

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА КОРЕКЦІЯ РОЗЛАДІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19 НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ

Тарабрін О.О.¹, Тютрин І.І.², Шитикова О.Г.², Слизович Д.С.², Борзов Є.А.², Кліменкова В.Ф.², Зирянов С.В.³, Удуд В.В.⁴, Сухонос Р.Є.¹

¹Міжнародний Європейський Університет, Київ, Україна ²Федеральний державний бюджетний освітній заклад вищої освіти «Сибірський державний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації, Томськ, Росія

³Федеральний державний автономний освітній заклад вищої освіти «Національний дослідницький політехнічний університет Томська», Томськ, Росія

⁴Науково-дослідний інститут фармакології та регенеративної медицини імені О.Д. Гольдберга Томського НІМЦ, Томськ, Росія

УДК 615.038

DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.10>

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА КОРЕКЦІЯ РОЗЛАДІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19 НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ

Тарабрін О.О., Тютрин І.І., Шитикова О.Г., Слизович Д.С., Борзов Є.А., Кліменкова В.Ф., Зирянов С.В., Удуд В.В., Сухонос Р.Є.

Вивчено зміни системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК) в гострому та періоді реконвалесценції при COVID-19. Моніторинг порушень РАСК здійснювався методами клінічної гемостазіограми та методом низькочастотної п'єзотромбоеластографії (НПТЕГ). Визначено, що розлади системи РАСК мали неспецифічний характер і, якщо в гострому періоді виявлялися гіпер-або гі-покоагуляцією, то в період відновлення виявлено структурну і хронометричну гіперкоагуляцію. Під контролем НПТЕГ розлади коригувалися: у гострому періоді низькомолекулярними гепаринами, препаратами крові та інгібіторами фібринолізу, а на амбулаторному етапі арсенал терапії був доповнений сулодексимом та антиагрегантами. Для персоналізованої корекції гемостатичного потенціалу (ГП) застосовано оцінку наступних показників НПТЕГ: для призначення ангіопротекторів та антиагрегантів часу реакції (t1) менше 0,9 хв, а константи тромбінової активності (КТА) понад 40 о. «точки желювання» (t3) до 4,7 хв і збільшенні індексу коагуляційного драйву (ІКД) більше 50 о.е. - зшитого фібрину (t5) до 27 хв і перевищенні більш ніж на 3 о. інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРАС). Граничні значення показників НПТЕГ було доведено до помірної гіпокоагуляції або референсних даних нормокоагуляції. Персоналізація протитромботичної терапії дозволила уникнути тромбоембаргічних ускладнень (ТГО) на етапах лікування. Ключові слова: COVID-19, низькочастотна п'єзотромбоеластографія, гемостаз, протитромботичні лікарські засоби.

UDC 615.038

DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.10>

PERSONALIZED CORRECTION OF DISORDERS OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH COVID-19 AT THE INPATIENT AND OUTPATIENT STAGES

Tarabrin O.O., Tyutryn I.I., Shytkova O.H., Slyzevych D.S., Borzov Ye.A., Klimenkova V.F., Zyryanov S.V., Udud V.V., Sukhonos R.Ye.

The article describes violations of the hemostasis system in patients in the acute period of COVID-19 and at the stage of convalescence, as well as methods of targeted correction of the identified violations. Prevention of serious complications of COVID-19 infection requires complex assess of the hemostasis system and prompt correction of identified disorders. The method of piezothromboelastography (PTEG) allows for a comprehensive and informative assessment of the functional state of the hemostasis system and

monitoring the effectiveness of therapy, both in the hospital and on an outpatient basis. For assessment of anticoagulant therapy authors used t3 and ICD (the intensity of coagulation drive) parameters of PTEG. Assessment of anti-platelet and vasoprotective therapy requires of control of t1 и CTA (a constant thrombin activity). And correction of fibrinolytic activity was evaluated through control of CIP (the clot intensity of the polymerization), t5, indicators. Monitoring of effectiveness and personal approach for correction of hemostasiological disorders allows decrease the risks of complications.

