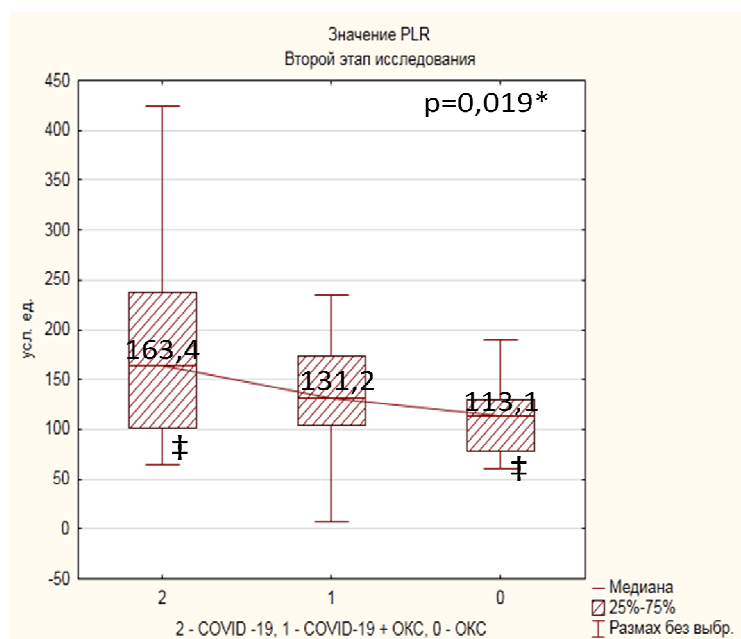


Рисунок 2 - Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR) у пациентов второго этапа исследования.

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p<0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p<0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

По данным рисунка 2 полиморбидные пациенты с COVID-19 имели большее значение PLR, чем полиморбидные пациенты с ОКС ($p=0,007$).

Как в первом этапе исследования, так и во втором было обнаружено, что средний объем тромбоцитов и связанные с ним тромбоцитарные индексы (ширина распределения тромбоцитов, тромбокрит, коэффициент больших тромбоцитов) и отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов были существенно выше в группе лиц с COVID-19.

3.2. Антитромботическая и иммуносупрессивная терапия в исследуемых группах

У пациентов исследуемых групп на момент оказания медицинской помощи во время госпитализации была использована антитромботическая и иммуносупрессивная терапия, которая оказывала действие на тромбоцитарное звено системы гемостаза.

Антитромботическая и иммуносупрессивная терапия у пациентов первого этапа исследования представлена на рисунке 3.

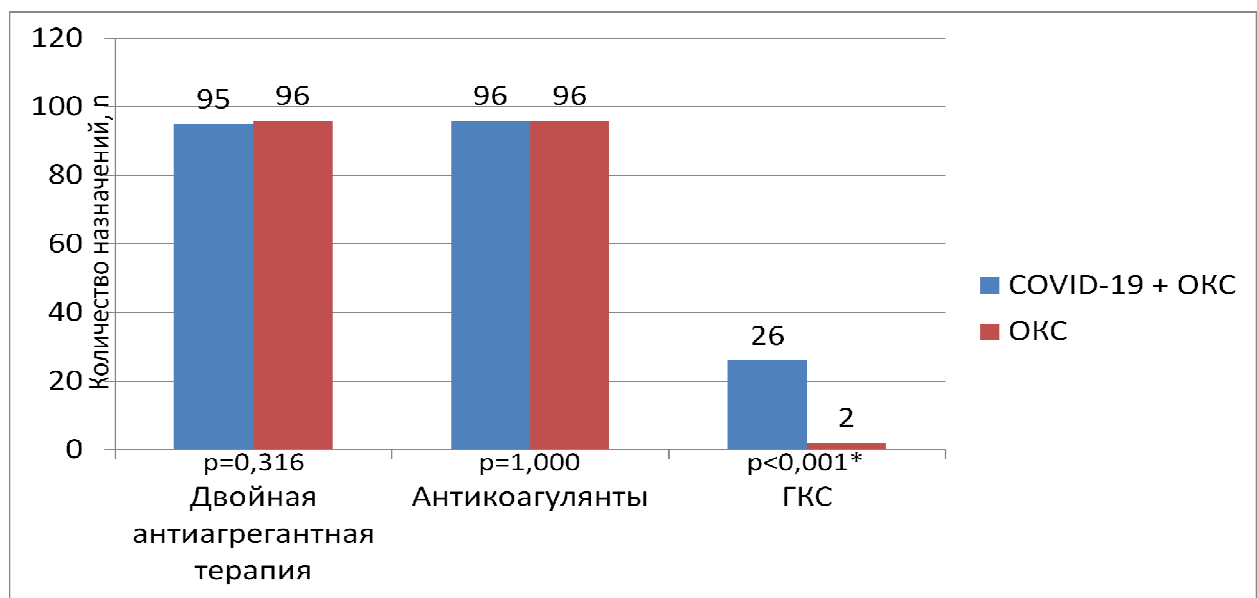


Рисунок 3 - Антитромботическая и иммуносупрессивная терапия у пациентов первого этапа исследования.

Примечания:

*Различие групп значимо при $p<0,050$, двусторонний точный критерий Фишера.

По данным рисунка 3 частота назначения двойной антиагрегантной терапии составила 99% в группе полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС и 100% в группе полиморбидных пациентов с ОКС. У 1 человека с COVID-19 + ОКС отсутствовало назначение антиагрегантов, согласно данным медицинской документации. Количество назначенных антиагрегантов (АСК, клопидогрел, тикагрелор) пациентам первого этапа исследования представлено на рисунке 4.

Частота назначения антикоагулянтов (эноксапарин натрия, гепарин натрия) составила 100% в обеих группах.

Глюкокортикостероиды были назначены в 27% случаев с COVID-19 + ОКС и 2% случаев с ОКС.

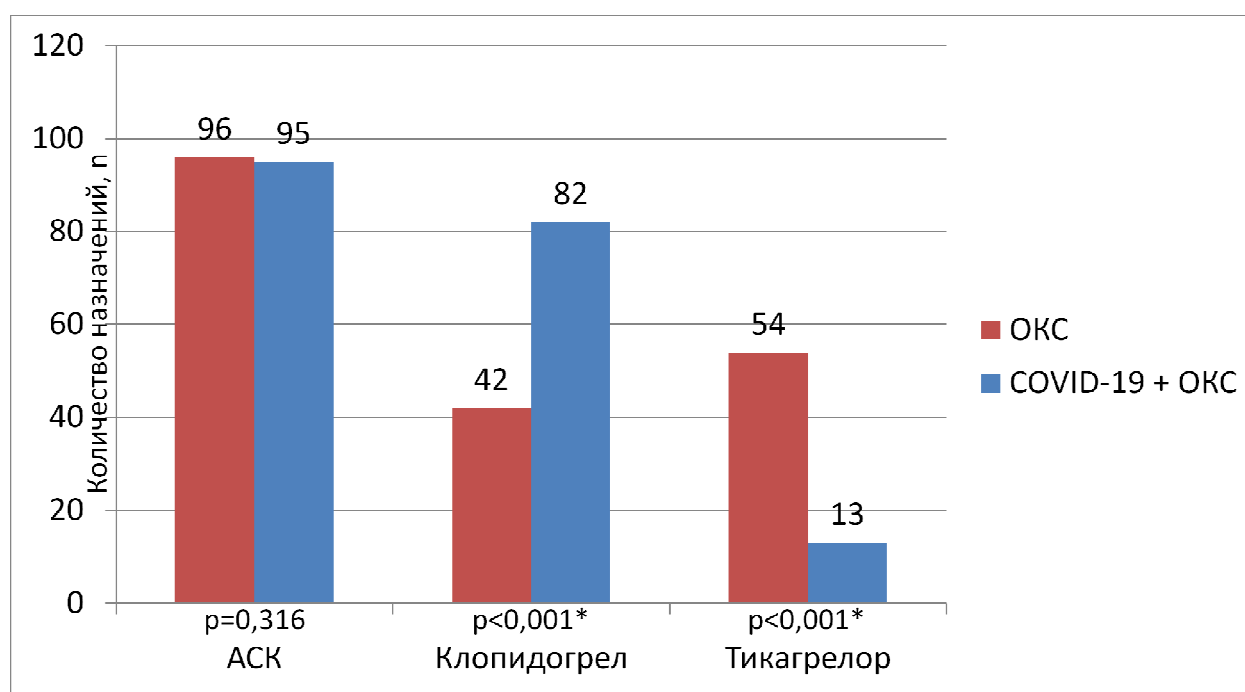


Рисунок 4 - Количество назначенных антиагрегантов пациентам первого этапа исследования.

Примечания:

*Различие групп значимо при $p<0,050$, двусторонний точный критерий Фишера.

По данным рисунка 4 частота назначения ацетилсалициловой кислоты составила 100% в обеих группах, учитывая отсутствие антиагрегантной терапии у 1 человека с COVID-19 + ОКС. Частота назначения клопидогрела составила 86% в группе полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС и 44% в группе

полиморбидных пациентов с ОКС, частота назначения тикагрелора – 14% и 56%, соответственно.

Антитромботическая и иммуносупрессивная терапия у пациентов второго этапа исследования представлена на рисунке 5.

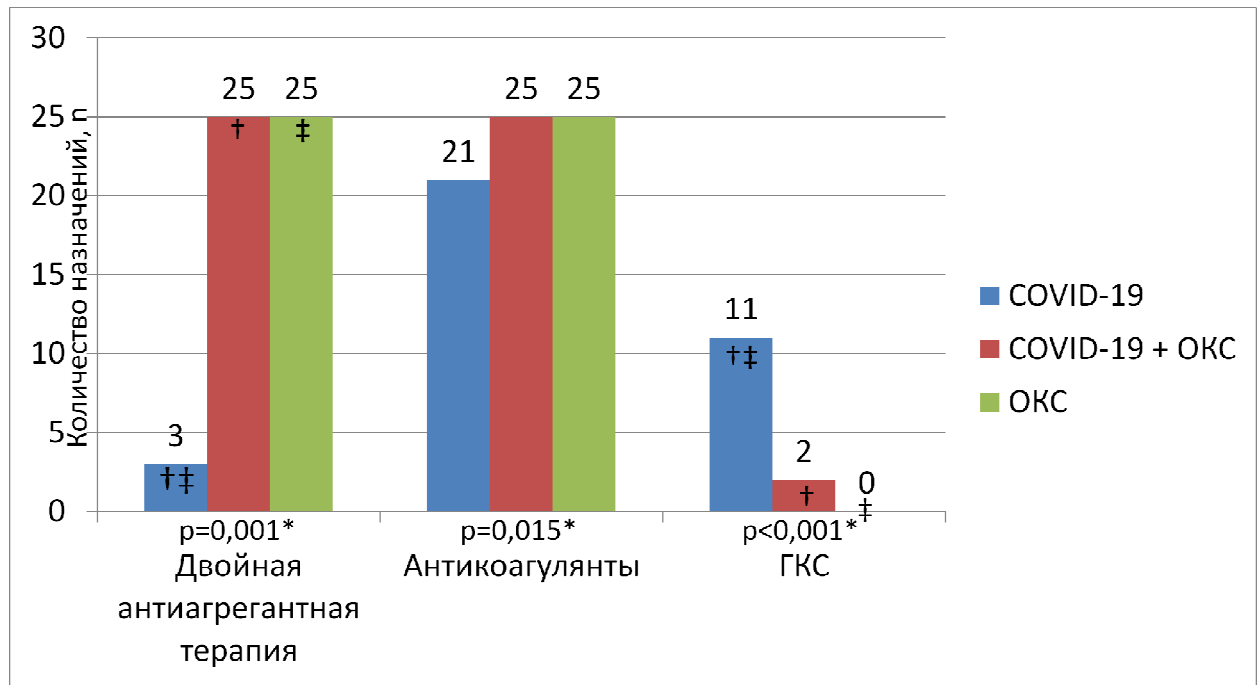


Рисунок 5 - Антитромботическая и иммуносупрессивная терапия у пациентов второго этапа исследования.

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p<0,050$, точный критерий Фишера;

†Значимое различие групп COVID-19 и COVID-19 + ОКС при $p<0,017$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p<0,017$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони.

По данным рисунка 5 частота назначения антиагрегантов составила 12% в группе полиморбидных пациентов с COVID-19, по 100% в группах полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС и ОКС. Количество назначенных антиагрегантов (АСК, клопидогрел, тикагрелор) пациентам второго этапа исследования представлено на рисунке 6.

Частота назначения антикоагулянтов (эноксапарин натрия, гепарин натрия) составила 84% в группе полиморбидных пациентов с COVID-19, по 100% в группах полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС и ОКС.

Глюкокортикостероиды были назначены в 44% случаев с COVID-19, 8% случаев с COVID-19 + ОКС и в 0% - у пациентов с ОКС.

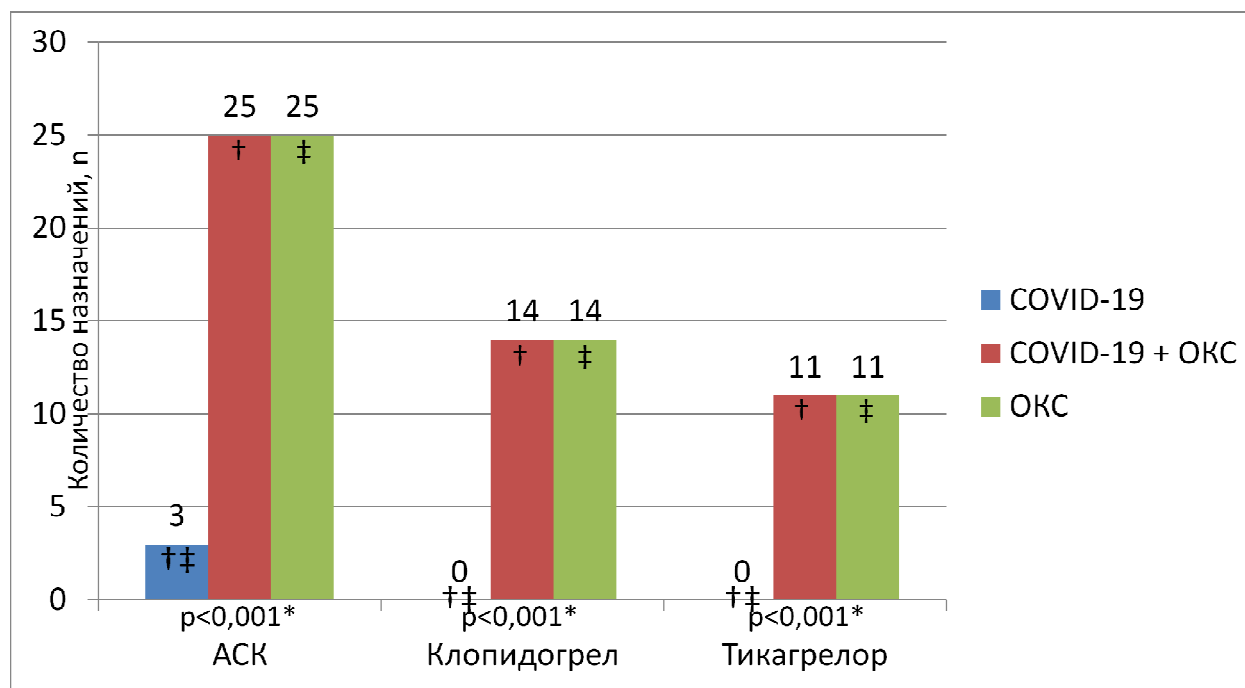


Рисунок 6 - Количество назначенных антиагрегантов пациентам второго этапа исследования.

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p < 0,050$, точный критерий Фишера;

†Значимое различие групп COVID-19 и COVID-19 + ОКС при $p < 0,017$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p < 0,017$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони.

По данным рисунка 6 частота назначения ацетилсалициловой кислоты составила 12% в группе полиморбидных пациентов с COVID-19 и по 100% в группах полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС и ОКС. Частота назначения клопидогрела составила 0% в группе полиморбидных пациентов с COVID-19 и по 56% в группах полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС и ОКС, частота назначения тикагрелора – 0%, 44% и 44%, соответственно.

3.3. Агрегация тромбоцитов с индукторами в исследуемых группах

Исследование агрегации тромбоцитов с индукторами выполнялось на втором этапе исследования (таблица 6).

