

ВЫБОР И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНДУКТОРА АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

МАРОЧКОВ А.В.^{1,2}, ЛИПНИЦКИЙ А.Л.^{1,2}, СТАРОВОЙТОВ А.Г.³, ДОЗОРЦЕВА О.В.¹, ЛИВИНСКАЯ В.А.⁴

¹Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилёв, Республика Беларусь

²Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

³Могилевская областная станция переливания крови, г. Могилев, Республика Беларусь

⁴Белорусско-Российский университет, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 16-24.

SELECTION AND DETERMINATION OF THE OPTIMAL CONCENTRATION OF THE PLATELET AGGREGATION INDUCER IN INTENSIVE THERAPY OF PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION

MAROSHKOV A.V.^{1,2}, LIPNITSKI A.L.^{1,2}, STAROVOITOV A.G.³, DAZORTSAVA V.U.¹, LIVINSKAYA V.A.⁴

¹Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

³Mogilev Regional Blood Transfusion Station, Mogilev, Republic of Belarus

⁴Belarusian-Russian University, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(3):16-24.

Резюме.

Изменение функции тромбоцитов, которое происходит у пациентов во время лечения новой коронавирусной инфекции, можно определить с помощью метода агрегации тромбоцитов.

Цель исследования – установить оптимальный индуктор агрегации тромбоцитов и определить его прогностическую значимость при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19.

Материал и методы. 34 пациента с новой коронавирусной инфекцией было включено в группу 1, в группу 2 было включено 30 здоровых женщин. Исследование агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе AP2110 (ЗАО«СОЛАР», Минск, Республика Беларусь).

Результаты. Площадь под кривой агрегации статистически достоверно была больше у пациентов в группе 1 при применении индуктора АДФ в дозе 0,3 мкг/мл (69,1 (27,3; 164,4) усл. ед. в сравнении с 55,3 (31,5; 68,2) усл. ед. в группе 2, $p < 0,001$). При применении индуктора АДФ в высоких концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл и индуктора адреналина в концентрациях 2,5 и 5 мкМ площадь под кривой у пациентов с инфекцией COVID-19 была статистически достоверно ниже в сравнении с группой 2. Было выявлено, что площадь под кривой агрегации по критерию Хосмера-Лемешова является независимым предиктором летального исхода в отделении анестезиологии и реанимации (Хи-квадрат=5,074, $p=0,06$ для АДФ 0,3 мкг/мл и Хи квадрат=15,121, $p=0,057$ для АДФ 0,6 мкг/мл).

Заключение. Сравнительный анализ агрегации тромбоцитов с использованием индукторов АДФ, адреналина и коллагена показал, что у пациентов с новой коронавирусной инфекцией степень нарушения коагуляционного баланса необходимо определять по показаниям, полученным с индуктором АДФ в дозе 0,3 и 0,6 мкг/мл.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, тромбоциты, коагуляционное равновесие, гиперкоагуляция, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

Abstract.

The change in platelet function that occurs in patients during treatment for a new coronavirus infection can be determined using the platelet aggregation method.

Objectives. To determine optimal inducer of platelet aggregation and to assess its prognostic significance in intensive therapy of patients with COVID-19 infection.

Material and methods. 34 patients with new coronavirus infection were included in group 1, and 30 healthy women were included in group 2. The study of platelet aggregation was carried out by the turbidimetric method with AP2110 analyzer (SOLAR, Minsk, Republic of Belarus).

Results. The area under the aggregation curve was statistically significantly greater in patients in group 1 when using an ADP inducer at a dose of 0.3 $\mu\text{g/ml}$ (69.1 (27.3; 164.4) unit in comparison with 55.3 (31.5; 68.2) units in group 2, $p < 0.001$). When using an ADP inducer in high concentrations of 1.25 and 2.5 $\mu\text{g/ml}$ and an adrenaline inducer in concentrations of 2.5 and 5 μM , the area under the curve in patients with COVID-19 infection was statistically significantly lower compared to group 2. The area under the aggregation curve according to the Hosmer-Lemeshov criterion has been found to be an independent predictor of death in the intensive care unit (Chi-square=5.074, $p=0.06$ for ADP 0.3 $\mu\text{g/ml}$ and Chi square=15.121, $p=0.057$ for ADP 0.6 $\mu\text{g/ml}$).

