



ОСОБЕННОСТИ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Могилёвская областная клиническая больница¹,

Могилевская больница № 1², г. Могилёв,

Витебский государственный медицинский университет³, г. Витебск,

Республика Беларусь

Цель. Определить изменения агрегации тромбоцитов при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19, находящихся в критическом состоянии.

Материал и методы. Проведено пилотное нерандомизированное проспективное клиническое исследование агрегации тромбоцитов у пациентов, которые поступали в отделения анестезиологии и реанимации острым респираторным дистресс-синдромом с диагнозом COVID-19 (группа 1, n=15). Также была сформирована группа сравнения (группа 2, n=15), в которой у практически здоровых людей амбулаторно проводили исследование агрегации тромбоцитов. Забор крови в группе 1 проводился в 1-3-и сутки пребывания пациентов в палате интенсивной терапии. Исследование проводилось на анализаторе агрегации тромбоцитов AP 2110 (ЗАО «СОЛАР», Республика Беларусь).

Результаты. При индукции агрегации тромбоцитов высокими дозами АДФ (1,25 и 2,5 мкг/мл) у пациентов с COVID-19 наблюдалась более низкая степень агрегации (58,7 (34,2; 63,2) % и 66,5 (59,6; 70,9) % в сравнении с 67,2 (64,1; 70,3) % и 77,5 (71,8; 80,3) % в группе 2 соответственно (p<0,05)), которая происходила существенно быстрее (161,5 (103; 214) с и 197 (127; 309) с в сравнении с 413 (325; 465) с и 362,5 (296,5; 422) с в группе 2 соответственно (p<0,05)). С индуктором адреналином в дозах 2,5 и 5 мкМ степень агрегации также была достоверно ниже у пациентов с COVID-19 (40,8 (26,1; 63,9) % и 38,7 (29,4; 66,8) % соответственно). С индуктором коллагеном у пациентов с инфекцией COVID-19 наблюдалась однофазная необратимая агрегация тромбоцитов со степенью агрегации 75,2 (71,9; 83,2) %.

Заключение. У пациентов с COVID-19 степень агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином была значительно снижена, что связано с назначением им антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (в связи с основной и сопутствующей патологией).

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

Objectives. To determine changes in platelet aggregation during intensive care of critically ill patients with COVID-19 infection.

Methods. A pilot non-randomized prospective clinical study of platelet aggregation in patients admitted to the intensive care unit with acute respiratory distress syndrome with the diagnosis of COVID-19 (group 1, n=15) was carried out. A control group (group 2, n=15) included healthy people who have ambulatory study of platelet aggregation. In the 1st-3^d days of hospitalization at the intensive care blood sampling was carried out in the group 1. The study was performed on a platelet aggregation analyzer AR 2110 (ZAO "SOLAR", Republic of Belarus).

Results. When platelet aggregation was induced by high doses of ADP (1.25 and 2.5 g/ml), a lower degree of aggregation was observed in patients with COVID-19 (58.7 (34.2; 63.2)% and 66.5 (59.6; 70.9)% vs 67.2 (64.1; 70.3)% and 77.5 (71.8; 80.3)% in group 2, respectively, (p<0.05)), which occurred significantly faster (161.5 (103; 214) s and 197 (127; 309) s compared to 413 (325; 465) s and 362.5 (296.5; 422) s in group 2, respectively, (p<0.05)). With the inducer adrenaline at doses of 2.5 and 5 M the degree of aggregation was also significantly lower in patients with COVID-19 (40.8 (26.1; 63.9)% and 38.7 (29.4; 66.8)%, respectively). Single-phase irreversible platelet aggregation with an aggregation degree of 75.2 (71.9; 83.2) % was observed with a collagen inducer in patients with COVID-19 infection.

Conclusion. The degree of platelet aggregation with ADP and adrenaline was significantly reduced in patients with COVID-19 infection due to receiving anticoagulant and antiplatelet therapy (by main and concomitant pathologies).