Key words: COVID-19, thromboelastography, hemostasis.

Вступ. Коронавірусна інфекція COVID-19, що викликається вірусом SARS-CoV-2, може протікати у безсимптомних та клінічно виражених варіантах. Її тяжкий перебіг супроводжується інтоксикацією, лихоманкою, ураженням ендотелію судин, центральної та периферичної нервової системи з ризиком розвитку ускладнень (гостра дихальна недостатність, ОРДС, тромбози та тромбоемболія, геморагії, сепсис, шок, синдром поліорганної недостатності) [2]. При цьому, у прогресуванні захворювання, розлади системи гемостазу набувають ключового значення [1, 3, 9]. Саме тому попередження розвитку серйозних тромбо-геморагічних розладів у протоколи лікування включені антикоагулянти [2, 9].

При цьому питання про підбір доз протитромботичних лікарських засобів та моніторинг їх ефективності залишається відкритим [4], оскільки методи оцінки системи гемостазу, пропонувані сучасними рекомендаціями (Д-димер, ПВ, АЧТВ, фібриноген, тромбоцити) [2, 9, 11] не дозволяють отримувати повну інформацію про функціональний стан гемостазу. У цьому плані великий інтерес представляє метод НПТЕГ, що дозволяє отримувати інтегральну інформацію про функціональний стан системи гемостазу (його судинно-тромбоцитарної, коагуляційної, фібринолітичної та антикоагулянтної ланок) і контролювати ефективність терапії гемостазіологічних розладів [8].

Мета: оцінити функціональний стан системи гемостазу у пацієнтів у гострий період COVID-19 та на етапі реконвалесценції для призначення цільової корекції виявлених розладів.

Методика. 18 пацієнтів обстежені та отримували лікування у респіраторному госпіталі на базі ОДБУЗ МСЧ № 2 м. Томська, Росія, у клініках СибДМУ Росія та в клініках м.Одеса, Україна. 9 хворих на гострий респіраторний дистрес-синдром (ОРДС) до усунення гострого стану отримували лікування у відділенні анестезіології-реанімації (ВІТ). Після купірування ОРДС та корекції гемостазіологічних розладів вони для реабілітації були переведені в терапевтичне відділення (ТО). Ще 9 пацієнтів, які перенесли COVID-19 та отримали стандартну терапію, обстежили та лікували в ТО з етапу реабілітації. Відповідно до вимог Гельсінкської декларації, всі пацієнти були ознайомлені з умовами дослідження та попереджені про можливі наслідки, ними були підписані поінформовані згоди. При надходженні до ВІТ, за даними ПЛР, у всіх був виявлений антиген SARS-CoV-2 та імунно-глобуліни IgM $6,1 \pm 4,2$ Од/мл та IgG $= 10,2 \pm 5,1$ Од/мл. У гострій фазі захворювання у обстежених на МС-КТ органів грудної клітини було виявлено характерні для SARS-CoV-2 інтерстиціальні зміни легеневої тканини. Описова характеристика пацієнтів представлена табл. 1.

Функціональний стан системи гемостазу оцінювали за допомогою методу НПТЕГ на тромбоеластографі АРП-01М «Меднорд», ФРС №2010/09767 з дотриманням стандартних умов. Визначення гемостатичного потенціалу (ГП) проводили з допомогою комп'ютерної програми ІКС «ГЕМО-3» [7, 8].

Цільову корекцію виявлених розладів гемостазу проводили відповідно до «Тимчасових методичних рекомендацій. Профілактика, діагностика та лікування нової коронавірусної інфекції COVID-19, Версія 10» застосовуючи:

- в ВІТ: НМГ (Еноксапарин натрію, Надропарин кальцію), інгібітор фібринолізу - Транексам® (Транексамова кислота), свіжозаморожену плазму;

- на амбулаторному етапі: Вессел® Две Ф (Sulodexide) (Альфасігма С.П.А., Італія), Кардіомагніл® («Такеда Фармасьютікалс», Німеччина), Курантіл® («Berlin-Chemie» Німеччина).

