



www.reanimatology.com

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 17

Volume 17

№ 3



ИНФОРМАЦИЯ ПРОТИВ ПАНДЕМИИ
COVID-19
INFORMATION AGAINST PANDEMIC

Москва
Moscow
2021



COVID-19.РФ: ИНФОРМАЦИЯ ПРОТИВ ПАНДЕМИИ

The screenshot shows the NEICON website interface for the COVID-19.RF project. It includes a search bar, filters for journals, medical council, and other categories. The main content area displays a list of publications, including a section on 'Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19' and 'COVID-19: обновленный взгляд'.

Цель проекта:

Обеспечение легального открытого доступа к российскому сегменту научной информации о COVID-19.

Задачи:

- Разработка программного обеспечения для создания коллекции COVID-19.рф: информация против пандемии
- Наполнение коллекции COVID-ресурсами проекта «Открытая наука России» и ресурсами платформ eIpub.ru и preprints.ru: журнальными статьями и препринтами
- Масштабирование коллекции за счет использования международных наукометрических баз данных (МНБД)
- Продвижение проекта и обучение пользователей
- Интеграция российского проекта в мировое информационное пространство по коронавирусам с тегом #COVID-19
- Целевая аудитория: лица, участвующие в борьбе с пандемией COVID-19, и лица, пострадавшие от коронавирусной инфекции и испытывающие проблемы доступа к достоверной информации о COVID-19 в условиях «инфодемии» — распространения недостоверной информации

Приглашаем всех заинтересованных лиц подписать Декларацию об объединении усилий научного сообщества в борьбе с COVID-19 и присоединиться к проекту «COVID-19.рф: информация против пандемии» <https://covid19.neicon.ru/>



covid19.neicon.ru

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ OBSHCHAYA REANIMATOLOGIYA

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), РИНЦ, RSCI на платформе WoS CA, DOAJ и др. базы данных; Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Периодичность: 6 раз в год

Учредитель: © Фонд «Медицина критических состояний», Москва, Россия



Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists

РЕДАКТОРЫ

В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. Н. КУЗОВЛЕВ, зам. гл. ред., д. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

В. Т. ДОЛГИХ, зам. гл. ред., д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Д. А. ОСТАПЧЕНКО, научный редактор, д. м. н., Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

В. М. ПИСАРЕВ, научный редактор, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С. БАРАМИ, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)

А. Е. БАУТИН, д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Россия)

Л. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)

Г. А. БОЯРИНОВ, д. м. н., профессор, Нижегородская государственная медицинская академия (Россия)

Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университет Либре (г. Брюссель, Бельгия)

А. М. ГОЛУБЕВ, д. м. н., профессор, ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. В. ГРЕЧКО, член-корр. РАН, профессор, ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Е. В. ГРИГОРЬЕВ, д. м. н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ, д. м. н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия)

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

- It is covering questions of medicine of critical states
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- It is indexed in SCOPUS (Since 2015), РИНЦ, RSCI (WoS CA), DOAJ, it is included in the Supreme Certifying Commission List of Russian periodical and research issues in which the publication of Postgraduate education works (PhD, DSc) are recommended

Registration certificate of the Journal «Obshchaya reanimatologiya» (General Reanimatology): ПИ № ФС77-18690, November 2, 2004, Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Publisher:

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

EDITORS

Viktor V. MOROZ, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSc, V. A. Negovsky Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Vladimir T. DOLGIH, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Soheyl BAHRAMI, Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS), Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)

Andrey E. BAUTIN, MD, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

Leo L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSc, Professor, Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia)

Jean-Louis VINCENT, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)

Arkady M. GOLUBEV, MD, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSc, Professor, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)

Igor B. ZABOLOTSKIY, MD, PhD, DSc, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

М. Н. ЗАМЯТИН, д. м. н., профессор, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
Б. ЗАУГЕЛЬ, д. м. н., профессор, клиника анестезиологии-реаниматологии Гамбургского Университета (г. Гамбург, Германия)
Ж.-М. КАВАЙОН, Европейское общество по изучению шока, Институт Пастера (г. Париж, Франция)
Н. А. КАРПУН, д. м. н., Городская клиническая больница № 68 (г. Москва, Россия)
М. Ю. КИРОВ, д. м. н., профессор, Северный Государственный медицинский Университет (г. Архангельск, Россия)
И. А. КОЗЛОВ, д. м. н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)
П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга (США)
Дж. ЛАНДОНИ, профессор, Университет Вита-Салуте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)
К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ, д. м. н., профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия)
Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)
С. А. ПЕРЕПЕЛИЦА, д. м. н., Балтийский Федеральный университет им. И. Канта (г. Калининград, Россия)
В. И. РЕШЕТНЯК, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)
Д. М. САБИРОВ, д. м. н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан)
Б. Д. САНИОВА, д. м. н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)
Н. Д. УШАКОВА, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)
А. М. ЧЕРНЫШ, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
И. В. ЯРЕМА, член-корр. РАН, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)

Технический секретарь Н. В. Голубева

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

Типография: «Advanced Solutions», 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. E-mail: om@aov.ru

Контакты с редакцией:

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
Тел.: +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: www.reanimatology.com

Подписка и распространение: индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338.

Цена свободная

Подписано в печать: 23.06.2021

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

Bernd SAUGEL, MD, Professor, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Jean-Marc CAVAILLON, DSc, European Shock Society (ESS), Institute Pasteur (Paris, France)

Nikolai A. KARPUN, MD, PhD, DSc, City Hospital № 68 (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. KIROV, MD, DSc, Professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Patrick M. KOCHANЕК, MD, FCCM, Professor, P. Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)

Giovanni LANDONI, MD, Associate Professor, Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

Konstantin M. LEBEDINSKY, MD, DSc, Professor, I. I. Mechnikov North-Western Medical University (St. Petersburg, Russia)

Jerry P. NOLAN, Professor, Royal United Hospital (Bath, UK)

Svetlana A. PEREPELTSIA, MD, DSc, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSc, Professor, Moscow Medical Dental University (Russia)

Djurabay M. SABIROV, DSc, Professor, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, Uzbekistan)

Beata D. SANIOVA, MD, PhD, DSc, Professor, University Hospital (Martin, Slovak Republic)

Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSc, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)

Alexander M. CHERNYSH, PhD, DS., Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Ivan V. YAREMA, MD, PhD, DSc., Professor, Corr. Member of RAS, Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)

Technical Secretary: Natalia V. Golubeva

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

«Advanced Solutions» 19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia, E-mail: om@aov.ru

Contacts:

25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia.

Tel. +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

Web: www.reanimatology.com

Subscription:

Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»

Signed for printing: 23.06.2021

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES
Морфологические изменения головного мозга при COVID-19 <i>А. С. Бабкина, А. М. Голубев, И. В. Острова, А. В. Волков, А. Н. Кузовлев</i>	4 Brain Morphological Changes in COVID-19 <i>Anastasia S. Babkina, Arkady M. Golubev, Irina V. Ostrova, Alexei V. Volkov, Artem N. Kuzovlev</i>
Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19 <i>М. Б. Хаджиева, А. С. Грачева, А. В. Еришов, Ю. В. Чурсинова, В. А. Степанов, Л. С. Авдейкина, О. А. Гребенчиков, А. С. Бабкина, А. К. Шабанов, А. В. Тутельян, С. С. Петриков, А. Н. Кузовлев</i>	16 Biomarkers of Air-Blood Barrier Damage in COVID-19 <i>Maryam B. Khadzhieva, Alesya S. Gracheva, Anton V. Ershov, Yulia V. Chursinova, Vadim A. Stepanov, Lyudmila S. Avdeikina, Oleg A. Grebenchikov, Anastasia S. Babkina, Aslan K. Shabanov, Alexey V. Tutelyan, Sergey S. Petrikov, Artem N. Kuzovlev</i>
Гемодинамика при переводе в prone-позицию пациентов с COVID-19 <i>Д. С. Шилин, К. Г. Шаповалов</i>	32 Hemodynamic Parameters After Prone Positioning of COVID-19 Patients <i>Dmitry S. Shilin, Konstantin G. Shapovalov</i>
Эффективность и безопасность применения оральных антикоагулянтов при лечении COVID-19 <i>О. Г. Ни, Д. В. Трошчанский, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, Э. А. Баланыук</i>	42 Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in the Treatment of COVID-19 <i>Oksana G. Ni, Dmitry V. Troshchansky, Denis N. Protsenko, Igor N. Tyurin, Eleanor A. Balanyuk</i>
Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии <i>И. С. Симутис, Г. А. Бояринов, М. Ю. Юрьев, Д. С. Петровский, А. Л. Коваленко, К. В. Сапожников</i>	50 Meglumine Sodium Succinate to Correct COVID-19-Associated Coagulopathy: the Feasibility Study <i>Jonas S. Simutis, Gennady A. Boyarinov, Mikhail Yu. Yuriev, Dmitry S. Petrovsky, Alexey L. Kovalenko, Kirill V. Sapozhnikov</i>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор) <i>Н. В. Цыган, А. П. Трашков, А. В. Рябцев, В. А. Яковлева, А. Л. Коневега, А. Г. Васильев, В. Н. Цыган, М. М. Одинак, И. В. Литвиненко</i>	65 Signs and Symptoms of Central Nervous System Involvement and Their Pathogenesis in COVID-19 According to the Clinical Data (Review) <i>Nikolay V. Tsygan, Alexandr P. Trashkov, Alexandr V. Ryabtsev, Victoria A. Yakovleva, Andrey L. Konevega, Andrey G. Vasiliev, Vasily N. Tsygan, Miroslav M. Odinak, Igor V. Litvinenko</i>
О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19 <i>Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова, О. В. Корпачева, В. В. Афанасьев, И. А. Хиленко</i>	78 On the Possibility of Using Succinate in Hypoxia Developing in COVID-19 <i>Yuri P. Orlov, Natalia V. Govorova, Olga V. Korpacheva, Vasily V. Afanasyev, Irina A. Khilenko</i>
ERRATUM	ERRATUM

Морфологические изменения головного мозга при COVID-19

А. С. Бабкина^{1,2*}, А. М. Голубев^{1,2}, И. В. Острова¹, А. В. Волков^{1,2,3}, А. Н. Кузовлев¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Государственная клиническая больница им. Е. О. Мухина ДЗМ,
Россия, 111399, г. Москва, Федеративный проспект, д.17

Brain Morphological Changes in COVID-19

Anastasia S. Babkina^{1,2*}, Arkady M. Golubev^{1,2},
Irina V. Ostrova¹, Alexei V. Volkov^{1,2,3}, Artem N. Kuzovlev¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia
25 Petrovka Str., 2 bldg, 10703 Moscow, Russia

² Peoples Friendship University of Russia
6 Miklukho-Maklaya Str., 117198 Moscow, Russia

³ E. O. Mukhin State Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department
17 Federativny Prospekt, Moscow 111399, Russia

Для цитирования: А.С. Бабкина, А.М. Голубев, И.В. Острова, А.В. Волков, А.Н. Кузовлев. Морфологические изменения головного мозга при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-1-0> [На русск. и англ.]

For citation: Anastasia S. Babkina, Arkady M. Golubev, Irina V. Ostrova, Alexei V. Volkov, Artem N. Kuzovlev. Brain morphological changes in COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-1-0> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования — выявить морфологические признаки повреждения головного мозга умерших от COVID-19.