Conclusions. A comparative analysis of platelet aggregation using inducers of ADP, adrenaline and collagen has shown that in patients with new coronavirus infection, the degree of coagulation imbalance should be determined according to the indications obtained with an ADP inducer at a dose of 0.3 and 0.6 $\mu\text{g/ml}$.

Key words: platelet aggregation, platelets, coagulation balance, hypercoagulation, new coronavirus infection, COVID-19.

Основным методом, показывающим изменение функциональных свойств тромбоцитов, является измерение их агрегации с применением индукторов АДФ, адреналина и коллагена [1, 2]. Исследование агрегации тромбоцитов позволяет качественно и количественно оценить влияние болезни и адекватность проводимой лекарственной терапии на агрегационную способность тромбоцитов. К сожалению, в настоящее время отсутствует стандартизированный параметр, на основании которого можно было бы с большой точностью определять степень гиперактивности тромбоцитов, особенно на фоне приема антиагрегантных лекарственных средств [3]. В связи с этим, применение данного метода при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) имеет и значительное ограничение, связанное с активным назначением пациентам различных антикоагулянтных и антиагрегантных лекарственных средств.

Исследование агрегационной функции тромбоцитов при лечении больных с инфекцией COVID-19 является крайне важным. Установлено, что синдром гиперкоагуляции, приводящий к тромбозам, является одним из самых грозных осложнений течения новой коронавирусной инфекции [4-6]. Именно с массивным образованием тромбоцитарно-фибриновых тромбов в капиллярах легочной ткани связывают клиническую картину острой дыхательной недостаточности, быстро прогрессирующей у данных пациентов [7]. Тромбоцитопения, которая по данным ряда исследований связана с высоким риском летального исхода, вероятно, является уже следствием

этого массивного тромбообразования [8, 9].

В связи с этим, профилактике и лечению синдрома гиперкоагуляции уделяется наибольшее значение в лечении инфекции COVID-19, особенно у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии с тяжелой дыхательной недостаточностью [10-12]. Однако на данный момент окончательно не установлено, назначение каких антикоагулянтных лекарственных средств и в каких дозах может иметь существенное преимущество при лечении инфекции COVID-19. Также не установлена и необходимость обязательного назначения антитромбоцитарных лекарственных средств у пациентов при интенсивной терапии инфекции COVID-19.

На данный момент имеются единичные исследования, где анализируется особенность агрегации тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [13]. В связи с этим, целью нашего исследования было установить оптимальный индуктор агрегации тромбоцитов и определить его прогностическую значимость при интенсивной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Материал и методы

Нами было проведено проспективное клиническое исследование, на которое было получено разрешение комитета по этике УЗ «Могилевская областная клиническая больница». В исследование было включено 34 пациента (группа 1) с новой коронавирусной инфекцией, которым проводилась интенсивная терапия в от-

делении анестезиологии и реанимации (ОАиР) с 01.03.2020 г. по 1.12.2020 г.

Общая характеристика пациентов с инфекцией COVID-19: мужчин – 16 (47%) и женщин – 18 (53%), возраст 67 (50,5; 69,5) лет, рост 167 (164; 170) см, масса тела 93 (77,5; 101,5) кг, индекс массы тела 31,9 (27,3; 37,4) кг/м². Основными сопутствующими заболеваниями были: ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия – 16 пациентов (47%), сахарный диабет II типа – 10 (29%), инфаркт мозга – 4 (12%), тромбоэмболия легочной артерии – 3 (9%).