Таблица 6 – Агрегация тромбоцитов с индукторами у пациентов второго этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n=25	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n=25	Полиморбидные пациенты с ОКС n=25	p
Медиана (25 %÷75 %)				
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	61,0 (56,0÷66,0) †‡	48,5 (28,0÷57,0) †^	28,0 (22,0÷39,0) ‡^	<0,001 *
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	65,5 (61,5÷72,0) †‡	57,0 (41,0÷67,5) †	54,0 (42,0÷57,0) ‡	<0,001 *
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, %	58,8 (53,0÷65,0) †‡	40,0 (24,5÷55,0) †^	21,0 (15,0÷30,0) ‡^	<0,001 *

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p<0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

†Значимое различие групп COVID-19 и COVID-19 + ОКС при $p<0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p<0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп COVID-19 + ОКС и ОКС при $p<0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

По данным таблицы 6 в исследовании наблюдалась значимо более высокая агрегационная активность с индукторами (АДФ, коллаген и эпинефрин) у полиморбидных пациентов с COVID-19, по сравнению с COVID-19 + ОКС ($p<0,001$; $p=0,003$; $p=0,002$) и ОКС без коронавирусной инфекции ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$), соответственно. В то же время наблюдалась более интенсивная

индуцированная агрегация тромбоцитов с АДФ ($p=0,011$) и эпинефрином ($p=0,002$) в группе COVID-19 + ОКС по сравнению с группой ОКС.

Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы о значимом влиянии коронавирусной инфекции на тромбоцитарное звено системы гемостаза у полиморбидных пациентов. SARS-CoV-2 способствует более выраженной агрегации и гиперреактивности тромбоцитов, что увеличивает риск возникновения артериальных тромботических осложнений.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРБИДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

С целью выявления взаимосвязи полиморбидности пациентов с COVID-19 и тромбоцитарного звена гемостаза было произведено сравнение групп пациентов второго этапа исследования (COVID-19 + ОКС и ОКС).

4.1. Сопутствующие заболевания у полиморбидных лиц с COVID-19

Индекс полиморбидности Charlson у пациентов с COVID-19 + ОКС составил 4 (3÷5) балла; с ОКС – 4 (3÷5) балла, $p=0,969$.

Заболевания, использующиеся для подсчета индекса Charlson, и их встречаемость представлены в таблице 7. Также за каждое десятилетие старше 40 лет добавлялся 1 балл.

Таблица 7 – Встречаемость сопутствующих заболеваний, используемых в шкале расчета индекса Charlson

Балл	Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25	Полиморбидные пациенты с ОКС n = 25	p
0-6	Количество пациентов, n			
1	Инфаркт миокарда в анамнезе	11	6	0,136
1	Хроническая сердечная недостаточность	19	24	0,042*
1	Стенозирующий атеросклероз периферических артерий	1	0	0,312
1	Цереброваскулярные болезни	3	5	0,440
1	Деменция	0	0	-

Балл	Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25	Полиморбидные пациенты с ОКС n = 25	p
0-6	Количество пациентов, n			
1	Аутоиммунные заболевания соединительной ткани	0	0	-
1	Бронхиальная астма	1	1	1,000
1	Хроническая обструктивная болезнь легких	5	8	0,333
1	Язвенная болезнь желудка	0	1	0,312
1	Язвенная болезнь ДПК	1	4	0,157
1	Заболевания печени без признаков портальной гипертензии, включая хронические гепатиты, неалкогольный активный стеатогепатит	1	3	0,297
1	Сахарный диабет без поражения «органов мишеней»	5	8	0,333
2	Сахарный диабет с поражением «органов мишеней»	0	0	-
2	Гемиплегия	0	0	-
2	Хроническая болезнь почек (СКФ ≤ 59 мл/мин)	4	0	0,037*
2	Злокачественные новообразования без метастазирования	1	0	0,312
2	Лейкозы	0	0	-
2	Лимфома	0	0	-
3	Тяжелые заболевания печени (с портальной гипертензией, печеночной недостаточностью)	0	0	-
6	Солидные опухоли с метастазами	0	0	-

Балл	Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25	Полиморбидные пациенты с ОКС n = 25	p
0-6	Количество пациентов, n			
6	СПИД	0	1	0,312

Примечания:

*Различие групп значимо при $p < 0,050$, двусторонний точный критерий Фишера.

По данным таблицы 7 в группе полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС статистически значимо реже встречалась хроническая сердечная недостаточность, но чаще – хроническая болезнь почек с СКФ ≤ 59 мл/мин по сравнению с группой только ОКС.

По остальным заболеваниям, используемым при расчете индекса Charlson, различий выявлено не было.

4.2. Тромбоцитарные параметры в зависимости от полиморбидности пациентов

В исследуемых группах были выделены подгруппы, в зависимости от индекса полиморбидности Charlson: группа с умеренной степенью полиморбидности – 3 балла и менее, группа с высокой степенью полиморбидности – от 4 баллов и выше.

Тромбоцитарные параметры системы гемостаза у полиморбидных больных представлены в таблице 8.

С целью расчета показателя «Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов» представленного в таблице 8 у пациентов было проанализировано количество лимфоцитов: у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС количество лимфоцитов составило $1,89 (1,52 \div 2,19) \times 10^9/\text{л}$ (индекс Charlson ≤ 3 баллов), $1,79 (1,45 \div 2,19) \times 10^9/\text{л}$ (индекс Charlson ≥ 4 баллов); у полиморбидных пациентов с ОКС – $2,69 (2,11 \div 2,87) \times 10^9/\text{л}$ и $1,83 (1,42 \div 2,26) \times 10^9/\text{л}$, соответственно, $p=0,104$.

Таблица 8 – Тромбоцитарные параметры гемостаза в зависимости от полиморбидности исследуемых лиц

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		Полиморбидные пациенты с ОКС n = 25		p
	Индекс Charlson ≤ 3 баллов n = 9	Индекс Charlson ≥ 4 баллов n = 16	Индекс Charlson ≤ 3 баллов n = 10	Индекс Charlson ≥ 4 баллов n = 15	
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Количество тромбоцитов, x 10 ⁹ /л	204,00 (194,00÷289,00)	229,00 (188,00÷311,50)	227,00 (220,00÷276,00)	209,00 (193,00÷233,00)	0,495
Средний объем тромбоцитов, фл	10,80 (10,20÷11,00)	10,90 (10,30÷11,90) $\square\ddagger$	10,00 (9,70÷10,30) $\square$	10,20 (9,80÷10,70) $\ddagger$	0,006*
Коэффициент больших тромбоцитов, %	31,70 (26,60÷32,80)	31,80 (27,00÷39,80)	26,10 (23,80÷28,20)	27,40 (24,90÷31,00)	0,053
Ширина распределения тромбоцитов, %	12,40 (11,70÷13,80)	12,50 (11,70÷14,70)	11,80 (11,10÷12,30)	12,20 (11,20÷12,70)	0,202
Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов, усл. ед.	119,10 (107,90÷173,10)	143,20 (97,00÷171,80)	88,40 (76,10÷119,30)	115,50 (85,40÷140,30)	0,227

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

$\square$ Значимое различие групп пациентов с COVID-19 + ОКС (индекс Charlson ≥ 4 баллов) и ОКС (индекс Charlson ≤ 3 баллов) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

$\ddagger$ Значимое различие групп пациентов с COVID-19 + ОКС (индекс Charlson ≥ 4 баллов) и ОКС (индекс Charlson ≥ 4 баллов) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

По данным таблицы 8 у лиц с COVID-19 и ОКС с высокой степенью полиморбидности наблюдается больший объем тромбоцитов по сравнению с пациентами с ОКС без коронавирусной инфекции, как с умеренной ($p=0,003$), так и высокой степенью полиморбидности ($p=0,007$).

4.3. Агрегация тромбоцитов с индукторами в зависимости от полиморбидности пациентов

Результаты исследования агрегации тромбоцитов с индукторами у полиморбидных больных представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Агрегация тромбоцитов с индукторами в зависимости от полиморбидности пациентов

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		Полиморбидные пациенты с ОКС n = 25		p
	Индекс Charlson ≤ 3 баллов n = 9	Индекс Charlson ≥ 4 баллов n = 16	Индекс Charlson ≤ 3 баллов n = 10	Индекс Charlson ≥ 4 баллов n = 15	
Медиана (25 %÷75 %)					
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	49,0 (41,0÷62,0)	48,0 (23,0÷56,0)	26,0 (19,0÷37,0)	34,0 (24,0÷41,0)	0,041*
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	65,0 (57,0÷68,0)	56,0 (39,0÷62,0)	55,5 (44,0÷67,0)	52,0 (37,0÷57,0)	0,199
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, %	47,0 (36,0÷56,0) ‡	36,0 (22,0÷54,0)	17,5 (9,0÷22,0) ‡	29,0 (15,0÷36,0)	0,008*

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p<0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 + ОКС (индекс Charlson $\leq$ 3 баллов) и ОКС (индекс Charlson $\leq$ 3 баллов) при $p<0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

При сравнении четырех групп выявлено статистически значимое различие по параметру «Агрегация тромбоцитов с АДФ», однако, при проведении попарных апостериорных сравнений группы оказались неразличимы.

Также по данным таблицы 9 выявлено, что агрегация тромбоцитов с эпинефрином больше в группе COVID-19 + ОКС (индекс Charlson ≤ 3 баллов) по сравнению с ОКС (индекс Charlson ≤ 3 баллов), $p=0,002$.

Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи степени полиморбидности и выраженности изменений тромбоцитарного звена гемостаза. Исходя из того, что средний объем тромбоцитов статистически значимо больше в группе COVID-19 + ОКС с высокой степенью полиморбидности по сравнению с пациентами с ОКС без коронавирусной инфекции, как с умеренной, так и высокой степенью полиморбидности, и агрегация тромбоцитов с эпинефрином больше в группе COVID-19 + ОКС по сравнению с ОКС с умеренной степенью полиморбидности, можно сделать вывод о непосредственном влиянии, как вируса SARS-CoV-2, так и степени полиморбидности на тромбоцитарное звено гемостаза, в частности, на средний объем тромбоцита, что способствует риску артериальных тромботических осложнений.

ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И СТРУКТУРЫ ПОЛИМОРБИДНОСТИ У ЛИЦ С COVID-19 И ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНОВ *ITGA2* И *ITGB3*

С целью выявления взаимосвязи различных вариантов генов *ITGA2* и *ITGB3* и тромбоцитарного звена гемостаза с исследованием структуры полиморбидности у пациентов с COVID-19 было произведено сравнение групп пациентов второго этапа исследования (полиморбидные пациенты с COVID-19 и полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС).

5.1. Полиморфные варианты генов *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C

Количество выявленных полиморфных вариантов гена интегрин *ITGA2* C807T представлено на рисунке 7.

Распределение частот аллелей *ITGA2* C807T в исследуемых группах соответствовало закону Харди–Вайнберга. У полиморбидных пациентов с COVID-19: $\chi^2=0,164$, $p=0,686$. У полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС: $\chi^2=2,334$, $p=0,127$.

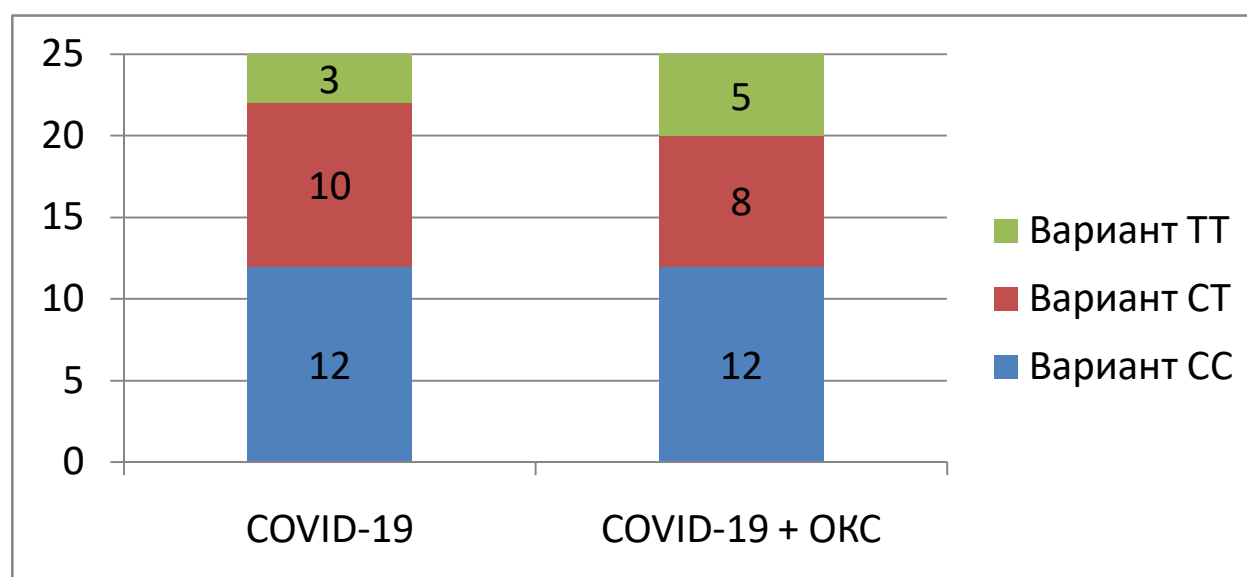


Рисунок 7 – Количество выявленных полиморфных вариантов гена интегрин *ITGA2* C807T.

У 13 полиморбидных пациентов с COVID-19 и 13 полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС, $p=1,000$, выявлена аллель Т гена *ITGA2* C807T, обуславливающая предрасположенность пациентов к возникновению тромботических явлений.

Количество выявленных полиморфных вариантов гена интегрин *ITGB3* T1565C представлено на рисунке 8.

Распределение частот аллелей *ITGB3* T1565C в исследуемых группах также соответствовало закону Харди–Вайнберга. У полиморбидных пациентов с COVID-19: $\chi^2=0$, $p=1,000$. У полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС: $\chi^2=0,465$, $p=0,495$.

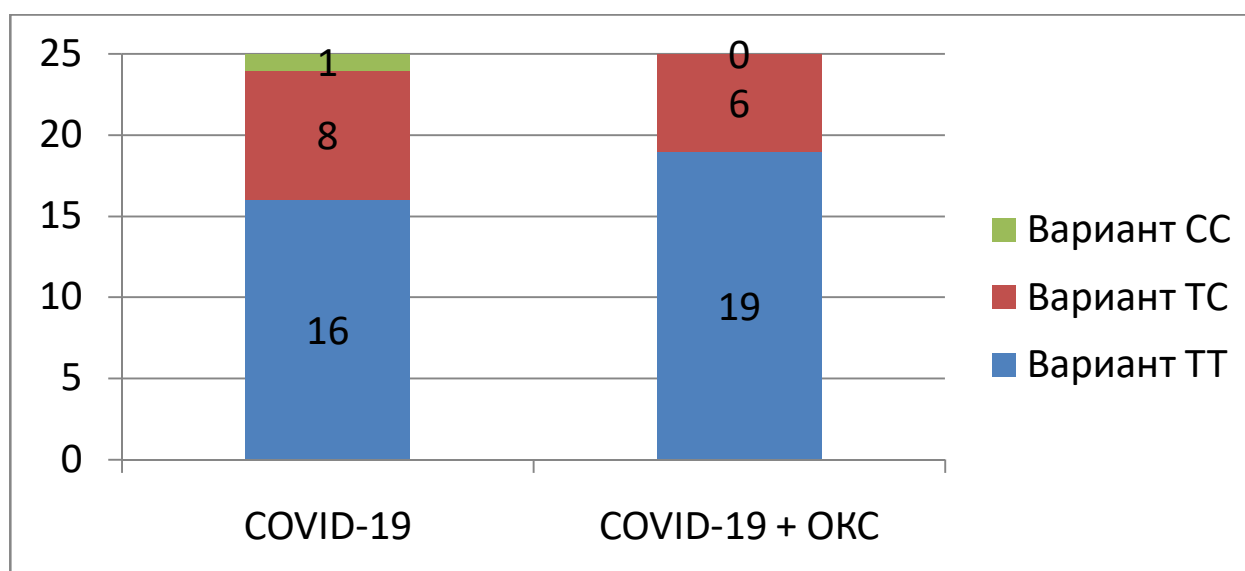


Рисунок 8 – Количество выявленных полиморфных вариантов генов интегрин *ITGB3* T1565C.

У 9 полиморбидных пациентов с COVID-19 и 6 полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС, $p=0,355$, выявлена аллель С гена *ITGB3* T1565C, способствующая развитию тромботических событий.

Необходимо отметить, что в группе пациентов с COVID-19 выявлено 4 летальных случая, а в группе COVID-19 + ОКС – 6.

Среди нелетальных случаев ХОБЛ была выявлена у 3 полиморбидных пациентов; среди летальных случаев у полиморбидных пациентов с COVID-19 – у 1 человека; среди летальных случаев у полиморбидных пациентов с COVID-19 +

ОКС – у 3 человек, $p=0,016$. По наличию других заболеваний различий выявлено не было.

Среди летальных случаев полиморбидных больных с COVID-19 не выявлено пациентов, имеющих аллель Т гена *ITGA2* C807T. У 1 пациента с COVID-19 выявлена аллель С гена *ITGB3* T1565C.