Материал и методы. Провели анализ протоколов вскрытий и аутопсийного материала головного мозга 17 умерших пациентов с прижизненно подтвержденной инфекцией COVID-19. В исследование включили случаи летального исхода, в которых COVID-19 явилась основной причиной смерти. У 5 человек диагностировали инфаркт головного мозга. Кусочки органов для гистологического исследования изымали в ходе патологоанатомического исследования. Для выявления морфологических изменений головного мозга срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ниссля. Для исследования состояния базальных мембран сосудов применяли ШИК-реакцию, для выявления фибрина в сосудах использовали окраску гематоксилином Р.Т.А.Н. фосфовольфрамовым кислотом, для выявления ДНК в ядрах срезы окрашивали по Фельгену, для выявления РНК в ядрах и цитоплазме нейронов срезы красили метиловым зеленым пиронином. Для оценки повреждения нейронов проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование нейронального маркера — ядерного белка NeuN.

Результаты. Выявили признаки повреждения нейронов у умерших от COVID-19, заключающиеся в неспецифических изменениях нервных клеток (острое набухание, первичное раздражение, кардиоцитоз, клетки-тени, нейронафагия и сателлитоз) и признаках нарушения кровообращения (периваскулярный и перичеселлярный отек, диапедезные кровоизлияния, стазы, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла).

Заключение. Морфологические изменения головного мозга свидетельствуют о повреждении центральной нервной системы у больных COVID-19. Ишемический инсульт у пациентов с COVID-19 во многом обусловлен сочетанием гипоксии, развивающейся вследствие дыхательной недостаточности, и существующих у больного факторов риска — атеросклероза артерий основания головного мозга и гипертонической болезни.

Ключевые слова: COVID-19; головной мозг; нейротропность вируса SARS-CoV-2; ишемический инсульт; морфология; NeuN

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

*Анастасия Сергеевна Бабкина
E-mail: asbabkina@gmail.com

Correspondence to:

*Anastasia S. Babkina
E-mail: asbabkina@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-04-60352.

Summary

The aim of the study was to identify the pathomorphology of brain damage in patients who died of COVID-19.

Material and methods. Autopsy reports and autopsy brain material of 17 deceased patients with pre-mortem confirmed COVID-19 infection were analyzed. Fatal cases in which COVID-19 was the major cause of death were included in the study. Five people were diagnosed with cerebral infarction. Organ samples were taken for histological examination during autopsy. Sections were stained with hematoxylin and eosin and by Nissl to assess brain histopathology. To study the vascular basal membranes the PAS reaction was used, to detect fibrin in vessels phosphotungstic acid-hematoxylin (PTAH) staining was used, to determine DNA in nuclei sections were stained according to Feulgen, to detect RNA in neuronal nuclei and cytoplasm sections were stained with methyl green-pyronin. Immunohistochemical study of a neuronal marker, nuclear protein NeuN, was performed to assess neuronal damage.

Results. The signs of neuronal damage found in patients who died of COVID-19 included nonspecific changes of nerve cells (acute swelling, retrograde degeneration, karyolysis and cytolysis, 'ghost' cells, neuronophagia and satellitosis) and signs of circulatory disorders (perivascular and pericellular edema, diapedesis, congested and engorged microvasculature).

Conclusion. Brain histopathological data indicate damage to the central nervous system in COVID-19 patients. Ischemic stroke in patients with COVID-19 is mostly caused by a combination of hypoxia resulting from respiratory failure and individual risk factors, including cerebrovascular atherosclerosis and hypertension.

Keywords: COVID-19; brain; neurotropic action of SARS-CoV-2 virus; ischemic stroke; morphology; NeuN

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

Acknowledgments. The reported study was funded by RFBR, project number 20-04-60352.

DOI:10/15360/1813-9779-2021-3-1-0

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой серьезную проблему для здравоохранения. По состоянию на апрель 2021 года с начала пандемии Всемирной организацией здравоохранения зарегистрировано около 3 млн смертей от новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [1].

Морфологические исследования внутренних органов пациентов, умерших от COVID-19, выявляют признаки нарушения кровообращения, повреждения легких, характерные для острого респираторного дистресс-синдрома, а также неспецифические повреждения внутренних органов [2, 3].

Несмотря на преобладание респираторных симптомов при COVID-19, согласно данным разных исследований, у 36–69% заболевших новой коронавирусной инфекцией отмечаются anosmia, головная боль, головокружение, судороги, острые нарушения мозгового кровообращения, что подразумевает вероятность вовлечения центральной нервной системы в патогенез новой коронавирусной инфекции [4].

Ретроспективное когортное исследование 952 случаев ишемического инсульта при COVID-19 и 952 случаев ишемического инсульта без COVID-19 (контрольная группа) показало более низкую выживаемость у пациентов с ишемическим инсультом и COVID-19 (78,3% против 91,0%, $p < 0,0001$). Вероятность 60-дневной смертности была значительно выше для

Introduction

The novel coronavirus infection (COVID-19) is a major public health challenge worldwide. As of April 2021, about 3 million deaths from a novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 have been reported by the World Health Organization since the beginning of the pandemic [1].

Morphological studies of internal organs of patients who died from COVID-19 reveal signs of circulatory disorders, lung damage typical for acute respiratory distress syndrome, as well as nonspecific internal organ damage [2,3].

Despite the predominance of respiratory symptoms in COVID-19, according to various studies, anosmia, headache, dizziness, seizures, and acute cerebrovascular accidents are observed in 36–69% of patients with the novel coronavirus infection, suggesting involvement of the central nervous system in the pathogenesis of COVID-19 [4].

A retrospective cohort study of 952 ischemic strokes in COVID-19 patients and 952 ischemic strokes in COVID-19 free patients (control group) showed low survivability in patients with ischemic stroke and COVID-19 (78.3% vs 91.0%, $P < 0.0001$). The odds of 60-day mortality was significantly higher for patients with ischemic stroke and COVID-19 compared with controls (odds ratio 2.51, 95% confidence interval 1.88–3.34) [5].

It is still unclear whether the brain injury is directly caused by cytopathic effect of virus or due to hypoxia resulting from respiratory failure and coagulopathy complicating the COVID-19.

пациентов с ишемическим инсультом и COVID-19 по сравнению с контролем [5].

Вопрос о том, является ли повреждение головного мозга прямым следствием цитопатических эффектов вируса или обусловлен гипоксией, возникающей вследствие дыхательной недостаточности, коагулопатией, осложняющими течение COVID-19, остается открытым.

Исходя из проведенных на сегодняшний день исследований, нельзя исключить возможность непосредственного повреждения головного мозга вследствие нейротропности вируса. Предполагают, что существует два пути проникновения вируса в центральную нервную систему (ЦНС):

1) ретроградный аксональный путь из инфицированных обонятельного или блуждающего нервов;

2) гематогенный путь, при котором вирус распространяется в ЦНС через поврежденные эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [6].

Известно, что ангиотензинпревращающий фермент II типа (АПФ2), который является основным рецептором для проникновения в клетку SARS-CoV-2 присутствует в эндотелиальных клетках сосудов мозга человека [7, 8]. Согласно исследованию Paniz-Mondolfi и соавт., в эндотелиальных клетках сосудов головного мозга пациента, умершего от COVID-19, были обнаружены вирусные частицы с помощью электронной микроскопии [9].

В исследовании Т. Р. Buzhdygan и соавт. на микрофлюидной 3D-модели ГЭБ продемонстрирована способность субъединицы S1 S-белка коронавируса SARS-CoV-2 нарушать целостность ГЭБ, а также индуцировать экспрессию генов провоспалительных цитокинов и матричных металлопротеиназ в эндотелиальных клетках мозга, что также может способствовать изменению состояния ГЭБ [8]. В экспериментальном исследовании на мышах также была показана возможность проникновения коронавируса через ГЭБ. [10]

Механизмы повреждения ЦНС при COVID-19 могут быть уточнены в результате тщательных морфологических исследований, так как патологоанатомический анализ является необходимым условием для наиболее полного представления о закономерностях патологических процессов. В настоящее время данные о патоморфологических изменениях в головном мозге при COVID-19 малочисленны и не систематизированы.

Цель исследования — выявить морфологические признаки повреждения головного мозга умерших от COVID-19.

Based on currently available data, the possibility of direct brain damage due to the neurotropic nature of the virus cannot be ruled out. There are two possible ways for the virus to enter the central nervous system (CNS):

1) the retrograde axonal route from infected olfactory or vagal nerves;

2) the hematogenous route with the virus invading the CNS through damaged endothelial cells of the blood-brain barrier (BBB) [6].

Angiotensin-converting enzyme type II (ACE2), which is the main receptor for SARS-CoV-2 cell entry, is known to be present in vascular endothelial cells of human brain [7, 8]. According to a study by Paniz-Mondolfi et al., the viral particles were detected in the endothelial cells of brain arteries of a patient who died of COVID-19 using electron microscopy [9].

A study by T. P. Buzhdygan et al. using a 3D microfluidic model of the BBB demonstrated the ability of the S1 subunit of the Sars-CoV-2 coronavirus protein to disrupt the BBB integrity and induce the expression of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase genes in brain endothelial cells, which can also promote BBB alterations [8]. An experimental murine study also showed the possibility of coronavirus crossing the BBB. [10]

The mechanisms of brain damage in COVID-19 can be clarified by meticulous morphological studies, since pathological analysis is a prerequisite for a comprehensive understanding of disease patterns. Currently, data on pathomorphological changes in the brain in COVID-19 are scarce and not systematized.

The aim of the study was to reveal morphological evidence of brain damage in patients who died from COVID-19.

Materials and Methods

We analyzed autopsy reports and autopsy brain material of 17 patients (12 men and 5 women) who died between October 20 and November 10, 2021, with the coronavirus infection confirmed while alive. The study included fatal cases in which novel coronavirus infection (COVID-19) was the primary cause of death. In all cases, the infection was complicated by multisegmental pneumonia with total/subtotal involvement of both lungs. Five patients were diagnosed with brain infarction. Autopsy protocols revealed evidence of chronic hypertension in 15 patients (88%), whereas cerebrovascular atherosclerosis in combination with hypertension was detected in 11 persons (64%). The average age of victims was 63 years (ranging from 45 to 79 years). The hospital stay averaged 11 days (ranging from a few hours to 19 days).

Organ specimens for histological examination were taken during autopsy in accordance with the current legislation to verify the pathological diagnosis and to clarify the cause of death. In accordance with the current guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, the organ specimens were fixed for 72 hours in the neutral 10% formalin solution [11]. After that, the material

Материал и методы

Провели анализ протоколов вскрытий и аутопсийного материала головного мозга 17 пациентов (12 мужчин и 5 женщин), умерших за период с 20 октября по 10 ноября 2020 года, с прижизненно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией. В исследование включили случаи летального исхода, в которых новая коронавирусная инфекция (COVID-19) явилась основной причиной смерти. Во всех случаях осложнением основного заболевания была полисегментарная пневмония с тотальным/субтотальным поражением обоих легких. У 5 человек был диагностирован инфаркт головного мозга. Гипертонической болезнью, согласно протоколам патологоанатомических исследований, страдали 15 человек (88% умерших), атеросклероз сосудов основания головного мозга в сочетании с гипертонической болезнью выявили у 11 человек (64%). Средний возраст умерших составил 63 года (диапазон от 45 до 79 лет). Длительность пребывания в стационаре составляла в среднем 11 койко-дней (диапазон от нескольких часов до 19 койко-дней).