Диагноз новой коронавирусной инфекции был установлен методом ПЦР или наличием специфических Ig M в плазме крови. Пациентам выполнялась компьютерная томография легких, на которой присутствовали типичные для данной инфекции рентгенологические признаки: многочисленные уплотнения по типу матового стекла различной формы и протяженности, а также ретикулярные изменения и участки консолидации. Пациентов госпитализировали в ОАиР с умеренной или тяжелой степенью дыхательной недостаточности (в соответствии с Берлинской классификацией). Из всех пациентов, 23 (68%) проводилась механическая вентиляция легких, 11 (32%) – высокопоточная оксигенотерапия (более 10 л/мин). Из 34 пациентов в отделении анестезиологии и реанимации умерло 14 пациентов, 20 – были переведены для дальнейшего лечения в инфекционные отделения.

Пациентам проводилась интенсивная терапия инфекции COVID-19 в соответствии с действующими приказами. Пациентам назначалась антикоагулянтная (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины), а также антиагрегантная терапия (клопидогрель и ацетилсалициловая кислота), которая назначалась для лечения сопутствующих заболеваний.

Изучение агрегации тромбоцитов у пациентов проводилось однократно в 1-3 день от госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации. Исследование агрегации проводилось на автоматическом анализаторе AP2110 (ЗАО «СОЛАР», Республика Беларусь). Данный метод основан на проведении оптической трансмиссионной агрегатометрии: изучение процесса агрегации, который индуцируется добавлением к обогащенной тромбоцитами плазме определенного количества индуктора агрегации, регистрируемый фотометрически по изменению оптической плотности [2].

Каждый анализ включал исследование со следующими наиболее часто применяющимися индукторами агрегации тромбоцитов: аденозиндифосфат (АДФ) (применяли концентрацию 0,3 мкг/мл, 0,6 мкг/мл, 1,25 мкг/мл и 2,5 мкг/мл), адреналин (применяли концентрацию 2,5 мкМ и 5,0 мкМ), коллаген – 2 мг/мл. Агрегация тромбоцитов изучалась с каждой дозой индуктора в течение 600 секунд. По результатам анализа для каждой дозы индуктора выстраивалась агрегатограмма и вычислялись количественные параметры агрегации: степень агрегации (%) – самый максимальный показатель светопропускания плазмы от добавления индуктора; время агрегации (с) – время, которое соответствовало максимальной степени агрегации; скорость агрегации (%/мин) – изменение светопропускания плазмы после добавления индуктора, которое определяется на отрезке длиной 30 с от точки минимального светопропускания во время латентного периода агрегации.

В дополнение к указанным показателям нами рассчитывалась площадь под кривой оптической плотности (кривой агрегации). Данный показатель отражает всю агрегационную и дезагрегационную активность тромбоцитов за 600 секунд. Для его определения был построен график зависимости степени агрегации (выраженная в долях) от времени (за 600 секунд). Для этого применяли бесплатную библиотеку машинного обучения (Scikit-learn) для языка программирования Python. Единицей измерения данного показателя является условная единица (усл.ед. = %*мин).

Для сравнения результатов агрегации у пациентов группы 1 было проведено исследование агрегации тромбоцитов у лиц женского пола в возрасте от 18 до 40 лет, у которых проводили амбулаторное обследование по поводу бесплодия (группа 2, или группа сравнения, n=30). Группа сравнения отличалась от группы 1 по возрасту, полу и массе тела обследуемых. Данная группа применялась нами для сравнения полученных результатов агрегации у пациентов с COVID-19 инфекцией в связи с тем, что обследуемые лица в ней не принимали лекарственных средств с антикоагулянтным или антиагрегантным действием.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения полученные данные

представлялись в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Если нормальное распределение не подтверждалось, то данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%). Для установления значимости различий двух независимых групп использовали тест Манна-Уитни или Вальда-Вольфовица. Для определения зависимости между характеристиками кривой оптической плотности и площадью под ней рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена в параметрическом и непараметрическом случаях соответственно. Полученные различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для создания прогностических моделей применяли метод бинарной логистической регрессии. Достоверность и качество построенной регрессионной модели определяли с помощью функции правдоподобия. Полную оценку согласия построенной модели осуществляли при помощи теста согласия Хосмера-Лемешова. В качестве предиктора логистических регрессий рассматривались характеристики оптической кривой с различными индукторами.