Среди летальных случаев полиморбидных больных с COVID-19 + ОКС выявлено 2 пациента, имеющих аллель Т гена *ITGA2* C807T. У 2 полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС выявлена аллель С гена *ITGB3* T1565C. Причем у 1 пациента с COVID-19 + ОКС обнаружены и аллель Т гена *ITGA2* C807T и аллель С гена *ITGB3* T1565C.

Ограниченный размер исследуемой выборки не позволяет судить о влиянии минорных аллелей исследуемых генов на наступление летального исхода у пациентов с COVID-19.

5.2. Тромбоцитарные параметры полиморбидных пациентов с COVID-19 и полиморфизмами генов *ITGA2* и *ITGB3*

В исследуемых группах был проведен анализ особенностей тромбоцитарного звена системы гемостаза в зависимости от наличия минорной аллели генов *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C (таблица 10 и таблица 11).

Таблица 10 – Тромбоцитарные параметры полиморбидных пациентов в зависимости от наличия аллели Т гена интегрин *ITGA2* C807T

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Количество тромбоцитов, x 10 ⁹ /л	234,00 (207,00÷288,00)	339,00 (246,00÷422,00)	215,50 (177,50÷288,50)	284,00 (197,00÷300,00)	0,089
Средний объем тромбоцитов, фл	11,50 (11,00÷12,00)	10,50 (10,20÷11,00)	10,90 (10,30÷11,30)	10,80 (10,30÷11,70)	0,136
Коэффициент больших тромбоцитов, %	35,40 (33,70÷41,90)	29,10 (26,00÷33,00)	31,20 (26,30÷35,00)	31,70 (27,10÷38,10)	0,108
Ширина распределения тромбоцитов, %	13,70 (13,10÷15,40)	12,00 (11,10÷13,50)	12,30 (11,50÷14,00)	12,70 (11,70÷14,70)	0,116
Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов, усл. ед.	121,60 (80,80÷171,80)	198,30 (136,10÷260,00)	124,70 (86,90÷153,60)	162,10 (103,50÷176,50)	0,038*

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса.

С целью расчета показателя «Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов» представленного в таблице 10 у пациентов было проанализировано количество лимфоцитов. У полиморбидных пациентов с COVID-19 количество лимфоцитов составило 1,84 (1,45÷2,73) $\times 10^9/\text{л}$ (вариант CC), 1,76 (1,05÷2,52) $\times 10^9/\text{л}$ (варианты СТ, ТТ); у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС – 1,87 (1,57÷2,15) $\times 10^9/\text{л}$ и 1,73 (1,28÷2,24) $\times 10^9/\text{л}$, соответственно, $p=0,961$.

При проведении попарных апостериорных сравнений, с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, статистическая значимость ($p<0,008(3)$) между тромбоцитарными параметрами в зависимости от наличия аллели Т гена интегрин *ITGA2* C807T достигнута не была.

Таблица 11 – Тромбоцитарные параметры полиморбидных пациентов в зависимости от наличия аллели С гена интегрин *ITGB3 T1565C*

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант ТТ n = 16	Варианты ТС и СС n = 9	Вариант ТТ n = 19	Варианты ТС и СС n = 6	
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Количество тромбоцитов, x 10 ⁹ /л	252,50 (212,00÷344,00)	317,00 (242,00÷343,00)	227,00 (181,00÷300,00)	229,00 (197,00÷347,00)	0,382
Средний объем тромбоцитов, фл	10,90 (10,40÷11,70)	11,00 (10,70÷11,90)	11,00 (10,30÷11,60)	10,30 (10,00÷10,80)	0,389
Коэффициент больших тромбоцитов, %	32,40 (27,00÷37,90)	33,50 (30,60÷40,70)	32,30 (27,10÷38,00)	27,00 (24,80÷31,40)	0,399
Ширина распределения тромбоцитов, %	13,10 (11,60÷14,40)	13,40 (12,50÷14,50)	12,70 (12,10÷14,70)	11,60 (11,20÷12,30)	0,542
Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов, усл. ед.	180,30 (90,00÷257,30)	134,40 (113,20÷163,40)	131,20 (90,60÷176,50)	132,90 (103,50÷162,10)	0,535

С целью расчета показателя «Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов» представленного в таблице 11 у пациентов также было проанализировано количество лимфоцитов. У полиморбидных пациентов с COVID-19 количество лимфоцитов составило 1,70 (1,08÷2,49) $\times 10^9/\text{л}$ (вариант ТТ), 2,40 (1,58÷2,80) $\times 10^9/\text{л}$ (варианты ТС, СС); у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС – 1,73 (1,28÷2,24) $\times 10^9/\text{л}$ и 1,95 (1,73÷2,14) $\times 10^9/\text{л}$, соответственно, $p=0,418$.

При проведении попарных апостериорных сравнений, с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, статистическая значимость ($p<0,008(3)$) между исследуемыми параметрами в зависимости от наличия аллели С гена интегрин *ITGB3 T1565C* достигнута не была.

5.3. Агрегация тромбоцитов с индукторами у полиморбидных пациентов с COVID-19 и полиморфизмами генов *ITGA2* и *ITGB3*

В исследовании были выявлены различия при анализе агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген, эпинефрин) (таблица 12 и таблица 13).

По данным таблицы 12 при проведении попарных апостериорных сравнений были получены статистически значимые различия между параметрами агрегации тромбоцитов с АДФ ($p=0,004$) и коллагеном ($p=0,004$) у полиморбидных пациентов с COVID-19 (вариант СС) и COVID-19 + ОКС (вариант СС). Также статистически значимые различия были получены между параметрами агрегации тромбоцитов с АДФ ($p<0,001$), коллагеном ($p=0,007$) и эпинефрином ($p=0,007$) у полиморбидных пациентов с COVID-19 (варианты СТ, ТТ) и COVID-19 + ОКС (вариант СС).

Таблица 12 – Агрегация тромбоцитов с индукторами у полиморбидных пациентов в зависимости от наличия аллели Т гена интегрина *ITGA2* C807T

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	
Медиана (25 %÷75 %)					
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	62,5 (51,0÷65,5) ‡	60,0 (57,0÷66,0) ▮	42,0 (24,0÷52,0) ‡▮	54,0 (36,5÷58,5)	0,004*
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	68,0 (61,0÷72,0) ‡	65,0 (62,0÷70,0) ▮	49,5 (38,0÷63,0) ‡▮	61,0 (52,5÷68,5)	0,012*
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, %	57,0 (52,5÷63,0)	60,0 (53,0÷69,0) ▮	33,0 (22,5÷48,5) ▮	48,5 (32,5÷55,0)	0,012*

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (вариант СС) и COVID-19 + ОКС (вариант СС) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

▮Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (варианты СТ, ТТ) и COVID-19 + ОКС (вариант СС) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

По данным таблицы 13 при проведении попарных апостериорных сравнений были получены статистически значимые различия между параметрами агрегации тромбоцитов с АДФ ($p=0,006$) у полиморбидных пациентов с COVID-19 (вариант ТТ) и COVID-19 + ОКС (вариант ТТ). Также статистически значимые различия были получены между параметрами агрегации тромбоцитов с АДФ ($p=0,004$) и эпинефрином ($p=0,002$) у полиморбидных пациентов с COVID-19 (варианты ТС, СС) и COVID-19 + ОКС (вариант ТТ).

Таблица 13 – Агрегация тромбоцитов с индукторами у полиморбидных пациентов в зависимости от наличия аллели С гена интегрина *ITGB3* T1565C

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант ТТ n = 16	Варианты ТС и СС n = 9	Вариант ТТ n = 19	Варианты ТС и СС n = 6	
Медиана (25 %÷75 %)					
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	60,5 (53,0÷64,0) ‡	65,0 (57,0÷66,0) ▢	46,5 (25,0÷55,0) ‡▢	56,5 (39,0÷57,0)	0,006*
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	65,0 (59,0÷72,0)	68,0 (64,0÷73,0)	56,5 (40,0÷68,0)	61,0 (49,0÷65,0)	0,026*
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, %	55,0 (42,0÷63,0)	61,0 (56,5÷70,0) ▢	36,0 (23,0÷50,0) ▢	52,5 (41,0÷56,0)	0,008*

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (вариант ТТ) и COVID-19; + ОКС (вариант ТТ) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

▢Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (варианты ТС, СС) и COVID-19 + ОКС (вариант ТТ) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Необходимо отметить, что антиагреганты были назначены у 3 человек (12%) с COVID-19 и 25 человек (100%) с COVID-19 + ОКС, $p < 0,001$.

Текущий раздел подтверждает, что у полиморбидных пациентов с COVID-19 и различными аллельными вариантами генов *ITGA2* и *ITGB3* отмечается более выраженная агрегация тромбоцитов с индукторами, чем у полиморбидных лиц с COVID-19 и острым коронарным синдромом, что можно объяснить более редким назначением антиагрегантов, и способствует риску артериальных тромботических осложнений.

5.4. Структура полиморбидности у лиц с COVID-19 и полиморфизмом *ITGA2*

Анализ полиморбидности пациентов также был проведен с учетом деления на подгруппы в зависимости от наличия аллели, увеличивающей риск возникновения тромботических событий.

Структура полиморбидности у лиц с COVID-19 и полиморфизмом *ITGA2* представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Структура полиморбидности пациентов в зависимости от наличия аллели Т гена интегрин *ITGA2* C807T

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	
Количество пациентов, n					
АГ	7	10	12	11	0,079
ХСН	6 ‡	8	12 ‡	7	0,036*
ФП	4	3	2	0	0,171
Стабильная стенокардия	1	2	1	2	0,899
ОИМ в анамнезе	1 ^	0 ‡	2	9 ^	< 0,001*
НС в анамнезе	0	0	1	1	0,554
ОНМК в анамнезе	0	0	2	0	0,086
ЦВБ, ДЭП	1	1	2	1	0,853
ХОЗАНК	0	1	1	0	0,554
СД 2 типа	4	4	4	1	0,378
Дислипидемия	0	0	2	1	0,253
БА	1	0	1	0	0,521
ХОБЛ	1	1	2	3	0,635
ХБП	6	3	3	4	0,468
Избыточный вес (ИМТ: 25,0 – 29,9)	3	1	3	5	0,334
Ожирение (ИМТ: ≥ 30,0)	8 ‡	1 ‡⊞	7 ⊞	3	0,006*

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	
Количество пациентов, n					
Анемия	1	2	0	2	0,530
Медиана (25 %÷ 75 %)					
Индекс Charlson, баллы	4 (2,5÷4,5)	4 (3÷4)	4 (3÷5)	4 (2÷5)	0,796

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, точный критерий Фишера;

†Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (вариант СС и варианты СТ, ТТ) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (вариант СС) и COVID-19 + ОКС (вариант СС) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (вариант СС) и COVID-19 + ОКС (варианты СТ, ТТ) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (варианты СТ, ТТ) и COVID-19 + ОКС (вариант СС) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (варианты СТ, ТТ) и COVID-19 + ОКС (варианты СТ, ТТ) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 + ОКС (вариант СС и варианты СТ, ТТ) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони.

По данным таблицы 14 у полиморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией + ОКС (вариант СС) чаще, чем у полиморбидных пациентов с COVID-19 (вариант СС) и полиморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией + ОКС (варианты СТ и ТТ) наблюдалась хроническая сердечная недостаточность ($p=0,005$; $p=0,007$, соответственно). У полиморбидных лиц с коронавирусной инфекцией + ОКС (варианты СТ и ТТ) чаще встречался острый инфаркт миокарда в прошлом, чем у полиморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией + ОКС (вариант СС), COVID-19 (вариант СС) и COVID-19 (варианты СТ и ТТ) ($p=0,008$; $p=0,002$; $p < 0,001$, соответственно). Ожирение у полиморбидных лиц с COVID-19

(вариант СС) и коронавирусной инфекцией + ОКС (вариант СС) встречалось чаще, чем у полиморбидных лиц с COVID-19 (варианты СТ и ТТ) ($p=0,002$; $p=0,007$, соответственно).

5.5. Структура полиморбидности у лиц с COVID-19 и полиморфизмом *ITGB3*

Структура полиморбидности у лиц с COVID-19 и полиморфизмом *ITGB3* представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Структура полиморбидности пациентов в зависимости от наличия аллели С гена интегрина *ITGB3* T1565C

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант ТТ n = 16	Варианты ТС и СС n = 9	Вариант ТТ n = 19	Варианты ТС и СС n = 6	
Количество пациентов, n					
АГ	11	6	17	6	0,185
ХСН	10	4	14	5	0,354
ФП	5	2	2	0	0,256
Стабильная стенокардия	2	1	3	0	0,780
ОИМ в анамнезе	1	0	8	3	0,010*
НС в анамнезе	0	0	2	0	0,334
ОНМК в анамнезе	0	0	2	0	0,334
ЦВБ, ДЭП	2	0	2	1	0,702
ХОЗАНК	1	0	1	0	0,822
СД 2 типа	5	3	4	1	0,803
Дислипидемия	0	0	2	1	0,321
БА	1	0	1	0	0,822
ХОБЛ	1	1	4	1	0,641
ХБП	6	3	6	1	0,830
Избыточный вес (ИМТ: 25,0 – 29,9)	4	0	7	1	0,191

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант ТТ n = 16	Варианты ТС и СС n = 9	Вариант ТТ n = 19	Варианты ТС и СС n = 6	
Количество пациентов, n					
Ожирение (ИМТ: $\geq 30,0$)	5	4	6	4	0,408
Анемия	3	0	1	1	0,372
Медиана (25 %÷75 %)					
Индекс Charlson, баллы	4 (3÷4,5)	4 (1÷4)	4 (3÷5)	4,5 (3÷5)	0,741

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, точный критерий Фишера.

По данным таблицы 15 среди исследуемых групп статистически значимых различий выявлено не было, за исключением инфаркта миокарда в прошлом, различающегося только при сравнении всех групп, но не имеющим различия при проведении попарных апостериорных сравнений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм гена *ITGA2* C807T ассоциирован с наличием у полиморбидных пациентов с COVID-19 и коронавирусной инфекцией + ОКС следующих заболеваний: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе и ожирение; полиморфизм гена *ITGB3* T1565C не ассоциирован с уровнем полиморбидности исследуемых лиц.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тромбоциты играют жизненно важную роль в гемостазе и возникновении артериального тромбоза [176]. Кроме того, они находятся в тесной корреляции с иммунными и воспалительными реакциями, что способствует увеличению степени тяжести состояния и риску наступления летального исхода [229, 241]. Оценка и количественное определение активности тромбоцитов обычно выполняется посредством оценки тромбоцитарных индексов, которые можно установить с помощью обычного клинического анализа крови с использованием автоматических гематологических анализаторов. Доступные параметры оценки сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, а именно тромбоцитарные индексы, в настоящее время остаются недооцененным практикующими врачами [130, 160].

Тромбоциты активируются под действием провоспалительных цитокинов, играют важную роль в миграции лейкоцитов, приводят к эндотелиальной дисфункции. Это способствует снижению антитромботической функции эндотелия и возникновению тромботических событий [120]. По размеру более крупные тромбоциты гиперреактивны, продуцируя большее количество тромбоксана A₂ и цитокинов, содержаемое гранул которых плотнее по сравнению с более мелкими тромбоцитами, что приводит к увеличению потребности во время острой воспалительной реакции [137]. Следовательно, индексы тромбоцитов изменяются при воспалительном состоянии. Более развитие молекул-реагентов в острой фазе и цитокинов значительно изменяет мегакариопоз, что приводит к изменению тромбоцитарных индексов [199].

Тромбоцитопения является отличительной чертой различных инфекционных заболеваний, в том числе MERS и SARS патологий, при которых она регистрировалась у 37% и 50% заболевших пациентов, соответственно [48, 88, 134]. И снижение, хоть и незначительное, количества тромбоцитов является общей чертой у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19, с частотой 5–41% в зависимости от тяжести заболевания, что коррелирует с клинической тяжестью и

смертностью от COVID-19 [41, 50, 233]. Но часто количество тромбоцитов находится в пределах референсных значений, и тяжелая тромбоцитопения возникает редко [158]. В проведенном исследовании это подтверждается. Количество тромбоцитов в исследуемых группах при проведении первого этапа исследования не различались. При проведении второго этапа исследования количество тромбоцитов в группе полиморбидных пациентов с COVID-19 было больше, чем у полиморбидных пациентов с ОКС, неинфицированных SARS-CoV-2. Это можно объяснить более редким назначением антитромбоцитарных препаратов при вирусной инфекции и более интенсивным воспалительным процессом, сопровождающим COVID-19.