Кусочки органов для гистологического исследования изымали в ходе патологоанатомического исследования в соответствии с действующим законодательством для верификации патологоанатомического диагноза и уточнения причины смерти. В соответствии с действующими Методическими рекомендациями Минздрава Российской Федерации кусочки органов в обязательном порядке фиксировали в течение 72 часов в нейтральном 10% растворе формалина [11]. После чего материал заливали в парафин. Для выявления морфологических изменений головного мозга срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ниссля. Для исследования состояния базальных мембран сосудов применяли ШИК-реакцию, для выявления фибрина в сосудах использовали окраску гематоксилином Р.Т.А.Н. фосфовольфрамовым кислым, для выявления ДНК в ядрах срезы окрашивали по Фельгену, для выявления РНК в ядрах и цитоплазме нейронов срезы красили метиловым зеленым-пионином (БиоВитрум, Россия).

Для оценки повреждения нейронов проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование нейронального маркера — ядерного белка NeuN. Для этого депарафинизированные срезы мозга обрабатывали 3% перекисью водорода в течение 10 минут при комнатной температуре для блокирования эндогенной пероксидазной активности. Затем срезы промывали в 3-х сменах дистиллированной воды, заключали в кассеты для ИГХ окрашивания, промывали в фосфатном буфере (PBS IHC Wash Buffer + Tween, Cell Marque, США). Для предотвращения неспецифического связывания первичных или вторичных антител с белками ткани использовали Protein Block Serum-free (DAKO, Дания) в течение 15 минут. Затем срезы инкубировали 1 ч при температуре 37°C с первичными поликлональными антителами против NeuN (Invitrogen, США) (разведение 1:200 в Antibody Diluent, Abcam, Великобритания). Срезы промывали 2 раза в фосфатном буфере. Иммунохимическую реакцию выявляли с помощью визуализирующей системы Dako REAL TM EnVision TM Detection Systems, Peroxidase/DAB+ (DAKO, Дания). После

was embedded in paraffin. To detect morphological changes in the brain, the sections were stained with hematoxylin and eosin and according to Nissl. To examine the vascular basal membranes, PAS staining was used, to detect fibrin in vessels, the PTAH staining was employed, to find nuclear DNA the sections were stained according to Feulgen method, while for detection of RNA in neuronal nuclei and cytoplasm the methyl green-pyronin staining was used (BioVitrum, Russia).

To assess neuronal damage, immunohistochemical (IHC) study of a neuronal marker, the nuclear protein NeuN, was performed. For this purpose, deparaffinized brain sections were treated with 3% hydrogen peroxide for 10 minutes at room temperature to block endogenous peroxidase activity. The sections were then washed 3 times with distilled water, placed in IHC staining cassettes, and washed in phosphate buffer (PBS IHC Wash Buffer + Tween, Cell Marque, USA). Protein Block Serum-free (DAKO, Denmark) was used for 15 min to prevent nonspecific binding of primary or secondary antibodies to tissue proteins. Then the sections were incubated for 1 h at 37°C with primary polyclonal antibodies against NeuN (1:200 dilution in Antibody Diluent, Abcam, UK) (Invitrogen, USA). Sections were washed 2 times in phosphate buffer. Immune response was detected using Dako REAL TM EnVision TM Detection Systems, Peroxidase/DAB+ (DAKO, Denmark). After washing the sections in phosphate buffer, they were additionally stained with hematoxylin (BioVitrum, Russia) and embedded in ImmuMount water-soluble medium (Shandon, USA).

Histological preparations were examined using a Nikon Eclipse Ni-U microscope, a digital camera, and the Nis-Elements BR software (Nikon, Japan).

Results and Discussion

The brain morphological study in patients who died from COVID-19.

The molecular layer of the large hemisphere cortex. In the molecular layer of the large hemisphere cortex, few small rounded neurons with normochromatic nuclei were revealed. The nuclei demonstrated heterochromatin and decentralized nucleoli predominantly. Pericellular and pericapillary edema was noted. In some cases, single hemorrhages per diapedesis were found (fig. 1, a).

The external granular layer contained small neurons with rounded normochromatic nuclei. The preparations stained with hematoxylin and eosin, according to the Feulgen method, demonstrated mainly the peripheral location of chromatin in the nuclei forming small clumps (heterochromatin). Nucleoli were revealed not in all the neurons using the hematoxylin and eosin and methyl green-pyronin staining. Satellitosis of some neurons was noted. Pericellular edema was detected around the majority of neurons.

The pyramidal cell layer showed pyramidal and rounded neurons. Hyperchromic, deformed neurons, and pericellular edema were detected (fig. 1, b). Swelling of some neurons, as well as neuronophagia and satellitosis, were noted (fig. 1, c). In some neurons, the nuclei were not stained (karyolysis). Gran-

промывки срезов в фосфатном буфере их докрашивали гематоксилином (БиоВитрум, Россия) и заключали в водорастворимую среду ImmuMount (Shandon, США).

Исследование гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U, цифровой камеры и программы Nis-Elements BR (Nikon, Япония).

Результаты и обсуждение

Морфологическое исследование головного мозга умерших от COVID-19.

Кора больших полушарий головного мозга. В молекулярном слое коры больших полушарий немногочисленные мелкие округлые нейроны с нормохромными ядрами. Выявили в ядрах преимущественно гетерохроматин и децентрализацию ядрышек. Отметили перичеселлюлярный и перикапиллярный отек. В отдельных случаях обнаружили единичные диапедезные кровоизлияния (рис. 1, а).

В наружном зернистом слое небольшие нейроны с округлыми нормохромными ядрами. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином и методом Фельгена, выявили, что хроматин в ядрах в виде мелких глыбок (гетерохроматин) расположен преимущественно по периферии ядра. При окраске гематоксилином и эозином и метиловым зеленым пиронином ядрышки обнаружили не во всех нейронах. Отметили сателлитоз части нейронов. Вокруг большинства нейронов выявили перичеселлюлярный отек.

В слое пирамидных клеток нейроны пирамидной и округлой формы. Выявили гиперхромные, деформированные нейроны, перичеселлюлярный отек (рис. 1, б). Отметили набухание некоторых нейронов, а также нейронофагию, сателлитоз (рис. 1, в). В части нейронов ядра не окрашены (кариолизис). Хроматин в ядрах расположен в виде гранул. В ядрах нейронов отметили децентрализацию ядрышек (рис. 1, д). Вокруг некоторых капилляров обнаружили небольшие скопления глии, единичные диапедезные кровоизлияния, умеренный перичеселлюлярный и перикапиллярный отек. В области периваскулярного отека отметили разрыхление и разволокнение базальной мембраны стенок сосудов микроциркулярного русла (рис. 1, е).

Во внутреннем зернистом слое нейроны округлые небольших размеров. Ядра содержат гранулярный хроматин (гетерохроматин). Выявили сателлитоз, перичеселлюлярный и перикапиллярный отек, полнокровие капилляров, стазы.

Во внутреннем пирамидном слое многие нейроны округлой формы, деформированы. Выявили гиперхромные нейроны с гомогенной цитоплазмой (при окраске гематоксили-

ular-shaped arrangement of chromatin was seen in nuclei. Decentralized nucleoli were found in the neuronal nuclei (fig. 1, d). Small clusters of glia, single diapedetic hemorrhages, moderate pericellular and pericapillary edema were found around some capillaries. In the area of perivascular edema, the basal membrane of microcirculatory vessels was loose and dissociated (fig. 1, e).

In the internal granular layer, neurons were rounded and small. The nuclei contained granular chromatin (heterochromatin). Satellitosis, pericellular and pericapillary edema, capillary congestion and stasis were revealed.

In the inner pyramidal layer, many neurons were rounded and deformed. Hyperchromic neurons with homogeneous cytoplasm (hematoxylin and eosin and Nissl staining), neuronal swelling, satellitosis were detected. Lipofuscin granules in the cytoplasm of some neurons were found. Neuronal swelling (fig. 1, f), decentralized nucleoli in the neuronal nuclei, pericellular edema were seen. Venules were dilated, engorged and deformed. Stasis, perivascular edema, capillary deformation, small clusters of glia near capillaries were detected.

The polymorphic cell layer revealed dark deformed neurons, satellitosis, neuronophagia, and decentralized nucleoli in the neuronal nuclei. Pericellular edema, venular engorgement, perivascular edema, stasis, and clusters of glia near capillaries were documented.

Subcortical zone. The subcortical neurons were predominantly rounded and light. Nuclei and nucleoli in neurons were displaced. No nucleoli were detected in some neurons. Some neurons had vacuoles and lipofuscin granules in their cytoplasm. Karyolysis, satellitosis, and neuronophagia were detected. Oligodendrocytes in the white matter were arranged in small clusters. Pericellular and pericapillary edema, congested and engorged venules were noted.

Morphological examination of the brains of patients with cerebrovascular accidents who died from COVID-19 revealed areas of necrosis. Microglia cells were found in the necrosis areas. In some preparations granular globules were detected in the areas of necrosis. In several preparations granular globules were absent in the necrosis zone but were found in angiogenesis areas along the infarct periphery. Outside the necrotic zones, the morphological abnormalities observed in the large hemisphere cortex were similar to those seen in patients without stroke. They included pericellular edema, displaced nuclei and nucleoli, satellitosis, neuronophagia, dark deformed neurons, swelling of neuronal bodies and processes, karyolysis. Lipofuscin was detected in the cytoplasm of some neurons. We noted engorged venules and capillaries, small single hemorrhages, perivascular edema. Fibrin was detected in some microcirculatory vessels (fig. 2).