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



Научная новизна статьи

Впервые было проведено исследование агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19, находящихся в критическом состоянии. Установлено, что степень агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином была значительно снижена в связи с проведением антикоагулянтной и антиагрегантной терапии данным пациентам. С индуктором коллагеном наблюдалась однофазная необратимая агрегация тромбоцитов со степенью агрегации 75,2 (71,9; 83,2) %.

What this paper adds

Firstly the study of platelet aggregation in critically ill patients with COVID-19 infection has been conducted. The degree of platelet aggregation with ADP and adrenaline has been established to be significantly reduced due to anticoagulant and antiplatelet therapy in these patients. Single-phase irreversible platelet aggregation with an aggregation degree of 75.2 (71.9; 83.2)% with a collagen inducer was observed.

Введение

В настоящее время исследуется большое количество лекарственных средств, которые были бы эффективны для лечения инфекции, вызванной коронавирусом нового типа (SARS-CoV-2). Однако результаты их клинических рандомизированных исследований носят крайне противоречивый характер [1, 2].

Это в очередной раз доказывает то, насколько поверхностно понимание патофизиологических процессов данной инфекции. Считается, что ведущим патологическим синдромом инфекции COVID-19 является острая дыхательная недостаточность. Однако в последнее время все большее количество исследователей, занимающихся лечением пациентов с инфекцией COVID-19, фиксируют наличие подтвержденных лабораторно и результатами патологоанатомических исследований, выраженных нарушений коагуляционного равновесия в сторону гиперкоагуляции у данных пациентов [3, 4, 5, 6]. Опубликованы результаты исследований, в которых доказывается и большое участие тромбоцитов в патогенезе инфекции COVID-19, а также непосредственная связь тромбоцитопении и значительно увеличенным риском внутрибольничной летальности от данной инфекции [7, 8].

Число исследований, характеризующих нарушение коагуляционного равновесия у пациентов с инфекцией COVID-19, в последнее время стало значительно увеличиваться [4, 9, 10]. Однако по-прежнему отсутствуют исследования, где анализировалась бы агрегация тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19.

Цель. Определить изменения агрегации тромбоцитов при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19, находящихся в критическом состоянии.

Материал и методы

Проведено пилотное нерандомизированное проспективное клиническое исследование, которое было одобрено комитетом по этике

Могилёвской областной клинической больницы. В группу 1 было включено 15 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, которые находились на лечении в отделениях интенсивной терапии Могилевской больницы 1 и Могилевской областной клинической больницы с 19 марта по 15 июня 2020 г.

Общая характеристика пациентов в группе 1: 8 (53,3%) мужчин и 7 (46,7%) женщин, средний возраст 61 (52;70) год, средний вес 91 (80; 105) кг, средний рост 168 (166; 170) см, индекс массы тела 31,74 (27,68; 38,10) кг/м². Помимо основной патологии, у пациентов сопутствующими заболеваниями были следующие: у 7 (46,7%) пациентов – ИБС, у 3 (20%) – сахарный диабет 2 типа, у 1 (6,7%) пациента – инфаркт мозга и у 1 (6,7%) пациента – тромбоэмболия легочной артерии.

Диагноз COVID-19 инфекции был подтвержден методом ОТ-ПЦР и КТ органов грудной клетки с соответствующими патогномичными изменениями: диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Все пациенты поступали в отделение анестезиологии и реанимации с умеренной или тяжелой степенью дыхательной недостаточности (согласно Берлинскому определению и классификации). 12 пациентов получали респираторную аппаратную поддержку, еще 3 пациента получали высокопоточную оксигенотерапию (10-15 л/мин).

Всем пациентам проводилось лечение инфекции COVID-19 согласно действующим приказам 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 сутки от поступления пациентов в отделение анестезиологии и реанимации. Забор крови проводили в вакуумные системы для забора проб венозной крови (Weihai Hongyu Medical Devices Co.