Как в первом этапе исследования, так и во втором было обнаружено, что средний объем тромбоцитов и связанные с ним тромбоцитарные индексы (ширина распределения тромбоцитов, тромбокрит, коэффициент больших тромбоцитов) были существенно выше в группе полиморбидных лиц с коронавирусной инфекцией. Это может указывать на то, что вирус SARS-CoV-2 увеличивает продукцию молодых ретикулярных тромбоцитов, которые функционально более активны и являются более крупными за счет реакции мегакариоцитов на ускоренную деструкцию и потребление тромбоцитов. Стоит отметить, что при COVID-19 увеличение количества более крупных тромбоцитов происходит даже на фоне их нормального уровня [262]. Более крупные тромбоциты способствует более выраженному синтезу тромбоксана A₂, Р-селектина, Е-селектина, фактора активации тромбоцитов, ингибитора тканевого плазминогена, связывают больше фибриногена и имеют более высокие уровни фосфорилирования после стимуляции тромбином, чем более мелкие тромбоциты [135], что способствует увеличению их гиперреактивности.

Повышенные значения ширины распределения тромбоцитов и тромбокрита также могут указывать на изменение морфологии и кинетики пролиферации тромбоцитов. Данные индексы увеличиваются, когда в кровотоке поступает большое количество более крупных и молодых тромбоцитов, что отражает повышенную активность тромбоцитов. Как уже было отмечено выше, более

гемостатически реактивные крупные тромбоциты производят большее количество активных веществ из своих внутриклеточных гранул, что увеличивает функциональную активность тромбоцитов и способствует усилению воспалительного процесса, наблюдаемого у пациентов с COVID-19 [92, 183]. В исследовании более высокая активность воспалительного процесса, связанная с SARS-CoV-2, обусловила существенно более высокий уровень вариабельности популяции тромбоцитов по сравнению с больными только ОКС. Это подтверждает влияние вируса SARS-CoV-2 на тромбоцитарные параметры и способствует риску артериальных тромботических осложнений.

Наблюдаемое повышение значения отношения абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов у полиморбидных пациентов с COVID-19 в первом этапе исследования и у полиморбидных пациентов обеих групп с COVID-19 во втором этапе исследования по сравнению с полиморбидными пациентами только с ОКС также свидетельствует о выраженности воспалительного процесса, обусловленного вирусной инфекцией. Как было отмечено выше, тромбоциты принимают участие не только в агрегации, но и в воспалении, которое способствует ещё более выраженной стимуляции образования тромбоцитов и их гиперреактивности [191]. Помимо этого, взаимодействие тромбоцитов и лимфоцитов приводит к снижению количества лимфоцитов [25, 209], что наблюдается в проведенном исследовании и подтверждается данными других исследователей [49, 51]. Лимфоциты, как часть адаптивной иммунной системы, также вносят значительный вклад в воспаление, особенно Т-лимфоциты, которые выделяют много провоспалительных цитокинов [84]. Клетки Т-хелперов 1 (Th1) играют решающую роль в координации иммунных реакций против внутриклеточных патогенов посредством продукции провоспалительных цитокинов, активации макрофагов и облегчения цитотоксической активности Т-клеток CD8+ [121].

В исследовании наблюдалась существенно более высокая агрегационная активность тромбоцитов с АДФ, коллагеном и эпинефрином у полиморбидных пациентов с COVID-19, по сравнению с COVID-19 + ОКС и ОКС без

коронавирусной инфекции. С одной стороны, более редкое использование антиагрегантов в группе полиморбидных пациентов с COVID-19 может служить объяснением подобных изменений. С другой стороны, более интенсивная индуцированная агрегация тромбоцитов в группе COVID-19 + ОКС по сравнению с группой ОКС на фоне отсутствия различий в частоте приема антиагрегантов может свидетельствовать непосредственно о более выраженной активности тромбоцитов при коронавирусной инфекции.

Во время пандемии COVID-19 люди с полиморбидностью подвергались большему риску заражения и наступления неблагоприятных исходов [169]. У полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС и ОКС при проведении второго этапа исследования было получено, что наличие вируса SARS-CoV-2 и степень полиморбидности оказывают прямое влияние на тромбоцитарное звено системы гемостаза, в первую очередь, на средний объем тромбоцитов. Большее значение среднего объема тромбоцитов соответствовало большему количеству сопутствующих заболеваний, при этом самые высокие индексы объема тромбоцитов наблюдались у пациентов с индексом полиморбидности Charlson ≥ 4 баллов. Пациенты с COVID-19 + ОКС с высокой степенью полиморбидности имели больший объем тромбоцитов по сравнению с пациентами с ОКС без коронавирусной инфекции, как с умеренной, так и высокой степенью полиморбидности. Это может свидетельствовать о том, что степень полиморбидности является важным маркером для определения предрасположенности к артериальным тромботическим осложнениям у лиц с коронавирусной инфекцией.

При обзоре литературы не было найдено данных о связи между полиморбидностью и повышенным средним объемом тромбоцитов. Однако, учитывая изменения тромбоцитарного звена гемостаза при сахарном диабете [106, 211], ХСН [85], гиперлипидемиях [179], ХБП [132], ЗНО [182], а также изменения тромбоцитарного звена гемостаза при COVID-19, COVID-19 + ОКС и ОКС, отраженные в настоящем исследовании, можно частично объяснить, что

наблюдаемые изменения трактуют явления иммуотромбоза и тромбовоспаления посредством гиперактивации тромбоцитов [126].

В исследовании наблюдалась высокая частота выявления минорных аллелей генов *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C. Так, минорная аллель Т гена интегрин *ITGA2* встречалась у 52% полиморбидных пациентов, как с COVID-19, так и с COVID-19 + ОКС. Минорная аллель С гена интегрин *ITGB3* встречалась у 36% полиморбидных пациентов с COVID-19 и у 24% полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС. Полученные данные о частоте встречаемости минорных аллелей этих генов соотносятся с данными, представленными в литературе у пациентов с другими патологиями, неинфицированными SARS-CoV-2 [4, 5, 89, 172, 195, 203]. Ограниченный размер исследуемой выборки не позволил сделать вывод о влиянии минорных аллелей исследуемых генов на наступление летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Различий по влиянию на тромбоциты и тромбоцитарные параметры у полиморбидных лиц с полиморфизмами генов *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C выявлено не было. Тем не менее, были выявлены различия при анализе агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген, эпинефрин). Полученные данные можно объяснить более редким назначением антиагрегантов у полиморбидных пациентов с COVID-19 (3 человека) по сравнению с полиморбидными пациентами с COVID-19 + ОКС (25 человек), $p < 0,001$. Отсюда следует, что независимо от полиморфизма исследуемых генов, назначение антиагрегантов в любом случае оказывает выраженное воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза и может способствовать снижению функциональной активности тромбоцитов и риску возникновения артериальных тромботических осложнений.

При анализе структуры полиморбидности было выявлено, что индекс полиморбидности Charlson у пациентов второго этапа исследования (COVID-19 и COVID-19 + ОКС) в зависимости от наличия минорных аллелей генов *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C не различался. Тем не менее, частота встречаемости заболеваний была различна.

У полиморбидных лиц с COVID-19 + ОКС с минорной аллелью Т гена *ITGA2* C807T, которая способствует возникновению тромботических явлений и увеличивает риск наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, инфаркт миокарда в анамнезе наблюдался в 4 раза чаще, чем у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС вариантом СС. Примечательно, что у полиморбидных пациентов с COVID-19 без сопутствующего ОКС, инфаркт миокарда в анамнезе практически не встречался (1 случай с вариантом СС, 0 случаев с аллелью Т). Полученные данные подтверждают влияние минорной аллели Т на повторное возникновение сердечно-сосудистой катастрофы у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС на фоне синдрома системного воспалительного ответа и гиперреактивности тромбоцитов, возникающих по причине действия вируса SARS-CoV-2.

В исследовании было выявлено, что полиморфизм гена *ITGA2* C807T ассоциирован с наличием ХСН у полиморбидных пациентов исследуемых групп. Причем наиболее часто ХСН встречалась у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС с вариантом СС. По данным литературы у пациентов с сердечной недостаточностью, у которых произошло ишемическое событие, риск повторных ишемических событий почти в 3 раза выше, чем у пациентов с сердечной недостаточностью без предшествующего «коронарного» анамнеза [219], что и показано в настоящем исследовании. Однако стоит отметить, что минорная аллель Т не была ассоциирована с наличием ХСН.

Ожирение является независимым фактором риска тяжести заболевания и наступления летального исхода у пациентов с COVID-19 [11, 16]. Ожирение также способствует и риску возникновения острого коронарного синдрома [197]. По результатам проведенного исследования полиморфизм гена *ITGA2* C807T ассоциирован с наличием ожирения у полиморбидных пациентов исследуемых групп. Причем минорная аллель Т не ассоциирована с наличием у пациентов ожирения, поскольку наиболее часто ожирение встречалось у полиморбидных пациентов с вариантами СС, как при COVID-19 + ОКС, так и с COVID-19 без ОКС. В литературе отсутствуют данные о взаимосвязи полиморфизма гена *ITGA2*

C807T и развитии у пациентов, как ожирения, так и хронической сердечной недостаточности.

При анализе полученных результатов по структуре полиморбидности в зависимости от наличия минорной аллели С у пациентов с полиморфизмом гена *ITGB3* T1565C можно сделать вывод об отсутствии ассоциации между полиморфизмом и наличием сопутствующих заболеваний. По данным литературы описана связь полиморфизма гена *ITGB3* T1565C и влиянием аллели С с возникновением и степенью различных тромботических и сердечно-сосудистых событий [125, 203]. В проведенном исследовании это не подтверждается. Группы COVID-19 и COVID-19 + ОКС в зависимости от наличия минорной аллели С действительно имели разную частоту встречаемости инфаркта миокарда в анамнезе, но наиболее часто он встречался у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС с вариантом ТТ, только при сравнении всех групп; при проведении поправленных апостериорных сравнений статистическая значимость достигнута не была.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о многофакторности изменений тромбоцитарного звена гемостаза у полиморбидных пациентов с COVID-19. Как прямое действие вируса SARS-CoV-2, так и полиморбидность и полиморфизм генов, влияющих на адгезию и агрегацию тромбоцитов, приводят к более выраженной гиперактивации тромбоцитов, что способствует риску возникновения артериальных тромботических осложнений.

Результаты данного исследования могут открыть новые возможности для персонифицированного лечения полиморбидных пациентов с COVID-19.

Помимо этого, результаты проведенной работы могут помочь в изучении влияния других ДНК- и РНК-вирусов (вирус гриппа H1N1, цитомегаловирус, ротавирус, риновирус, аденовирус, вирус Коксаки, вирус гепатита С, вирус денге, MERS-CoV и CoV-229E) на тромбоцитарное звено системы гемостаза.

ВЫВОДЫ

На основании выполненной работы могут быть сделаны следующие выводы:

1. У полиморбидных пациентов с COVID-19 обнаружена более выраженная агрегационная активность тромбоцитов, чем у полиморбидных пациентов с COVID-19 и острым коронарным синдромом и острым коронарным синдромом без коронавирусной инфекции. У полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС отмечены более выраженные изменения тромбоцитарного звена, чем у полиморбидных пациентов с ОКС без COVID-19. Именно коронавирусная инфекция и связанные с ней иммуновоспалительные процессы оказывали основное влияние на количество, размер и агрегационную активность тромбоцитов, способствуя риску возникновения артериальных тромботических осложнений.

2. Полиморбидность лиц с COVID-19 + ОКС, и ОКС без коронавирусной инфекции ассоциирована с более выраженными нарушениями тромбоцитарного гемостаза. У лиц с COVID-19 + ОКС с высокой степенью полиморбидности наблюдается значимо больший объем тромбоцитов по сравнению с пациентами с ОКС без коронавирусной инфекции, как с умеренной ($p=0,003$), так и высокой степенью полиморбидности ($p=0,007$). Степень полиморбидности является важным маркером повышенного тромбообразования у лиц с коронавирусной инфекцией.

3. У полиморбидных пациентов с COVID-19 и полиморфизмами генов *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C обнаружена более выраженная агрегация тромбоцитов с индукторами, чем у полиморбидных лиц с COVID-19 + ОКС и полиморфизмами данных генов, что можно объяснить более редким назначением антиагрегантов. Влияния минорных аллелей на тромбоциты и тромбоцитарные индексы отмечено не было.

4. Полиморфизм гена *ITGA2* C807T ассоциирован с наличием у полиморбидных пациентов с COVID-19 следующих заболеваний: хроническая

сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе и ожирение. При этом хроническая сердечная недостаточность чаще выявлялась у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС (вариант СС) ($p=0,036$), а инфаркт миокарда у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС (варианты СТ и ТТ) ($p<0,001$). Ожирение чаще наблюдалось у полиморбидных пациентов с COVID-19 (вариант СС) и у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС (вариант СС) ($p=0,006$). Полиморфизм гена *ITGB3* T1565C не ассоциирован с уровнем полиморбидности исследуемых лиц.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании выполненной работы могут быть даны следующие практические рекомендации:

1. Для прогнозирования риска артериальных тромботических осложнений у полиморбидных пациентов с COVID-19 необходимо учитывать не только количество тромбоцитов и тромбоцитарные индексы, но и целесообразно проводить оценку агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген, эпинефрин).

2. Для определения предрасположенности к повышенному тромбообразованию полиморбидным пациентам с COVID-19 необходимо проводить комплексную оценку наличия сопутствующих заболеваний с целью выявления их влияния на тромбоцитарное звено системы гемостаза.

3. Полиморбидным пациентам с COVID-19 целесообразно проводить оценку полиморфизма генов интегрин *ITGA2* C807T и интегрин *ITGB3* T1565C с целью стратификации риска развития артериальных тромботических событий.

4. Полиморбидным пациентам с COVID-19, у которых наблюдаются высокие значения тромбоцитарных параметров, высокий процент агрегации тромбоцитов с индукторами, высокая степень полиморбидности, наличие минорных аллелей генов *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C, рекомендуется

рассмотреть возможность назначения антиагрегантов, даже в отсутствие сопутствующего ОКС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AT1R – angiotensin II receptor type 1 (рецептор ангиотензина II типа I)
- AT4R – angiotensin II receptor type 4 (рецептор ангиотензина II типа IV)
- COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)
- G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)
- GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)
- GPIIb – platelet glycoprotein IIb (тромбоцитарный гликопротеин IIb)
- GPIIIa – platelet glycoprotein IIIa (тромбоцитарный гликопротеин IIIa)
- GPVI – platelet glycoprotein VI (тромбоцитарный гликопротеин VI)
- HIF – hypoxia-inducible factor (фактор, индуцированный гипоксией)
- IFN- γ – interferon gamma (интерферон гамма)
- IL – interleukin (интерлейкин)
- ITGA2 – integrin subunit alpha 2 (интегрин альфа-2)
- ITGA2B – integrin subunit alpha 2b (субъединица интегрина альфа 2b)
- ITGB3 – integrin subunit beta 3 (интегрин бета-3)
- MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1)
- MERS – Middle East respiratory syndrome (Ближневосточный респираторный синдром)
- MPV – mean platelet volume (средний объем тромбоцита)
- NET – neutrophil extracellular traps (нейтрофильные внеклеточные ловушки)
- NF- κ B – nuclear factor kappa B (ядерный фактор каппа B)
- NLRP3 – NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 (протеин 3, содержащий домены NOD-, LRR- и пурина)
- NO – nitric oxide (оксид азота)
- PAI-1 – plasminogen activator inhibitor type 1 (ингибитор активатора плазминогена 1)

PAR – protease-activated receptor (рецептор, активируемый протеазой)
PCT – plateletcrit (тромбоцитрит)
PDW – platelet distribution width (ширина распределения тромбоцитов)
PF-4 – platelet factor type 4 (тромбоцитарный фактор 4)
PGI₂ – prostaglandin I₂ (простагландин I₂)
PLR – platelet-lymphocyte ratio (отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов)
PRR – pattern recognition receptor (паттернраспознающий рецептор)
RAP1B – RAS-related protein 1b (белок 1b, связанный с Ras)
RGD – arginylglycylaspartic acid (аргинилглициласпарагиновая кислота)
SARS – severe acute respiratory syndrome (тяжёлый острый респираторный синдром)
sCD40L – soluble CD40-ligand (растворимая форма лиганда CD40)
TFPI – tissue factor pathway inhibitor (ингибитор пути тканевого фактора)
TLR – toll-like receptor (toll-подобный рецептор)
TMPRSS2 – transmembrane protease, serine 2 (трансмембранная протеаза серина 1)
TRAP – thrombin receptor-activating peptide (пептид, активирующий рецептор тромбина)
VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule-1 (молекулы адгезии сосудистых клеток-1)
vWF – von Willebrand factor (фактор фон Виллебранда)
АГ – артериальная гипертензия
АДФ – аденозиндифосфат
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТ II – ангиотензин II
АФК – активные формы кислорода
БА – бронхиальная астма
ГКС – глюкокортикостероиды

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

КАГ – коронароангиография

КТ – компьютерная томография

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдигидрогеназа

МАК – мембраноатакующий комплекс

НС – нестабильная стенокардия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РНК – рибонуклеиновая кислота

САД – систолическое артериальное давление

САМ – синдром активации макрофагов

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТФ – тканевой фактор

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волну пандемии в Евразийском регионе / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2022.12.n2125 // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 38–49.
2. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) / Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов, А. О. Конради [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2021.9.n1680 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 9. – С. 20–32.
3. Ассоциация генов ITGB3 и NOS3 с тяжестью течения ишемической болезни сердца при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, С. А. Афанасьев [и др.]. – DOI 10.14341/DM7875 // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 303–308.
4. Ассоциация полиморфизмов генов FGA, ITGA2, PAI-1 с развитием тромбоэмболии легочной артерии / Н. М. Крючкова, С. Ю. Никулина, А. А. Чернова, В. Н. Максимов. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5507 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 10. – С. 9–14.
5. Ассоциация полиморфных вариантов генов CYP2C19, P2RY12, ITGB3, ITGA2 и eNOS3 с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты в разные сроки инфаркта миокарда / Т. П. Пронько, В. А. Снежицкий, Т. Л. Степура, А. В. Копыцкий. – DOI 10.20996/1819-6446-2023-2904 // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 222–229.