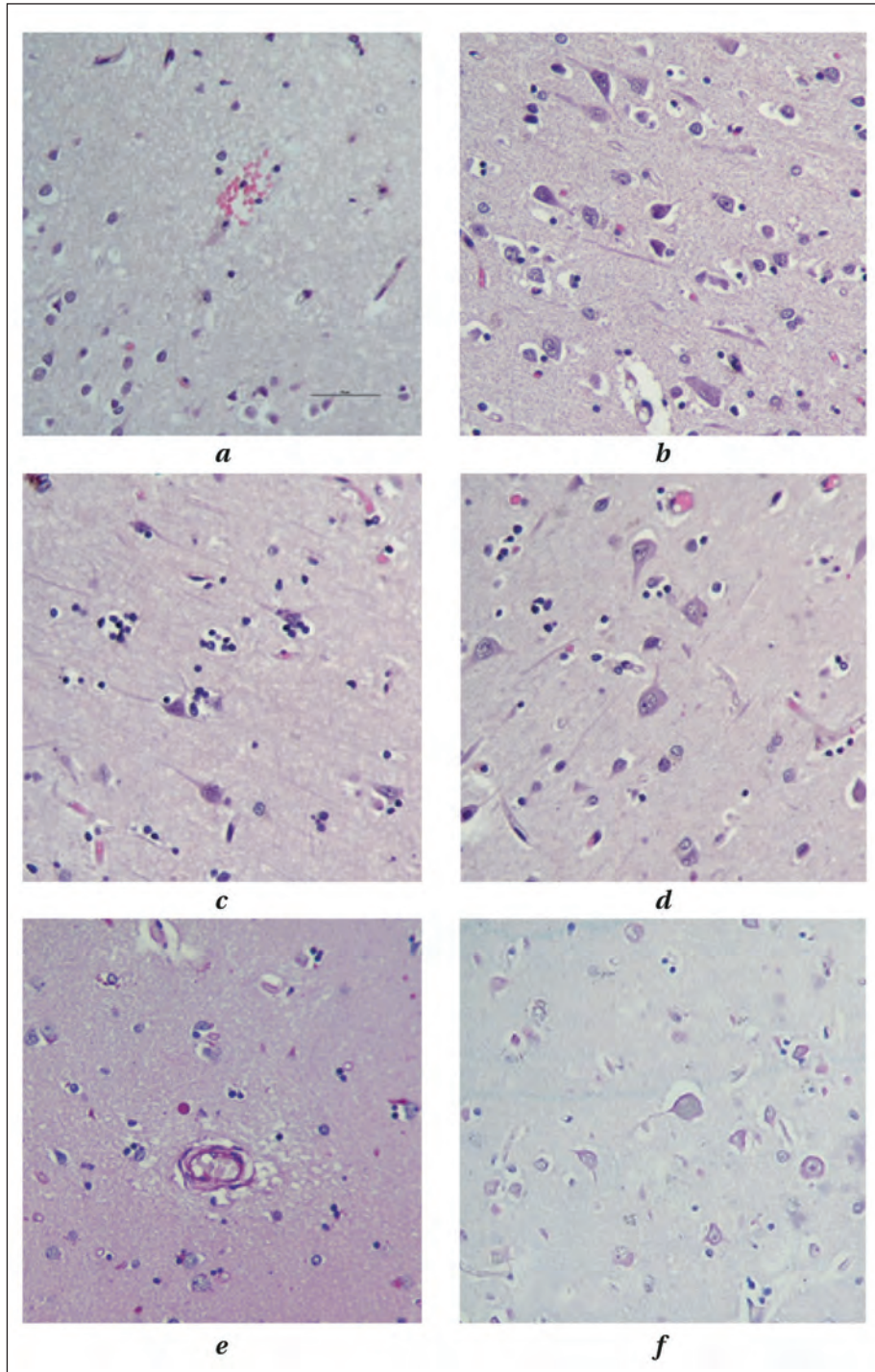


Рис. 1. Кора головного мозга.

Fig. 1. Microscopy of brain cortex sections.

Note. *a* — layer 1: pericellular and pericapillary edema and hemorrhage are seen; *b* — layer 3: hyperchromic neurons, pericellular edema, satellitosis; *c* — layer 3: neuronophagia; *d* — layer 3: decentralized nuclei and nucleoli; *e* — loosening and dissociation of basal membrane of the vascular wall; *f* — neuronal swelling. Nucleoli were not stained. Hematoxylin and eosin staining (*a-d*). PAS staining (*e*). Methyl green-pyronin staining (*f*), $\times 400$.

Примечание. *a* — 1-й слой: перичеселлюлярный и перикапиллярный отек, кровоизлияние; *b* — 3-й слой: гиперхромные нейроны, перичеселлюлярный отек, сателлитоз; *c* — 3-й слой: нейронафагия; *d* — 3-й слой: децентрализация ядер и ядрышек; *e* — разрыхление и разволокнение базальной мембраны стенки сосуда; *f* — набухание нейрона. Отсутствие окрашивания ядрышка. Окраска гематоксилин-эозином (*a-d*). ШИК-реакция (*e*). Окраска метиловым зеленым пиронином (*f*), $\times 400$.

The IHC study revealed a positive reaction to NeuN protein in all brain tissue samples. At the same time, areas with a complete absence of staining for NeuN protein were detected. These areas corresponded to the areas of necrotic tissue in the preparations stained with hematoxylin and eosin (fig. 3).

The immunohistochemical staining for NeuN protein allowed in most cases to clearly visualize the interface between the necrotic and ischemic penumbra zone (fig. 3). Interestingly, the neurons and even areas with variable IHC staining patterns for NeuN were observed when examining the brain tissue of the patients (fig. 4). Areas with reduced IHC staining for NeuN were detected in the patients both with and without ischemic stroke.

To date, despite numerous studies on the pathogenesis of neurological complications in COVID-19, there is no evidence of a direct neuropathic effect of the Sars-CoV-2 virus [12]. The few studies that have detected viral RNA or particles in the brains of patients who died from COVID-19 cannot be considered as proof of the role of Sars-CoV-2 in the pathogenesis of neurological complications [13].

The present study found nonspecific changes in nerve cells and signs of circulatory disorders in patients who died from COVID-19. Neuronal changes included evidence of severe damage such as gross disruption of cytoplasmic, nuclear, and

ном и эозином и по методу Ниссля), набухание нейронов, сателлитоз. В цитоплазме части нейронов гранулы липофусцина. Отметим набухание нейронов (рис. 1, *ж*), децентрализацию ядрышек в ядрах нейронов, перичеселлюлярный отек. Венулы расширены, полнокровны, деформированы. Выявили стазы, периваскулярный отек, деформацию капилляров, небольшие скопления глии около капилляров.

В слое полиморфных клеток выявили темные деформированные нейроны, сателлитоз, нейронафагию, в ядрах нейронов — децентрализацию ядрышек. Зарегистрировали перичеселлюлярный отек, полнокровие венул, периваскулярный отек, стазы, скопления глии около капилляров.

Подкорковая зона. В подкорковой зоне нейроны преимущественно округлой формы, светлые. Отметим смещение в нейронах ядер и ядрышек. В части нейронов ядрышки не выявили. В цитоплазме некоторых нейронов вакуоли, гранулы липофусцина. Выявили кариолизис, сателлитоз, нейронафагию. В белом веществе олигодендроциты расположены небольшими группами клеток. Отметим перичеселлюлярный и перикапиллярный отек, полнокровие и расширение венул.

При морфологическом исследовании головного мозга умерших от COVID-19 с диагностированными острыми нарушениями мозгового кровообращения зарегистрировали участки некроза. В зоне некроза обнаружили клетки микроглии. В части препаратов в зоне некроза выявили зернистые шары. В некоторых препаратах зернистые шары отсутствовали в зоне некроза, но были обнаружены в участках ангиогенеза по периферии инфаркта. Вне зон некроза в коре больших полушарий отметили такие же морфологические изменения, как и в случаях без острых нарушений мозгового кровообращения: перичеселлюлярный отек, смещение ядер и ядрышек, сателлитоз, нейронафагия, темные деформированные нейроны, набухание тел и отростков нейронов, кариолизис. В цитоплазме части нейронов обнаружили липофусцин. Отметим полнокровие венул и капилляров, небольшие одиночные кровоизлияния, периваскулярный отек. В некоторых сосудах мик-

nucleolar structure, along with karyolysis (pallor of cytoplasm and nucleus, diffuse total lysis of Nissl substance, 'ghost' cells). As a rule, karyolysis was accompanied by neuronophagia. The study also revealed reversible changes consisting in acute neuronal swelling and retrograde degeneration. A large number of neurons with eccentric nuclei and nucleoli is also noteworthy. This feature was most often associated with acute neuronal swelling. According to a study by D. L. McIlwain et al., decentralized nuclei are related to structural changes in the cytoskeleton caused by axonal damage [14]. Damage to axons can be both due to edema-related compression (pericellular edema was found in all the cases studied) and a manifestation of the damaging effect of the virus on the nervous tissue.

The detected karyolysis and cytolysis may be due to hypoxic brain damage, possible neurotropic effects of the Sars-CoV-2 virus, toxic action of drugs used during the hospital treatment of the novel coronavirus infection.

Hypoxia is the most likely cause of neuronophagia detected in all cases. One of the mechanisms of microglia activation under hypoxia is known to be mediated by cytokines [15]. Interleukin-6 and interferon-gamma have a particularly important role in microglial activation and regulation of microglial receptor expression involved in phagocytosis [16]. Increased levels of cytokines, including interleukin-6, have been demonstrated in COVID-19 [17, 18]. An alternative hypothesis is the direct effect of the virus leading to neuronal damage and neuronophagia. Based on the results of our study, we cannot confirm or refuse this hypothesis. However, considering the literature data indicating that the viral invasion into neurons has never been proved, this hypothesis is improbable [19].

The IHC staining for NeuN protein allowed in most cases to clearly visualize the boundary between

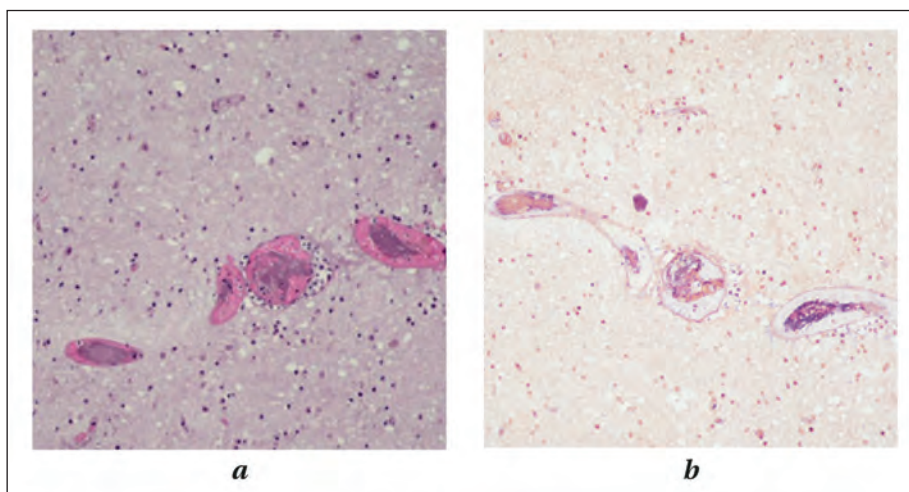


Рис. 2. Подкорковая область головного мозга. Фибрин в сосудах.

Fig. 2. Subcortical brain area. Vascular fibrin visualized.

Note. *a* — hematoxylin and eosin staining; *b* — PTAH staining. $\times 200$.

Примечание. *a* — окраска гематоксилин-эозином; *b* — окраска гематоксилином Р.Т.А.Н. фосфовольфрамовым кислотом. $\times 200$.

роциркуляторного русла выявили фибрин в сосудах (рис. 2).

При ИГХ-исследовании во всех образцах ткани мозга выявили положительную реакцию на белок NeuN. При этом выявили зоны с полным отсутствием окрашивания на белок NeuN. Данные области соответствовали участкам некротизированной ткани на препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином (рис. 3).

ИГХ-окрашивание на белок NeuN позволило в большинстве случаев четко визуализировать границу между зоной некроза и зоной так называемой ишемической полутени или пенумбры (рис. 3). Следует отметить, что при исследовании мозговой ткани умерших наблюдали нейроны и даже области с разной ИГХ-реакцией на NeuN (рис. 4). Области с пониженной ИГХ-реакцией на NeuN выявляли как у умерших с диагностированным ишемическим инсультом, так и без него.

