

УДК 616.151.5

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-13>



Интегративный показатель агрегации тромбоцитов при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19

© А. В. Марочков¹, А. Л. Липницкий¹, А. Г. Старовойтов²,
О. В. Дозорцева¹, В. А. Ливинская³

¹Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Беларусь

²Могилевская областная станция переливания крови, г. Могилев, Беларусь

³Белорусско-Российский университет, г. Могилев, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительный анализ изменений показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19 на фоне проводимой антикоагулянтной терапии и определить эффективность применения интегративного показателя агрегации тромбоцитов.

Материалы и методы. В исследование было включено 34 пациента с подтвержденной инфекцией COVID-19 (группа 1). С целью сравнения полученных результатов в группу 2 (n = 30) были включены здоровые лица женского пола. Определяли следующие параметры агрегации тромбоцитов: степень, время, скорость и площадь агрегации (до наступления ее максимальной степени).

Результаты. Наилучшим среди всех показателей агрегации тромбоцитов для диагностики наличия у пациента инфекции COVID-19 по критерию Хосмера — Лемешова является площадь агрегации: с индуктором аденозиндифосфатом (АДФ) — 0,3 мкг/мл (Хи-квадрат = 9,481, p = 0,303); АДФ — 1,25 мкг/мл (Хи квадрат = 12,577, p = 0,127); АДФ — 2,5 мкг/мл (Хи-квадрат = 6,226, p = 0,622); адреналином — 2,5 мкМ (Хи-квадрат = 7,367, p = 0,498); адреналином — 5 мкМ (Хи-квадрат = 6,824, p = 0,556).

Заключение. Площадь агрегации является информативным интегративным показателем, позволяющим количественно оценить степень агрегации при лечении гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, тромбоциты, агрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, коагуляционное равновесие.

Вклад авторов. Марочков А.В., Липницкий А.Л., Старовойтов А.Г.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Дозорцева О.В., Ливинская В.А.: статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Марочков АВ, Липницкий АЛ, Старовойтов АГ, Дозорцева ОВ, Ливинская ВА. Интегративный показатель агрегации тромбоцитов при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):99–107. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-13>

Integrative parameter of platelet aggregation in intensive care of COVID-19 patients

© Aliaksei V. Marochkov¹, Artur L. Lipnitski¹, Aliaksandr G. Starovoitov²,
Volha U. Dazortsava¹, Viktoryia A. Livinskaya³

¹Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Belarus

²Mogilev Regional Blood Transfusion Station, Mogilev, Belarus

³Belarusian-Russian University, Mogilev, Belarus

ABSTRACT

Objective. To conduct a comparative analysis of changes in platelet aggregation parameters in COVID-19 patients which are related to anticoagulant therapy and to determine the effectiveness of the integrative parameter of platelet aggregation.

Materials and methods. 34 patients with confirmed COVID-19 (group 1) were included into the study. To compare the obtained results, healthy females were included into group 2 (n = 30). The following parameters of aggregation were determined: degree, time, rate and area of aggregation (until its maximum degree).

Results. The area of aggregation is the best among all the parameters of platelet aggregation to diagnose COVID-19 in patients according to the Hosmer-Lemeshow test: with an ADP inducer — 0.3 µg/ml (Chi-square = 9.481, p = 0.303); ADP — 1.25 µg/ml (Chi square = 12.577, p = 0.127); ADP — 2.5 µg/ml (Chi-square = 6.226, p = 0.622); adrenaline — 2.5 µM (Chi-square = 7.367, p = 0.498); adrenaline — 5 µM (Chi-square = 6.824, p = 0.556).

Conclusion. The area of aggregation is an informative integrative parameter that allows to quantify the degree of aggregation in the treatment of hypercoagulation syndrome in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, platelets, platelet aggregation, hypercoagulation, coagulation balance.

Author contributions. Marochkov A.V., Lipnitski A.L., Starovoitov A.G.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data; Dazortsava V.U., Livinskaya V.A: statistical data processing, editing, discussing data.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Marochkov AV, Lipnitski AL, Starovoitov AG, Dazortsava VU, Livinskaya VA. Integrative parameter of platelet aggregation in intensive care of COVID-19 patients. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):99–107. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-13>

Введение

Нарушение коагуляции является очень частым синдромом инфекции COVID-19, который приводит как к различным кровотечениям, так и гиперкоагуляции и тромбозам [1–3]. В связи с этим проблеме коагуляционного равновесия при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19 уделяется большое значение [4].

