

ПОТЕНЦИАЛ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИОПАТИИ

Николаева О.В.¹, Симутис И.С.^{1,2}, Ратников В.А.^{2,4}, Бояринов Г.А.³, Сапегин А.А.², Гайковская Л.Б.¹, Евтеева Д.А.¹, Замятина К.Н.¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;

²Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, e-mail simutis@mail.ru;

³Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород;

⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Первый опыт применения сукцинат-содержащих сред показал их эффективность при COVID-19-ассоциированной эндотелиальной дисфункции, что определяет необходимость дальнейшего изучения этого потенциала. Цель исследования: оценить влияние использования 1,5%-ного раствора меглюмина натрия сукцината на степень выраженности COVID-19-ассоциированной эндотелиопатии у пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19. В исследование включены 53 пациента с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19. 27 пациентов (исследуемая группа) ежедневно получали в составе терапии 1,5%-ный раствор меглюмина натрия сукцината по 10 мл/кг в сутки курсом до 11 дней (или в течение всего срока нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии). Контрольная группа (26 пациентов) получала раствор Рингера. Исследовали эндотелиоцитоз, уровень гомоцистеина в плазме, показатели газового состава крови, метаболизма. Раннее включение в состав терапии тяжелых форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 1,5%-ного раствора меглюмина натрия сукцината в сравнении со стандартной терапией приводит к существенной и стойкой коррекции исходно выраженной эндотелиальной дисфункции, дыхательной и тканевой гипоксии, снижению частоты перевода пациента на искусственную вентиляцию легких и 28-дневной летальности.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелиальная дисфункция, вентиляционно-перфузионный дисбаланс, меглюмина натрия сукцинат.

THE POTENTIAL OF FLUID THERAPY IN THE CORRECTION OF COVID-19-ASSOCIATED ENDOTHELIOPATHY

Nikolaeva O.V.¹, Simutis I.S.^{1,2}, Ratnikov V.A.^{2,4}, Boyarinov G.A.³, Sapegin A.A.², Gaykovaya L.B.¹, Evteeva D.A.¹, Zamyatina K.N.¹

¹North-Western State Medical University named after N.N. I.I. Mechnikov, St. Petersburg;

²North-Western Regional Research and Clinical Center named after N.N. L.G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, e-mail simutis@mail.ru;

³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg

The first experience with the use of succinate-containing media showed their effectiveness in COVID-19-associated endothelial dysfunction. Target. Assess the effect of using meglumine sodium succinate 1.5% solution on the severity of COVID-19-associated endotheliopathy in patients with severe novel coronavirus infection COVID-19. The study included 53 patients with a severe form of a new coronavirus infection COVID-19. 27 patients (study group) received 1.5% solution of meglumine sodium succinate 10 ml/kg per day as part of therapy daily for up to 11 days (or during the entire period of stay in the intensive care unit). The control group (26 patients) received Ringer's solution. Endotheliocytosis, plasma homocysteine levels, blood gas composition, and metabolism were studied. Early inclusion of a 1.5% solution of meglumine sodium succinate in the treatment of severe forms of the new coronavirus infection COVID-19 in comparison with standard therapy leads to a significant and stable correction of initially severe endothelial dysfunction, respiratory and tissue hypoxia, and a decrease in the frequency of transferring the patient to mechanical ventilation and 28-day mortality.

Keywords: COVID 19, endothelial dysfunction, ventilation-perfusion imbalance, meglumine sodium succinate.

Ведущая роль эндотелиальной дисфункции в патофизиологии состояний, связанных с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19, подтверждена неоднократно

клиническими [1], лабораторными [2], инструментальными исследованиями [3], результатами изучения секционного материала [4].

Вирус SARS-CoV-2, проникая в клетки-мишени через рецептор ангиотензин-превращающего фермента-2, который экспрессируется на поверхности эпителия альвеол, энтероцитов, сосудистого эндотелия, вызывает прямое клеточное повреждение и последующее высвобождение провоспалительных факторов из гибнущих клеток.

Одним из проявлений «атипичного» острого респираторного дистресс-синдрома бывает первично прогрессирующее усиление дисбаланса вентиляционно-перфузионных отношений. Эти изменения легочной перфузии носят «функциональный» характер, приводят к гиперперфузии плохо вентилируемых участков легочной ткани и являются следствием вазоплегии, воспалительной гиперемии, потери эффекта гипоксической вазоконстрикции [5].

Параллельно происходят структурные изменения, проявляющиеся неоангиогенезом в плохо вентилируемой легочной паренхиме. Дисбаланс вентиляции/перфузии также включает области легких с гипоперфузией на фоне вазоконстрикции [6] и микротромбообразования [5] в участках с нормальной или повышенной легочной вентиляцией, результатом чего становится перераспределение легочного кровотока в менее вентилируемые зоны. Результирующий итог вышеперечисленных событий – снижение вентиляционно-перфузионного показателя и нарастающая гипоксемия вследствие увеличения примеси неоксигенированной крови и объема мертвого пространства на фоне сохраненной легочной вентиляции [7].