6. Болевич, С. Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С. Б. Болевич, С. С. Болевич. – DOI 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61 // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 50–61.

7. Васильева Е. Ю. Особенности изменений гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Е. Ю. Васильева, А. И. Калинская. – DOI 10.24022/1997-3187-2021-15-1-5-8 // Креативная кардиология. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 5–8.

8. Влияние ИМТ на острый период COVID-19 и риски, формирующиеся в течение года после выписки. Находки субанализа регистров АКТИВ и АКТИВ 2 / А. Г. Арутюнов, Е. И. Тарловская, Г. Г. Галстян [и др.]. – DOI 10.14341/probl13165 // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 89–109.

9. Влияние полиморфизма гена ITGB3 на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом / Т. Ю. Зотова, Г. И. Мяндина, В. А. Фролов [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 8. – С. 22–24.

10. Внеклеточные нейтрофильные ловушки при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и перспективы исследования / Ю. П. Скирденко, М. А. Зорькина, Д. Г. Новиков [и др.]. – DOI 10.30629/0023-2149-2024-102-1-19-26 // Клиническая медицина. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 19–26.

11. Демидова, Т. Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии / Т. Ю. Демидова, Е. И. Волкова, Е. Ю. Грицкевич. – DOI 10.14341/omet12663 // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 375–384.

12. Дисрегуляция функции тромбоцитов у больных COVID-19 / Н. Р. Гашимова, В. О. Бицадзе, Л. Л. Панкратьева [и др.]. – DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.372 // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 692–705.

13. Задумина, Д. Н. Изменение гематологических показателей при COVID-19 / Д. Н. Задумина, В. В. Скворцов. – DOI 10.51793/OS.2022.25.11.005 // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 25, № 11. – С. 30–36.

14. Изменения показателей агрегатограммы у пациентов с COVID-19 под воздействием клопидогреля и аспирина / Д. В. Горелов, В. В. Потапов, И. С. Милтых, О. К. Зенин. – DOI 10.21685/2072-3032-2023-4-21 // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2023. – № 4. – С. 210–220.

15. Интегративный показатель агрегации тромбоцитов при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19 / А. В. Марочков, А. Л. Липницкий, А. Г. Старовойтов [и др.]. – DOI 10.51523/2708-6011.2021-18-4-13 // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 99–107.

16. Канорский С. Г. COVID-19 и ожирение: что известно об особенностях патогенеза и лечения? / С. Г. Канорский. – DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24 // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 17–23.

17. Коморбидность и ее роль в исходах COVID-19 у пациентов гематологического профиля / А. В. Талько, В. А. Невзорова, В. С. Дубов [и др.]. – DOI 10.20333/25000136-2024-1-39-45 // Сибирское медицинское обозрение. – 2024. – № 1. – С. 39–45.

18. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области / А. В. Молочков, Д. Е. Каратеев, Е. Ю. Огнева [и др.]. – DOI 10.18786/2072-0505-2020-48-040 // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № S1. – С. 1–10.

19. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией / А. Л. Вёрткин, А. Р. Аскаров, О. В. Зайратьянц, М. А. Рудницкая. – DOI 10.51793/OS.2022.25.8.001 // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 25, № 7–8. – С. 10–13.

20. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2” (АКТИВ) и регистр “Анализ госпитализаций Коморбидных пациенТов, ИнфицироВанных в период второй волны SARS-CoV-2” (АКТИВ 2) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г.

Арутюнов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4358 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 102–113.

21. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4470 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 116–131.

22. Осиков, М. В. Роль полиморфизма генов ITGB3, GP1B1 и ITGA2 в патогенезе гиперреактивности тромбоцитов при COVID-19-ассоциированном поражении лёгких средней и тяжёлой степени тяжести / М. В. Осиков, В. Н. Антонов, С. О. Зотов. – DOI 10.29413/ABS.2023-8.6.2 // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8, № 6. – С. 14–22.

23. Особенности агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19. Предварительные результаты / А. В. Марочков, А. Л. Липницкий, Д. С. Цопов [и др.]. – DOI 10.18484/2305-0047.2020.5.558 // Новости Хирургии. – 2020. – Т. 28, № 5. – С. 558–564.

24. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 / В. Б. Гриневич, И. В. Губонина, В. Л. Дощицин [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2630 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 26–30.

25. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии / Е. А. Бородулина, Ж. П. Васнева [и др.]. – DOI 10.29413/ABS.2021-6.1.6 // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6, № 1. – С. 40–47.

26. Особенности гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией / А. И. Калинская, О. А. Духин, И. А. Молодцов [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2022.07.201754 // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 7. – С. 876–883.

27. Особенности полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных COVID-19 / Д. Л. Мойсова, В. Н. Городин, Н. Э. Скобликов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 6. – С. 35–40.

28. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4103 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251–310.

29. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затейщиков [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4449 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 149–202.

30. Патогенетическое значение крупных форм тромбоцитов при осложнении COVID-19 / Н. И. Микуляк, И. А. Сорокин, Л. А. Сорокина [и др.]. – DOI 10.21685/2072-3032-2023-3-21 // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2023. – № 3. – С. 232–241.

31. Пестерев, Е. А. Механизмы нарушения гемостаза при COVID-19 / Е. А. Пестерев, А. С. Загумёнов // Молодой ученый. – 2022. – № 20 (415). – С. 196–200.

32. Полипотентные механизмы регуляции системы гемостаза и тромбообразования при COVID-19 / Б. И. Кузник, Е. В. Ройтман, Н. Н. Цыбиков [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 2. – С. 67–89.

33. Поражение сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Г. А. Березовская, Н. Н. Петрищев, Е. В. Волкова [и др.]. – DOI 10.33029/2309-1908-2022-10-4-37-47 // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 37–47.

34. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации : версия 8 от 03 сентября 2020 : утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Е. Г. Камкиным : недействующая редакция. – 227 с. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL:

<https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&n=361302&base=LAW&from=349989-0-diff&rnd=wKYUQ#VYCaYPUKCH3vQLZ71> (дата обращения: 27.09.2024). – Режим доступа: по подписке.

35. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации : версия 9 от 26 октября 2020 : утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Е. Г. Камкиным : недействующая редакция. – 236 с. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&rnd=wKYUQ&base=LAW&n=366070#Og0ZYPUGZTBBD1E61> (дата обращения: 27.09.2024). – Режим доступа: по подписке.

36. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации : версия 15 от 22 февраля 2022 : утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации А. Н. Плутницким : недействующая редакция. – 245 с. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&n=410063&base=LAW&from=460578-0&rnd=OHki3g#qqO3YPUzykgNAzY7> (дата обращения: 27.09.2024). – Режим доступа: по подписке.

37. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации : версия 16 от 18 августа 2022 : утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации А. Н. Плутницким : недействующая редакция. – 249 с. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?BASENODE=32913-1&req=doc&cacheid=FB550F60CA25CC0FB2057532A5D1986B&mode=multiref&rnd=wKYUQ&base=LAW&n=424631#JY1VYPUo5Y8lGQbw> (дата обращения: 27.09.2024). – Режим доступа: по подписке.

38. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации : версия 17 от 09 декабря

2022 : утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации А. Н. Плутницким : недействующая редакция. – 260 с. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&rnd=wKYUQ&base=LAW&n=434116#I5SXYPUxOYaqfwCF> (дата обращения: 27.09.2024). – Режим доступа: по подписке.

39. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации : версия 18 от 26 октября 2023 : утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации А. Н. Плутницким : действующая редакция. – 250 с. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?from=434116-0&req=doc&rnd=wKYUQ&base=LAW&n=460578#QcRYYPU2TnW8tS002> (дата обращения: 27.09.2024). – Режим доступа: по подписке.

40. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2022.01.201320 // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 1. – С. 32–47.

41. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в генезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 / М. И. Неймарк, Д. П. Эпп, М. Г. Николаева [и др.]. – DOI 10.21292/2078-5658-2022-19-3-15-24 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 15–24.

42. Роль полиморфизма генов F2, F5, FGB и PA I-1 в изменении гемостаза у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких / М. В. Осиков, В. Н. Антонов, С. О. Зотов, В. С. Чулков. – DOI 10.25557/0031-2991.2023.02.33-41 // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67, № 2. – С. 33–41.

43. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19 / В. Н. Городин, Д. Л. Мойсова, С. В. Зотов [и др.]. – DOI 10.20953/1729-9225-2021-2-16-26 // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 16–26.

44. Роль сахарного диабета 2 типа в эскалации дисфункции тромбоцитов у больных с COVID-19 ассоциированным поражением легких / М. В. Осиков, В. Н. Антонов, С. О. Зотов, Г. Л. Игнатова. – DOI 10.25557/0031-2991.2022.04.27-35 // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 66, № 4. – С. 27–35.

45. Роль тромбоцитов в противовирусном иммунитете / Е. В. Слуханчук, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева [и др.]. – DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.305 // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 204–212.

46. Роль факторов иммунной системы в патогенезе изменений гемостаза при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / С. О. Зотов, В. Н. Антонов, М. В. Осиков, Г. Л. Игнатова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С. 75–87.

47. Тихомирова, И. А. Сравнительный анализ показателей состояния системы гемостаза при тяжелом течении COVID-19 / И. А. Тихомирова, М. М. Рябов. – DOI 10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 87–94.

48. Тромбоциты при COVID-19: «случайные прохожие» или соучастники? / О. И. Ан, А. А. Мартьянов, М. Г. Степанян [и др.]. – DOI 10.24287/1726-1708-2021-20-1-184-191 // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 184–191.

49. Характеристика гематологических показателей у больных с COVID-19 / А. К. Саркина, Г. М. Мукамбеткеримова, А. Ш. Джумагулова, А. Б. Эргешова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2023. – № 5. – С. 29–34.

50. Шатохин, Ю. В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции / Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. В. Рябикина. – DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-

2-6-15 // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 6–15.

51. Эсеналиева, Ж. А. Клинико-лабораторная характеристика больных COVID-19 в Ошской области Кыргызстана / Ж. А. Эсеналиева, Н. Н. Бримкулов, Ш. А. Сулайманов. – DOI 10.51350/zdravkg202231539 // Здравоохранение Кыргызстана. – 2022. – № 1. – С. 39–45.

52. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. McKenzie. – DOI 10.1016/0021-9681(87)90171-8 // Journal of Chronic Diseases. – 1987. – Vol. 40, iss. 5. – Pp. 373–383.

53. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 / M. Donoghue, F. Hsieh, E. Baronas [et al.]. – DOI 10.1161/01.res.87.5.e1 // Circulation Research. – 2000. – Vol. 87, iss. 5. – Pp. E1–9.

54. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2001017 // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, iss. 8. – Pp. 727–733.

55. Abdel-Moneim, A. COVID-19 Pandemic and Male Fertility: Clinical Manifestations and Pathogenic Mechanisms / A. Abdel-Moneim. – DOI 10.1134/S0006297921040015 // Biochemistry (Moscow). – 2021. – Vol. 86, iss. 4. – Pp. 389–396.

56. Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus propagation via its NF-kappaB-inhibiting activity / I. Mazur, W. J. Wurzer, C. Ehrhardt [et al.]. – DOI 10.1111/j.1462-5822.2007.00902.x // Cellular Microbiology. – 2007. – Vol. 9, iss. 7. – Pp. 1683–1694.

57. Acetylsalicylic Acid Compared with Enoxaparin for the Prevention of Thrombosis and Mechanical Ventilation in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study / H. W. Abdelwahab, S. W. Shaltout, H. A. Sayed Ahmed [et al.]. – DOI 10.1007/s40261-021-01061-2 // Clinical Drug Investigation. – 2021. – Vol. 41, iss. 8. – Pp. 723–732.

58. Activation of human platelets through gp140, the C3d/EBV receptor (CR2) / D. Nunez, C. Charriaut-Marlangue, M. Barel [et al.]. – DOI 10.1002/eji.1830170413 // European Journal of Immunology. – 1987. – Vol. 17, iss. 4. – Pp. 515–520.

59. Active prescription of low-dose aspirin during or prior to hospitalization and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of adjusted effect estimates / J. W. Martha, R. Pranata, M. A. Lim [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijid.2021.05.016 // International Journal of Infectious Diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 108. – Pp. 6–12.

60. Acute Kidney Injury among Hospital-Admitted COVID-19 Patients: A Study from Jordan / A. O. Oweis, S. A. Alshelleh, L. Hawasly [et al.]. – DOI 10.2147/IJGM.S360834 // International Journal of General Medicine. – 2022. – Vol. 15. – Pp. 4475–4482.

61. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance / M. Othman, A. Labelle, I. Mazzetti [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2006-06-032524 // Blood. – 2007. – Vol. 109, iss. 7. – Pp. 2832–2839.

62. ADP Platelet Hyperreactivity Predicts Cardiovascular Disease in the FHS (Framingham Heart Study) / M. K. Puurunen, S. J. Hwang, M. G. Larson [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.118.008522. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7, iss. 5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866343>. – Date of publication: 03.03.2018.

63. Amgalan, A. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions / A. Amgalan, M. Othman. – DOI 10.1111/jth.14832 // Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH. – 2020. – Vol. 18, iss. 6. – Pp. 1514–1516.

64. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT / E. A. Bohula, D. D. Berg, M. S. Lopes [et al.]. – DOI

10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061533 // Circulation. – 2022. – Vol. 146, iss. 18. – Pp. 1344–1356.

65. Antiplatelet therapy and outcome in COVID-19: the Health Outcome Predictive Evaluation Registry / F. Santoro, I. J. Núñez-Gil, E. Vitale [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2021-319552 // Heart. – 2022. – Vol. 108, iss. 2. – Pp. 130–136.

66. Antiplatelet therapy in patients with Covid-19: A retrospective observational study / J. Banik, V. Mezera, C. Köhler, M. Schmidtman. – DOI 10.1016/j.tru.2020.100026. – Text : electronic // Thrombosis Update. – 2021. – Vol. 2. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694558>. – Date of publication: 19.03.2021.

67. Aortic Thrombosis and Acute Limb Ischemia Secondary to COVID Hypercoagulability / N. B. Burley, P. S. Dy, S. Kalantri, K. Razzaq. – DOI 10.7759/cureus.e16171. – Text : electronic // Cureus. – 2021. – Vol. 13, iss. 7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8255088>. – Date of publication: 04.07.2021.

68. Aspirin attenuates cytomegalovirus infectivity and gene expression mediated by cyclooxygenase-2 in coronary artery smooth muscle cells / E. Speir, Z. X. Yu, V. J. Ferrans [et al.]. – DOI 10.1161/01.res.83.2.210 // Circulation Research. – 1998. – Vol. 83, iss. 2. – Pp. 210–216.

69. Aspirin Therapy on Prophylactic Anticoagulation for Patients Hospitalized With COVID-19: A Propensity Score-Matched Cohort Analysis of the HOPE-COVID-19 Registry / F. Santoro, I. J. Núñez-Gil, E. Vitale [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.121.024530. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11, iss. 13. – URL: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.121.024530?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. – Date of publication: 22.06.2022.

70. Aspirin Use Is Associated With Decreased Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 / J. H. Chow, A. K. Khanna, S. Kethireddy [et al.]. – DOI

10.1213/ANE.00000000000005292 // Anesthesia and Analgesia. – 2021. – Vol. 132, iss. 4. – Pp. 930–941.

71. Aspirin with or without statin in the treatment of endotheliitis, thrombosis, and ischemia in coronavirus disease / F. K. Florencio, M. O. Tenorio, A. R. Macedo junior, S. G. Lima. – DOI 10.1590/0037-8682-0472-2020. – Text : electronic // Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. – 2020. – Vol. 53. – URL: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/WR7x8kQzWBPC9VPRLyk8tdx/?lang=en>. – Date of publication: 21.09.2020.