На сегодняшний день, несмотря на множество исследований патогенеза неврологических осложнений при COVID-19, не существует доказательств нейрорепаративности вируса SARS-CoV-2 [12]. Немногочисленные исследования, выявившие в отдельных случаях в головном мозге умерших от COVID-19 вирусную РНК или вирусные частицы, не доказывают роль SARS-CoV-2 в патогенезе неврологических осложнений [13].

В настоящем исследовании у пациентов умерших при COVID-19 мы выявили неспецифические изменения нервных клеток и признаки нарушения кровообращения. Изменения нейронов включали в себя признаки тяжелых повреждений (грубое нарушение структуры цитоплазмы, ядра, ядрышек), в том числе — кариолизис (побледнение цитоплазмы и ядра,

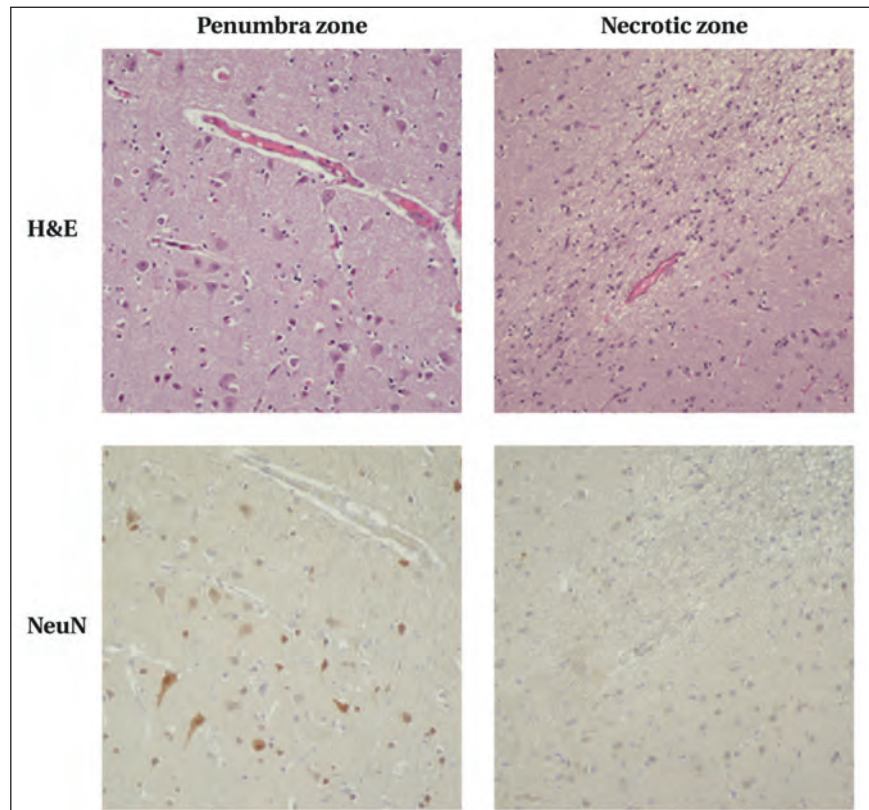


Рис. 3. Экспрессия белка NeuN в разных областях головного мозга.

Fig. 3. The NeuN protein expression in various brain areas.

Note. H&E — hematoxylin and eosin staining; NeuN — immunohistochemical staining for the NeuN protein. $\times 200$.

Примечание. Penumbra/Necrotic zone — зона пенумбры/некроза; H&E — окраска гематоксилин-эозином; NeuN — иммуногистохимическая реакция на белок NeuN. $\times 200$.

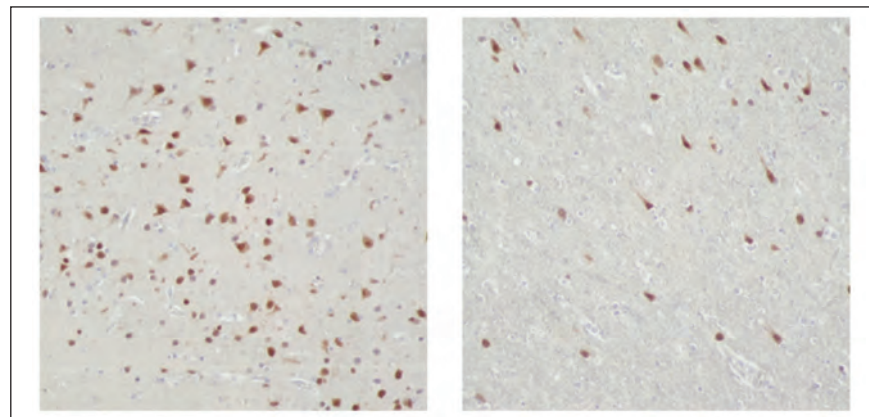


Рис. 4. Участки среза с разной ИГХ-реакцией на NeuN ($\times 200$).

Fig. 4. Sections with different IHC staining for NeuN ($\times 200$).

the necrotic and penumbra zones in the brain of patients with ischemic stroke. The pathophysiological studies have shown that reduced staining for NeuN helps distinguishing the ischemic focus [20, 21]. This method may be used in pathologic histology as well. The NeuN nuclear protein of nerve cells was discovered in 1992. It is present in most mature neurons with rare exceptions but has never been detected in

диффузный тотальный лизис субстанции Ниссля, клетки-тени). Как правило, кариолизис сопровождался нейронофагией. Также выявили обратимые изменения, заключающиеся в остром набухании нейронов и первичном раздражении. Обращает на себя внимание большое количество нейронов с эксцентричным расположением ядер и ядрышек. Этот признак наиболее часто сочетался с острым набуханием нейронов. Согласно исследованию D. L. McIlwain и соавт., децентрализация ядер связана со структурными изменениями цитоскелета, обусловленными повреждением аксонов [14]. Повреждение аксонов может быть как следствием сдавливания их отеком (перичеселлюлярный отек выявили во всех исследуемых случаях), так и проявлением повреждающего действия вируса на нервную ткань.

Выявленные признаки кариоцитолита могут быть обусловлены гипоксическим повреждением головного мозга, возможными нейрпатогенными свойствами вируса SARS-CoV-2, токсическим действием лекарственных препаратов, использовавшихся в стационаре при лечении новой коронавирусной инфекции.

Наиболее вероятной причиной нейронофагии, выявленной во всех исследованных случаях, является гипоксия. Известно, что один из механизмов активации микроглии в условиях гипоксии опосредован цитокинами [15]. Особенно важная роль в активации микроглии и регулировании экспрессии микроглиальных рецепторов, участвующих в фагоцитозе, отводится интерлейкину-6 и интерферону-гамма [16]. Показано, что при COVID-19 отмечается повышенные уровни цитокинов, включая интерлейкин-6 [17, 18]. Альтернативной гипотезой является прямое действие вируса, ведущее к повреждениям нейронов и нейронофагии. Исходя из результатов нашего исследования, подтвердить или опровергнуть данную гипотезу не представляется возможным. Однако, учитывая данные литературы, согласно которым инвазия вируса в нейроны так и не была доказана, данная гипотеза является маловероятной [19].

ИГХ-окрашивание на белок NeuN позволило в большинстве случаев четко визуализировать границу между зоной некроза и зоной пенумбры в головном мозге умерших с диагностированным ишемическим инсультом. Следует отметить, что в патофизиологических исследованиях снижение реакции на NeuN позволяет выделить очаг ишемии [20, 21]. Не исключено, что данный метод может быть применен и в патогистологической практике. Ядерный белок нервных клеток NeuN был открыт в 1992 году. Он присутствует в большинстве зрелых нейронов за редким исключением, но

glial cells. Due to this fact, antibodies to NeuN protein have been actively used for more than 20 years in immunohistochemical studies of neuronal differentiation for assessing the neuronal state and, in the last decade, for the differential diagnosis in neuro-oncological pathology [21–26].

Experimental data indicate that the intensity of the immunocytochemical staining for NeuN in the nucleus and cytoplasm may differ both among nerve cells of the same type and between neurons of different types. Obviously, the differences in the intensity of staining for NeuN represent the differences in cellular expression of this protein related to both the constitutive features of the neuron and its functional state [20].

In general, the loss of NeuN staining properties indicates neuronal damage, but cannot be considered absolute evidence of neuronal death (expected or occurred), which should be remembered when interpreting data from quantitative immunohistochemical studies [20]. In our study, areas with decreased NeuN protein expression were detected in patients both with and without ischemic stroke.

One should note that during autopsy cerebrovascular atherosclerosis as well as evidence of chronic hypertension with predominant heart and kidney damage were detected in 100% (5 cases) of patients diagnosed with ischemic stroke. Importantly, those who had both COVID-19 and cerebral infarction demonstrated 50% and greater stenosis of basilar cerebral arteries, whereas in patients without cerebrovascular accidents, basilar artery atherosclerosis was noted in 42% of cases (5 of 12) and was less than 30%. The above-mentioned conditions are major risk factors for ischemic stroke. Ischemic stroke occurring in COVID-19 is likely to result from a combination of hypoxia, underlying disease, and risk factors. The neurotropic effect of the virus also cannot be excluded since neuronal changes detected in patients with ischemic stroke outside the necrotic zone and in the ones without cerebrovascular accidents are similar.

Conclusion

The present study provides evidence of brain damage in patients who died from COVID-19 manifested as nonspecific neuronal changes (acute swelling of neurons, retrograde degeneration, karyolysis and cytolysis, 'ghost' cells, neuronophagia and satellitosis) along with the signs of circulatory disorders (perivascular and pericellular edema, hemorrhage per diapedesis, stasis, microcirculatory engorgement), which can be due to hypoxia, but also might associate with a direct neurotropic effect of the virus. Ischemic stroke in COVID-19 could be largely due to hypoxia resulting from respiratory failure and coexisting risk factors such as atherosclerosis of basilar cerebral arteries and hypertension.

никогда не обнаруживался в клетках глии. Благодаря этому антитела к белку NeuN уже более 20 лет активно используются в иммуногистохимических исследованиях нейрональной дифференцировки, для оценки состояния нервных клеток в норме и при различных патологических воздействиях, а в последнее десятилетие и в дифференциальной патогистологической диагностике в нейроонкологии [21–26].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что интенсивность иммуногистохимической реакции на NeuN в ядре и цитоплазме может различаться как в пределах нервных клеток одного типа, так и между нейронами разного типа. Очевидно, что различия в интенсивности реакции на NeuN отражают различия в экспрессии данного белка в клетке, связанные как с конститутивными особенностями нейрона, так и с его функциональным состоянием [20].

В целом, считается, что потеря нервными клетками свойства окрашиваться на белок NeuN указывает на их повреждение, но не может быть безусловным свидетельством гибели нейронов (ожидаемой или произошедшей), что следует учитывать при интерпретации данных количественного иммуногистохимического исследования [20]. В нашем исследовании области с пониженной экспрессией белка NeuN выявлялись как у умерших с диагностированным ишемическим инсультом, так и без него.