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

Результаты

Показатели агрегации тромбоцитов в группе 2 имели нормальное распределение, у пациентов в группе 1 нормальное распределение подтверждено не было. Степень и время агрегации статистически достоверно были выше у пациентов в группе 1 в сравнении с группой 2 при применении индуктора АДФ 0,3 мкг/мл. Различие было установлено по критерию Вальда-Вольфовица по степени ($Z=2,76$, $p < 0,025$) и времени ($Z=3,5$, $p < 0,01$). При применении индуктора АДФ в дозах 1,25 и 2,5 мкг/мл у пациентов с новой коронавирусной инфекцией наблюдалась более низкая степень, время и скорость агрегации тромбоцитов (табл. 1).

При использовании адреналина в дозе 2,5 мкМ степень агрегации, а также время агрегации тромбоцитов были статистически достоверно меньше у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Скорость агрегации при этом не отличалась между указанными группами. При приме-

нении адреналина 5 мкМ была получена только более низкая степень агрегации тромбоцитов у пациентов в группе 1, время и скорость агрегации при этом не отличались.

Коллаген в концентрации 2 мг/мл вызывает агрегацию тромбоцитов, основные показатели которой статистически достоверно не отличаются в указанных группах.

Площадь под кривой агрегации статистически достоверно была больше у пациентов с новой коронавирусной инфекцией при внесении индуктора АДФ 0,3 мкг/мл (69,1 (27,3; 164,4) усл. ед. в сравнении с 55,3 (31,5; 68,2) усл. ед. в группе 2, $p < 0,001$). При использовании индуктора АДФ в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл и индуктора адреналина в концентрациях 2,5 и 5 мкМ площадь под кривой у пациентов с новой коронавирусной инфекцией была статистически достоверно ниже, чем в группе сравнения. Показатель площади под кривой агрегации не отличался между группами при использовании АДФ 0,6 мкг/мл и коллагена 2 мг/мл (табл. 1).

Анализ корреляции между показателями площади под кривой агрегации и степенью, временем и скоростью агрегации приведен в таблице 2. Наибольшая положительная корреляция была получена между площадью и показателями степени и времени агрегации в обеих группах.

Моделирование логистических регрессий для показателей агрегации тромбоцитов подтвердило возможность их использования для диагностики наличия у пациента инфекции COVID-19 (получены значимые коэффициенты при предикторах, удовлетворительное значение критерия Хосмера-Лемешова). Нами было установлено, что приемлемыми для разделения пациентов на две группы (с инфекцией COVID-19 и без нее) по критерию Хосмера-Лемешова могут быть признаны такие показатели, как степень агрегации с индуктором АДФ в дозе 1,25 мкг/мл, степень агрегации и площадь под кривой агрегации с АДФ 2,5 мкг/мл и адреналином 2,5 мкМ (табл. 3).

Для подтверждения качества полученных моделей, а также для сравнительной характеристики диагностической мощности показателей агрегации с различными индукторами использован инструмент ROC-анализа (приведены значения AUC по соответствующим ROC-кривым вместе с 95% доверительными интервалами). Результаты проведенного анализа показали, что площадь под кривой агрегации имеет наибольший показатель AUC в сравнении со степенью