На данный момент установлено, что большая роль в развитии синдрома гиперкоагуляции у пациентов с инфекцией COVID-19 уделяется тромбоцитам и содержанию в плазме фибриногена, D-димеров и фактора Виллебранда [2]. Изменение уровня данных показателей может привести к дисбалансу между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами. Влияние данных факторов подтверждается наличием в альвеолярных капиллярах пациентов с инфекцией COVID-19 большого количества тромбоцит-фибриновых тромбов [5].

Профилактике и лечению синдрома гиперкоагуляции у пациентов с инфекцией COVID-19 уделяется самое большое внимание [6]. Но необходимо ли отдельное терапевтическое воздействие на тромбоцитарное звено коагуляционного равновесия у данных пациентов, не определено. При этом имеются исследования, показывающие большое влияние тромбоцитопении на летальность у пациентов с инфекцией COVID-19 [7].

Основным методом, выявляющим изменение функциональных свойств тромбоци-

тов, является исследование их агрегации с применением индукторов АДФ, адреналина и коллагена [8, 9]. Данный метод позволяет качественно и количественно оценить влияние инфекции COVID-19 и адекватность проводимой лекарственной терапии на агрегационную способность тромбоцитов. Недостатком данного метода является определение большого числа показателей и отсутствие единого интегративного показателя, который бы количественно описывал только агрегацию тромбоцитов. В настоящее время имеются единичные исследования, где анализируется особенность агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19 [10].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ изменений показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19 на фоне проводимой антикоагулянтной терапии и определить эффективность применения интегративного показателя агрегации тромбоцитов.

Материалы и методы

Проведено пилотное нерандомизированное проспективное клиническое исследование, которое было одобрено комитетом по этике УЗ «Могилевская областная клиническая больница». В группу 1 было включено 34 пациента с подтвержденной инфекцией COVID-19, которые находились на лечении в

отделениях интенсивной терапии в УЗ «Могилевская областная клиническая больница» с 19 марта по 1 декабря 2020 г.

Общая характеристика пациентов группы 1: 16 (47 %) мужчин и 18 (53 %) женщин, возраст — 67 (50,5; 69,5) лет, масса тела — 93 (77,5; 101,5) кг, рост — 167 (164; 170) см, индекс массы тела — 31,9 (27,3; 37,4) кг/м². Кроме основной патологии у пациентов сопутствующими заболеваниями были: у 16 пациентов (47 %) — ИБС и артериальная гипертензия, у 10 (29 %) — сахарный диабет 2 типа, у 4 пациентов (12 %) — инфаркт мозга и у 3 пациентов (9 %) — тромбоэмболия легочной артерии.

Диагноз COVID-19 инфекции был подтвержден методом ОТ-ПЦР и (или) наличием специфических иммуноглобулинов М в плазме крови. При КТ органов грудной клетки были выявлены характерные патогномичные изменения: диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Все пациенты поступали в отделение интенсивной терапии с умеренной или тяжелой степенью дыхательной недостаточности (согласно Берлинскому определению и классификации). Респираторную аппаратную поддержку получали 23 (68 %) пациента, 11 (32 %) пациентов — высокопотокую оксигенотерапию (более 10 л/мин). В отделении интенсивной терапии из 34 пациентов 14 человек умерли, 20 пациентов были переведены в терапевтические отделения.

Всем пациентам проводилось лечение инфекции COVID-19 согласно действующим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Назначалась антикоагулянтная терапия (нефракционированный или низкомолекулярные гепарины), а также антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель) по основному и сопутствующему заболеваниям.