Критеріями ефективності протитромботичної терапії вважали такі значення показників НПТЕГ: $t1=2,4$ [1,8-3,6] хв., КТА=16,9 [14,3-27,3] о.е., $t3 = 16, 8$ [15,4-22,1] хв., ІКД = 18,76 [16,3-28,2] о.е., МА = 482 [472-502] о.е., $t5 = 47,8$ [38,851,2] хв., ІПС = 12,7 [9,8-16,2] о.е.

Кількісні дані, отримані в роботі, оброблені із залученням програм Microsoft Excel і SPSS 13.0 for Windows. Оцінювали кількісні дані, представлені у вигляді Ме (LQ; UQ) (де Ме - медіана, LQ - нижній квартиль, UQ - верхній квартиль). Для перевірки статистичних гіпотез про різницю між досліджуваними групами використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні та T-критерій Вілкоксону парних порівнянь (де р - досягнутий рівень значущості). Критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез у цьому дослідженні приймався рівним 0,05.

Результати та обговорення. У хворих на гострий період коронавірусної інфекції COVID-19, при вступі до ВІТ респіраторного госпіталю, за даними коагулограм виявлено подовження протромбінового часу (ПТВ) та активованого часткового тромбінового часу (АЧТВ), збільшення концентрації фібриногену та рівня D-димеру. Тромбоцитопенія мала помірний характер (табл. 2).

За результатами коагулограм, на тлі активації процесів внутрішньосудинного тромбоутворення (збільшення D-димеру), має місце гіпокоагуляційний зсув (збільшення АЧТВ та зниження кількості тромбоцитів). Тим не менш, у клінічних рекомендаціях прописано, що всім госпіталізованим із COVID-19 показані антикоагулянти як мінімум у профілактичній дозі. [4]. При цьому єдиної думки та алгоритму призначення та контролю за антикоагулянтною терапією по клінічній

Таблиця 1

Клініко-фармакологічна характеристика пацієнтів із COVID-19

Кількість пацієнтів, що спостерігаються на етапах лікування: у відділенні анестезіології-реанімації та у терапевтичному відділенні	9 (50%)
Кількість пацієнтів, які спостерігаються лише на етапі реабілітації в терапевтичному відділенні	9 (50%)
Середній вік (років)	49±13,2
Стать чоловік/дружина	56% / 44%
Наявність супутніх захворювань:	
I11.9 Гіпертонічна хвороба	15
I70 Атеросклероз	11
E11 Цукровий діабет II типу	1
D53.9 Анемія	2
K74 Фіброз та цироз печінки	1
E05.0 Тиреотоксикоз з дифузним зобом	1
I83 Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	1
Пацієнти, які отримували терапію у гострий період COVID-19	
Противірусну	18
Антибактеріальну	13
Вазопресори	2
Глюкокортикоїди	2
НПЗС	11
Гіпотензивні	15
Цукрознижуючі	5
Гепатопротектори	3
Пацієнти, які отримували терапію в період реабілітації COVID-19	
Противірусну	12
Антибактеріальну	15
Вазопресори	2
Глюкокортикоїди	6
НПЗС	8
Муколітики	15
Гіпотензивні	1
Цукрознижуючі	7
Гепатопротектори	3
Середня тривалість лікування у стаціонарі/ЗАР (добу)	8±2
Середній індекс оксигенації (PaO ₂ : FiO ₂) при надходженні/виписці	200±45 / 350±30
Середня тривалість реабілітації (добу)	60±3

коагулограмі немає, а вибір препарату, доз та частоти його застосування залишається прерогативою лікаря [4, 7, 8].

Для вирішення цієї проблеми в роботі було використано метод НПТЕГ, що дозволяє оцінювати ефективність корекції гемостазіологічних розладів (табл. 3) [7, 8].