Таблица 1 – Значения показателей агрегации тромбоцитов в группе 1 и 2

Индуктор	Группа 1				Группа 2 (сравнения)			
	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Площадь под кривой, усл. ед.	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Площадь под кривой, усл. ед.
АДФ, 0,3 мкг/мл	29,1 (14; 45,6)	95,5 (58; 143)	26,4 (9,2; 32)	69,1 (27,3; 164,4)	19,7 (16; 26,2)*	71,5 (63; 82,5)*	20,9 (14,1; 28,4)	55,3 (31,5; 68,2)*
АДФ, 0,6 мкг/мл	48,9 (29,4; 60,6)	105 (86; 192)	32,4 (20,4; 41,2)	163,3 (69,4; 271,8)	36,4 (32,6; 44,4)	104 (86; 325,5)	29,9 (24,8; 36,8)	148,4 (91,3; 188,2)
АДФ, 1,25 мкг/мл	59,3 (46,5; 68,5)	162 (117; 209)	36,6 (27,6; 48,4)	256,6 (133,7; 297,6)	70,5 (65,1; 72,9)*	437,5 (335,5; 489,5)*	46,3 (40,3; 49,6)*	353 (331; 378,1)*
АДФ, 2,5 мкг/мл	67 (47; 76,7)	212 (166; 270)	41,3 (32,6; 50,6)	336,6 (243,4; 383,6)	79,6 (73,9; 82,5)*	370,5 (308; 428)*	53,6 (46,8; 60,4)*	411,1 (382,9; 428)*
Адреналин, 2,5 мкМ	42,6 (24,7; 53,8)	447 (134; 588)	15,2 (9,4; 22,2)	194 (119,5; 250,3)	75,9 (71,6; 79,1)*	520 (450; 590)*	16,8 (9,8; 22,2)	411,1 (382,9; 428)*
Адреналин, 5,0 мкМ	45,9 (27,3; 63,1)	460 (313,5; 577,5)	14,4 (11,1; 21,6)	220,9 (129,2; 275,6)	80 (74,6; 88,5)*	488 (443; 595)	14,8 (10,2; 21)	350,8 (297; 370,8)*
Коллаген, 2 мг/мл	76,5 (71,9; 84,5)	342 (307; 401)	8,6 (4,9; 14,4)	373 (329,4; 422,2)	80,3 (74,6; 86,3)	322,5 (283; 419)	7,4 (4,4; 10,2)	379,6 (345,1; 412,4)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами (критерий Вальда-Вольфовица и критерий Манна-Уитни).

Таблица 2 – Коэффициенты корреляции показателей агрегации тромбоцитов с площадью под кривой агрегации с индукторами АДФ, адреналином и коллагеном

	Группа 1			Группа 2		
	Коэффициент корреляции Пирсона			Коэффициент корреляции Спирмена		
	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин
АДФ, 0,3 мкг/мл	0,77*	0,73*	0,50*	0,93*	0,84*	0,60*
АДФ, 0,6 мкг/мл	0,91*	0,74*	0,33	0,90*	0,84*	0,40*
АДФ, 1,25 мкг/мл	0,98*	0,10	0,59	0,75*	0,60*	0,37*
АДФ, 2,5 мкг/мл	0,98*	0,01	0,65*	0,93*	0,59*	0,17
Адреналин, 2,5 мкМ	0,68*	-0,34	0,48*	0,89*	0,27	0,70*
Адреналин, 5,0 мкМ	0,86*	-0,21	0,64*	0,93*	0,26	0,73*
Коллаген, 2 мг/мл	0,91*	0,51*	0,10	0,74*	0,01	0,46*

Примечание: * – $p < 0,05$ -связь статистически достоверна.

агрегации с индуктором АДФ 2,5 мкг/мл (0,835 (0,772-0,96) и 0,824 (0,716-0,934), $p < 0,0001$ соответственно). С индуктором адреналином 2,5 мкМ показатель AUC был ниже у площади в сравне-

нии со степенью агрегации (0,812 (0,696-0,929) и 0,936 (0,867-1), $p < 0,0001$ соответственно).

Нами было выявлено достоверное различие в площадях под кривой оптической плотности у

пациентов с летальным и благоприятным исходами с индуктором АДФ в дозах 0,3 и 0,6 мкг/мл (239,4 (110,5; 342,7) усл. ед. и 72,6 (30,7; 228,7) усл. ед. с дозой 0,3 мкг/мл; 342,8 (280,5; 538,4) усл. ед. и 150,3 (65,5; 422,1) усл. ед. с дозой 0,6 мкг/мл соответственно, $p < 0,05$). В связи с этим, были оценены логистические регрессии с площадью под кривой для возможности применения данного показателя для прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19 инфекцией. Было установлено, что площадь под кривой агрегации по критерию Хосмера-Лемешова является независимым предиктором летального исхода в отделении анестезиологии и реанимации (Хи-квадрат=5,074, $p=0,06$ для АДФ 0,3 мкг/мл и Хи квадрат=15,121, $p=0,057$ для АДФ 0,6 мкг/мл). Проведенный ROC-анализ показал, что площадь под кривой агрегации с индуктором АДФ в дозе 0,3 и 0,6 мкг/мл имеет сильную прогностическую ценность в качестве предиктора летального исхода в отделении анестезиологии и реанимации у пациентов с инфекцией COVID-19 (табл. 4).