Исследование агрегации тромбоцитов проводилось однократно в 1–3-и сут от поступления пациентов в отделение интенсивной терапии. Для исследования был использован автоматический анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110 (ЗАО «СОЛАР», Минск, Республика Беларусь), который предназначен для исследования *in vitro* агрегационных свойств тромбоцитов турбидиметрическим методом. Принцип данного метода — исследование процесса агрегации тромбоцитов, индуцируемого добавлением к богатой тромбоцитами исследуемой плазме стандартного количества

агониста агрегации тромбоцитов (индуктора), который регистрируется фотометрически по снижению оптической плотности [9]. Каждое исследование включало определение агрегации тромбоцитов пациента с тремя индукторами: АДФ в четырех концентрациях (0,3 мкг/мл, 0,6 мкг/мл, 1,25 мкг/мл, 2,5 мкг/мл), адреналином в двух концентрациях (2,5 мкМ и 5,0 мкМ) и коллагеном (2 мг/мл). Исследование проводилось с каждым индуктором в течение 10 мин. По результатам исследования выстраивалась агрегатограмма и высчитывались следующие параметры агрегации: степень агрегации (%) — максимальный уровень относительного светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации; время агрегации (с) — время, соответствующее максимальной степени агрегации с момента введения индуктора; скорость агрегации (%/мин) — изменение относительного светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации, измеряется на отрезке длиной 30 с от точки минимального светопропускания латентного периода агрегации.

Также нами рассчитывался новый показатель — площадь подкривой оптической плотности до максимума агрегации (площадь агрегации тромбоцитов). Площадь агрегации характеризует первичную агрегацию тромбоцитов без учета последующей дезагрегации. Для расчета площади агрегации использовалась программа из модуля «Scikit-learn» для языка программирования Python. За единицу измерения данного показателя была принята условная единица (усл. ед. = % × мин).

С целью сравнения полученных результатов агрегации нами была сформирована группа 2 (группа сравнения, n = 30), в которую были включены практически здоровые лица женского пола в возрасте 18–40 лет, которым выполнялось исследование агрегации тромбоцитов по поводу бесплодия. В данной группе обследуемым не проводилась антикоагулянтная и антиагрегантная терапия.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы «Statistica», 7.0 (StatSoftInc., США). Проверку данных на нормальность распределения проводили с использованием теста Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk test).

При нормальном распределении данные представляли в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). В случае, если распределение в группах отличалось от

нормального, применяли методы описательной статистики: медиана (Me) и квартили (25 %; 75 %). Для оценки значимости отличий двух независимых групп использовали критерий Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test). Для оценки существенности связи между показателями агрегации и площадью рассчитывались коэффициенты корреляции Спирмена (Spearman rank R).

Для оценки апостериорной вероятности диагностирования у пациента инфекции COVID-19 использовали метод бинарной логистической регрессии, оценивались парные коэффициенты вида:

$$\log(P / (1 - P)) = \beta_0 + \beta_1 X$$

где $P = P(Y = 1)$ — условная вероятность;

Y — бинарная переменная, отвечающая за соответствующую группу.

Так, если $Y = 1$, пациент относился к группе 1, и $Y = 0$, если к контрольной группе. В качестве предиктора X логистических регрессий рассматривались показатели агрегации с различными индукторами. Общую оценку согласия модели и реальных данных проводили с использованием теста согласия Хосмера — Лемешова.

Для статистически достоверных моделей проводился ROC-анализ с построением характеристической кривой и определением площади под ней (AUC).

Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были получены следующие результаты исследования агрегации тромбоцитов. Гипотеза о нормальном распределении показателей агрегации тромбоцитов с различными индукторами в группе сравнения не была отвергнута, у пациентов с инфекцией COVID-19 нормальное распределение не подтвердилось.

Степень и время агрегации статистически достоверно были выше у пациентов с инфекцией COVID-19 в сравнении с группой 2 при добавлении индуктора АДФ в самой низкой концентрации — 0,3 мкг/мл. Статистически достоверных отличий при применении дозы АДФ 0,6 мкг/мл выявлено не было (таблица 1).

При индукции агрегации высокими дозами АДФ (1,25 и 2,5 мкг/мл) у пациентов с COVID-19 наблюдалась более низкая степень агрегации (59,3 (46,5; 68,5) % и 67

(47; 76,7) % в сравнении с 70,5 (65,1; 72,9) % и 79,6 (73,9; 82,5) % в группе 2 соответственно, $p < 0,001$), которая происходила существенно быстрее (162 (117; 209) с и 212 (166; 270) с в сравнении с 437,5 (335,5; 489,5) с и 370,5 (308; 428) с в группе 2 соответственно, $p < 0,001$). Скорость агрегации тромбоцитов с данными дозами индуктора также была ниже в группе 1: 36,6 (27,6; 48,4) %/мин и 41,3 (32,6; 50,6) %/мин в сравнении с 46,3 (40,3; 49,6) %/мин и 53,6 (46,8; 60,4) %/мин в группе 2 соответственно, $p < 0,005$.