Ltd., Китай). Для исследования был использован автоматический анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110 (ЗАО «СОЛАР», Минск, Республика Беларусь). Принцип данного метода — это исследование процесса агрегации тромбоцитов, индуцируемого добавлением к богатой тромбоцитами исследуемой плазме стандартного количества агониста агрегации тромбоцитов (индуктора), который регистрируется фотометрически по падению оптической плотности [11].

Всего проведено 15 исследований в 1 группе пациентов. Каждое из них включало в себя исследование агрегации тромбоцитов пациента с тремя индукторами: аденозиндифосфатом (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 минут. 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 (по оси абсцисс) от точки минимального светопропускания латентного периода агрегации.

С целью сравнения полученных в группе результатов 1 нами была сформирована группа 2 (группа сравнения, n=15), в которую были

включены практически здоровые лица женского пола в возрасте 18–40 лет, которым выполнялось амбулаторное обследование агрегации тромбоцитов по поводу бесплодия. Данная группа была не сопоставима по половому и возрастному составу с группой 1. Также в этой группе обследуемым не проводилась антикоагулянтная и антиагрегантная терапии.

Статистика

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 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 (LQ; UQ). Для оценки значимости отличий двух независимых групп применяли t-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) (в случае распределения, отличного от нормального). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Были получены следующие результаты исследования агрегации тромбоцитов (таблица).

Степень, время и скорость агрегации не отличались в группе 1 от группы 2 при добавлении индуктора АДФ в низких концентрациях (0,3 и

Таблица

Параметры агрегации тромбоцитов (Me (LQ; UQ))

| Индуктор | Группа 1 | | | Группа 2 | | |
|--------------------|----------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------|
| | Степень агрегации, % | Время агрегации, с | Скорость агрегации, %/мин | Степень агрегации, % | Время агрегации, с | Скорость агрегации, %/мин |
| АДФ, 0,3 мкг/мл | 32,9 (5,1; 35,9) | 93 (58; 143) | 23,8 (6,2; 35,6) | 21,2 (18,3; 25,3) | 77 (64; 83) | 25 (16,6; 28,6) |
| АДФ, 0,6 мкг/мл | 49,9 (16,8; 60,6) | 137 (75; 192) | 27,2 (14,4; 33) | 34,9 (29,9); 46,8) | 107 (86; 478) | 27,6 (22,4; 30) |
| АДФ, 1,25 мкг/мл | 58,7 (34,2; 63,2) | 161,5 (103; 214) | 32 (27,4; 45,4) | 67,2 (64,1; 70,3)* | 413 (325; 465)* | 42,4 (38; 49,4)* |
| АДФ, 2,5 мкг/мл | 66,5 (59,6; 70,9) | 197 (127; 309) | 38,8 (34,4; 46,8) | 77,5 (71,8; 80,3)* | 362,5 (296,5; 422)* | 51,6 (43,4; 55,5)* |
| Адреналин, 2,5 мкМ | 40,8 (26,1; 63,9) | 289 (125; 565) | 13,8 (10,2; 22,2) | 74,7 (72; 80,1)* | 521 (400,5; 588,5)* | 18,1 (10,5; 28,8) |
| Адреналин, 5,0 мкМ | 38,7 (29,4; 66,8) | 434 (308; 549) | 14,8 (13,2; 20) | 78,3 (72,4; 89,9)* | 473 (416; 500) | 14,8 (10,2; 29,8) |
| Коллаген, 2 мг/мл | 75,2 (71,9; 83,2) | 310 (280; 367) | 8,6 (4,9; 11,4) | 75,7 (73,7; 82,6) | 322,5 (293; 438) | 7,4 (5; 10,1) |