72. Association between ITGA2 C807T polymorphism and gastric cancer risk / J. Chen, N. N. Liu, J. Q. Li [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v17.i23.2860 // World Journal of Gastroenterology. – 2011. – Vol. 17, iss. 23. – Pp. 2860–2866.

73. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality / R. O. Bonow, G. C. Fonarow, P. T. O'Gara, C. W. Yancy. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.1105 // JAMA Cardiology. – 2020. – Vol. 5, iss. 7. – Pp. 751–753.

74. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis / J. Carvelli, O. Demaria, F. Vély [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2600-6 // Nature. – 2020. – Vol. 588, iss. 7836. – Pp. 146–150.

75. Association of mean platelet volume level with in-hospital major adverse events in infective endocarditis / D. Tok, U. Canpolat, D. Tok [et al.]. – DOI 10.1007/s00508-015-0746-2 // Wiener Klinische Wochenschrift. – 2015. – Vol. 127, iss. 5-6. – Pp. 197–202.

76. Association of mortality and aspirin prescription for COVID-19 patients at the Veterans Health Administration / T. F. Osborne, Z. P. Veigulis, D. M. Arreola [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0246825. – Text : electronic // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, iss. 2. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0246825>. – Date of publication: 11.02.2021.

77. Association of Neutrophil Activation, More Than Platelet Activation, With Thrombotic Complications in Coronavirus Disease 2019 / E. Petito, E. Falcinelli, U.

Paliani [et al.]. – DOI 10.1093/infdis/jiaa756 // The Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 223, iss. 6. – Pp. 933–944.

78. Atypical Complications during the Course of COVID-19: A Comprehensive Review / T. H. Mallhi, A. Safdar, M. H. Butt [et al.]. – DOI 10.3390/medicina60010164. – Text : electronic // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2024. – Vol. 60, iss. 1. – URL: <https://www.mdpi.com/1648-9144/60/1/164>. – Date of publication: 15.01.2024.

79. Autophagy mediates the delivery of thrombogenic tissue factor to neutrophil extracellular traps in human sepsis / K. Kambas, I. Mitroulis, E. Apostolidou [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0045427. – Text : electronic // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, iss. 9. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045427>. – Date of publication: 19.09.2012.

80. Bacteria under stress by complement and coagulation / E. T. Berends, A. Kuipers, M. M. Ravesloot [et al.]. – DOI 10.1111/1574-6976.12080 // FEMS Microbiology Reviews. – 2014. – Vol. 38, iss. 6. – Pp. 1146–1171.

81. Beaulieu, L. M. The role of inflammation in regulating platelet production and function: Toll-like receptors in platelets and megakaryocytes / L. M. Beaulieu, J. E. Freedman. – DOI 10.1016/j.thromres.2009.11.004 // Thrombosis Research. – 2010. – Vol. 125, iss. 3. – Pp. 205–209.

82. Behzadifard, M. NETosis and SARS-COV-2 infection related thrombosis: a narrative review / M. Behzadifard, M. Soleimani. – DOI 10.1186/s12959-022-00375-1. – Text : electronic // Thrombosis Journal. – 2022. – Vol. 20, iss. 1. – P. 13. – URL: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-022-00375-1>. – Date of publication: 30.03.2022.

83. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value / T. Kitazawa, Y. Yoshino, K. Tatsuno [et al.]. – DOI 10.2169/internalmedicine.52.9555 // Internal Medicine (Tokyo, Japan). – 2013. – Vol. 52, iss. 13. – Pp. 1487–1493.

84. Characteristics of inflammatory factors and lymphocyte subsets in patients with severe COVID-19 / M. Ni, F. B. Tian, D. D. Xiang, B. Yu. – DOI 10.1002/jmv.26070 // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, iss. 11. – Pp. 2600–2606.

85. Chung, I. Platelets and heart failure / I. Chung, G. Y. Lip. – DOI 10.1093/eurheartj/ehl305 // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27, iss. 22. – Pp. 2623–2631.

86. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis / M. Koupenova, L. Clancy, H. A. Corkrey, J. E. Freedman. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795 // *Circulation Research*. – 2018. – Vol. 122, iss. 2. – Pp. 337–351.

87. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases / C. Galván Casas, A. Catañ, G. Carretero Hernández [et al.]. – DOI 10.1111/bjd.19163 // *British Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 183, iss. 1. – Pp. 71–77.

88. Clinical and Laboratory Findings of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection / S. M. Hwang, B. J. Na, Y. Jung [et al.]. – DOI 10.7883/yoken.JJID.2018.187 // *Japanese Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 72, iss. 3. – Pp. 160–167.

89. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss / R. Torabi, S. Zarei, H. Zeraati [et al.] // *Journal of Reproductive Infertility*. – 2012. – Vol. 13, iss. 2. – Pp. 89–94.

90. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis / P. Skendros, A. Mitsios, A. Chrysanthopoulou [et al.]. – DOI 10.1172/JCI141374 // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 130, iss. 11. – Pp. 6151–6157.

91. Complement proteins C5b-9 cause release of membrane vesicles from the platelet surface that are enriched in the membrane receptor for coagulation factor Va and express prothrombinase activity / P. J. Sims, E. M. Faioni, T. Wiedmer, S. J. Shattil // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1988. – Vol. 263, iss. 34. – Pp. 18205–18212.

92. Could platelet indices have diagnostic properties in children with COVID-19? / D. Dobrijević, J. Antić, G. Rakić [et al.]. – DOI 10.1002/jcla.24749. – Text : electronic // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2022. – Vol. 36, iss. 12. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.24749>. – Date of publication: 13.11.2022.

93. COVID 19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review) / S. Zhang, J. Zhang, C. Wang [et al.]. – DOI 10.3892/ijmm.2021.4854. – Text : electronic // International Journal of Molecular Medicine. – 2021. – Vol. 47, iss. 3. – URL: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/47/3/21>. – Date of publication: 13.01.2021.

94. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up / A. Tajbakhsh, S. M. Gheibi Hayat, H. Taghizadeh [et al.]. – DOI 10.1080/14787210.2020.1822737 // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2021. – Vol. 19, iss. 3. – Pp. 345–357.

95. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19 / M. Sen, S. G. Honavar, N. Sharma, M. S. Sachdev. – DOI 10.4103/ijo.IJO_297_21 // Indian Journal of Ophthalmology. – 2021. – Vol. 69, iss. 3. – Pp. 488–509.

96. COVID-19 and ischemic stroke / D. Sagris, A. Papanikolaou, A. Kvernland [et al.]. – DOI 10.1111/ene.15008 // European Journal of Neurology. – 2021. – Vol. 28, iss. 11. – Pp. 3826–3836.

97. COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets / S. P. Comer, S. Cullivan, P. B. Szklanna [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pbio.3001109. – Text : electronic // PLoS Biology. – 2021. – Vol. 19, iss. 2. – URL: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3001109>. – Date of publication: 17.02.2021.

98. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract / M. Galanopoulos, F. Gkeros, A. Doukatas [et al.] – DOI 10.3748/wjg.v26.i31.4579 // World Journal of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 26, iss. 31. – Pp. 4579–4588.

99. COVID-19 related peripheral arterial thrombotic events in intensive care unit and non-intensive care unit patients: A retrospective case series / P. Nana, K. Dakis, K. Spanos [et al.]. – DOI 10.1177/17085381221140159 // *Vascular*. – 2024. – Vol. 32, iss. 2. – Pp. 366–373.

100. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности / С. С. Бунова, П. И. Охотникова, Ю. П. Скирденко [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2953 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 122–128.

101. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений / А. Д. Макацария, Е. В. Слуханчук, В. О. Бицадзе [и др.]. – DOI 10.15690/vramn1368 // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2020. – Т. 75, № 4. – С. 306–317.

102. COVID-19-associated coagulopathy: a concise review on pathogenesis and clinical implications / S. Memar Montazerin, H. Najafi, F. Shojaei [et al.] // *Le Infezioni in Medicina*. – 2021. – Vol. 29, iss. 1. – Pp. 1–9.

103. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy / Y. Jiang, L. Rubin, T. Peng [et al.]. – DOI 10.7150/ijbs.59272 // *International Journal of Biological Sciences*. – 2022. – Vol. 18, iss. 2. – Pp. 459–472.

104. de Bont, C. M. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship / C. M. de Bont, W. C. Boelens, G. J. M. Pruijn. – DOI 10.1038/s41423-018-0024-0 // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2019. – Vol. 16, iss. 1. – Pp. 19–27.

105. Demographic, clinical, and laboratory features of COVID-19 in children: The role of mean platelet volume in predicting hospitalization and severity / G. Ozenen Guner, Z. Sahbudak Bal, Z. Umit [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.26902 // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol. 93, iss. 5. – Pp. 3227–3237.

106. Diabetes, a hypercoagulable state? Hemostatic variables in newly diagnosed type 2 diabetic patients / A. Hughes, B. A. McVerry, L. Wilkinson [et al.]. – DOI 10.1159/000206901 // *Acta Haematologica*. – 1983. – Vol. 69, iss. 4. – Pp. 254–259.

107. Diagnostic utility of light transmission platelet aggregometry: Results from a prospective study of individuals referred for bleeding disorder assessments / C. P.

Hayward, M. Pai, Y. Liu [et al.]. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2009.03273.x // Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH. – 2009. – Vol. 7, iss. 4. – Pp. 676–684.

108. Disulfide HMGB1 derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice / K. Stark, V. Philippi, S. Stockhausen [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2016-04-710632 // Blood. – 2016. – Vol. 128, iss. 20. – Pp. 2435–2449.

109. Dynamic trajectory of platelet-related indicators and survival of severe COVID-19 patients / J. He, Y. Wei, J. Chen [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-020-03339-x. – Text : electronic // Critical Care (London, England). – 2020. – Vol. 24, iss. 1. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03339-x>. – Date of publication: 14.10.2020.

110. Ebrahimi, R. Coagulation and Inflammation in COVID-19: Reciprocal Relationship between Inflammatory and Coagulation Markers / R. Ebrahimi, F. Nasri, T. Kalantari. – DOI 10.1007/s00277-024-05630-1 // Annals of Hematology. – 2024. – Vol. 103, iss. 6. – Pp. 1819–1831.

111. Effect of Antiplatelet Therapy on Survival and Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial / C. A. Bradbury, P. R. Lawler, S. J. Stanworth [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2022.2910 // JAMA. – 2022. – Vol. 327, iss. 13. – Pp. 1247–1259.

112. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial / J. M. Connors, M. M. Brooks, F. C. Sciurba [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2021.17272 // JAMA. – 2021. – Vol. 326, iss. 17. – Pp. 1703–1712.

113. Effect of aspirin on coronavirus disease 2019: A nationwide case-control study in South Korea / M. Son, M. G. Noh, J. H. Lee [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000026670. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, iss. 30. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/07300/effect_of_aspirin_on_coronavirus_disease_2019__a.14.aspx. – Date of publication: 30.07.2021.

114. Effect of aspirin on short-term outcomes in hospitalized patients with COVID-19 / A. Sahai, R. Bhandari, M. Godwin [et al.]. – DOI

10.1177/1358863X211012754 // Vascular Medicine. – 2021. – Vol. 26, iss. 6. – Pp. 626–632.

115. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices / E. Gidi, H. Kocayiğit, H. D. Okan [et al.]. – DOI 10.1590/1806-9282.66.8.1122 // Revista da Associacao Medica Brasileira (1992). – 2020. – Vol. 66, iss. 8. – Pp. 1122–1127.

116. Effect of low-dose aspirin on mortality and viral duration of the hospitalized adults with COVID-19 / Q. Liu, N. Huang, A. Li [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000024544. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, iss. 6. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/02120/effect_of_low_dose_aspirin_on_mortality_and_viral.41.aspx. – Date of publication: 12.02.2021.

117. Effect of P2Y12 Inhibitors on Survival Free of Organ Support Among Non-Critically Ill Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial / J. S. Berger, L. Z. Kornblith, M. N. Gong [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2021.23605 // JAMA. – 2022. – Vol. 327, iss. 3. – Pp. 227–236.

118. Elevated homocysteine levels in type 2 diabetes induce constitutive neutrophil extracellular traps / M. B. Joshi, G. Baipadithaya, A. Balakrishnan [et al.]. – DOI 10.1038/srep36362. – Text : electronic // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep36362>. – Date of publication: 04.11.2016.

119. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30937-5 // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, iss. 10234. – Pp. 1417–1418.

120. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 / A. Bonaventura, A. Vecchiè, L. Dagna [et al.]. – DOI 10.1038/s41577-021-00536-9 // Nature Reviews. Immunology. – 2021. – Vol. 21, iss. 5. – Pp. 319–329.

121. Evaluation of hematological parameters alterations in different waves of COVID-19 pandemic: A cross-sectional study / J. Charostad, R. Rezaei Zadeh Rukerd, A. Shahrokhi [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0290242. – Text : electronic // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, iss. 8. – URL:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0290242>. – Date of publication: 25.08.2023.

122. Evaluation of platelets in heart failure: is platelet activity related to etiology, functional class, or clinical outcomes? / P. A. Gurbel, W. A. Gattis, F. S. Fuzaylov [et al.]. – DOI 10.1067/mhj.2002.121261 // American Heart Journal. – 2002. – Vol. 143, iss. 6. – Pp. 1068–1075.

123. Extracellular Vimentin as a Target Against SARS-CoV-2 Host Cell Invasion / Ł. Suprewicz, M. Swoger, S. Gupta [et al.]. – DOI 10.1002/sml.202105640. – Text : electronic // Small. – 2022. – Vol. 18, iss. 6. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sml.202105640>. – Date of publication: 05.12.2021.

124. Flaujac, C. Platelets and viruses: an ambivalent relationship / C. Flaujac, S. Boukour, E. Cramer-Bordé. – DOI 10.1007/s00018-009-0209-x // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2010. – Vol. 67, iss. 4. – Pp. 545–556.

125. Floyd, C. N. The PlA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis / C. N. Floyd, B. H. Ellis, A. Ferro. – DOI 10.1371/journal.pone.0100239. – Text : electronic // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, iss. 7. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100239>. – Date of publication: 02.07.2014.

126. Franco, A. T. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer / A. T. Franco, A. Corken, J. Ware. – DOI 10.1182/blood-2014-08-531582 // Blood. – 2015. – Vol. 126, iss. 5. – Pp. 582–588.

127. Freedman, J. E. Thrombin, thrombomodulin, and extracellular signal-regulated kinases regulating cellular proliferation / J. E. Freedman. – DOI 10.1161/hh0701.089956 // Circulation Research. – 2001. – Vol. 88, iss. 7. – Pp. 651–653.

128. From classical to unconventional: the immune receptors facilitating platelet responses to infection and inflammation / I. Gautam, Z. Storad, L. Filipiak [et al.]. – DOI 10.3390/biology9100343. – Text : electronic // Biology (Basel). – 2020. – Vol. 9,

iss. 10. – URL: <https://www.mdpi.com/2079-7737/9/10/343>. – Date of publication: 20.10.2020.

129. Fully automated aggregometry with light transmission on a disk for platelet functional tests / C. J. Kim, J. Kim, J. Sabaé Del Río [et al.]. – DOI 10.1039/D1LC00708D // *Lab on a Chip*. – 2021. – Vol. 21, iss. 23. – Pp. 4707–4715.

130. Ghoshal, K. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis / K. Ghoshal, M. Bhattacharyya. – DOI 10.1155/2014/781857. – Text : electronic // *TheScientificWorldJournal*. – 2014. – Vol. 2014. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2014/781857>. – Date of publication: 03.03.2014.

131. Glatthaar-Saalmüller, B. Antiviral activity of aspirin against RNA viruses of the respiratory tract-an in vitro study / B. Glatthaar-Saalmüller, K. H. Mair, A. Saalmüller. – DOI 10.1111/irv.12421 // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. – 2017. – Vol. 11, iss. 1. – Pp. 85–92.

132. Gomchok, D. Platelets in Renal Disease / D. Gomchok, R. L. Ge, T. Wuren. – DOI 10.3390/ijms241914724. – Text : electronic // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, iss. 19. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/19/14724>. – Date of publication: 29.09.2023.

133. Greater Fibrinolysis Resistance but No Greater Platelet Aggregation in Critically Ill COVID-19 Patients / C. Heinz, W. Miesbach, E. Herrmann [et al.]. – DOI 10.1097/ALN.0000000000003685 // *Anesthesiology*. – 2021. – Vol. 134, iss. 3. – Pp. 457–467.

134. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis / R. S. Wong, A. Wu, K. F. To [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.326.7403.1358 // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2003. – Vol. 326, iss. 7403. – Pp. 1358–1362.

135. Handtke, S. Large and small platelets-(When) do they differ? / S. Handtke, T. Thiele. – DOI 10.1111/jth.14788 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. – 2020. – Vol. 18, iss. 6. – Pp. 1256–1267.

136. Harapan, B. N. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) / B. N. Harapan, H. J. Yoo. – DOI 10.1007/s00415-021-10406-y // *Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 268, iss. 9. – Pp. 3059–3071.