Следует отметить, что у 100% (5 человек) умерших с ишемическим инсультом при проведении патологоанатомического исследования был выявлен атеросклероз артерий основания головного мозга, а также гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек. Обращает на себя внимание тот факт, что у умерших с COVID-19 и инфарктом

головного мозга стеноз артерий основания головного мозга был больше 50%, в то время как у пациентов, у которых не были отмечены острые нарушения мозгового кровообращения, атеросклероз артерий основания головного мозга был отмечен в 42% случаев (5 человек из 12) и был менее 30%. Эти заболевания являются основными фактором риска ишемического инсульта. Вероятно, ишемический инсульт, возникающий при COVID-19, является следствием сочетания гипоксии, имеющихся заболеваний и факторов риска ишемического инсульта у больного. Также нельзя исключить нейтропатогенность вируса, так как выявленные изменения нервных клеток у пациентов с ишемическими инсультами вне зоны некроза и у пациентов без нарушения мозгового кровообращения аналогичны.

Заключение

Настоящее исследование доказывает наличие повреждения ЦНС у умерших от COVID-19, заключающееся в неспецифических изменениях нервных клеток (острое набухание, первичное раздражение, кариоцитоллиз, клетки-тени, нейтрофагия и сателлитоз) и признаках нарушения кровообращения (периваскулярный и перичеллюлярный отек, диапедезные кровоизлияния, стазы, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла), что может быть обусловлено гипоксией, но также не исключает прямое нейтропатогенное действие вируса. Можно предположить, что случаи ишемического инсульта при COVID-19 во многом обусловлены гипоксией, развивающейся вследствие дыхательной недостаточности, и существующих у больного факторов риска — сочетания атеросклероза артерий основания головного мозга и гипертонической болезни.

Литература

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2021. Feb. 8 [cited 2021 April.12]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В., Быканова А.В., Мишнев О.Д., Березовский Ю.С., Тишкевич О.А., Гомзикова Е.А., Чернышев А.Л., Хованская Т.Н. Патология легких при COVID-19 в Москве. *Архив патологии*. 2020; 82 (4): 32–40. DOI: 10.17116/patol20208204132
3. Rimmelink M., De Mendonça R., D'Haene N., De Clercq S., Verocq C., Lebrun L., Lavis P., Racu M. L., Trépant A. L., Maris C., Rorive S., Goffard J. C., De Witte O., Peluso L., Vincent J. L., Decaestecker C., Taccone F. S., Salmon I. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Critical care*. 2020; 24 (1): 495. DOI: 10.1186/s13054-020-03218-5
4. Sisniega D.C., Reynolds A.S. Severe Neurologic Complications of SARS-CoV-2. *Curr Treat Options Neurol*. 2021; 23 (5): 14. DOI: 10.1007/s11940-021-00669-1. PMID: 33814894; PMCID: PMC8009931
5. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A., Underhill P., Lip G.Y.H. Higher Mortality of Ischaemic Stroke Patients Hospitalized with COVID-19 Compared to Historical Controls. *Cerebrovasc Dis*. 2021; 26: 1-6. DOI: 10.1159/000514137. PMID: 33774618
6. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., Bourgouin A., Lajoie L., Dubé M., Talbot P.J. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous Sy-

References

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2021. Feb. 8 [cited 2021 April.12]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Zairatyants O.V., Varyasin V.V., Bykanova A.V., Mishnev O. D., Berezovsky Yu. S., Tishkevich O. A., Gomzikova E. A., Chernyshev A. L., Khovanskaya T.N. Lung pathology of COVID-19 in Moscow. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020; 82 (4): 32–40. [In Russ.]. DOI: 10.17116/patol20208204132
3. Rimmelink M., De Mendonça R., D'Haene N., De Clercq S., Verocq C., Lebrun L., Lavis P., Racu M. L., Trépant A. L., Maris C., Rorive S., Goffard J. C., De Witte O., Peluso L., Vincent J. L., Decaestecker C., Taccone F. S., Salmon I. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Critical care*. 2020; 24 (1): 495. DOI: 10.1186/s13054-020-03218-5
4. Sisniega D.C., Reynolds A.S. Severe Neurologic Complications of SARS-CoV-2. *Curr Treat Options Neurol*. 2021; 23 (5): 14. DOI: 10.1007/s11940-021-00669-1. PMID: 33814894; PMCID: PMC8009931
5. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A., Underhill P., Lip G.Y.H. Higher Mortality of Ischaemic Stroke Patients Hospitalized with COVID-19 Compared to Historical Controls. *Cerebrovasc Dis*. 2021; 26: 1-6. DOI: 10.1159/000514137. PMID: 33774618
6. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., Bourgouin A., Lajoie L., Dubé M., Talbot P.J. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous Sy-

- stem? *Viruses*. 2019; 12 (1): 14. DOI: 10.3390/v12010014. PMID: 31861926; PMCID: PMC7020001
7. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720
8. Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A., Bullock T.A., McGary H.M., Khan J.A., Razmpour R., Hale J.E., Galie P.A., Potula R., Andrews A.M., Ramirez S.H. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2020; 146: 105131. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105131. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33053430; PMCID: PMC7547916.
9. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J., Sordillo E.M., Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 699–702. DOI: 10.1002/jmv.25915. PMID: 32314810; PMCID: PMC7264598.
10. Rhea E.M., Logsdon A.F., Hansen K.M., Williams L.M., Reed M.J., Baumann K.K., Holden S.J., Raber J., Banks W.A., Erickson M.A. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci.* 2021; 24 (3): 368–378. DOI: 10.1038/s41593-020-00771-8. PMID: 33328624.
11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf
12. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol.* 2021; 177 (1–2): 51–64. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.10.001. PMID: 33446327; PMCID: PMC7832485.
13. Mukerji S.S., Solomon I.H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci Lett.* 2021; 742: 135528. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135528. PMID: 33248159; PMCID: PMC7687409
14. McIlwain D.L., Hoke V.B. The role of the cytoskeleton in cell body enlargement, increased nuclear eccentricity and chromatolysis in axotomized spinal motor neurons. *BMC Neurosci.* 2005; 6: 19. DOI: 10.1186/1471-2202-6-19. PMID: 15774011; PMCID: PMC1079867.
15. Brown G.C., Neher J.J. Microglial phagocytosis of live neurons. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014; 15: 209–216. DOI: 10.1038/nrn3710.
16. Lively S., Schlichter L.C. Microglia responses to pro-inflammatory stimuli (LPS, IFN γ + TNF α) and reprogramming by resolving cytokines (IL-4, IL-10) *Front Cell Neurosci.* 2018; 12: 215. DOI: 10.3389/fncel.2018.00215.
17. Chen X., Zhao B., Qu Y., Chen Y., Xiong J., Feng Y., Men D., Huang Q., Liu Y., Yang B., Ding J., Li F. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (8): 1937–1942. DOI: 10.1093/cid/ciaa449. PMID: 32301997; PMCID: PMC7184354..
18. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
19. Al-Dalahmah O., Thakur K.T., Nordvig A.S., Prust M.L., Roth W., Lignelli A., Uhlemann A.C., Miller E.H., Kunnath-Velayudhan S., Del Portillo A., Liu Y., Hargus G., Teich A.E., Hickman R.A., Tanji K., Goldman J.E., Faust P.L., Canoll P. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8 (1): 147. DOI: 10.1186/s40478-020-01024-2. PMID: 32847628; PMCID: PMC7447601.
20. Алексеева О. С., Гусельникова В. В., Безнин Г. В., Коржевский Д. Э. Перспективы использования ядерного белка NeuN в качестве показателя функционального состояния нервных клеток у позвоночных. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2015; 51 (5): 313–323. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28359537_60959756.pdf
21. Sommer C. Histology and Infarct Volume Determination in Rodent Models of Stroke. In: Dirnagl U. (ed.) Rodent models of stroke. New York, USA: Springer Science+Business Media LLC; 2016: 263–278.
22. Гусельникова В.В., Коржевский Д.Э. NeuN — нейрональный ядерный антиген и маркер дифференцировки нервных клеток. *Acta Naturae (русскоязычная версия).* 2015; 7 (2): 25: 46–51. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_23555354_52689797.pdf
23. Ferrucci M., Biagioni F., Lenzi P., Gambardella S., Ferese R., Calierno M.T., Falleni A., Grimaldi A., Frati A., Esposito V., Limatola C., Fornai F. Rapamycin promotes differentiation increasing β III-tubulin, NeuN, and NeuroD while suppressing nestin expression in glioblastoma cells. stem? *Viruses*. 2019; 12 (1): 14. DOI: 10.3390/v12010014. PMID: 31861926; PMCID: PMC7020001
7. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720
8. Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A., Bullock T.A., McGary H.M., Khan J.A., Razmpour R., Hale J.E., Galie P.A., Potula R., Andrews A.M., Ramirez S.H. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2020; 146: 105131. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105131. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33053430; PMCID: PMC7547916.
9. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J., Sordillo E.M., Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 699–702. DOI: 10.1002/jmv.25915. PMID: 32314810; PMCID: PMC7264598.
10. Rhea E.M., Logsdon A.F., Hansen K.M., Williams L.M., Reed M.J., Baumann K.K., Holden S.J., Raber J., Banks W.A., Erickson M.A. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci.* 2021; 24 (3): 368–378. DOI: 10.1038/s41593-020-00771-8. PMID: 33328624.
11. Iterim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 9 (26.10.2020). Access mode: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf [In Russ.]
12. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol.* 2021; 177 (1–2): 51–64. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.10.001. PMID: 33446327; PMCID: PMC7832485.
13. Mukerji S.S., Solomon I.H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci Lett.* 2021; 742: 135528. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135528. PMID: 33248159; PMCID: PMC7687409
14. McIlwain D.L., Hoke V.B. The role of the cytoskeleton in cell body enlargement, increased nuclear eccentricity and chromatolysis in axotomized spinal motor neurons. *BMC Neurosci.* 2005; 6: 19. DOI: 10.1186/1471-2202-6-19. PMID: 15774011; PMCID: PMC1079867.
15. Brown G.C., Neher J.J. Microglial phagocytosis of live neurons. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014; 15: 209–216. DOI: 10.1038/nrn3710.
16. Lively S., Schlichter L.C. Microglia responses to pro-inflammatory stimuli (LPS, IFN γ + TNF α) and reprogramming by resolving cytokines (IL-4, IL-10) *Front Cell Neurosci.* 2018; 12: 215. DOI: 10.3389/fncel.2018.00215.
17. Chen X., Zhao B., Qu Y., Chen Y., Xiong J., Feng Y., Men D., Huang Q., Liu Y., Yang B., Ding J., Li F. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (8): 1937–1942. DOI: 10.1093/cid/ciaa449. PMID: 32301997; PMCID: PMC7184354.
18. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
19. Al-Dalahmah O., Thakur K.T., Nordvig A.S., Prust M.L., Roth W., Lignelli A., Uhlemann A.C., Miller E.H., Kunnath-Velayudhan S., Del Portillo A., Liu Y., Hargus G., Teich A.E., Hickman R.A., Tanji K., Goldman J.E., Faust P.L., Canoll P. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8 (1): 147. DOI: 10.1186/s40478-020-01024-2. PMID: 32847628; PMCID: PMC7447601.
20. Alekseeva O.S., Guselnikova V.V., Beznin G.V., Korzhevsky D.E. Prospects of using the NeuN nuclear protein as an indicator of the functional state of nerve cells in vertebrates. *Zhurnal evolyutsionnoj biokhimii i fiziologii.* 2015; 51 (5): 313–323 [In Russ.]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28359537_60959756.pdf
21. Sommer C. Histology and Infarct Volume Determination in Rodent Models of Stroke. In: Dirnagl U. (ed.) Rodent models of stroke. New York, USA: Springer Science+Business Media LLC; 2016: 263–278.
22. Guselnikova V.V., Korzhevsky D.E. NeuN-neuronal nuclear antigen and marker of differentiation of nerve cells. *Acta Naturae.* 2015; 7 (2): 25: 46–51 [In Russ.]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_23555354_52689797.pdf
23. Ferrucci M., Biagioni F., Lenzi P., Gambardella S., Ferese R., Calierno M.T., Falleni A., Grimaldi A., Frati A., Esposito V., Limatola C., Fornai F. Rapamycin promotes differentiation increasing β III-tubulin, NeuN, and NeuroD while suppressing nestin expression in glioblastoma cells.