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

0,6 мкг/мл). При индукции агрегации высокими дозами АДФ (1,25 и 2,5 мкг/мл) у пациентов с COVID-19 наблюдалась более низкая степень агрегации (58,7 (34,2; 63,2) % и 66,5 (59,6; 70,9) % в сравнении с 67,2 (64,1; 70,3) % и 77,5 (71,8; 80,3) % в группе 2 соответственно ($p < 0,05$)), которая происходила существенно быстрее (161,5 (103; 214) с и 197 (127; 309) с в сравнении с 413 (325; 465) с и 362,5 (296,5; 422) с в группе 2 соответственно, ($p < 0,05$)). Скорость агрегации тромбоцитов с данными дозами индуктора также были ниже в группе 1: 32 (27,4; 45,4) %/мин и 38,8 (34,4; 46,8) %/мин в сравнении с 42,4 (38; 49,4) %/мин и 51,6 (43,4; 55,5) %/мин в группе 2 соответственно, ($p < 0,05$). Пример агрегации тромбоцитов с низкой и высокой концентрацией АДФ у пациента с инфекцией COVID-19 в сравнении с пациентом из группы сравнения представлен на рис. 1.

При применении индуктора адреналина 2,5 мкМ степень агрегации тромбоцитов и время агрегации были статистически достоверно ниже у пациентов с COVID-19 (40,8 (26,1; 63,9) % и 289 (125; 565) с в сравнении с 74,7 (72; 80,1) % и 521 (400,5; 588,5) с в группе 2 соответственно ($p < 0,05$)). При этом скорость агрегации с данной дозой индуктора не отличалась между группами.

При применении индуктора адреналина в большей дозе (5 мкМ) отмечалась только более низкая степень агрегации тромбоцитов у пациентов с COVID-19 (38,7 (29,4; 66,8) % и 78,3 (72,4; 89,9) % в группе 2 ($p < 0,05$)), при этом время и скорость агрегации в указанных группах не отличались. Пример агрегации тром-

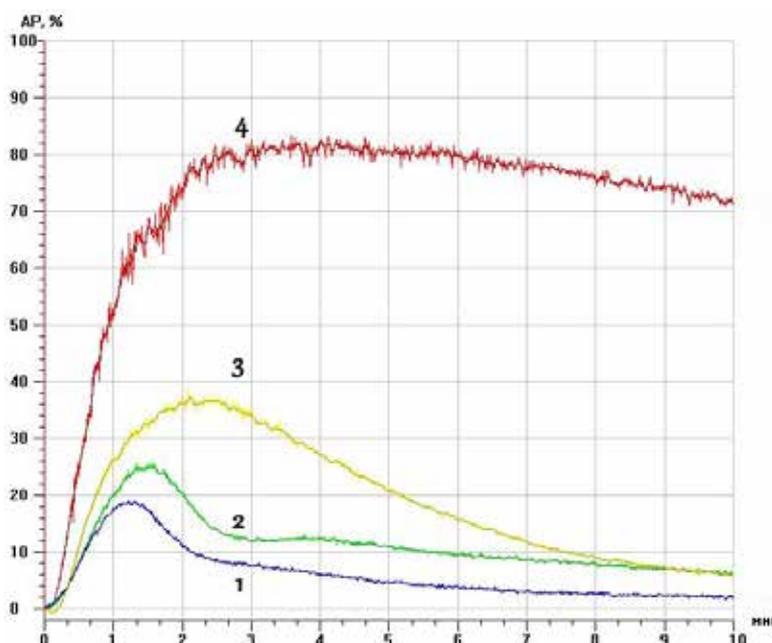
боцитов с адреналином у пациента с инфекцией COVID-19 в сравнении с пациентом из группы сравнения представлен на рис. 2.

Исследование агрегации тромбоцитов с помощью сильного индуктора коллагена в дозе 2 мг/мл показало выраженную однофазную необратимую агрегацию, основные характеристики которой не отличались в обеих группах.