Обсуждение

Исследование агрегации тромбоцитов может использоваться для анализа и оценки эф-

фективности фармакологического эффекта различных лекарственных средств по определению степени ингибирования тромбоцитов. Кроме того, данный метод может применяться для выявления пациентов с недостаточным антиагрегантным эффектом в целях изучения прогноза заболевания [3]. На данный момент этот метод широко применяется для определения эффективности лечения и прогноза инфаркта мозга и ишемической болезни сердца [14]. Для данного метода используется ряд индукторов агрегации тромбоцитов в различных концентрациях. При этом каждый индуктор вызывает агрегацию тромбоцитов определенного вида [2]. Так, АДФ связывается с рецепторами P2Y12 и P2Y2 на тромбоцитах, вследствие чего начинается их активация и высвобождение различных прокоагулянтных факторов, экспрессия молекул адгезии и конформационные изменения мембраны тромбоцитов.

На данный момент научные работы, в которых бы исследовалось применение различных доз индукторов агрегации тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, не проводились. Мы считаем, что изучение функции тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией дает достоверную диагностическую и клиниче-

Таблица 3 – Показатели логистических регрессий, описывающих разделение пациентов на группы

Предиктор	Переменные в уравнении				Критерий Хосмера-Лемешова	
	β_i	значение	Стд.ошибка	p	Хи-квадрат	p*
Степень агрегации, АДФ 1,25 мкг/мл	β_1	0,062	0,023	0,006	15,557	0,052
	β_0	-4,088	1,486	0,006		
Степень агрегации, АДФ 2,5 мкг/мл	β_1	0,087	0,030	0,003	7,617	0,472
	β_0	-6,564	2,243	0,003		
Площадь агрегации, АДФ 2,5 мкг/мл	β_1	0,023	0,007	0,001	6,742	0,565
	β_0	-8,703	2,746	0,002		
Степень агрегации, адреналин 2,5 мкМ	β_1	0,196	0,062	0,001	11,685	0,166
	β_0	-13,205	4,369	0,003		
Площадь агрегации, адреналин 2,5 мкМ	β_1	0,014	0,004	0,000	11,828	0,159
	β_0	-4,003	1,146	0,000		

Примечание: * $p > 0,05$ – критерий Хосмера-Лемешова является статистически значимым.

Таблица 4 – Результаты прогноза летального исхода с помощью ROC-анализа с порогом отсечения

Площадь -под кривой агрегации с индуктором	AUC	p*	95% Доверительный интервал	Порог отсечения	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %
АДФ 0,3 мкг/мл	0,707	0,045	0,530-0,884	64,71	30,8	85,7
АДФ 0,6 мкг/мл	0,744	0,018	0,575-0,913	146,43	38,5	76,2

Примечание: * $p < 0,05$ – показатель AUC является статистически достоверным.

скую информацию для проведения адекватной профилактики и лечения нарушения коагуляционного равновесия, а также для прогнозирования клинического исхода данной инфекции.

В данном исследовании было продемонстрировано, что пациенты с новой коронавирусной инфекцией, несмотря на проводимую им антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, имели с самой низкой дозой индуктора АДФ 0,3 мкг/мл достоверно более высокие показатели агрегации тромбоцитов, чем в группе сравнения. С более высокими дозами индуктора АДФ, а также индуктора адреналина наблюдались более низкие показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Применение индуктора коллагена вызывало у пациентов обеих групп агрегацию тромбоцитов с высокой степенью, поэтому использовать его у пациентов с инфекцией COVID-19 нет необходимости.