При применении индуктора адреналина 2,5 мкМ степень агрегации тромбоцитов и время агрегации были статистически достоверно ниже у пациентов с COVID-19 (42,6 (24,7; 53,8) % и 447 (134; 588) с в сравнении с 75,9 (71,6; 79,1) % и 520 (450; 590) с в группе 2 соответственно, $p < 0,05$). При этом скорость агрегации с данной дозой индуктора не различалась между группами. При применении индуктора адреналина в дозе 5 мкМ отмечалась только более низкая степень агрегации тромбоцитов у пациентов с COVID-19 (45,9 (27,3; 63,1) % и 80 (74,6; 88,5) % в группе 2, $p < 0,001$), при этом время и скорость агрегации в указанных группах не отличались.

Агрегация тромбоцитов, вызванная индуктором коллагеном в концентрации 2 мг/мл, происходила в виде однофазной необратимой кривой, основные характеристики которой статистически достоверно не отличались в указанных группах.

Площадь агрегации статистически достоверно была выше у пациентов с инфекцией COVID-19 при применении минимальной дозы индуктора АДФ 0,3 мкг/мл (24,2 (10,1; 60,6) усл. ед. в сравнении с 12,6 (9,8; 20,4) усл. ед. в группе 2, $p < 0,001$) и не отличалась при применении индуктора АДФ в дозе 0,6 мкг/мл и коллагена. При использовании индуктора АДФ в высоких концентрациях (1,25 и 2,5 мкг/мл) и индуктора адреналина площадь агрегации у пациентов с инфекцией COVID-19 была статистически достоверно ниже в сравнении с группой 2 (таблица 1).

Показатель площади агрегации имеет высокую степень положительной корреляции с остальными показателями — степенью, временем и скоростью агрегации тромбоцитов (таблица 2). Наилучшая положительная корреляция имелаась со степенью и временем агрегации в обеих группах.

Таблица 1. Значения показателей агрегации тромбоцитов в обеих группах пациентов, Ме [25; 75]
Table 1. Platelet aggregation indices in both the patient groups, Me [25; 75]

Индуктор	Группа 1				Группа 2 (сравнения)			
	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Площадь агрегации, усл. ед.	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Площадь агрегации, усл. ед.
АДФ, 0,3 мкг/мл	29,1 (14; 45,6)	95,5 (58; 143)	26,4 (9,2; 32)	24,2 (10,1; 60,6)	19,7 (16; 26,2)*	71,5 (63; 82,5)*	20,9 (14,1; 28,4)	12,6 (9,8; 20,4)*
АДФ, 0,6 мкг/мл	48,9 (29,4; 60,6)	105 (86; 192)	32,4 (20,4; 41,2)	57,6 (24,2; 133,7)	36,4 (32,6; 44,4)	104 (86; 325,5)	29,9 (24,8; 36,8)	36,7 (23,9; 51,7)
АДФ, 1,25 мкг/мл	59,3 (46,5; 68,5)	162 (117; 209)	36,6 (27,6; 48,4)	106,9 (55,3; 146,7)	70,5 (65,1; 72,9)*	437,5 (335,5; 489,5)*	46,3 (40,3; 49,6)*	353,8 (293,6; 424,9)*
АДФ, 2,5 мкг/мл	67 (47; 76,7)	212 (166; 270)	41,3 (32,6; 50,6)	163,5 (95,6; 276,9)	79,6 (73,9; 82,5)*	370,5 (308; 428)*	53,6 (46,8; 60,4)*	369,6 (292,4; 460,7)*
Адреналин, 2,5 мкМ	42,6 (24,7; 53,8)	447 (134; 588)	15,2 (9,4; 22,2)	205,7 (43,6; 324,4)	75,9 (71,6; 79,1)*	520 (450; 590)*	16,8 (9,8; 22,2)	378,6 (309,4; 436,1)*
Адреналин, 5,0 мкМ	45,9 (27,3; 63,1)	460 (313,5; 577,5)	14,4 (11,1; 21,6)	248,4 (131,1; 349,3)	80 (74,6; 88,5)*	488 (443; 595)	14,8 (10,2; 21)	403,1 (343,4; 484,3)*
Коллаген, 2 мг/мл	76,5 (71,9; 84,5)	342 (307; 401)	8,6 (4,9; 14,4)	292,7 (221,4; 367,8)	80,3 (74,6; 86,3)	322,5 (283; 419)	7,4 (4,4; 10,2)	260,2 (177,6; 336,7)