- Oncotarget. 2017; 8 (18): 29574–29599. DOI: 10.18632/oncotarget.15906. PMID: 28418837; PMCID: PMC5444688
24. Rauniyar S., Shen Zh., Lei W., Gu J., Pengjin M., Yu R. Primary granulo-
soma cell tumor of cerebellum: A rare case report. *Interdisciplinary
Neurosurgery*. 2021; 23: 100992 DOI: 10.1016/j.inat.2020.100992.
25. Yoshikawa T., Akiyoshi Y., Susumu T., Tokado H., Fukuzaki K., Nagata
R., Samukawa K., Iwao H., Kito Go. Ginsenoside Rb1 Reduces Neuro-
degeneration in the Peri-infarct Area of a Thromboembolic Stroke
Model in Non-human Primates. *Journal of Pharmacological Sciences*.
2008; 107 (1): 32–40. DOI: 10.1254/jphs.FP0071297.
26. Luo S.Y, Li R., Le Z.Y., Li Q.L., Chen Z.W. Anfibatide protects against
rat cerebral ischemia/reperfusion injury via TLR4/JNK/caspase-3 pa-
thway. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 807: 127–137. DOI: 10.1016/j.ejp-
har.2017.04.002.. PMID: 28390871.
- Oncotarget. 2017; 8 (18): 29574–29599. DOI: 10.18632/oncotarget.15906. PMID: 28418837; PMCID: PMC5444688
24. Rauniyar S., Shen Zh., Lei W., Gu J., Pengjin M., Yu R. Primary granu-
losa cell tumor of cerebellum: A rare case report. *Interdisciplinary
Neurosurgery*. 2021; 23: 100992 DOI: 10.1016/j.inat.2020.100992.
25. Yoshikawa T., Akiyoshi Y., Susumu T., Tokado H., Fukuzaki K., Nagata
R., Samukawa K., Iwao H., Kito Go. Ginsenoside Rb1 Reduces Neuro-
degeneration in the Peri-infarct Area of a Thromboembolic Stroke
Model in Non-human Primates. *Journal of Pharmacological Sciences*.
2008; 107 (1): 32–40. DOI: 10.1254/jphs.FP0071297.
26. Luo S.Y, Li R., Le Z.Y., Li Q.L., Chen Z.W. Anfibatide protects against
rat cerebral ischemia/reperfusion injury via TLR4/JNK/caspase-3 pa-
thway. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 807: 127–137. DOI: 10.1016/j.ejp-
har.2017.04.002.. PMID: 28390871.

Поступила 18.04.21

Received 18.04.21

Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19

М.Б. Хаджиева^{1,2,3*}, А.С. Грачева^{1,3}, А.В. Ершов¹, Ю.В. Чурсинова⁴,
В.А. Степанов⁴, Л.С. Авдейкина⁵, О.А. Гребенчиков¹, А.С. Бабкина¹,
А.К. Шабанов^{1,6}, А.В. Тутельян⁷, С.С. Петриков⁶, А.Н. Кузовлев¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

³ Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Губкина, д. 3

⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского,
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

⁵ Вороновская больница ДЗМ,
Россия, 142160, г. Москва, поселение Вороновское, поселок ЛМС

⁶ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ,
Россия, 129010, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

⁷ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Biomarkers of Air-Blood Barrier Damage In COVID-19

Maryam B. Khadzhieva^{1,2,3*}, Alesya S. Gracheva^{1,3}, Anton V. Ershov¹, Yulia V. Chursinova⁴,
Vadim A. Stepanov⁴, Lyudmila S. Avdeikina⁵, Oleg A. Grebenchikov¹, Anastasia S. Babkina¹,
Aslan K. Shabanov^{1,6}, Alexey V. Tutelyan⁷, Sergey S. Petrikov⁶, Artem N. Kuzovlev¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² D. Rogachev Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia,
1 Samora Mashela Str., GSP-7, 117997 Moscow, Russia

³ N. I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences,
3 Gubkin Str., 119991 Moscow, Russia

⁴ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

⁵ Voronovskaya Hospital, Moscow City Health Department
LMS village, Voronovskoe settlement, 142160 Moscow, Russia

⁶ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090 Moscow, Russia

⁷ Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor,
3a Novogireevskaya Str., 111123 Moscow, Russia

Для цитирования: М.Б. Хаджиева, А.С. Грачева, А.В. Ершов, Ю.В. Чурсинова, В.А. Степанов, Л.С. Авдейкина, О.А. Гребенчиков, А.С. Бабкина, А.К. Шабанов, А.В. Тутельян, С.С. Петриков, А.Н. Кузовлев. Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 16–31. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-2-0> [На русск. и англ.]

For citation: Maryam B. Khadzhieva, Alesya S. Gracheva, Anton V. Ershov, Yulia V. Chursinova, Vadim A. Stepanov, Lyudmila S. Avdeikina, Oleg A. Grebenchikov, Anastasia S. Babkina, Aslan K. Shabanov, Alexey V. Tutelyan, Sergey S. Petrikov, Artem N. Kuzovlev. Biomarkers of Air-Blood Barrier Damage In COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 16–31. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-2-0> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Поиск чувствительных и специфичных маркеров, позволяющих своевременно выявить пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с высоким риском смерти, является обязательным условием для обеспечения их своевременного лечения.

Цель исследования — оценка ассоциации молекулярных биомаркеров повреждения структур аэрогематического барьера (сурфактантные белки SP-A и SP-D и белок клеток Клара CC16) с исходом заболевания пациентов с COVID-19.

Адрес для корреспонденции:

*Марьям Борисовна Хаджиева
E-mail: mkhadzhieva@fnkrr.ru

Correspondence to:

*Maryam B. Khadzhieva
E-mail: mkhadzhieva@fnkrr.ru

Материалы и методы. Выборку из 109 человек ретроспективно разделили на две группы; 1-ю группу составили пациенты, выписанные из ОРИТ в удовлетворительном состоянии ($n=90$), 2-ю группу сформировали из пациентов с летальным исходом ($n=19$). Ассоциацию исхода заболевания и содержания SP-A, SP-D и CC16 в сыворотке крови, клинических и лабораторных данных выявляли с учетом дня забора биоматериала с момента появления первых симптомов COVID-19.

Результаты. У пациентов с летальным исходом по сравнению с пациентами, выписанными из ОРИТ в удовлетворительном состоянии, установили повышенную концентрацию SP-A с 1-х по 10-е сутки и сниженную — CC16 с 11-х по 20-е сутки появления первых симптомов, для SP-D — статистически значимых различий не обнаружили.

Заключение. По результатам настоящего исследования сурфактантный белок SP-A и белок клеток Клара CC16 ассоциированы с летальным исходом от COVID-19.

Ключевые слова: сурфактантный белок SP-A; сурфактантный белок SP-D; белок клеток Клара CC16; COVID-19

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-04-60352.

Summary

The search for sensitive and specific markers enabling timely identification of patients with a life-threatening novel coronavirus infection (COVID-19) is important for a successful treatment.

The aim of the study was to examine the association of molecular biomarkers of air-blood barrier damage, surfactant proteins SP-A and SP-D and Club cell protein CC16, with the outcome of patients with COVID-19.

Materials and methods. A cohort of 109 patients diagnosed with COVID-19 was retrospectively divided into two groups. Group 1 comprised survivor patients discharged from the ICU ($n=90$). Group 2 included the patients who did not survive ($n=19$). Association of disease outcome and SP-A, SP-D, and CC16 levels in blood serum, clinical, and laboratory data were examined taking into account the day of illness at the time of biomaterial collection.

Results. The non-survivors had higher SP-A (from days 1 to 10 of symptoms onset) and lower CC16 (from days 11 to 20 of symptoms onset) levels vs survivors discharged from ICU. No significant differences in SP-D levels between the groups were found.

Conclusion. According to the study results, the surfactant protein SP-A and Club cell protein CC16 are associated with increased COVID-19 mortality.

Keywords: surfactant protein SP-A; surfactant protein SP-D; Club cell protein CC16; COVID-19

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

Acknowledgements. The reported study was funded by RFBR, project number 20-04-60352.

DOI:10/15360/1813-9779-2021-3-2-0

Введение

В 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), возбудителю которой было присвоено официальное название SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). В настоящее время пандемия новой коронавирусной инфекции охватила все страны мира. На начало апреля 2021 года число случаев заражения составило более 138 миллионов, из которых 2,9 миллиона с летальным исходом.

Порядка 10% случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 протекает крайне тяжело с развитием острой дыхательной и полиорганной недостаточности, когда пациен-

Introduction

In 2019, the People's Republic of China (PRC) faced an outbreak of a novel coronavirus infection with an epicenter in Wuhan City, Hubei Province, whose causative agent has been officially named SARS-CoV-2. On February 11, 2020, the World Health Organization (WHO) officially labeled the infection caused by the new coronavirus as COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). The novel coronavirus infection pandemic is now spreading around the world. As of early April 2021, the number of cases of infection was more than 138 million, of which 2.9 million were fatal.

About 10% of cases of the novel coronavirus infection COVID-19 is extremely severe with the development of acute respiratory and multiple organ failure, when a patient requires vital function support, including prolonged respiratory support and an extended stay in the intensive care unit (ICU). The pathogenesis of critical illness in COVID-19 is

ту требуется протезирование жизненно-важных функций, в т. ч. длительная респираторная поддержка и продленное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Патогенез критических состояний при инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, заключается в массивном повреждении альвеолоцитов (преимущественно 2-го типа) и эндотелиоцитов, развитии гипериммунной реакции («цитокиновый шторм»), распространенном тромбозе сосудов микроциркуляторного русла, полиорганной недостаточности [1–4]. Вначале происходит проникновение вируса в эпителиальные реснитчатые клетки носовой полости с последующей репликацией в них. Далее вирус проникает в эпителиальные клетки дыхательных путей. Наиболее тяжелое течение коронавирусной инфекции связано с активной репликацией вируса и формированием высокой виремии, что приводит к повреждению преимущественно альвеолоцитов 2-го типа (стволовых клеток легких) и активации компонентов врожденного иммунитета, вызывая выделение значительного количества медиаторов воспаления с развитием «цитокинового шторма» [1, 5]. Аналогично повреждаются эпителиальные клетки желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2. Кроме того, диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к повреждению головного мозга. В результате массивного повреждения альвеолоцитов и эндотелиоцитов при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 происходит нарушение функционирования аэрогематического барьера и сурфактантного альвеолярного комплекса [6].