В решении проблем вентиляционно-перфузионного несоответствия помогает патогенетическая терапия с использованием большого арсенала противовоспалительных средств, антитромботических препаратов, стандартных инфузионных сред, маневра пронапозиции [8]. Однако их применение ограничено противопоказаниями и потенциально опасными осложнениями [9]. Выбор же характера инфузионных сред в рамках поддержания гидробаланса и одновременной коррекции эндотелиальной дисфункции крайне важен, так как поврежденный эндотелий первым взаимодействует с парентеральным раствором.

Первый опыт применения сукцинат-содержащих сред показал их эффективность в отношении контроля над COVID-19-ассоциированным системным воспалением и коагулопатией [10]. Наша работа направлена на дальнейшее изучение потенциала инфузионной коррекции COVID-19-ассоциированной эндотелиопатии.

Цель исследования — оценить влияние использования 1,5%-ного раствора меглюмина натрия сукцината на степень выраженности COVID-19-ассоциированной эндотелиопатии у пациентов с тяжелой формой НКИ COVID-19.

Материал и методы исследования. Проанализированы данные 53 пациентов с тяжелой формой НКИ COVID-19, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией, госпитализированных в ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России» (г. Санкт-Петербург) в период 2021–2022 гг. Лечение всех пациентов проводили в соответствии с актуальными «Временными методическими рекомендациями МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19» [8].

Все пациенты при поступлении рандомно разделены на две группы методом конвертов. В группе исследования, представленной 27 пациентами, в комплекс терапии включен инфузионный препарат — 1,5%-ный раствор меглюмина натрия сукцината (реамберина) в суточной дозе 10 мл/кг курсом до 11 дней или в течение всего срока нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Контрольная группа, состоящая из 26 пациентов, получала аналогичный объем инфузии за счет полиэлектrolитных растворов, не содержащих метаболически активных субстратов.

Исследовали эндотелиоцитоз, уровень гомоцистеина, газовый состав артериальной и смешанной венозной крови, кислотно-основной баланс, вено-артериальную разницу парциального напряжения CO_2 , индекс анаэробного метаболизма, индекс экстракции O_2 . Оценка степени эндотелиальной деструкции проведена методом определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием меченных флюорохромами моноклональных антител к поверхностным маркерам клеток: CD45-PC5 (phycoerythrin + cyanine 5 – фикоэритрин + цианин 5; Beckman Coulter, США) как панлейкоцитарный маркер и CD146-PE (phycoerythrin – фикоэритрин; Becton Coulter, США) в качестве метки для циркулирующих эндотелиальных клеток [10].

Взятие венозной крови проходило в 7 этапов: при поступлении в ОРИТ, через 2–4 ч после первого введения инфузионных сред, на 2-е, 3-и, 4-е, 5-е и 11-е сутки (через 2–4 ч после введения препарата). Первичные конечные точки: уровень биомаркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелиемия и концентрация гомоцистеина), газового состава крови (парциальное напряжение O_2 в венозной и артериальной крови, вено-артериальная разница парциального напряжения CO_2), аэробного/анаэробного метаболизма (гликемия, лактат, индекс экстракции O_2). Вторичными конечными точками были количество переводов на инвазивную искусственную вентиляцию легких и 28-дневная летальность.

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз НКИ COVID-19;
- возраст 18 лет и старше;
- наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании;

- характер изменений в легких по данным компьютерной томографии (3–4-й степени);
- 1–2-е сутки от момента госпитализации пациента в ОРИТ.

Критерии невключения:

- показания к инвазивной респираторной поддержке на момент скрининга;
- непереносимость меглюмина натрия сукцината (реамберина) в анамнезе;
- прием препаратов с антигипоксическим и антиоксидантным действием;
- беременность;
- хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Критерии исключения:

- отзыв пациентом информированного согласия на участие в исследовании;
- аллергическая реакция на инфузионный препарат.

Статистическая обработка полученных данных выполнена в среде IBM SPSS v23. Данные, измеренные в номинативной шкале (признак есть/нет), сравнивали в режиме таблиц сопряженности при помощи точного критерия Фишера. Уровень значимости, при котором нулевую гипотезу отвергали, был $p < 0,05$. Обработка проведена при помощи MANOVA в режиме с повторными измерениями. Использовали многомерный метод Пиллаи (V), одномерный F-критерий с поправкой Хайн–Фельдта. Сравнение между группами проводили с использованием критерия Манна–Уитни для количественных переменных, межэтапные сравнения – с помощью критерия Шидака. Если верхняя граница доверительного интервала была ниже 0,05, результат считали значимым.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России» (№ 5 от 22.04.2021 г.).

Результаты исследования и их обсуждение. Группы были сравнимы по половозрастному составу, объему поражения легких, тяжести состояния по шкале NEWS (от англ. National Early Warning Score – Национальная шкала раннего предупреждения). При этом в исследуемую группу в процессе рандомизации были более часто включены пациенты с ожирением ($p=0,08$) и часто связанной с ним артериальной гипертензией (70,6% пациентов в исследуемой группе и 56,3% в группе контроля). В контрольной же группе, напротив, отмечалось преобладание (на 13,2%) пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе.