* $p < 0,05$ — сравнение показателей между группами, критерий Манна — Уитни

Таблица 2. Коэффициенты корреляции показателей агрегации тромбоцитов с площадью агрегации с различными индукторами

Table 2. Correlation coefficients of platelet aggregation indices and aggregation area with various inducers

Индуктор	Группа 1			Группа 2 (сравнения)		
	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин
АДФ, 0,3 мкг/мл	0,82*	0,77*	0,48*	0,95*	0,81*	0,65*
АДФ, 0,6 мкг/мл	0,88*	0,91*	0,27	0,83*	0,94*	0,02
АДФ, 1,25 мкг/мл	0,70*	0,73*	0,25	0,68*	0,79*	0,27
АДФ, 2,5 мкг/мл	0,69*	0,71*	-0,1	0,25	0,69*	0,14
Адреналин, 2,5 мкМ	0,82*	0,67*	0,45*	0,65*	0,30	0,22
Адреналин, 5,0 мкМ	0,80*	0,63*	0,58*	0,64*	0,52*	0,25
Коллаген, 2 мг/мл	0,52*	0,62*	0,29	0,51*	0,48*	0,18

* $p < 0,05$ — связь статистически достоверна, коэффициент корреляции Спирмена

Моделирование логистических регрессий для показателей агрегации тромбоцитов и площади агрегации подтвердило возможность использования отдельных показателей для диагностики наличия у пациента инфекции COVID-19 (получены значимые коэффициенты при предикторах, приемлемое значение критерия Хосмера — Лемешова). Нами было установлено, что наилучшим среди всех показателей агрегации тромбоцитов для диагностики наличия у пациента инфекции COVID-19 по критерию Хосмера — Лемешова является площадь агрегации: с индуктором АДФ — 0,3 мкг/мл (Хи-квадрат = 9,481, $p = 0,303$); АДФ — 1,25 мкг/мл (Хи квадрат = 12,577, $p = 0,127$); АДФ — 2,5 мкг/мл (Хи-квадрат = 6,226, $p = 0,622$); адреналином — 2,5 мкМ (Хи-ква-

драт = 7,367, $p = 0,498$); адреналином — 5 мкМ (Хи-квадрат = 6,824, $p = 0,556$).

Для получения сравнительной характеристики диагностической мощности и подтверждения качества полученных моделей показателей с различными индукторами и их дозами использован инструмент ROC-анализа (таблица 3). Проведенный анализ показал, что показатель площади агрегации с индуктором АДФ в дозах 0,3, 1,25 и 2,5 мкг/мл имеет наилучший показатель площади под кривой (AUC был равен 0,655, 0,932 и 0,883 соответственно). С индуктором адреналином показатель AUC был ниже у площади агрегации в сравнении с показателем степени агрегации (0,795 и 0,938 с дозой 2,5 мкМ и 0,809 и 0,91 с дозой 5 мкМ соответственно).

Таблица 3. Результаты анализа ROC-кривых
Table 3. Results of the ROC curve analysis

Индуктор	Показатель агрегации	AUC	95 % доверительный интервал (95 % CI)	p^*
АДФ, 0,3 мкг/мл	Степень	0,606	0,460–0,752	0,153
	Время	0,596	0,445–0,744	0,203
	Скорость	0,547	0,400–0,693	0,529
	Площадь	0,655	0,515–0,792	0,039
АДФ, 1,25 мкг/мл	Степень	0,724	0,591–0,857	0,002
	Время	0,928	0,856–1,000	< 0,0001
	Скорость	0,681	0,545–0,818	0,014
	Площадь	0,932	0,862–1,000	< 0,0001
АДФ, 2,5 мкг/мл	Степень	0,780	0,661–0,899	< 0,0001
	Время	0,877	0,796–0,957	< 0,0001
	Скорость	0,768	0,651–0,886	< 0,0001
	Площадь	0,883	0,803–0,963	< 0,0001