Для количественного описания происходящей агрегации тромбоцитов нами дополнительно к стандартным расчетным показателям агрегации был проанализирован показатель площади, который в математическом выражении представляет собой площадь под кривой агрегации за 600 секунд. Данный показатель позволяет с большой точностью оценить процесс агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Результаты нашей работы показали, что площадь под кривой агрегации имеет большую корреляцию с остальными показателями агрегации и является универсальным показателем, по которому можно проводить диагностику наличия у пациента инфекции COVID-19 (с индуктором АДФ 2,5 мкг/мл и адреналином 2,5 мкМ). Дополнительное определение данного показателя агрегации тромбоцитов дает ценную клиническую информацию и должно проводиться у всех пациентов с подозрением на данную инфекцию. По показателю площади под кривой агрегации (с индуктором АДФ в дозах 0,3 и 0,6 мкг/мл) можно прогнозировать возможный исход лечения COVID-19 инфекции. Поэтому мы считаем, что именно индуктор АДФ в данных дозах должен использоваться для диагностики нарушения коагуляционного равновесия и определения тяжести состояния пациентов с COVID-19 инфекцией.

Ограничением исследования является изучение агрегации тромбоцитов у пациентов, которым проводится лечение COVID-19 инфекции и была уже ранее назначена антикоагулянтная и

антитромботическая терапия. Несомненно, необходимо дальнейшее изучение функции тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в различные сроки течения заболевания.

Заключение

1. Все показатели агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ 0,3 мкг/мл были достоверно выше у пациентов с инфекцией COVID-19 по сравнению с агрегацией тромбоцитов у пациентов без вирусной инфекции.

2. Площадь под кривой агрегации с индуктором АДФ 0,3 и 0,6 мкг/мл является независимым предиктором летального исхода в отделении интенсивной терапии у пациентов с COVID-19 инфекцией (порог отсечения 64,71 усл. ед. и 146,43 усл. ед. соответственно).

3. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией при проведении исследования агрегации тромбоцитов степень нарушения коагуляционного баланса необходимо определять по показаниям, полученным с индуктором АДФ в дозе 0,3 и 0,6 мкг/мл.

4. Площадь под кривой агрегации с индуктором АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл и адреналином 2,5 мкМ можно использовать для подтверждения наличия у пациента инфекции COVID-19 (AUC=0,835 (0,772-0,96) и 0,812 (0,696-0,929) соответственно).

Литература

1. Агрегация тромбоцитов и их размеры при ожоговой болезни у детей / Г. Я. Левин [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 462–470.
2. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике : пособие для врачей / Е. Т. Зубовская [и др.]. – Минск : ПроняПлюс, 2018. – 69 с.
3. Мирзаев, К. Б. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике / К. Б. Мирзаев, Д. А. Андреев, Д. А. Сычев // Рацион. Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 85–91.
4. Escher, R. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation / R. Escher, N. Breakey, B. Lämmle // *Thromb. Res.* – 2020 Jun. – Vol. 190. – P. 62.
5. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy / T. Iba [et al.] // *Crit. Care.* – 2020 Jun. – Vol. 24, N 1. – P. 360.
6. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020 Jul. – Vol. 18, N 7. – P. 1738–1742.
7. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study / L. Carsana [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2020 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 1135–1140.

8. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19 / X. Yang [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020 Jun. – Vol. 18, N 6. – P. 1469–1472.
9. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020 Apr. – Vol. 18, N 4. – P. 844–847.
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines [Electronic resource] / National Institutes of Health. – Mode of access: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. – Date of access: 25.05.2021.
11. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021) [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.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. – Дата доступа: 25.05.2021.
12. Marini, J. J. Management of COVID-19 respiratory distress / J. J. Marini, L. Gattinoni // JAMA. – 2020 Jun. – Vol. 323, N 22. – P. 2329–2330.
13. Особенности агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19. Предварительные результаты / А.В. Марочков [и др.] // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 5. – С. 558–564.
14. Гончар, И. А. Импедансная агрегометрия тромбоцитов и функциональный исход острого инфаркта мозга / И. А. Гончар, Л. М. Шишло, Т. Ю. Бончковская // Воен. медицина. – 2015. – № 2. – С. 23–25.