При надходженні до ВІТ за даними НПТЕГ було виявлено, що у 5-ти хворих має місце хронометрична та структурна гіперкоагуляція на всіх етапах фібри-

Таблиця 2

Показники коагулограми у пацієнтів з COVID-19 при вступі до відділення анестезіології та реанімації

	пацієнти с COVID-19 (n=9) Me (LO; UO)	Фізіологічні девіації показників (контроль)
АЧТЧ, с	38 [32,3; 40,4] ***	24-34
ПТЧ, с	16,1 [14,1; 18,5]	11-18
Фібриноген, г/л	7,7 [4,2; 8,4] **	2 - 4
Д-дімер, нг/мл	526 [362; 544] ***	< 250
Тромбоцити, *10 ⁹ /л	203 [135; 243]	180-320

Примітки:

** - досягнутий рівень значущості $p < 0,01$;

*** - досягнутий рівень значущості $p < 0,001$ порівняно з контролем.

Таблиця 3

Граничні значення показників НПТЕГ для досягнення контрольованої гіпокоагуляції та фібринолізу

Показник	Критерії ефективності терпії	Показники при нормокоагуляції Me (LO; UO) [7, 8]
t1, хв.	збільшення не менше ніж в 2 рази	0,7 [0,3; 0,9]
КТА, о.е.	сниження в 2-2,5 рази	29,4 [25; 38]
t3, хв.	збільшення не менше ніж в 2 рази	7,6 [5,9; 9,2]
ІКД, о.е.	сниження в 2-2,5 рази	37,6 [32,5; 43,5]
ІПС, о.е.	Зменшення не менше 50%	16,75 [13,65; 19,65]
t5, хв.	збільшення не менше ніж на 30-80%	34 [27; 38]
ІРЛЗ, о.е.	збільшення не менше ніж на 15%	0,9 [0,1; 2,5]

Примітки: t1 - час реакції; КТА - константа тромбінової активності; t3 - «точка желювання»; ІКД - індекс коагуляційного драйву; ІПС - інтенсивність полімеризації згустку; t5 - час утворення поперечно-зшитого фібрину; ІРЛЗ - інтенсивність ретракції та лізису згустку.

ногенезу (t1=0.0 (0-0.9), КТА=122 (96,2-148,3), t3 = 4.7 (2.8-7.6) хв, ІКД = 80.64 (76.2-132.8), t5 = 23,4 (19.6-27.6) хв, МА = 801 (672-882) ІТС = 25.32 (24.7-28.9) «1») У 3-х - хронометрична гіперкоагуляція та структурна гіпокоагуляція (t1=1.0 (0.6-3.2) КТА=52 (36,2-68,3), t3 = 3.9 (2.8-7.8) хв, ІКД = 36.64 (26.2-56.8), ІТС = 10.28 (9.7-18.9) МА = 456 (556-387) (рис.1 «2»), а в одного, який приймав за кілька днів до госпіталізації НПЗЗ - хронометрична та структурна гіпокоагуляція з гіперфібринолізом більше 15 е. (рис. 1 (3)).

Вочевидь, що з такої варіабельності фенотипів ГП, проведення стандартної терапії невиправдано, т.к. при гіпокоагуляційному стані ГП ризик розвитку геморагічних ускладнень від застосування антикоагулянтів значно зростає. Для корекції розладів системи гемостазу і фібринолізу, що спостерігаються, під моніторингом НПТЕГ, призначалася таргетна терапія за індивідуальним алгоритмом: «препарат» і «тривалість» + «доза» і режим застосування. Пацієнти зі структурною та хронометричною гіперкоагуляцією отримували антиагреганти