Окончание таблицы 3

Индуктор	Показатель агрегации	AUC	95 % доверительный интервал (95 % CI)	p*
Адреналин, 2,5 мкМ Adrenaline, 2.5 μM	Степень	0,938	0,870–1,000	< 0,0001
	Время	0,615	0,470–0,761	0,131
	Скорость	0,522	0,373–0,672	0,772
	Площадь	0,795	0,677–0,912	< 0,0001
Адреналин, 5 мкМ Adrenaline, 5.0 μM	Степень	0,910	0,824–0,996	< 0,0001
	Время	0,584	0,434–0,733	0,281
	Скорость	0,492	0,340–0,645	0,923
	Площадь	0,809	0,696–0,921	< 0,0001

* p < 0,05 — показатель AUC является статистически достоверным

На данный момент исследования, в которых бы изучалось применение различных доз индукторов агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19, находящихся в критическом состоянии, не проводились.

В патофизиологии инфекции COVID-19 и вызванной ею дыхательной недостаточности большое внимание уделяется прямому инфицированию эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2, что приводит к повреждению эндотелиальной поверхности в результате апоптоза или пироптоза. Субэндотелиальный матрикс, пытаясь восстановить повреждение, активирует экспрессию молекул адгезии тромбоцитов, вызывая процесс агрегации тромбоцитов с образованием тромбов [2, 11]. Это приводит к повреждению и дисфункции эндотелия легочных сосудов (при этом тромбообразование более интенсивно идет в мелких сосудах, где кровоток гораздо медленнее), что вызывает нарушение регуляции перфузии, и гипоксической вазоконстрикции [11]. Данные нарушения приводят к гиперкоагуляции и нарастанию дыхательной недостаточности у пациентов [12].

Изучение функции тромбоцитарного звена у пациентов с инфекцией COVID-19 может дать актуальную клиническую информацию для лабораторной диагностики, лечения и прогнозирования клинического исхода данного заболевания.

В нашем исследовании продемонстрировано, что пациенты с инфекцией COVID-19, несмотря на назначение им антиагрегантных и антикоагулянтных лекарственных средств, имели с наиболее низкой дозой индуктора АДФ — 0,3 мкг/мл более высокую степень, скорость и площадь агрегации тромбоцитов. АДФ способен связываться с мембранными

тромбоцитарными рецепторами P2Y₁₂ и P2Y₂, в результате чего происходит их активация и высвобождение прокоагулянтных факторов, экспрессия молекул адгезии и конформационные изменения мембраны тромбоцитов с преобразованием их формы. В связи с этим, мы считаем, что именно данную дозу индуктора АДФ следует использовать для диагностики синдрома гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 инфекцией. Применение более высоких доз индуктора АДФ, а также индуктора адреналина вызывает более низкие показатели агрегации тромбоцитов у пациентов в группе 1.

Применение индуктора коллагена вызывало у пациентов с инфекцией COVID-19 агрегацию тромбоцитов с высокой степенью, сравнимую с таковой в группе контроля, несмотря на применение антикоагулянтов, что свидетельствует о повреждении эндотелия и снижении его антитромботической активности [9].

В данной работе нами также был проанализирован интегративный показатель агрегации тромбоцитов — площадь агрегации, который в математическом выражении представляет собой площадь под кривой до наступления максимальной степени агрегации. Разработанный нами показатель позволяет быстро и с большой точностью оценить агрегацию тромбоцитов с различными индукторами. Результаты проведенного логистического анализа и ROC-анализа показали, что площадь агрегации тромбоцитов может применяться как интегративный показатель с целью прогнозирования нарушения коагуляционного равновесия во время интенсивной терапии инфекции COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования по применению разработанного нами интегративного показателя для диагностики нару-

шений агрегации тромбоцитов при лечении пациентов с другими патологическими состояниями.

Заключение

Площадь агрегации тромбоцитов является информативным интегративным показателем, позволяющим количественно оценить степень агрегации при лечении гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с инфекцией COVID-19.

У пациентов при интенсивной терапии инфекции COVID-19 степень, время и пло-

щадь агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ 0,3 мкг/мл были статистически достоверно выше, чем в группе сравнения, несмотря на назначение им антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Значения показателей агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ (степень, время, скорость и площадь) в дозах 1,25 и 2,5 мкг/мл и с индуктором адреналином (степень и площадь) в дозах 2,5 и 5,0 мкМ были достоверно ниже при лечении пациентов с COVID-19 инфекцией.