Обсуждение

У пациентов с инфекцией COVID-19, находящихся в критическом состоянии, наблюдается острая дыхательная недостаточность, вызванная паренхиматозными инфильтратами, которые приводят к нарушению вентиляции/перфузии и к внутрипаренхиматозному шунтированию [12]. Сопутствующий воспалительный ответ на инфекцию также приводит к повреждению и дисфункции эндотелия, нарушению регуляции перфузии и гипоксической вазоконстрикции [12]. Все это приводит к гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 и способствует фатальному ухудшению состояния пациента [4, 9, 10]. Недавно электронная микроскопия и иммуногистохимический анализ предоставили доказательства повышенного количества мегакариоцитов и тромбоцит-фибриновых тромбов в альвеолярных капиллярах ткани легких умерших пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 [5]. В связи с этим мы считаем, что исследование функции тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19 может дать значимую клиническую информацию, в том числе для

Рис. 1. Агрегатограмма пациента С. с диагнозом COVID-19 с индуктором АДФ 0,3 (1) и 2,5 (3) мкг/мл и пациента А. из группы сравнения с индуктором АДФ 0,3 (2) и 2,5 (4) мкг/мл.



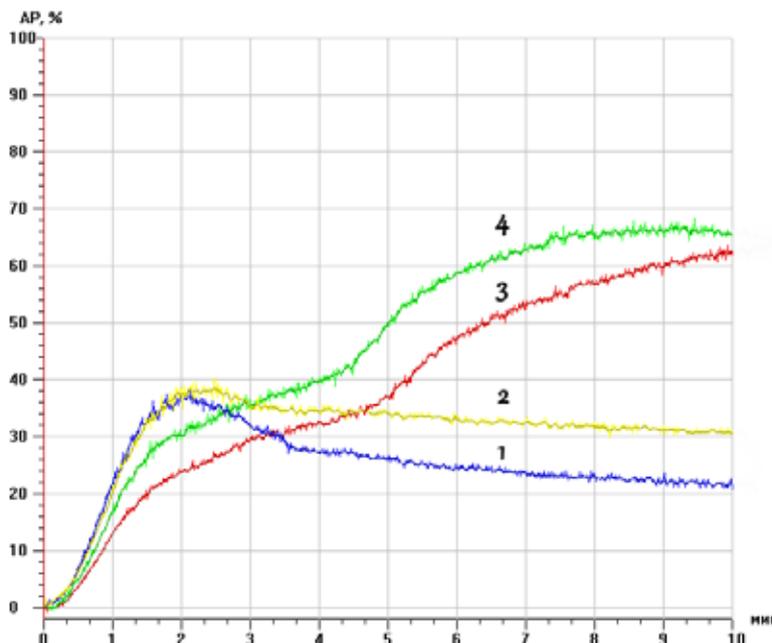


Рис. 2. Агрегатограмма пациента С. с диагнозом COVID-19 с индуктором адреналином 2,5 (1) и 5 (2) мкМ и пациента А. из группы сравнения с индуктором адреналином 2,5 (3) и 5 (4) мкМ.

создания патогенетического способа ее лечения.

В настоящее время исследование по изучению агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19 не проводилось. В данном исследовании нами было продемонстрировано, что пациенты с инфекцией COVID-19, которым по основной и сопутствующей патологии назначались в комплексной интенсивной терапии антиагрегантные и антикоагулянтные лекарственные средства, имели более низкую степень и скорость агрегации тромбоцитов, происходящей за более короткое время с высокими дозами индуктора АДФ. При применении индуктора адреналина в дозах 2,5 и 5 мкМ степень агрегации тромбоцитов также была достоверно ниже у пациентов с инфекцией COVID-19.

Индуктор АДФ связывается с рецепторами мембраны тромбоцитов P2Y₁₂ и P2Y₂, в результате чего происходит их активация, агрегация, высвобождение факторов коагуляции, экспрессия молекул адгезии и непосредственно конформационные изменения мембраны тромбоцитов с преобразованием их формы. Более низкая степень агрегации тромбоцитов с высокими дозами АДФ у пациентов с инфекцией COVID-19 была связана с приемом ими антиагрегантных лекарственных средств – ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля. Более низкая скорость агрегации тромбоцитов связана же с приемом данными пациентами низкомолекулярных и нефракционированных гепаринов. При этом назначение данных лекарственных средств приводит и к отсутствию склонности к тромбообразованию у пациентов

с инфекцией COVID-19, что следует из анализа агрегатограмм, полученных с низкими дозами АДФ.