137. Hematological features of persons with COVID-19 / Q. Li, Y. Cao, L. Chen [et al.]. – DOI 10.1038/s41375-020-0910-1 // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34, iss. 8. – Pp. 2163–2172.

138. Hematological profiles of COVID-19 patients at the Ratlam district, Madhya Pradesh State, India / R. K. Gujar, A. Meena, S. S. Chouhan, K. S. Likhar. – DOI 10.6026/97320630017686 // *Bioinformation*. – 2021. – Vol. 17, iss. 7. – Pp. 686–690.

139. Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence / T. J. Kunicki, M. Kritzik, D. S. Annis, D. J. Nugent. – *Blood*. – 1997. – Vol. 89, iss. 6. – Pp. 1939–1943.

140. Hottz, E. D. Platelets in Immune Response to Virus and Immunopathology of Viral Infections / E. D. Hottz, F. A. Bozza, P. T. Bozza. – DOI 10.3389/fmed.2018.00121. – Text : electronic // *Frontiers in Medicine*. – 2018. – Vol. 5.

– URL: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2018.00121/full>. – Date of publication: 30.04.2018.

141. Human cytomegalovirus-platelet interaction triggers toll-like receptor 2-dependent proinflammatory and proangiogenic responses / A. Assinger, J. B. Kral, K. C. Yaiw [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.114.303287 // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2014. – Vol. 34, iss. 4. – Pp. 801–809.

142. Human platelets express Toll-like receptor 3 and respond to poly I:C / A. S. Anabel, E. P. Eduardo, P. A. Pedro Antonio [et al.]. – DOI 10.1016/j.humimm.2014.09.013 // *Human Immunology*. – 2014. – Vol. 75, iss. 12. – Pp. 1244–1251.

143. Hynes, R. O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines / R. O. Hynes. – DOI 10.1016/s0092-8674(02)00971-6 // Cell. – 2002. – Vol. 110, iss. 6. – Pp. 673–687.

144. Immunothrombosis and its underlying biological mechanisms / A. C. De Nardi, A. Coy-Canguçu, A. Saito [et al.]. – DOI 10.1016/j.htct.2023.05.008 // Hematology, Transfusion and Cell Therapy. – 2024. – Vol. 46, iss. 1. – Pp. 49–57.

145. In vitro activity of acetylsalicylic acid on replication of varicella-zoster virus / V. Primache, S. Binda, G. De Benedittis, M. Barbi // New Microbiologica. – 1998. – Vol. 21, iss. 4. – Pp. 397–401.

146. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.04.013 // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 191. – Pp. 145–147.

147. Increased platelet activation and platelet-inflammasome engagement during chikungunya infection / I. G. de Azevedo-Quintanilha, M. M. Campos, A. P. Teixeira Monteiro [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2022.958820. – Text : electronic // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.958820/full>. – Date of publication: 15.09.2022.

148. Increased platelet Fc receptor expression as a potential contributing cause of platelet hypersensitivity to collagen in diabetes mellitus / D. C. Calverley, M. R. Hacker, K. A. Loda [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2141.2003.04233.x // British Journal of Haematology. – 2003. – Vol. 121, iss. 1. – Pp. 139–142.

149. Influenza virus H1N1 activates platelets through FcγRIIA signaling and thrombin generation / E. Boilard, G. Paë, M. Rousseau [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2013-07-515536 // Blood. – 2014. – Vol. 123, iss. 18. – Pp. 2854–2863.

150. Integrin alpha-2 and beta-3 gene polymorphisms and colorectal cancer risk / A. Gerger, G. Hofmann, U. Langsenlehner [et al.]. – DOI 10.1007/s00384-008-0587-9 // International Journal of Colorectal Disease. – 2009. – Vol. 24, iss. 2. – Pp. 159–163.

151. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis / M. L. Meizlish, G. Goshua, Y. Liu [et al.]. – DOI 10.1002/ajh.26102 // American Journal of Hematology. – 2021. – Vol. 96, iss. 4. – Pp. 471–479.

152. Is Mean Platelet Volume Useful for Predicting the Prognosis of COVID-19 Diagnosed Patients? / A. Aktaş, K. Sener, N. Yılmaz [et al.] // International Journal of Research Studies in Medical and Health Sciences. – 2020. – Vol. 5, iss. 7. – Pp. 08–11.

153. Is the mean platelet volume a predictive marker for the diagnosis of acute pyelonephritis in children? / M. Tekin, C. Konca, A. Gulyuz [et al.]. – DOI 10.1007/s10157-014-1049-z // Clinical and Experimental Nephrology. – 2015. – Vol. 19, iss. 4. – Pp. 688–693.

154. Jain, S. Platelets: linking hemostasis and cancer / S. Jain, J. Harris, J. Ware. – DOI 10.1161/ATVBAHA.110.207514 // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2010. – Vol. 30, iss. 12. – Pp. 2362–2367.

155. Koupenova, M. Thrombosis and platelets: an update / M. Koupenova, B. E. Kehrel, H. A. Corkrey, J. E. Freedman. – DOI 10.1093/eurheartj/ehw550 // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38, iss. 11. – Pp. 785–791.

156. Kow, C. S. Use of antiplatelet drugs and the risk of mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis / C. S. Kow, S. S. Hasan. – DOI 10.1007/s11239-021-02436-0 // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2021. – Vol. 52, iss. 1. – Pp. 124–129.

157. Larsen, J. B. Platelets in Coronavirus Disease 2019 / J. B. Larsen, L. Pasalic, A. M. Hvas. – DOI 10.1055/s-0040-1710006 // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2020. – Vol. 46, iss. 7. – Pp. 823–825.

158. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry. – DOI 10.1016/j.cca.2020.03.022 // Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry. – 2020. – Vol. 506. – Pp. 145–148.

159. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis / C. Patrono, L. A. Garcia Rodriguez, R. Landolfi, C. Baigent. – DOI 10.1056/NEJMra052717 // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 353, iss. 22. – Pp. 2373–2383.

160. Manne, B. K. Platelet secretion in inflammatory and infectious diseases / B. K. Manne, S. C. Xiang, M. T. Rondina. – DOI 10.1080/09537104.2016.1240766 // Platelets. – 2017. – Vol. 28, iss. 2. – Pp. 155–164.

161. McFadyen, J. D. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications / J. D. McFadyen, H. Stevens, K. Peter. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447 // Circulation Research. – 2020. – Vol. 127, iss. 4. – Pp. 571–587.

162. Mean platelet volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants / F. Catal, C. Tayman, A. Tonbul [et al.]. – DOI 10.7754/clin.lab.2013.130501 // Clinical laboratory. – 2014. – Vol. 60, iss. 7. – Pp. 1193–1200.

163. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure / P. Erne, J. Wardle, K. Sanders [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 1988. – Vol. 59, iss. 2. – Pp. 259–263.

164. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? / A. Y. Gasparyan, L. Ayvazyan, D. P. Mikhailidis, G. D. Kitas. – DOI 10.2174/138161211795049804 // Current Pharmaceutical Design. – 2011. – Vol. 17, iss. 1. – Pp. 47–58.

165. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19 / Y. Zhang, X. Zeng, Y. Jiao [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.06.008 // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 193. – Pp. 110–115.

166. Modeling and molecular dynamics of HPA-1a and -1b polymorphisms: effects on the structure of the $\beta 3$ subunit of the $\alpha \text{IIb}\beta 3$ integrin / V. Jallu, P. Poulain, P. F. Fuchs [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0047304. – Text : electronic // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, iss. 11. – URL:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047304>. – Date of publication: 14.01.2012.

167. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo / M. L. von Brühl, K. Stark, A. Steinhart [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20112322 // The Journal of Experimental Medicine. – 2012. – Vol. 209, iss. 4. – Pp. 819–835.

168. Mortality and pre-hospitalization use of low-dose aspirin in COVID-19 patients with coronary artery disease / S. Yuan, P. Chen, H. Li [et al.]. – DOI 10.1111/jcmm.16198 // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2021. – Vol. 25, iss. 2. – Pp. 1263–1273.

169. Multimorbidity / S. T. Skou, F. S. Mair, M. Fortin [et al.]. – DOI 10.1038/s41572-022-00376-4. – Text : electronic // Nature Reviews Disease Primers. – 2022. – Vol. 8, iss. 1. . – URL: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00376-4>. – Date of publication: 14.07.2022.

170. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways / H. Wang, C. Wang, M. H. Zhao, M. Chen. – DOI 10.1111/cei.12654 // Clinical and Experimental Immunology. – 2015. – Vol. 181, iss. 3. – Pp. 518–527.

171. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome / E. A. Middleton, H. Y. He, F. Denorme [et al.]. – DOI 10.1182/blood.2020007008 // Blood. – 2020. – Vol. 136, iss. 10. – Pp. 1169–1179.

172. Nikolajević-Starčević, J. A1/A2 polymorphism of the glycoprotein IIIa gene and diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes / J. Nikolajević-Starčević, M. G. Petrovič, D. Petrovič. – DOI 10.1111/j.1442-9071.2011.02520.x // Clinical & Experimental Ophthalmology. – 2011. – Vol. 39, iss. 7. – Pp. 665–672.

173. Otsuka, R. Macrophage activation syndrome and COVID-19 / R. Otsuka, K. I. Seino. – DOI 10.1186/s41232-020-00131-w. – Text : electronic // Inflammation and Regeneration. – 2020. – Vol. 40. – URL: <https://inflammregen.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41232-020-00131-w>. – Date of publication: 06.08.2020.

174. Palladino, M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: a narrative review / M. Palladino. – DOI 10.11613/bm.2021.030501. – Text : electronic // *Biochemia Medica* (Zagreb). – 2021. – Vol. 31, iss. 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8495616>. – Date of publication: 15.10.2021.

175. Parekh, R. Superior Mesenteric Artery Thrombosis in COVID-19-Positive Patients: A Rare Coincidence / R. Parekh, V. Athavale, S. Kelshikar. – DOI 10.7759/cureus.62136. – Text : electronic // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, iss. 6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11238150>. – Date of publication: 11.06.2024.

176. Pathophysiology of COVID-19: Critical Role of Hemostasis / S. A. de Andrade, D. A. de Souza, A. L. Torres [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2022.896972. – Text : electronic // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9205169>. – Date of publication: 03.06.2022.

177. Periyah, M. H. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis / M. H. Periyah, A. S. Halim, A. Z. Mat Saad // *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. – 2017. – Vol. 11, iss. 4. – Pp. 319–327.

178. Pires, B. G. Hyper-inflammation and complement in COVID-19 / B. G. Pires, R. T. Calado. – DOI 10.1002/ajh.26746 // *American Journal of Hematology*. – 2023. – Vol. 98, suppl. 4. – Pp. S74–S81.

179. Platelet Activation and Platelet-Leukocyte Aggregates in Type I Diabetes Mellitus / A. M. Zahran, O. El-Badawy, I. L. Mohamad [et al.]. – DOI 10.1177/1076029618805861 // *Clinical Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2018. – Vol. 24, suppl. 9. – Pp. 230S–239S.

180. Platelet adhesion to dengue-2 virus-infected endothelial cells / C. Krishnamurti, R. A. Peat, M. A. Cutting, S. W. Rothwell. – DOI 10.4269/ajtmh.2002.66.435 // *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2002. – Vol. 66, iss. 4. – Pp. 435–441.

181. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications / K. Koltai, G. Kesmarky, G. Feher [et al.]. – DOI 10.3390/ijms18081803 // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18, iss. 8. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/8/1803>. – Date of publication: 18.08.2017.

182. Platelet count as a predictor of vascular invasion and extrahepatic metastasis in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis / Q. Pang, X. Gong, H. Pan [et al.]. – DOI 10.1016/j.heliyon.2024.e28173. – Text : electronic // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, iss. 6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10966694>. – Date of publication: 18.03.2024.

183. Platelet Distribution Width and Increased D-Dimer at Admission Predicts Subsequent Development of ARDS in COVID-19 Patients / I. P. Yovchevska, A. B. Trenovski, M. H. Atanasova [et al.]. – DOI 10.3390/pathophysiology29020019 // Pathophysiology. – 2022. – Vol. 29, iss. 2. – Pp. 233–242.

184. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation / E. Vagdatli, E. Gounari, E. Lazaridou [et al.]. – Hippokratia. – 2010. – Vol. 14. – Pp. 28–32.

185. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 / B. K. Manne, F. Denorme, E. A. Middleton [et al.]. – DOI 10.1182/blood.2020007214 // Blood. – 2020. – Vol. 136, iss. 11. – Pp. 1317–1329.

186. Platelet nitric oxide signalling in heart failure: role of oxidative stress / A. Shah, G. Passacquale, E. Gkaliagkousi [et al.]. – DOI 10.1093/cvr/cvr115 // Cardiovascular Research. – 2011. – Vol. 91, iss. 4. – Pp. 625–631.

187. Platelet Reactivity and Coagulation Markers in Patients with COVID-19 / A. J. Bertolin, T. F. Dalquino, R. Salsoso [et al.]. – DOI 10.1007/s12325-021-01803-w // Advances in Therapy. – 2021. – Vol. 38, iss. 7. – Pp. 3911–3923.

188. Platelet-Monocyte Aggregates: Understanding Mechanisms and Functions in Sepsis / G. Fu, M. D. Deng, M. D. Neal [et al.]. – DOI 10.1097/SHK.0000000000001619 // Shock. – 2021. – Vol. 55, iss. 2. – Pp. 156–166.

189. Platelets Can Associate with SARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19 / Y. Zaid, F. Puhm, I. Allaey [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703 // Circulation Research. – 2020. – Vol. 127, iss. 11. – Pp. 1404–1418.

190. Platelet-TLR7 mediates host survival and platelet count during viral infection in the absence of platelet-dependent thrombosis / M. Koupenova, O. Vitseva, C. R. MacKay [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2013-11-536003 // Blood. – 2014. – Vol. 124, iss. 5. – Pp. 791–802.

191. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19 / R. Qu, Y. Ling, Y. H. Zhang [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.25767 // Journal of Medical Virology. – 2020. – Vol. 92, iss. 9. – Pp. 1533–1541.

192. Pluthero, F. G. The Birth and Death of Platelets in Health and Disease / F. G. Pluthero, W. H. A. Kahr. – DOI 10.1152/physiol.00005.2018 // Physiology (Bethesda, Md.). – 2018. – Vol. 33, iss. 3. – Pp. 225–234.

193. Point of care diagnostic of hypercoagulability and platelet function in COVID-19 induced acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study / J. Herrmann, Q. Notz, T. Schlesinger [et al.]. – DOI 10.1186/s12959-021-00293-8. – Text : electronic // Thrombosis Journal. – 2021. – Vol. 19, iss. 1. – URL: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-021-00293-8>. – Date of publication: 02.06.2021.

194. Polley, M. J. Human platelet activation by C3a and C3a des-arg / M. J. Polley, R. L. Nachman. – DOI 10.1084/jem.158.2.603 // The Journal of Experimental Medicine. – 1983. – Vol. 158, iss. 2. – Pp. 603–615.

195. Polymorphisms of Platelet Glycoprotein Receptors and Cell Adhesion Molecules in Fetuses with Fetal Growth Restriction and Their Mothers As Detected with Pyrosequencing / M. Simou, E. Kouskouni, N. Vitoratos [et al.]. – DOI 10.21873/invivo.11052 // In Vivo. – 2017. – Vol. 31, iss. 2. – Pp. 243–249.

196. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S. D. Wiviott, E. Braunwald, C. H. McCabe [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0706482 // The New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357, iss. 20. – Pp. 2001–2015.

197. Premature acute coronary syndrome: understanding the early onset / R. Menezes Fernandes, T. Mota, H. Costa [et al.]. – DOI 10.1097/MCA.0000000000001141 // Coronary Artery Disease. – 2022. – Vol. 33, iss. 6. – Pp. 456–464.

198. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.6775 // JAMA. – 2020. – Vol. 323, iss. 20. – Pp. 2052–2059.

199. Prognostic significance of hematological parameters and ratios in COVID-19 patients / A. Sharma, M. Singh, M. Kumari [et al.]. – DOI 10.53553/ijmrhs.v10i02.007 // International Journal of Medical Research Health Sciences. – 2021. – Vol. 10. – Pp. 78–85.

200. Proteomic characteristics of circulating microparticles in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes / M. D. Xu, X. Z. Wu, Y. Zhou [et al.] // American Journal of Translational Research. – 2016. – Vol. 8, iss. 1. – Pp. 209–220.

201. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH / M. Cattaneo, C. Cerletti, P. Harrison [et al.]. – DOI 10.1111/jth.12231 // Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH. – 2013. – Vol. 11, iss. 6. – Pp. 1183–1189.

202. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)01825-0 // Lancet (London, England). – 2022. – Vol. 399, iss. 10320. – Pp. 143–151.