Список литературы

1. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020; Jun;190:62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>
2. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020;24(1):360. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
3. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738-1742. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Electronic resource]. Treatment Guidelines. National Institutes of Health; 2020. [date of access 2020 February 10]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
5. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from northern Italy. Published online 2020 Apr 22. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>
6. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). [Электронный ресурс]. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Дата обращения 2021 июнь 28]. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf
7. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1469-1472. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14848>
8. Левин ГЯ, Поповичева АН, Соснина ЛН, Шереметьев ЮА. Агрегация тромбоцитов и их размеры при ожоговой болезни у детей. *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(4):462-470. DOI: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-462-470>
9. Зубовская ЕТ, Юркевич ТЮ, Митрошенко ИВ, Демидова РН. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике: пособие для врачей. Минск, РБ: ПроняПлюс. 2018. 67 с.
10. Марочков А, Липницкий АА, Цопов ДС и др. Особенности агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19. Предварительные результаты. *Новости хирургии.* 2020;28(5):558-564. DOI: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.5.558>
11. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2103-2109. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329-2330. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>

References

1. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020; Jun;190:62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>
2. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020;24(1):360. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
3. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(7):1738-1742. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Electronic resource]. Treatment Guidelines. National Institutes of Health; 2020. [date of access 2020 February 10]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
5. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from northern Italy. Published online 2020 Apr 22. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>
6. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (02/08/2021).[Electronic resource]. Ministry of Health of the Russian Federation. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (In Russ.).
7. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1469-1472. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14848>
8. Levin GY, Popovichcheva AN, Sosnina LN, Sheremetev YuA. Aggregation and size of platelets in children with burn

disease. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2019;64(4):462-470. (In Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-462-470>

9. Zubovskaya ET, Yurkevich TYu, Mitroshenko IV, Demidova RN. Platelet Aggregatometry in Clinical Practice: A Guide for Physicians. Minsk, Belarus: PronyaPlus. 2018. 67 p. (In Rus.).

10. Marochkov AV, Lipnitski AL, Tsopau DS, et al. Features of Platelet Aggregation in Patients with COVID-19

Infection. Preliminary results. *Novosti Khirurgii*. 2020;28(5):558-564. (In Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.5.558>

11. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2103-2109.

DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14975>

12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-2330.

DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>

Информация об авторах / Information about the authors

Марочков Алексей Викторович, д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

e-mail: marochkov@mail.ru

Липницкий Артур Леонидович, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог (заведующий) отделения по координации забора органов и тканей для трансплантации, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>

e-mail: lipnitski.al@gmail.com

Старовойтов Александр Геннадьевич, врач-валеолог, УЗ «Могилевская областная станция переливания крови»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3884-8712>

e-mail: alex.onco@tut.by

Дозорцева Ольга Владимировна, врач лабораторной диагностики централизованной лаборатории клинической биохимии, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9258-4514>

e-mail: tk.mogilev@gmail.com

Ливинская Виктория Александровна, к.физ.-мат.н., доцент кафедры «Финансы и бухгалтерский учет», МОУВО «Белорусско-Российский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>

e-mail: viktoriya.livinskaya@mail.ru

Aliaksei V. Marochkov, DMedSc, Professor, anesthesiologist-resuscitator at the Anesthesiology and Resuscitation Department, Mogilev Regional Clinical Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

e-mail: marochkov@mail.ru

Artur L. Lipnitski, PhD (Med), anesthesiologist-resuscitator, Head of the Department for the Coordination of Activities for the Collection of Donor Organs and Tissues for Transplantation, Mogilev Regional Clinical Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>

e-mail: lipnitski.al@gmail.com

Aliaksandr G. Starovoirov, valeologist, Mogilev Regional Blood Transfusion Station

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3884-8712>

e-mail: alex.onco@tut.by

Volha U. Dazortsava, laboratory physician at the Centralized Laboratory of Clinical Biochemistry, Mogilev Regional Clinical Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9258-4514>

e-mail: tk.mogilev@gmail.com

Viktoryia A. Livinskaya, PhD (Physics and Mathematics), Associate Professor at the Department of Finance and Accounting, Belarusian-Russian University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>

e-mail: viktoriya.livinskaya@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Липницкий Артур Леонидович

e-mail: Lipnitski.al@gmail.com

Artur L. Lipnitski

e-mail: Lipnitski.al@gmail.com

Received / Поступила в редакцию 05.10.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.09.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021