Данные групп пациентов по исходному статусу

Критерий	Контрольная группа (n=26)	Исследуемая группа (n=27)	Максимально значимые различия, p
Возраст, годы, среднее значение \pm стандартное отклонение	66,8 \pm 9,4	60,3 \pm 12,7	0,110
Мужской пол, %	62,5	70,6	0,721

Индекс массы тела >30 кг/м ² , %	25,0	58,8	0,080
Объем поражения легких по данным компьютерной томографии, баллы, медиана (25-й и 75-й квартили)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	0,194
Исходный балл по шкале NEWS, баллы, медиана (25-й и 75-й квартили)	5,00 (5,00; 6,00)	6,00 (5,00; 6,00)	0,290
Гипертоническая болезнь, %	56,3	70,6	1,000
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	25,0	11,8	0,732
Сахарный диабет 2-го типа, %	25,0	29,4	0,481
Ишемическая болезнь сердца, %	43,8	52,9	0,398

Примечание: NEWS (от англ. National Early Warning Score) – Национальная шкала раннего предупреждения.

На этапе поступления у пациентов обеих групп зарегистрирован повышенный уровень эндотелиоцитоза. Должная величина эндотелиемии составляет $5 \pm 1,67 \times 10^5$ [11]. При этом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, имелась тенденция к более высокому исходному уровню данного показателя именно в исследуемой группе (на 29,5% по сравнению с контролем). При этом, в дальнейшем, в контрольной группе на фоне применения стандартной инфузионной терапии изменения выше обозначенного маркера эндотелиопатии относительно исходного показателя были незначимы. В исследуемой группе зафиксирована достоверно значимая, стабильная и быстрая нормализация ($p=0,031$) изначально выраженного эндотелиоцитоза на всех этапах исследования. Уже с 4-го этапа контроля появляются значимые межгрупповые различия ($p=0,017$) – эндотелиемия в группе исследования ниже на 43,2% по сравнению с контрольной, а к 5-м суткам различие возросло – снижение составило 55,36% ($p=0,030$) (рис. 1).

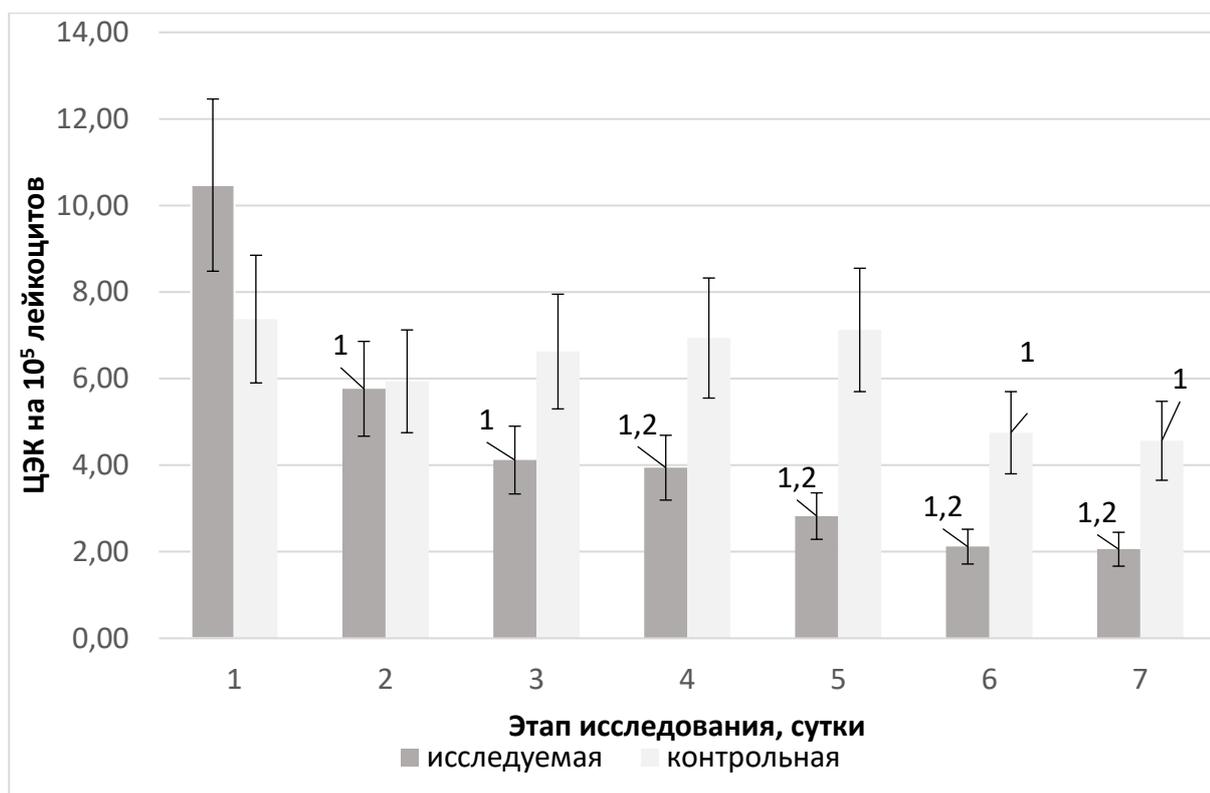


Рис. 1. Уровень эндотелиоцитоза на фоне терапии различными инфузионными средами ($\times 10^5$ лейкоцитов); ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки; 1 – достоверность различий относительно исходного показателя в группе ($p < 0,05$); 2 – достоверность межгрупповых различий на этапе исследования ($p < 0,05$)