Поступила 23.04.2021 г.

Принята в печать 15.06.2021 г.

References

1. Levin GIa, Popovicheva AN, Sosnina LN, Sheremetev IuA. Platelet aggregation and platelet size in pediatric burn disease. Gematologiya Transfuziologiya. 2019;64(4):462-70. (In Russ.)
2. Zubovskaia ET, Vilchuk KU, Kurlovich IV, Dvornikov SS, Komiak DI. Platelet aggregometry in clinical practice: posobie dlia vrachei. Minsk, RB: ProniaPlus; 2018. 69 p. (In Russ.)
3. Mirzaev KB, Andreev DA, Sychev DA. Assessment of platelet aggregation in clinical practice. Ratsion Farmakoterapiia Krdiologii. 2015;11(1):85-91. (In Russ.)
4. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. Thromb Res. 2020 Jun;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
5. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. Crit Care. 2020 Jun;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
6. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, 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 Jul;18(7):1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850
7. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):1135-40. doi:10.1016/S1473-3099(20)30434-5
8. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Jun;18(6):1469-1472. doi: 10.1111/jth.14848
9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768
10. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> [Accessed 25th May 2021].
11. М-во здравоохранения Россииской Федератсии. Provisional Methodological Recommendations for Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). Available from: https://static-0.minzdrav.gov.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 [Accessed 25th May 2021]. (In Russ.)
12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. JAMA. 2020 Jun;323(22):2329-2330. doi: 10.1001/jama.2020.6825
13. Marochkov AV, Lipnitskii AL, Tcopolov DS, Kupreeva IA, Dozortceva OV. Peculiarities of platelet aggregation in patients with COVID-19 infection. Preliminary results. Novosti Khirurgii. 2020;28(5):558-64. (In Russ.)
14. Gonchar IA, Shishlo LM, Bonchkovskaia TIu. Platelet impedance aggregometry and functional outcome of acute cerebral infarction. Voenn Meditsina. 2015;(2):23-5. (In Russ.)

Submitted 23.04.2021

Accepted 15.06.2021

Сведения об авторах:

Марочков А.В. – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница, профессор филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

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

Липницкий А.Л. – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением по координации забора органов и тканей для трансплантации, Могилёвская областная клиническая больница, ассистент филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

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

Старовойтов А.Г. – врач-валеолог, Могилевская областная станция переливания крови,

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

Дозорцева О.В. – врач лабораторной диагностики централизованной лаборатории клинической биохимии, Могилёвская областная клиническая больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-8321>;

Ливинская В.А. – к.физ.-мат.н., доцент кафедры «Финансы и бухгалтерский учет», Белорусско-Российский университет,

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

Information about authors:

Marochkov A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital; professor of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

Lipnitski A.L. – Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator, head of the department for taking organs and tissues for transplantation, Mogilev Regional Clinical Hospital; lecturer of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

Starovoitov A.G. – valeologist, Mogilev Regional Blood Transfusion Station,

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

Dazortsava V.U. – doctor of laboratory diagnostics of the Centralized Laboratory of Clinical Biochemistry, Mogilev Regional Clinical Hospital,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-8321>;

Livinskaya V.A. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, associate professor of the Chair «Finance & Accounting», Belarusian – Russian University,

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

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 212016, г. Могилев, ул. Бельницкого-Бирули, д. 12, Могилевская областная клиническая больница, отделение по координации забора органов и тканей для трансплантации. E-mail: Lipnitski.al@gmail.com – Липницкий Артур Леонидович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 212016, Mogilev, 12 Belynitsky-Birula str., Mogilev Regional Clinical Hospital, the department for taking organs and tissues for transplantation. E-mail: Lipnitski.al@gmail.com – Artur L. Lipnitski.