203. Relationship between glycoprotein IIIa platelet receptor gene polymorphism and coronary artery disease / M. Verdoia, E. Casetti, A. Schaffer [et al.]. – DOI 10.1177/0003319714524296 // Angiology. – 2015. – Vol. 66, iss. 1. – Pp. 79–85.

204. Respiratory Complications after COVID-19 / I. Al-Jahdhami, K. Al-naamani¹, A. Al-Mawali, S.M. Bennji. – DOI 10.5001/omj.2022.52. – Text : electronic // Oman Medical Journal. – 2022. – Vol. 37, iss. 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8907756>. – Date of publication: 31.01.2022.

205. Risk Factors, Clinical Presentation, Therapeutic Trends, and Outcomes in Arterial Thrombosis Complicating Unvaccinated COVID-19 Patients: A Systematic Review / A. Castro-Varela, D. M. Martinez-Magallanes, M. F. Reyes-Chavez [et al.]. – DOI 10.1177/00033197231167055 // Angiology. – 2024. – Vol. 75, iss. 7. – Pp. 625–634.

206. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study / I. Katsoularis, O. Fonseca-Rodríguez, P. Farrington [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)00896-5 // Lancet (London, England). – 2021. – Vol. 398, iss. 10300. – Pp. 599–607.

207. Role of Genetic Thrombophilia Markers in Thrombosis Events in Elderly Patients with COVID-19 / I. Fevrileva, D. Mamchich, D. Vinogradov [et al.]. – DOI 10.3390/genes14030644. – Text : electronic // Genes. – 2023. – Vol. 14, iss. 3. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/3/644>. – Date of publication: 04.03.2023.

208. Role of Platelet-Derived Microvesicles As Crosstalk Mediators in Atherothrombosis and Future Pharmacology Targets: A Link between Inflammation, Atherosclerosis, and Thrombosis / L. Badimon, R. Suades, E. Fuentes [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2016.00293. – Text : electronic // Frontiers in Pharmacology. – 2016. – Vol. 7. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2016.00293/full>. – Date of publication: 31.08.2016.

209. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / S. Sarkar, S. Kannan, P. Khanna, A. K. Singh. – DOI 10.1002/jmv.27297 // Journal of Medical Virology. – 2022. – Vol. 94, iss. 1. – Pp. 211–221.

210. Rondina, M. T. Dengue virus pirates human platelets / M. T. Rondina, A. S. Weyrich. – DOI 10.1182/blood-2015-05-647362 // *Blood*. – 2015. – Vol. 126, iss. 3. – Pp. 286–287.

211. Rosove, M. H. Plasma beta-thromboglobulin, platelet factor 4, fibrinopeptide A, and other hemostatic functions during improved, short-term glycemic control in diabetes mellitus / M. H. Rosove, H. J. Frank, S. S. Harwig. – DOI 10.2337/diacare.7.2.174 // *Diabetes Care*. – 1984. – Vol. 7, iss. 2. – Pp. 174–179.

212. Russell, C. D. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19 / C. D. Russell, N. I. Lone, J. K. Baillie. – DOI 10.1038/s41591-022-02156-9 // *Nature Medicine*. – 2023. – Vol. 29, iss. 2. – Pp. 334–343.

213. Saluk-Bijak, J. Pro-Thrombotic Activity of Blood Platelets in Multiple Sclerosis / J. Saluk-Bijak, A. Dziedzic, M. Bijak. – DOI 10.3390/cells8020110. – Text : electronic // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, iss. 2. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/2/110>. – Date of publication: 01.02.2019.

214. Schneider, D. J. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes / D. J. Schneider. – DOI 10.2337/dc08-1865 // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32, iss. 4. – Pp. 525–527.

215. Schulert, G. S. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies / G. S. Schulert, A. A. Grom. – DOI 10.1016/j.berh.2014.03.002 // *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*. – 2014. – Vol. 28, iss. 2. – Pp. 277–292.

216. Semple, J. W. Platelets and the immune continuum / J. W. Semple, J. E. Italiano Jr., J. Freedman. – DOI 10.1038/nri2956 // *Nature Reviews Immunology*. – 2011. – Vol. 11, iss. 4. – Pp. 264–274.

217. Shankaralingappa, A. Diagnostic value of platelet indices in COVID 19 infection: a case-control study from a single tertiary care center / A. Shankaralingappa, S. Tummidu, T. Arun Babu. – DOI 10.1186/s43162-022-00123-x. – Text : electronic // *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 34, iss. 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8972661/>. – Date of publication: 01.04.2022.

218. Shimaoka, M. Therapeutic antagonists and conformational regulation of integrin function / M. Shimaoka, T. A. Springer. – DOI 10.1038/nrd1174 // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2003. – Vol. 2, iss. 9. – Pp. 703–716.

219. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study / O. Vedin, C. P. Lam, A. S. Koh [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875. – Text : electronic // *Circulation Heart Failure*. – 2017. – Vol. 10, iss. 6. – URL: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. – Date of publication: 14.06.2017.

220. Sigrist, C. J. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2 / C. J. Sigrist, A. Bridge, P. Le Mercier. – DOI 10.1016/j.antiviral.2020.104759. – Text : electronic // *Antiviral Research*. – 2020. – Vol. 177. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114098>. – Date of publication: 01.03.2020.

221. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.]. – DOI 10.1007/s11684-020-0754-0 // *Frontiers of Medicine*. – 2020. – Vol. 14, iss. 2. – Pp. 185–192.

222. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike / Y. Watanabe, J. D. Allen, D. Wrapp [et al.]. – DOI 10.1126/science.abb9983 // *Science*. – 2020. – Vol. 369, iss. 6501. – Pp. 330–333.

223. Skepinone-L, a novel potent and highly selective inhibitor of p38 MAP kinase, effectively impairs platelet activation and thrombus formation / O. Borst, B. Walker, P. Minzer [et al.]. – DOI 10.1159/000350110 // *Cell Physiology and Biochemistry*. – 2013. – Vol. 31, iss. 6. – Pp. 914–924.

224. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure / T. Ueland, P. Aukrust, A. Yndestad [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehi132 // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26, iss. 11. – Pp. 1101–1107.

225. Soluble ITGaM and ITGb2 Integrin Subunits Are Involved in Long-Term Pulmonary Complications after COVID-19 Infection / K. Siekacz, A. Kumor-Kisielewska, J. Miłkowska-Dymanowska [et al.]. – DOI 10.3390/jcm12010342. – Text : electronic // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, iss. 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/1/342>. – Date of publication: 01.01.2023.

226. Soluble, platelet-bound, and total P-selectin as indices of platelet activation in congestive heart failure / I. Chung, A. Choudhury, J. Y. Patel, G. Y. Lip. – DOI 10.1080/07853890802227089 // Annals of Medicine. – 2009. – Vol. 41, iss. 1. – Pp. 45–51.

227. South, A. M. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences / A. M. South, D. I. Diz, M. C. Chappell. – DOI 10.1152/ajpheart.00217.2020 // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2020. – Vol. 318, iss. 5. – Pp. H1084–H1090.

228. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study: haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers / H. K. Breddin, R. Lippold, M. Bittner [et al.]. – DOI 10.1016/s0021-9150(99)00056-8 // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 144, iss. 1. – Pp. 211–219.

229. Stark, K. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology / K. Stark, S. Massberg. – DOI 10.1038/s41569-021-00552-1 // Nature Reviews. Cardiology. – 2021. – Vol. 18, iss. 9. – Pp. 666–682.

230. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A. C. Walls, Y. J. Park, M. A. Tortorici [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.02.058 // Cell. – 2020. – Vol. 181, iss. 2. – Pp. 281–292.e6.

231. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19 / E. Azouz, S. Yang, L. Monnier-Cholley, L. Arrivé. – DOI 10.1007/s00134-020-06079-2 // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46, iss. 7. – Pp. 1464–1465.

232. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling / J. N. Thon, C. G. Peters, K. R. Machlus [et al.]. – DOI 10.1083/jcb.201111136 // Journal of Cell Biology. – 2012. – Vol. 198, iss. 4. – Pp. 561–574.

233. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants / S. Q. Jiang, Q. F. Huang, W. M. Xie [et al.]. – DOI 10.1111/bjh.16817 // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 190, iss. 1. – Pp. e29–e33.

234. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system / F. Coperchini, L. Chiovato, L. Croce [et al.]. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003 // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. – 2020. – Vol. 53. – Pp. 25–32.

235. The effects of ginsenosides on platelet aggregation and vascular intima in the treatment of cardiovascular diseases: From molecular mechanisms to clinical applications / B. Y. Luo, J. L. Jiang, Y. F. Fang [et al.]. – DOI 10.1016/j.phrs.2020.105031. – Text : electronic // *Pharmacological Research*. – 2020. – Vol. 159. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820313396?via%3Dihub>. – Date of publication: 17.06.2020.

236. The endocrine system function disturbances during and after SARS-CoV-2 infection / N. Ogarek, P. Oboza, M. Olszanecka-Glinianowicz, P. Kocelak. – DOI 10.26355/eurrev_202203_28365 // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2022. – Vol. 26, iss. 6. – Pp. 2171–2178.

237. The human platelet antigen-1b (Pro33) variant of $\alpha\text{IIb}\beta 3$ allosterically shifts the dynamic conformational equilibrium of this integrin toward the active state / G. Pagani, J. P. V. Pereira, V. R. Stoldt [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.RA118.002149 // *Journal of Biological Chemistry*. – 2018. – Vol. 293, iss. 13. – Pp. 4830–4844.

238. The immune nature of platelets revisited / A. Maouia, J. Rebetz, R. Kapur, J. W. Semple. – DOI 10.1016/j.tmr.2020.09.005 // *Transfusion Medicine Reviews*. – 2020. – Vol. 34, iss. 4. – Pp. 209–220.

239. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock / Y. Gao, Y. Li, X. Yu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0103761. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, iss. 8. – URL:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0103761>. – Date of publication: 13.08.2014.

240. The Inflammatory Role of Platelets via Their TLRs and Siglec Receptors / F. Cognasse, K. A. Nguyen, P. Damien [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2015.00083. – Text : electronic // *Frontiers in Immunology*. – 2015. – Vol. 6. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2015.00083/full>. – Date of publication: 02.03.2015.

241. The intersection of obesity and (long) COVID-19: Hypoxia, thrombotic inflammation, and vascular endothelial injury / M. Xiang, X. Wu, H. Jing [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2023.1062491. – Text : electronic // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2023.1062491/full>. – Date of publication: 07.02.2023.

242. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases / A. Y. Gasparyan, L. Ayvazyan, U. Mukanova [et al.]. – DOI 10.3343/alm.2019.39.4.345 // *Annals of Laboratory Medicine*. – 2019. – Vol. 39, iss. 4. – Pp. 345–357.

243. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality / C. Citu, F. Gorun, A. Motoc [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics12010122. – Text : electronic // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 12, iss. 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/1/122>. – Date of publication: 06.01.2022.

244. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Pruc, F. W. Peacock, Z. Rafique [et al.]. – DOI 10.3390/jcm12216903. – Text : electronic // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, iss. 21. URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/21/6903>. – Date of publication: 02.11.2023.

245. The receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein is the result of an ancestral recombination between the bat-CoV RaTG13 and the pangolin-CoV MP789 / A. Flores-Alanis, L. Sandner-Miranda, G. Delgado [et al.]. – DOI 10.1186/s13104-020-05242-8. – Text : electronic // *BMC Research Notes*. – 2020. –

Vol. 13, iss. 1. – URL: <https://bmccresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-020-05242-8>. – Date of publication: 27.08.2020.

246. The Role of Endothelium in COVID-19 / M. Ionescu, A. P. Stoian, M. Rizzo [et al.]. – DOI 10.3390/ijms222111920. – Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, iss. 21. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/11920>. – Date of publication: 03.11.2021.

247. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection / E. Acar, A. Demir, B. Yıldırım [et al.]. – DOI 10.1111/ijcp.14256. – Text : electronic // International Journal of Clinical Practice. – 2021. – Vol. 75, iss. 7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8250321>. – Date of publication: 30.04.2021.

248. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection / M. Koupenova, H. A. Corkrey, O. Vitseva [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-019-09607-x. – Text : electronic // Nature Communications. – 2019. – Vol. 10, iss. 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-09607-x>. – Date of publication: 16.04.2019.

249. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients / A. G. Fois, P. Paliogiannis, V. Scano [et al.]. – DOI 10.3390/molecules25235725. – Text : electronic // Molecules (Basel, Switzerland). – 2020. – Vol. 25, iss. 23. – URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/23/5725>. – Date of publication: 04.12.2020.

250. The value of the platelet count and platelet indices in differentiation of COVID-19 and influenza pneumonia / N. Ozcelik, S. Ozyurt, B. Yilmaz Kara [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.26645 // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93, iss. 4. – Pp. 2221–2226.

251. Thrombin activates the hypoxia-inducible factor-1 signaling pathway in vascular smooth muscle cells: Role of the p22(phox)-containing NADPH oxidase / A. Görlach, I. Diebold, V. B. Schini-Kerth [et al.]. – DOI 10.1161/hh1301.092678 // Circulation Research. – 2001. – Vol. 89, iss. 1. – Pp. 47–54.

252. Thrombus of the Aorta and SARS-CoV-2 Infection: Cause or Trigger? / G. Goudot, M. Amrane, R. El Ayoubi [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2021.700292. – Text : electronic // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2021.700292/full>. – Date of publication: 06.09.2021.

253. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R. C. Becker, A. Budaj [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0904327 // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, iss. 11. – Pp. 1045–1057.

254. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming, W. Timens, M. L. Bulthuis [et al.]. – DOI 10.1002/path.1570 // *The Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 203, iss. 2. – Pp. 631–637.

255. Turner, A. J. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology / A. J. Turner, N. M. Hooper. – DOI 10.1016/s0165-6147(00)01994-5 // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2002. – Vol. 23, iss. 4. – Pp. 177–183.

256. Ulanowska, M. Modulation of Hemostasis in COVID-19; Blood Platelets May Be Important Pieces in the COVID-19 Puzzle / M. Ulanowska, B. Olas. – DOI 10.3390/pathogens10030370. – Text : electronic // *Pathogens* (Basel, Switzerland). – 2021. – Vol. 10, iss. 3. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/3/370>. – Date of publication: 19.03.2021.

257. Unpuzzling COVID-19 Prothrombotic State: Are Preexisting Thrombophilic Risk Profiles Responsible for Heterogenous Thrombotic Events? / A. Burlacu, S. Genovesi, IV Popa, R. Crisan-Dabija. – DOI 10.1177/1076029620952884. – Text : electronic // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2020. – Vol. 26. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7453448>. – Date of publication: 25.08.2020.

258. Use of proteomic analysis tools to identify HCV-proteins down-regulated by acetylsalicylic acid / A. Sánchez-García, C. P. Ríos-Ibarra, A. R. Rincón-Sánchez [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2013. – Vol. 12, iss. 5. – Pp. 725–732.

259. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and lymphocyte-to-platelet ratios for the prognosis of COVID-19-associated complications / C. O. Ramos-Pañafiel, B. Santos-González, E. N. Flores-López [et al.]. – DOI 10.24875/GMM.M20000428 // *Gaceta Medica de Mexico*. – 2020. – Vol. 156, iss. 5. – Pp. 405–411.

260. "When", "Where", and "How" of SARS-CoV-2 Infection Affects the Human Cardiovascular System: A Narrative Review / N. G. Kounis, C. Gogos, C. de Gregorio [et al.]. – DOI 10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-10-25 // *Balkan Medical Journal*. – 2024. – Vol. 41, iss. 1. – Pp. 7–22.

261. Which hematological markers have predictive value as early indicators of severe COVID-19 cases in the emergency department? / İ. Şan, E. Gemcioğlu, M. Davutoğlu [et al.]. – DOI 10.3906/sag-2008-6 // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 51, iss. 6. – Pp. 2810–2821.

262. Wool, G. D. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation / G. D. Wool, J. L. Miller. – DOI 10.1159/000512007 // *Pathobiology : Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*. – 2021. – Vol. 88, iss. 1. – Pp. 15–27.

263. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan. – DOI 10.1001/jama.2020.2648 // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, iss. 13. – Pp. 1239–1242.

264. Xu, P. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients / P. Xu, Q. Zhou, J. Xu. – DOI 10.1007/s00277-020-04019-0 // *Annals of Hematology*. – 2020. – Vol. 99, iss. 6. – Pp. 1205–1208.

265. Zhong, Q. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19 / Q. Zhong, J. Peng. – DOI 10.1002/jcla.23607. – Text : electronic // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2021. – Vol. 35, iss. 1. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23607>. – Date of publication: 31.10.2020.

266. Zhu, Y. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond / Y. Zhu, X. Chen, X. Liu. – DOI 10.3389/fimmu.2022.838011. – Text : electronic // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.838011/full>. – Date of publication: 02.03.2022.