В настоящее время, по мнению многих исследователей, уровень десквамированных эндотелиальных клеток, в отличие от косвенных маркеров эндотелиопатии, служит прямым и надежным показателем повреждения эндотелия, что все больше находит применение в научных работах [11]. В ряде исследований уже прослеживалась прямая корреляционная связь повышенного количества циркулирующих эндотелиальных клеток у вновь поступивших пациентов с НКИ с тяжестью заболевания, необходимостью госпитализации в ОРИТ и инвазивностью респираторной поддержки [12]. Так, более высокий уровень циркулирующих эндотелиальных клеток был характерен для тяжелых форм НКИ COVID-19, потребовавших госпитализации в ОРИТ и инвазивной вентиляционной терапии. Также на основании динамики уровня циркулирующих эндотелиальных клеток высказывались суждения о длительности активного периода заболевания [12].

Специфическим косвенным маркером эндотелиального повреждения для параллельного изучения нами был выбран уровень гомоцистеинемии. Зарегистрировано исходное повышение этого параметра в обеих группах ($30,16 \pm 64,59$ мкмоль/л в исследуемой против $26,29 \pm 62,52$ мкмоль/л в группе контроля, $p = 0,35$) при должной его величине у взрослых

в пределах 5–15 мкмоль/л. Значимые межгрупповые отличия появляются с 4-х суток терапии, когда концентрация гомоцистеина стала в группе исследования на 12,8% ($p=0,042$), а на последнем этапе на 49,34% ($p=0,014$) меньше относительно контрольной группы.

Прогностическую ценность концентрации гомоцистеина в отношении раннего выявления у пациентов высокого риска тяжелых форм течения НКИ COVID-19, прогрессирования заболевания, неблагоприятных исходов уже отмечали как российские [13], так и зарубежные исследователи.

Для достоверности и значимости полученных данных о выраженности эндотелиальной дисфункции оценивали коэффициент корреляции Пирсона (r -Pearson) для динамики эндотелиоцитоза и гомоцистеинемии в обеих группах. Данная связь носила умеренно положительный характер в исследуемой группе (+0,62) и имела обратно пропорциональную слабую зависимость в группе стандартной инфузионной терапии (-0,12). Это, с одной стороны, демонстрирует потенциал сукцинат-содержащих инфузионных сред в коррекции выраженности эндотелиопатии и эндотелиальной деструкции, с другой – явные ограничения информативности уровня гомоцистеинемии как маркера эндотелиального повреждения на фоне стандартного лечения.

На фоне включения в инфузионную программу сукцинат-содержащего раствора, фактически начиная с первого введения и на всех последующих этапах, в исследовательской группе зафиксированы достоверно значимые более высокие уровни парциального напряжения O_2 в артериальной крови с максимумом различий на последнем этапе (на 20,3% в сравнении с группой контроля, $p=0,002$) (рис. 2).