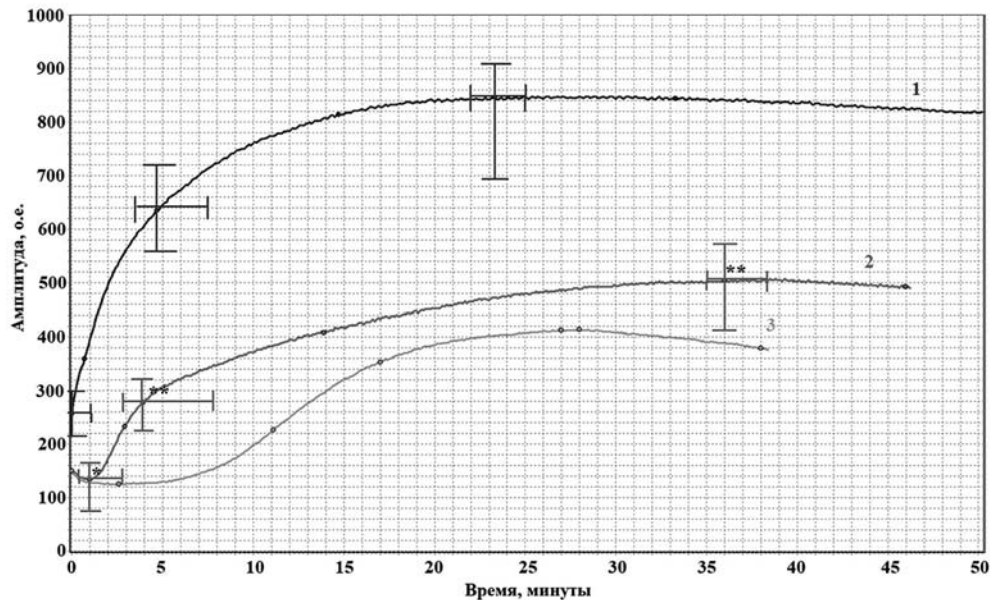


Рис. 1. Фенотип гемостатичного потенціалу у пацієнтів з COVID-19 (n=9) при вступі до ВІТ:

1 - структурна та хронометрична гіперкоагуляція (n=5); 2 - хронометрична гіперкоагуляція та структурна гіпокоагуляція (n=3); 3 - структурна та хронометрична гіпокоагуляція з активацією фібринолізу (n=1).

* - досягнутий рівень значущості $p < 0,05$; ** - досягнутий рівень значущості $p < 0,01$; *** - досягнутий рівень значущості $p < 0,001$

та НМГ, пацієнтам з хронометричною гіперкоагуляцією та структурною гіпокоагуляцією під контролем НПТЕГ призначали свіжозаморожену плазму та індивідуально підбирали НМГ, пацієнту з гіпокоагуляцією та посиленням фібринолізу. 1000 мг/добу з подальшим підбором доз антикоагулянту за критеріями, зазначеними в таблиці 3. Завдяки запропонованій тактиці всі спостерігаються пацієнти були виписані з відділення реанімації, на тлі помірної гіпокоагуляції та покращення стану. З ВІТ, для подальшої реабілітації, пацієнтів переводили до терапевтичних відділень, де продовжували терапію НМГ під контролем НПТЕГ за критеріями таблиці 3.

Наступний розділ представлений даними вивчення та корекції порушень гемостазу на етапі реабілітації 9 пацієнтів, які отримували корекцію ГП в ВІТ та 9 пацієнтів, які раніше перенесли COVID-19. У всіх обстежених на МС-КТ були виявлені залишкові зміни легеневої тканини різного ступеня вираженості при негативному ПЛР - дослідженні на антиген SARS-CoV-2 та високому титрі IgG. Суб'єктивно пацієнти відзначали астеничний синдром, порушення сну, підвищену тривожність, порушення короткострокової пам'яті, парестезії, порушення нюху та смаку, алопецію. Пацієнти отримували медикаментозну терапію, залежно від наявності супутніх захворювань (табл. 1).