Адреналин связывается с альфа₂-адренорецепторами плазматической мембраны тромбоцитов, способствуя их активации, а также способен влиять на проницаемость мембраны для ионов кальция. При этом адреналиновая агрегация мало зависит от его концентрации. В данном исследовании было получено снижение степени агрегации тромбоцитов у пациентов с COVID-19, что было связано с введением им антикоагулянтов.

При применении индуктора коллагена, который связывается с гликопротеиновыми рецепторами Ia-IIa и VI тромбоцитов, у пациентов с инфекцией COVID-19, несмотря на проводимую антикоагуляционную и антиагрегантную терапию, наблюдалась однофазная необратимая агрегация тромбоцитов со степенью агрегации 75,2 (71,9; 83,2) % (при референтных значениях 46–78%) [11]. Агрегация тромбоцитов с коллагеном характеризует антитромботическую активность эндотелия сосудов, его способность к синтезу естественных антикоагулянтов и высвобождению их в кровотоки, и может указывать на состояние эндотелиальных структур сосудов. Повышенная степень агрегации тромбоцитов с коллагеном может свидетельствовать о снижении антитромботической активности эндотелия и нарушении синтеза антикоагулянтов [11].

Ограничением проведенного нами исследования является неоднородность сравниваемых

групп по полу и возрасту. Это ограничение связано с небольшим числом показаний для проведения исследования агрегации тромбоцитов. При этом следует отметить, что все пациенты группы сравнения не принимали антикоагулянтные и антиагрегантные лекарственные средства, а показатели агрегации тромбоцитов в данной группе находились в пределах референтных значений.

Выводы

1. У пациентов с инфекцией COVID-19 степень агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином была значительно снижена, что связано с назначением им антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (в связи с основной и сопутствующей патологией).

2. У пациентов с инфекцией COVID-19 наблюдалась однофазная необратимая агрегация тромбоцитов со степенью агрегации 75,2 (71,9; 83,2) % с индуктором коллагеном в дозе 2 мг/мл.

3. Исследование коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов является неотъемлемым компонентом лабораторного контроля при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19.

Финансирование

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов или лабораторного оборудования и реактивов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Могилёвской областной клинической больницы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловей НВ, Карпов ИА, Горбич ЮЛ. COVID-19 инфекция: современные возможности и перспективы противовирусного лечения. *Рецепт. Спецвып: COVID 19: что должен знать каждый врач.* 2020;23(2):163-71.
2. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines [Electronic resource]. National Institutes of Health; 2020 [дата обращения: 2020 Июль 23]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
3. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activa-

tion. *Thromb Res.* 2020 Jun;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014

4. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A. 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):1738-42. doi: 10.1111/jth.14850
5. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Giannetti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from northern Italy [Internet]. Published online 2020 Apr 22. doi:10.1101/2020.04.19.20054262
6. Schaller T, Hirschi K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, Claus R. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020 Jun 23;323(24):2518-20. doi: 10.1001/jama.2020.8907
7. Koupenova M. Potential role of platelets in COVID-19: Implications for thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Jul;4(5):737-40. Published online 2020 Jun 21. doi: 10.1002/rth2.12397
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):1469-72. doi: 10.1111/jth.14848
9. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020 Jun 18;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
10. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2103-09. doi:10.1111/jth.14975
11. Зубовская ЕТ, Юркевич ТЮ, Митрошенко ИВ, Демидова РН. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике: пособие для врачей. Минск, РБ: ПроняПлюс; 2018. 67 с.
12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329-30. doi:10.1001/jama.2020.6825