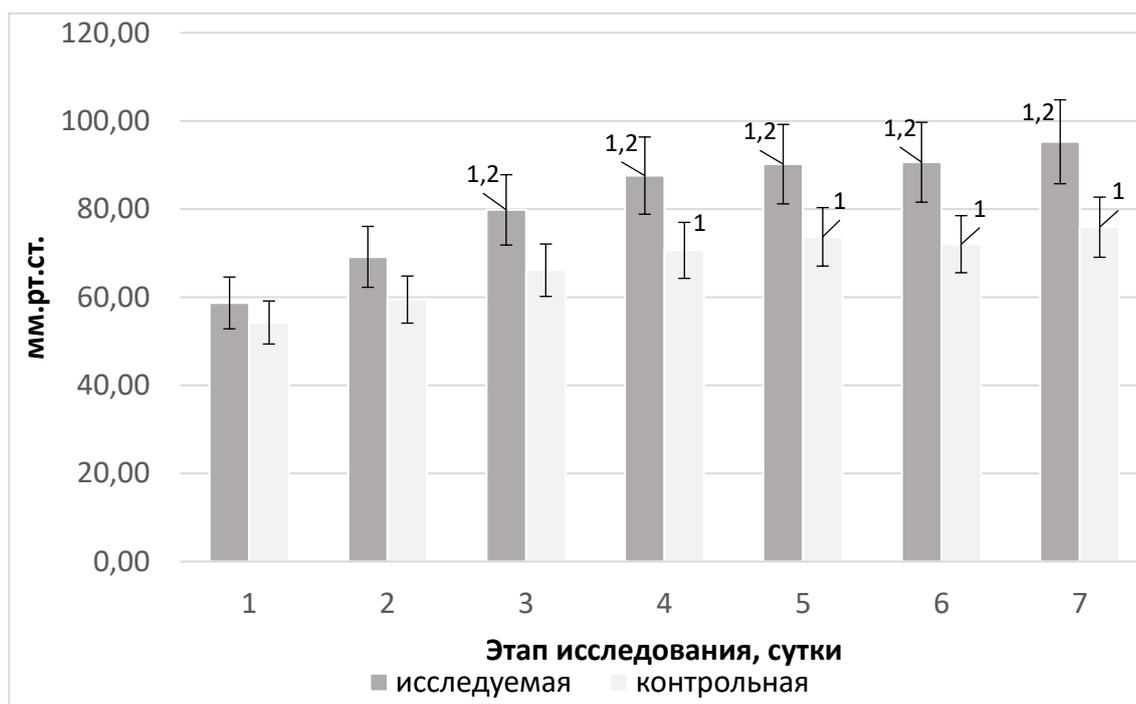


Рис. 2. Динамика уровня парциального напряжения O_2 в артериальной крови в группах на фоне терапии различными инфузионными средами;

1 – достоверность различий относительно исходного показателя ($p < 0,05$);

2 – межгрупповая достоверность различий ($p < 0,05$)

Тяжелая гипоксемия в условиях ограниченного альвеолярного поражения (на ранних стадиях заболевания) стала «откровением» в клинико-инструментальной характеристике пациентов с НКИ COVID-19. Сохраненная или слегка сниженная растяжимость, низкая рекрутабельность легких не соответствовали типичной картине острого респираторного дистресс-синдрома. Дальнейшее изучение этого феномена показало вентиляционно-перфузионные нарушения, когда в условиях сохраненного объема газа в легких происходит увеличение легочного кровотока.

Точный механизм подобной гиперперфузии четко не определен. Тем не менее, картина такого стремительного нарастания гипоксемии в соответствии с усилением перфузии согласуется с зависимостью парциального напряжения CO_2 и O_2 в крови от вентиляционно-перфузионного сопряжения в номограмме Н. Rahn и W.O. Fenn (1946).

На фоне коррекции исходно выраженной эндотелиопатии преимущественно в исследуемой группе мы отметили снижение влияния легочного шунтирования, то есть редукцию частичного сброса неоксигенированной венозной крови в артериальное русло. При этом к значимому повышению парциального напряжения O_2 в артериальной крови в данном случае может приводить совсем не гипервентиляция, а оправданный выбор инфузионной терапии в пользу сбалансированного кристаллоидного раствора, содержащего субстратный антигипоксикант. Вместе с тем, патофизиологическое обоснование выявленных значимых межгрупповых различий в динамике коррекции вентиляционно-перфузионных нарушений при НКИ COVID-19 требует дальнейшего изучения.

В условиях коррекции гипоксемии, особенно на фоне применения препаратов, обладающих антигипоксическим действием, нарастает аэробный метаболизм глюкозы, о чем могут косвенно свидетельствовать усиление ее утилизации, регресс лактатемии и увеличение аэробного образования CO_2 . Это подтверждают данные, представленные на рисунках 3–5. Такая картина согласуется с результатами авторов, изучавших применение субстратных антигипоксикантов при критических состояниях, сопровождающихся гипоксемией и гипоксией [14].