За даними НПТЕГ у 9 пацієнтів, які увійшли до дослідження без попередньої корекції, ДП відповідав структурній та хронометричній гіперкоагуляції:

$t_1=0.6$ (0-1.2), $КТА=62$ (56,2-78,8), $t_3 = 5,2$ (3,8-6,6) хв., $ІКД = 58.64$ (56.2-78.8), $МА = 625$ (572-668), $t_5 = 25,4$ (19.2-31.8) хв., $ІТС = 18.32$ (14.7-25.8) (рис. 2 (1)). У 9 пацієнтів з медикаментозною корекцією порушень гемостазу в ВІТ, ГП відповідав помірній структурній та хронометричній гіпокоагуляції: $t_1=2,4$ (1,8-3,6), $КТА=16,9$ (14,3-27,3), $t_3 = 16,8$ (15,4-22,1) хв., $ІКД = 18,76$ (16,3-28,2), $МА = 482$ (472-502), $t_5 = 47,8$ (38,8-51,2) хв., $ІТС = 12,7$ (9,8-16,2) (рис. 2 (2)). У цій групі протитромботичну профілактику проводили сулодексидом по 750 АС (ліпопро- теїналіпаза одиниця) 3 рази на добу.

У групі з 9 пацієнтів з виявленою структурною та хронометричною гіперкоагуляцією для зниження виявленої високої агрегаційної активності формених елементів крові застосовували антиагреганти: ацетилсаліцилова кислота + магнію гідроксид (блокатор ЦОГ) у дозі 150 мг/через день та Дипіридамолом (блокатор аденози) 25-75 мг/день. Для корекції вірус-індукованих пошкоджень ендотелію, що більшою мірою визначають виявлені зміни ГП, використовували суло- дексид [5, 6, 11, 12, 13, 14].

Вибрана комбінація препаратів була необхідною для потенціювання ефекту препаратів щодо судинної стінки та нормалізації процесів тромбіноутворення. В умовах терапії, що проводиться під контролем НПТЕГ через 2-у добу характеристики ГП вкладалися в референсні значення помірної гіпокоагуляції (рис. 2 (2)). Стан пацієнтів та показники НПТЕГ моніторувалися протягом 2-х місяців. Проведення зазначеної терапії забезпечувало підтримання ГП у межах референсних меж помірної гіпокоагуляції. У пацієнтів, які увійшли до дослідження, в гострому та періоді реконвалесценції не було зареєстровано ТДО. У всіх випадках після

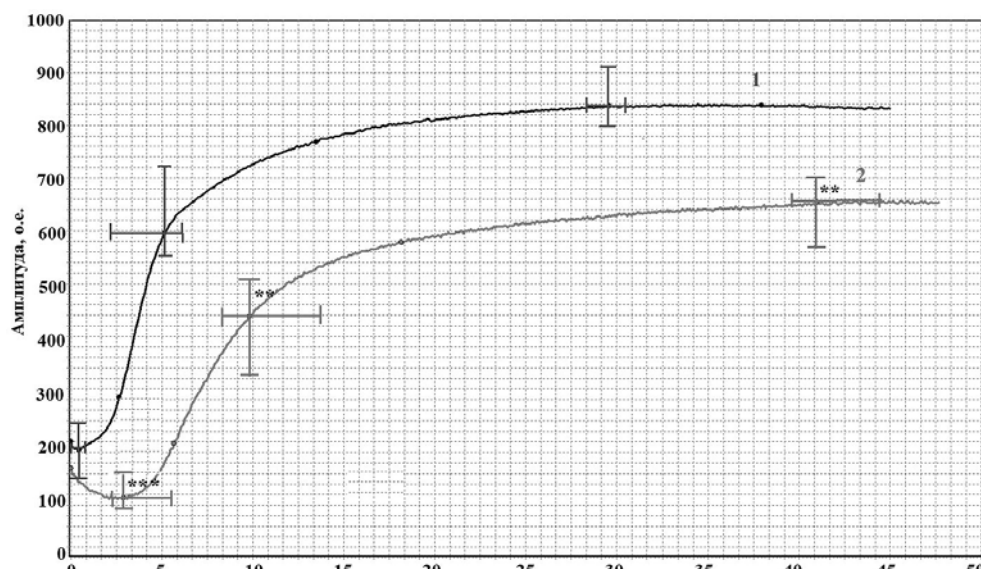


Рис. 2. Підбір персоналізованої таргетної терапії для корекції ГП у пацієнтки після перенесеного COVID-19. Графік 1 - без корекції ДП (n = 9). Графік 2 - з корекцією стану (n=18).