REFERENCES

1. Solovei NV, Karpov IA, Gorbich IuL. COVID-19 infektsiia: sovremennye vozmozhnosti i perspektivy protivovirusnogo lecheniia. *Retsept. Spetsvyp: COVID 19: chto dolzhen znat' kazhdyi vrach.* 2020;23(2):163-71. (In Russ.)
2. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines [Electronic resource]. National Institutes of Health; 2020 [дата обращения: 2020 Июль 23]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
3. 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
4. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A. 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):1738-42. doi: 10.1111/jth.14850
5. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gi-

natti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from northern Italy [Internet]. Published online 2020 Apr 22. doi:10.1101/2020.04.19.20054262

6. Schaller T, Hirschi K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, Claus R. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2518-20. doi: 10.1001/jama.2020.8907

7. Koupenova M. Potential role of platelets in COVID-19: Implications for thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Jul;4(5):737-40. Published online 2020 Jun 21. doi: 10.1002/rth2.12397

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):1469-72. doi: 10.1111/jth.14848

9. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun 18;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0

10. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2103-09. doi:10.1111/jth.14975

11. Zubovskaia ET, Iurkevich TI, Mitroshenko IV, Demidova RN. Trombotsitarnaia agregatometriia v klinicheskoi praktike: posobie dlia vrachei. Minsk, RB: ProniaPlus; 2018. 67 p. (In Russ.)

12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-30. doi:10.1001/jama.2020.6825

Адрес для корреспонденции

212016, Республика Беларусь,
г. Могилёв, ул. Бельницкого-Бирули 12,
Могилёвская областная клиническая больница,
отделение по координации забора органов
и тканей для трансплантации,
тел.: +375 222 62-75-95,
e-mail: Lipnitski.al@gmail.com,
Липницкий Артур Леонидович

Address for correspondence

212016, Republic of Belarus,
Mogilev, Belynickij-Biruli str., 12,
Mogilev Regional Clinical Hospital,
the Department for Coordinating
the Collection of Organs and Tissues
for Transplantation,
tel.: +375 222 62-75-95,
e-mail: Lipnitski.al@gmail.com,
Lipnitski Artur Leonidovich

Сведения об авторах

Марочков Алексей Викторович, д.м.н., профессор, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница, филиал кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Могилев, Республика Беларусь.

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

Липницкий Артур Леонидович, к.м.н., врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением по координации забора органов и тканей для трансплантации, Могилёвская областная клиническая больница, филиал кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Могилев, Республика Беларусь.

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

Цопов Дмитрий Сергеевич, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилевская больница № 1, г. Могилев, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-8286-0036>;

Купреева Ирина Алексеевна, заведующая централизованной лабораторией клинической биохимии, Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилев, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-5745-1203>

Дозорцева Ольга Владимировна, врач лабораторной диагностики централизованной лаборатории клинической биохимии, Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилев, Республика Беларусь.

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

Информация о статье

Поступила 17 августа 2020 г.

Принята в печать 5 октября 2020 г.

Доступна на сайте 1 ноября 2020 г.

Information about the authors

Marochkov Alexey V., MD, Professor, Anesthesiologist-Resuscitator, the Intensive Care Unit, Mogilev Regional Clinical Hospital, the Affiliate of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with the Course of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists and the Surgery Department of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists, Vitebsk State Medical University, Mogilev, Republic of Belarus.

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

Lipnitski Artur L., PhD, Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department for Coordinating the Collection of Organs and Tissues intended for Transplantation, Mogilev Regional Clinical Hospital, the Affiliate of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, with the Course of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists and the Surgery Department of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists, Vitebsk State Medical University, Mogilev, Republic of Belarus.

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

Tsopau Dmitry S., Anesthesiologist-Resuscitator, the Intensive Care Unit, Mogilev Hospital No1, Mogilev, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-8286-0036>;

Kupreyeva Irina A., Head of the Centralized Laboratory of Clinical Biochemistry, Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-5745-1203>

Dazortsava Olga V., Physician of Laboratory Diagnostics of the Centralized Laboratory of Clinical Biochemistry, Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus.

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

Article history

Arrived: 17 August 2020

Accepted for publication: 5 October 2020

Available online: 1 November 2020