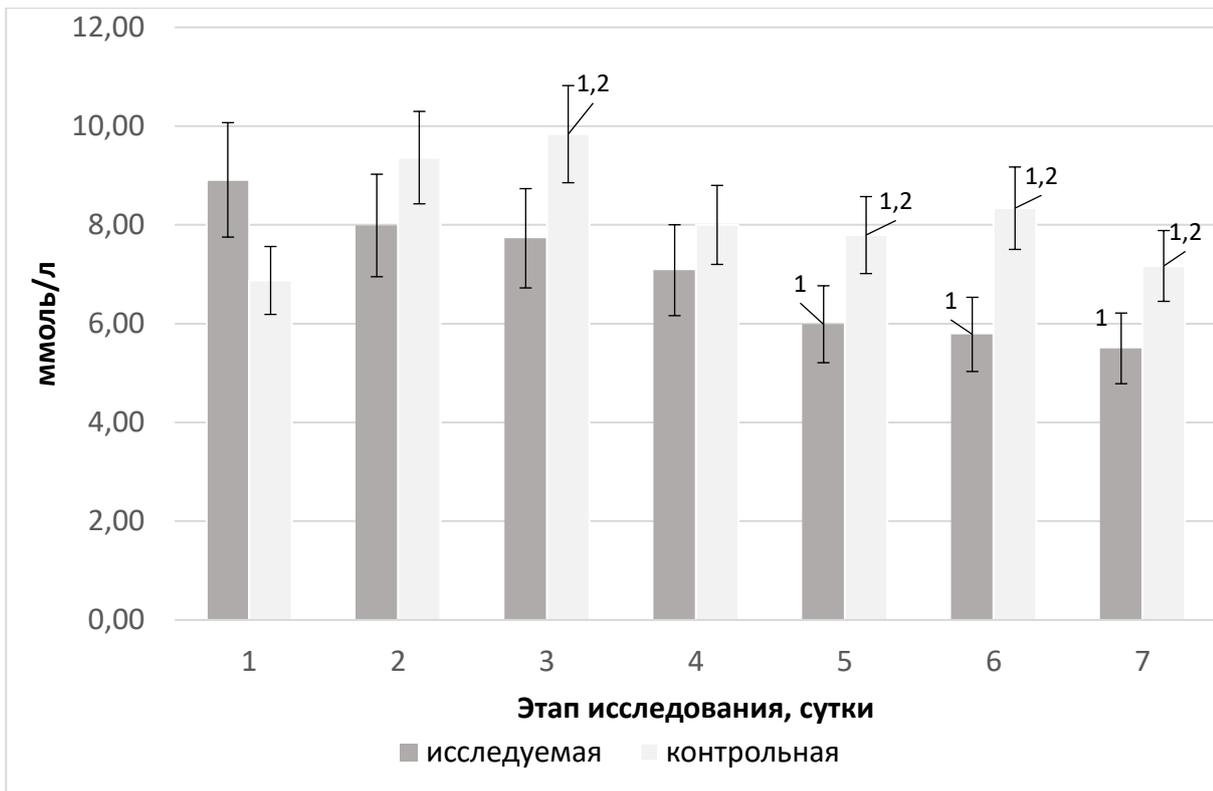


Рис. 3. Динамика уровня глюкозы венозной крови в группах на фоне терапии различными инфузионными средами (ммоль/л); 1 – достоверность различий относительно исходного показателя ($p < 0,05$); 2 – межгрупповая достоверность различий ($p < 0,05$)

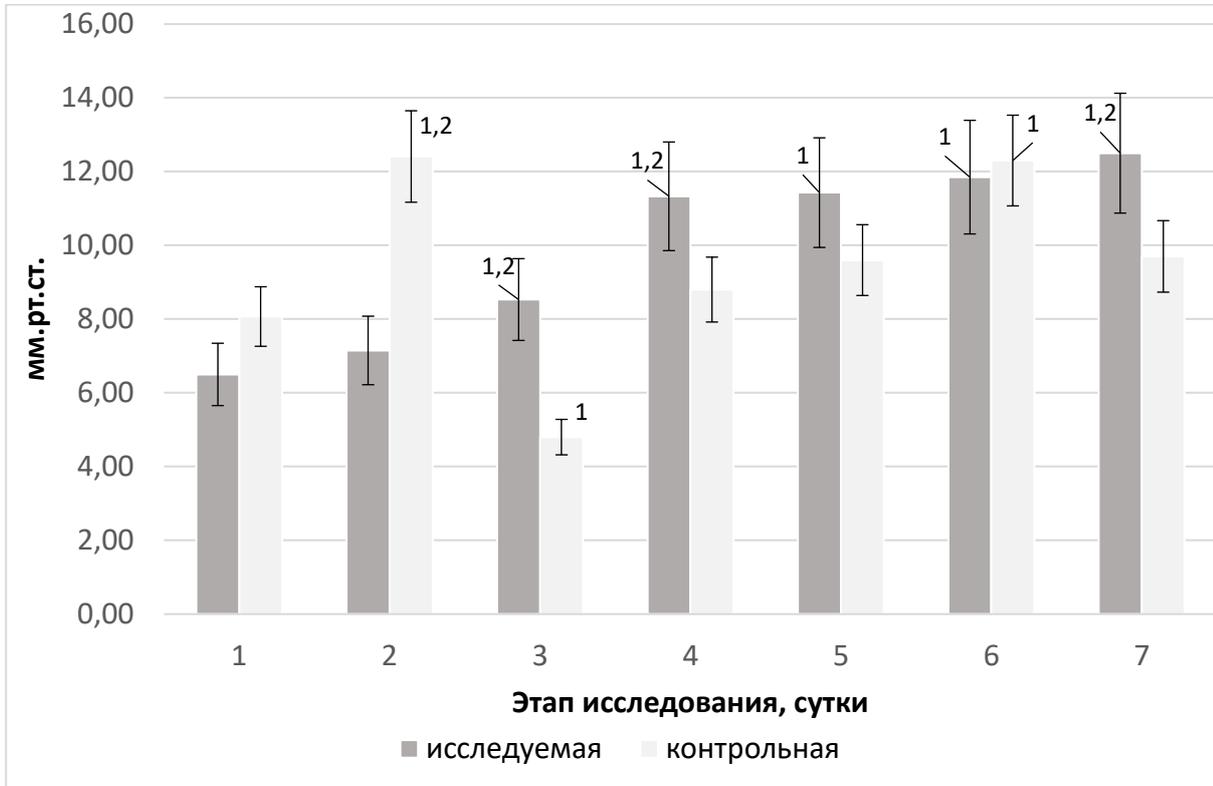


Рис. 4. Динамика уровня вено-артериальной разницы парциального давления CO_2 в группах на фоне терапии различными инфузионными средами, мм рт. ст.