* - досягнутий рівень значущості $p < 0,05$; ** - досягнутий рівень значущості $p < 0,01$; *** - досягнутий рівень значущості $p < 0,001$

закінчення 2-місячної реабілітації пацієнти суб'єктивно відзначали поліпшення самопочуття, зникнення задишки, тяжкості за грудиною, зменшення астеничного синдрому, нормалізацію сну, зниження м'ялгічних і суглобових болів, поліпшення когнітивних функцій, зниження тривоги, відновлення нюху.

Таким чином, корекція порушень системи гемостазу в гострому та періоді реконвалесценції має бути адресною, починатися у відділеннях ВІТ, продовжуватись у загальнотерапевтичних відділеннях та після виписки хворого зі стаціонару. Моніторинг фенотипу ГП за допомогою НПТЕГ (1-2 рази на добу) необхідний для персоналізованої корекції виявлених відхилень за допомогою антиагрегантів, ангіопротекторів, антикоагулянтів та інгібіторів фібринолізу. Ключовими критеріями підбору препарату, його дози, тривалості та режиму застосування є наступні характеристики НПТЕГ: t_1 в хв, $КТА$ в о.е., t_3 в хв, $ІКД$ в о. та $ІРАЗ$ в о.е. Висновки

1. У гострий період інфекційного процесу зміни ГП, що оцінюються методом НПТЕГ, характеризувалися вимагають лікарської корекції варіантами порушень фібриногенезу: - хронометричною та структурною гіперкоагуляцією; - хронометричною гіперкоагуляцією та структурною гіпокоагуляцією; - хронометричною та структурною гіпокоагуляцією з гіперфібринолізмом.
2. За відсутності медикаментозної корекції ДП у гострий період, на етапі реконвалесценції у всіх обстежених пацієнтів виявлено структурну та хронометричну гіперкоагуляцію на всіх етапах фібриногенезу.
3. Для персоналізованої корекції ДП застосовано метод НПТГ з оцінкою та моніторингом: при призначенні ангіопротекторів та антиагрегантів рівнів t_1 та $КТА$, при призначенні антикоагулянтів величин t_3 та $ІКД$, а при корекції фібринолітичної активності - значень $ІПС$, t_5 та референсних даних нормокоагуляції: для: $t_1 = 2,4$ [1,8-3,6] хв., для $КТА = 16,9$ [14,3-27,3] о.е., для $t_3 = 16,8$ [15,4-22,1] хв., для $ІКД = 18,76$ [16,3-28,2] о.е., для $МА = 482$ [472-502] о.е., для $t_5 = 47,8$ [38,8-51,2] хв. і для $ІПС = 12,7$ [9,8-16,2] о.