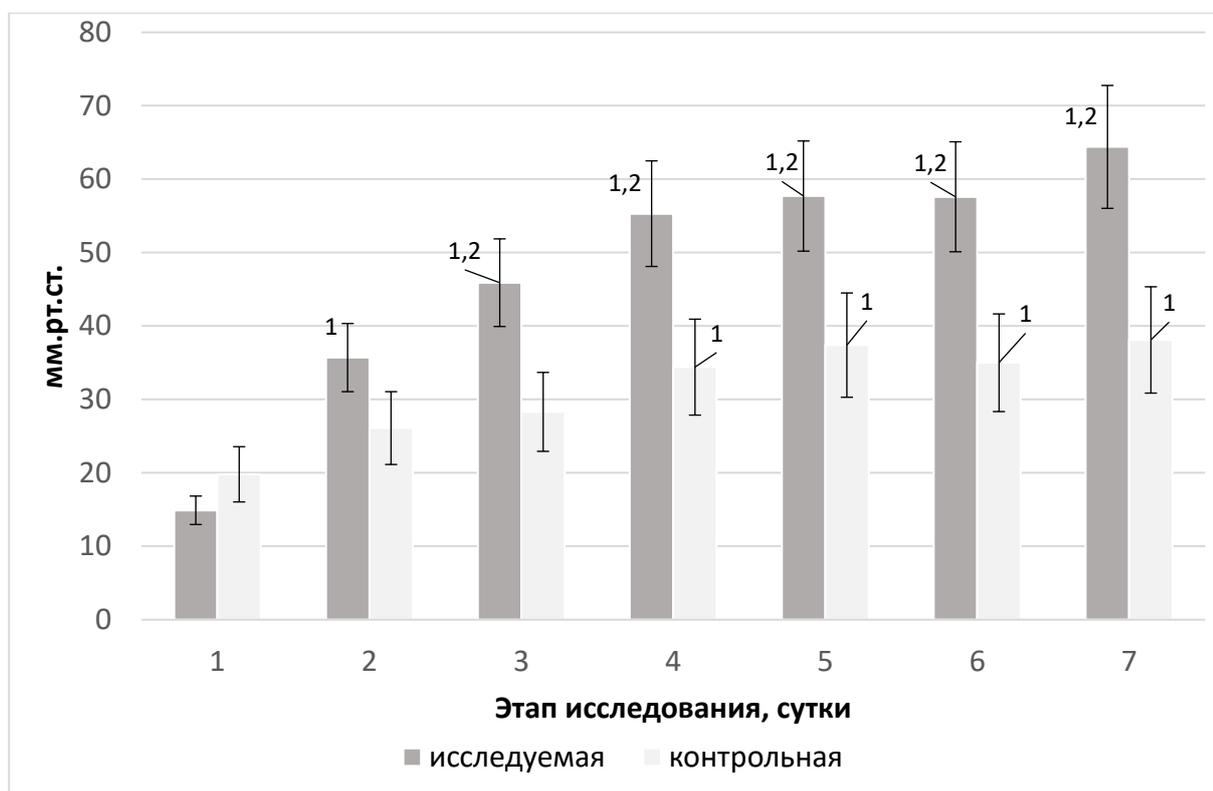


Рис. 5. Динамика артериовенозной разницы парциального давления O_2 в группах на фоне терапии различными инфузионными средами, мм рт. ст.

Начиная с 4-х суток (5-го этапа) происходило значимое снижение гликемии в группе исследования, и тогда же зарегистрированы достоверные межгрупповые различия. Такая картина изменений гликемического профиля наряду с регрессией лактатемии может свидетельствовать об эффективной утилизации энергетического субстрата на фоне восстановления потребления O_2 , купирования тканевой дизоксии.

Как было изложено выше, динамика уровня лактата имеет схожий с гликемией характер в виде снижения параметра в обеих группах (рис. 3), но в исследуемой он носит более выраженный характер. Уже со 2-го дня наблюдения появляются достоверные межгрупповые различия с максимумом к последнему этапу исследования (41,1% в сравнении с группой контроля, $p=0,002$).

Динамика уровня парциального напряжения CO_2 в венозной крови в группе исследования, в отличие от контрольной, на всех этапах носила преимущественно характер роста, с появлением значимого межгруппового различия на последнем отрезке событий ($p=0,05$).

Прирост вено-артериального разрыва парциального напряжения CO_2 в крови пациентов контрольной группы на фоне начала инфузионной терапии может служить ранним чувствительным биомаркером неадекватности сердечного выброса и тканевой гипоперфузии,

что неоднократно отмечалось в работах различных авторов [15]. В нашем исследовании мы трактуем дальнейшие изменения (рис. 4) как усиление тканевого аэробного метаболизма, преимущественно на фоне применения антигипоксанта – реамберина в исследуемой группе. Этот факт подтверждается соосным ростом потребности в O_2 , увеличением экстрагируемого O_2 (рис. 5) на фоне усиления продукции CO_2 и роста парциального напряжения CO_2 в оттекающей от тканей крови. В связи с этим была выявлена высокая линейная корреляция между графиками динамики уровней вено-артериальной разницы парциального напряжения CO_2 и индекса экстракции O_2 ($r=0,92$).

Оценка 10-дневной летальности не показала значимой разницы между группами изучения ($p=0,485$), в отличие от показателя 28-дневного уровня неблагоприятных исходов, который составил 7,4% в исследуемой группе и 34,6% в группе контроля ($p=0,0327$). На фоне коррекции COVID-19-ассоциированной эндотелиопатии, способствующей купированию гипоксемии, в группе меглюмина натрия сукцината (реамберина) мы наблюдали снижение риска перевода на инвазивную респираторную поддержку в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой ($p=0,0327$).

Заключение. COVID-19-опосредованная эндотелиопатия – причина нетипичной картины легочного поражения, когда на фоне нарушенных взаимоотношений вазоконстрикции/вазоплегии, микротромбообразования развивается выраженный дисбаланс вентиляционно-перфузионных отношений. Уровень циркулирующих эндотелиальных клеток при НКИ COVID-19, служа прямым и надежным показателем эндотелиопатии, в отличие от косвенных маркеров повреждения, имеет высокую прямую корреляционную связь с тяжестью и течением заболевания, необходимостью госпитализации в ОРИТ и инвазивностью респираторной поддержки. Введение в инфузионную стратегию сукцинат-содержащего раствора позволило достичь стойкой коррекции утраченных регуляторных механизмов эндотелия с последующим восстановлением физиологического вентиляционно-перфузионного баланса, купирования гипоксемии, активации процессов аэробного окисления и оптимизации процессов внутриклеточного аэробного метаболизма.

Вывод. Раннее включение в состав терапии тяжелых форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 1,5%-ного раствора меглюмина натрия сукцината в сравнении со стандартной терапией приводит к существенной и стойкой коррекции исходно выраженной эндотелиальной дисфункции, дыхательной и тканевой гипоксии, снижению частоты перевода пациента на искусственную вентиляцию легких и 28-дневной летальности.

Список литературы

1. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation // *Thrombosis Research*. 2020. Vol. 190 no. 62.
2. Moreno-Castaño A., Fernández S., Palomo M., Molina P., Martínez-Sánchez J., Torramade-Moix S., Ventosa H., Seguí F., Escolar G., Carreras E., Nicolás J., Richardson E., García-Bernal D., Carlo-Stella C., Moraleda J., Richardson P., Díaz-Ricart M., Castro P. Circulating biomarkers of COVID-19-triggered endotheliopathy: From conjecture to certainty // *Blood*. 2020. vol. 136. P. 31–32. DOI: 10.1182/blood-2020-142311.
3. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12 (6). С. 733–742. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
4. Гайнетдинов Р.Р., Курочкин С.В. Поражение легких при COVID-19 в сравнении с бактериальной пневмонией и пневмонией при гриппе: патоморфологические особенности // *Казанский медицинский журнал*. 2021. Т. 102 (5). С. 703–715. DOI: 10.17816/ КМЖ2021-703.
5. Нарделли П., Ландони Дж. COVID-19-ассоциированный тромбовоспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы // *Общая реаниматология*. 2020. Т. 16 (3). С. 14–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2.
6. Cheng H., Wang Y., Wang G-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19 // *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92(7). P. 726–730. DOI: 10.1002/jmv.25785.
7. McGonagle D., Bridgewood C., Meaney J.F.M. A tricompartmental model of lung oxygenation disruption to explain pulmonary and systemic pathology in severe COVID-19 // *Lancet Respiratory Medicine*. 2021. Vol. 9 (6). P. 665–672. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00213-7.
8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 от 18.08.2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru>. (дата обращения: 14.03.2023).
9. Chary M.A., Barbuto A.F., Izadmehr S., Hayes B.D. COVID-19: Therapeutics and their toxicities // *Journal of Medical Toxicology*. 2020. Vol. 16 (3). P. 284–294. DOI: 10.1007/s13181-020-00777-5.
10. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии // *Общая реаниматология*. 2021. Т. 17 (3). С. 50–64. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-50-64.

11. Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Болдуева С.А., Гайковая Л.Б., Леонова И.А., Ласковец А.Б., Ермаков А.И. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60 (4). С. 23–39.
12. Guervilly C., Burtsey S., Sabatier F., Cauchois R., Lano G., Abdili E., Daviet F., Arnaud L., Brunet P., Hraiech S., Jourde-Chiche N., Koubi M., Lacroix R., Pietri L., Berda Y., Robert T., Degioanni C., Velier M., Papazian L., Kaplanski G., Dignat-George F. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19 // Journal of Infectious Diseases. 2020. Vol. 222 (11). P. 1789–1793. DOI: 10.1093/infdis/jiaa528.
13. Вохмянина Н.В., Гайковая Л.Б., Евтеева Д.А., Власова Ю.А. Гомоцистеин как предиктор тяжести течения коронавирусной инфекции: биохимическое обоснование // Лабораторная служба. 2022. Т. 11 (1). С. 43–50. DOI: 10.17116/labs20221101143.
14. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях // Общая реаниматология. 2014. Т. 10 (6). С. 65–82. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-6-65-82.
15. Mallat J., Lemyze M., Meddour M., Pepy F., Gasan G., Barrailler S., Durville E., Temime J., Vangrunderbeeck N., Tronchon L., Vallet B., Thevenin D. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients // Annals of Intensive Care. 2016. Vol. 6(1). P. 10. DOI: 10.1186/s13613-016-0110-3.