1. Бoleвич С.Б. // Сеченовский вестник. - 2020. - № 11(2). - С. 50-61. DOI: 10.47093/ 2218-7332.2020.11.2.50-61
2. Временные методические рекомендации // Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. - 2021. - Версия 10, Москва.
3. Гаалстян Г.М. // Пульмонолог. - 2020. - № 30(5). - С. 645-657. DOI: 10.18093/0869-01892020-30-5-645-657
4. Губкин А.В., Шабуров Р.И., Черемушкин С.В. [и др.] // Гематол. Трансфуз. - 2021. - № 1(7). - С. 90-97.
5. Тюренок И.Н., Воронков А.В., Слиеца А.А. [и др.] // Вест. рос. академии мед. наук. - 2012. - № 7(67). - С. 50-57.
6. Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Папышева О.В. [и др.] // Леч. Дело. - 2020. - № 2. - С. 66-72. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12213
7. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. Томск : Издательский Дом Томского государственного университета, 2016.
8. Удут В.В., Тютрин И.И., Соловьев М.А. [и др.] // Эксперим. и клин. Фармакология. - 2017. - № 80 (11). - С. 10-17.
9. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2020. - № 75(23). - С. 2950-2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
10. Coleman Lewis S. Advances // Bioscience and Biotechnology. - 2012. - № 3. - С. 459-503. DOI: 10.4236/abb.2012.324065
11. Demopoulos C., Antonopoulou S., Theoharides T.C. // BioFactors. - 2020. - № 46(6). - С. 927-933. DOI: 10.1002/biof.1696
12. Ditano-Vazquez P., Torres-Pena J.D., Galeano-Valle F. [et al.] // Nutrients. - 2019. - № 11(11). - С. 128-133. DOI: 10.3390/nu11112833
13. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernandez A.G. [et al.] // Thromb Haemost. - 2021. - С. 473-484. DOI: 10.1055/a-1414-5216
14. Patel R.V., Mistrya B.M., Shindeb S.K. [et al.] // Eur J Med Chem. - 2018. - № 15(155). - С. 889-904. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.06.053

REFERENCES

1. Bolevich, S. B. *Sechenovskiy Bulletin*, 2020, vol. 11(2), pp. 50-61. doi:10.47093/2218- 7332.2020.11.2.50-61
2. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection COVId-19, 2021, Version 10, Moscow.
3. Galstyan, G.M. *Pulmonol*, 2020, vol. 30(5), pp. 645-657. doi:10.18093/0869-0189-2020-30-5- 645-657
4. Gubkin, A.V., Shaburov, R.I., Cheremushkin, S.V., et al. *Hematol. TransfUz.*, 2021, vol. 1(7), pp. 90-97.
5. Tyurenkov., I.N., Voronkov, A.V., Slietzans, A.A., et al. *Vest. grew up academy of medical Sciences*, 2021, vol. 7 (67), pp. 50-57.
6. Kuznetsov, M.R., Reshetov, I.V., Papysheva, O.V., et al. *Lech. delo*, 2020, vol. 2, pp. 66-72. doi:10.24411/2071-5315-2020-12213
7. Tyutrin, I.I., Udut, V.V. Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms for diagnosing and correcting hemostatic disorders, Tomsk: Tomsk State University Publishing House, 2016.
8. Udut, V.V., Tyutrin, I.I., Solovyov, M.A., et al. *Eksperim. and wedge. pharmacology*, 2017, vol. 80(11), pp. 10-17.
9. Bikdeli, B., Madhavan, M.V., Jimenez, D., et al. *J Am Coll Cardiol.*, 2020, vol. 75(23), pp. 2950-2973. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
10. Coleman Lewis, S. *Advances. Bioscience and Biotechnology*, 2012, vol. 3, pp. 459-503. doi:10.4236/abb.2012.324065
11. Demopoulos, C., Antonopoulou, S., Theoharides, T.C. *BioFactors*, 2020, vol. 46(6), pp. 927-933. doi:10.1002/biof.1696
12. Ditano-Vazquez, P., Torres-Pena, J.D., Galeano-Valle, F., et al. *Nutrients*, 2019, vol. 11(11), pp. 128-133. doi:10.3390/nu11112833
13. Gonzalez-Ochoa, A.J., Raffetto, J.D., Hernandez, A.G., et al. *Thromb Haemost*, 2021, pp. 473-484. doi:10.1055/a-1414-5216
14. Patel, R.V., Mistrya, B.M., Shindeb, S.K., et al. *Eur J Med Chem.*, 2018, vol. 15(155), pp. 889-904. doi:10.1016/j.ejmech.2018.06.053