Многие механизмы патогенеза COVID-19 остаются недостаточно изученными, но, как и при других респираторных вирусных инфекциях, характер течения и исход болезни в целом определяются непосредственным воздействием вируса на организм человека, особенностями иммунного ответа и влиянием присоединяющейся бактериальной инфекции [7]. У инфицированных пациентов может наблюдаться лихорадка, высокая температура, кашель, миалгия, выделение мокроты, головная боль, рвота, диарея, одышка, и в некоторых случаях — острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острая сердечная недостаточность или вторичная инфекция [8, 9]. Примерно у трети критически больных пациентов с COVID-19 развиваются тромботические осложнения — от тромбоза глубоких вен до ишемического инсульта и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [10].

Сурфактант легких человека представляет собой многомолекулярный комплекс,

associated with massive damage of alveolar (mainly type 2) and endothelial cells, the development of hyperimmune reaction («cytokine storm»), widespread microvascular thrombosis, and multiple organ failure [1–4]. Initially, the virus penetrates the epithelial ciliated cells of the nasal cavity and replicates thereafter. Then the virus enters the epithelial cells of the respiratory tract. The most severe course of coronavirus infection is associated with active viral replication and heavy viremia, which leads to damage of mainly type 2 alveolar cells (lung stem cells) and activation of innate immunity components, causing the release of a large amount of inflammatory mediators with the development of «cytokine storm» [1, 5]. The epithelial cells of the stomach, small and large intestine having the ACE2 receptors are similarly damaged. In addition, dissemination of SARS-CoV-2 from the systemic circulation or via cribriform plate can produce brain damage. Massive damage to alveolar and endothelial cells during SARS-CoV-2 infection results in disruption of the air-blood barrier and the surfactant alveolar complex [6].

Many mechanisms of COVID-19 pathogenesis remain poorly understood, but as with other respiratory viral infections, the course and the outcome of the disease are generally determined by the direct effect of the virus on the body, individual immune response and the associated bacterial infection [7]. Infected patients may present with fever, cough, myalgia, sputum production, headache, hemoptysis, diarrhea, shortness of breath, and in some cases, acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute heart failure, or secondary infections [8, 9]. Approximately one-third of critically ill patients with COVID-19 develop thrombotic complications, ranging from deep vein thrombosis to ischemic stroke and pulmonary embolism (PE) [10].

Human lung surfactant is a multimolecular complex, which is synthesized in the endoplasmic reticulum of type 2 alveolar cells; it consists of 90% lipids and 10% of surfactant proteins (hydrophilic SP-A, SP-D, and hydrophobic SP-B, SP-C) [11, 12]. SP-A and SP-D proteins play an important role in immune protection against bacteria, viruses and fungi, whereas SP-B and SP-C are primarily involved in regulation of surfactant biophysical properties. Club (also Clara) cell protein (CC16) is one of the immunosuppressive and anti-inflammatory proteins secreted by non-ciliary cells of bronchioles [13]. SP-A, SP-D, and CC16 are considered in the current literature as peripheral biomarkers of lung diseases such as ARDS, nosocomial pneumonia (NP), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, lung cancer, and idiopathic pulmonary fibrosis [14–17]. In our earlier studies, SP-D, SP-A, and Club cell protein were proven to be prognostic and diagnostic markers of damage to the air-blood barrier in surgical intensive care pa-

который синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов 2-го типа; на 90% состоит из липидов и на 10% из сурфактантных протеинов (гидрофильных SP-A, SP-D и гидрофобных SP-B, SP-C) [11, 12]. SP-A и SP-D белки играют важную роль в иммунной защите против бактерий, вирусов и грибов, тогда как SP-B и SP-C в первую очередь участвуют в модулировании биофизических свойств сурфактанта. Белок клеток Клара (Club Cell Protein, CC16) является одним из иммуносупрессивных и противовоспалительных белков, секретируемых нереснитчатыми клетками бронхиол [13]. SP-A, SP-D и CC16 в современной литературе рассматриваются как периферические биомаркеры таких заболеваний легких, как ОРДС, нозокомиальная пневмония (НП), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма, рак легкого, идиопатический легочный фиброз [14–17]. В наших ранних исследованиях была доказана информативность SP-D, SP-A и белка клеток Клара как прогностических и диагностических маркеров повреждения структур аэрогематического барьера у хирургических реанимационных пациентов с ОРДС и НП [18]. Получение новых знаний о кандидатных молекулярных маркерах повреждения структур аэрогематического барьера при новой коронавирусной инфекции позволит разработать алгоритмы ранней диагностики и прогнозирования исходов острой дыхательной недостаточности у реанимационных пациентов с COVID-19.

Цель исследования — оценка ассоциации молекулярных биомаркеров повреждения структур аэрогематического барьера (сурфактантные белки SP-A и SP-D и белок клеток Клара CC16) с исходом заболевания пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 109 человек, госпитализированных в ОРИТ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, МКЦИБ «Вороновское» и НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ с диагнозом COVID-19 в период с 27 апреля по 31 октября 2020 года. Диагноз был подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Для последующего анализа использовали данные об общих характеристиках стационарных пациентов, клинико-лабораторные и инструментальные данные.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте 18 лет и старше; согласие на участие в исследовании и заполнение соответствующей формы информированного согласия; отсутствие на момент включения, а также на протя-

tients with ARDS and NP [18]. The new knowledge on candidate molecular markers of air-blood barrier damage in the novel coronavirus infection would enable the development of algorithms for early diagnosis and prognostication of acute respiratory failure in intensive care patients with COVID-19.

The aim of this study is to evaluate the association of molecular biomarkers of air-blood barrier (surfactant proteins SP-A and SP-D and Club cell protein CC16) with the outcome in patients with COVID-19.

Materials and Methods

The study involved 109 patients diagnosed with COVID-19 and hospitalized in the ICU of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Hospital, Voronovskoe Clinical Hospital, and N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine from April 27 to October 31, 2020. The diagnosis was confirmed by laboratory testing according to the provisional guidelines on prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) of the Russian Ministry of Health. For further analysis we used general characteristics, clinical, laboratory and instrumental data of the hospitalized patients. The patients of both sexes aged 18 years and older were eligible for inclusion. The informed consent for study participation was obtained from all the patients. Other inclusion criteria were the absence of severe associated medical, immunological and surgical comorbidities and/or their complications, pregnancy throughout the study. Exclusion criteria included terminal illness, severe neurological deficits (Glasgow coma scale ≤ 8), primary and/or secondary immunodeficiency (in HIV infection — not on antiretroviral therapy), long-term use of corticosteroids, severe chronic lung disease (baseline forced expiratory volume in the first second (FEV1) less than 20 ml/kg of ideal body weight, chronic interstitial lung disease with persistent interstitial infiltration on chest radiography, documented chronic CO₂ retention > 50 mm Hg and/or chronic hypoxemia (PaO₂<55 mmHg on FiO₂=0.21), chronic restrictive, obstructive, or neuromuscular disease, chest wall disease, or pulmonary vasculitis, lung ventilation within the previous 6 months, influenza vaccination within the previous 6 months; patient's refusal.

More than half of the study participants were men (58.8%). Retrospectively, the sample was divided into two groups depending on the outcome of the ICU treatment: Group 1 consisted of survivors discharged from the ICU in a stable condition ($n=90$), Group 2 included the non-survivors ($n=19$).

The main patient characteristics are presented in Table 1.

Hypertension (HP) was more frequently observed in the non-survivors group compared to the survivors ($P=0.020$); no significant differences regarding the concomitant diabetes mellitus were found in these groups ($P=0.280$). Most study participants reported the following symptoms: fever (79.3%), cough (75.3%), weakness (88.9%), and shortness of breath (44.4%).

There were no significant differences in body mass index, symptom manifestations, oxygen saturation and

жении всего исследования тяжелых сопутствующих терапевтических, иммунологических и хирургических заболеваний и/или осложнений, беременности.

Критерии исключения: пациенты в терминальной стадии неизлечимых заболеваний; тяжелый неврологический дефицит (по шкале комы Глазго ≤ 8); первичный и/или вторичный иммунодефицит (в случае ВИЧ-инфекции — без антиретровирусной терапии); длительный прием кортикостероидов; беременность; тяжелое хроническое заболевание легких (исходный объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) менее 20 мл/кг должной массы тела; хроническое интерстициальное заболевание легких с постоянной интерстициальной инфильтрацией на рентгенограмме; документированная хроническая задержка $\text{CO}_2 > 50$ mm Hg и/или хроническая гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg при $\text{FiO}_2 = 0,21$); хронические рестриктивные, обструктивные, нервно-мышечные заболевания, заболевания грудной стенки или легочные васкулиты); проведение искусственной вентиляции легких на протяжении последних 6 месяцев; вакцинация от гриппа в последние 6 месяцев; отказ от участия в исследовании.

Более половины участников исследования были мужчинами (58,8%). Ретроспективно выборку разделили на две группы в зависимости от исхода лечения в ОРИТ: первую группу составили пациенты, выписанные из ОРИТ в удовлетворительном состоянии ($n=90$), вторая группа была сформирована из пациентов с летальным исходом ($n=19$).

Основные характеристики участников исследования представили в табл. 1.

В группе с летальным исходом чаще отмечали гипертоническую болезнь (ГБ) по сравнению с группой с благоприятным исходом ($P\text{-value}=0,020$); статистически значимые различия по наличию сахарного диабета в данных группах не выявили ($P\text{-value}=0,280$). Большинство участников исследования отмечали следующие симптомы: повышение температуры (79,3%), кашель (75,3%), слабость (88,9%) и одышку (44,4%).

Статистически значимых различий по индексу массы тела, проявлению симптомов, сатурации кислорода и срокам госпитализации между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходом не установили.

Для оценки корреляции биомаркеров повреждения структур аэрогематического барьера (SP-A, SP-D, CC16) в сыворотке крови и лабораторных данных с исходом заболевания анализ выполняли с учетом дня забора биоматериала с момента появления первых симптомов COVID-19. Таким образом, сформировали три подвыборки: с 1-е по 10-е сутки, с 11-е по 20-е сутки и после 20-и суток появления первых симптомов. Для подвыборки после 20-и суток сравнительный анализ по лабораторным показателям не проводили в связи с неполнотой данных.

Для получения сыворотки венозную кровь в пробирках с активатором свертывания и разделительным гелем (Improvacuter, Китай) центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 2000 об/мин; сыворотку для дальнейшего анализа хранили при 20°C. Содержание молекулярных биомаркеров повреждения структур аэрогематического барьера (SP-A, SP-D, CC16) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Alisei

hospitalization time between patients with favorable and unfavorable outcomes.

To assess the correlation of biomarkers of air-blood barrier damage (SP-A, SP-D, CC16) in serum and laboratory data with the outcome of the disease, the analysis was performed taking into account the day of biomaterial collection in relation to the time of the onset of COVID-19 symptoms. Thus, three sub-samples were created: Days 1–10, Days 11–20, and Days 20 and later after the onset. For the sub-sample Days 20 and later, comparative analysis of laboratory parameters was not performed due to incomplete data.

To obtain serum, venous blood was centrifuged for 10 minutes at 2000 rpm in tubes with a clotting activator and separating gel (Improvacuter, China); the sera were stored at -20°C for further analysis. The serum level of molecular biomarkers of air-blood barrier damage (SP-A, SP-D, CC16) was determined by the enzyme-linked immunoassay on an Alisei analyzer (Radim, Italy) using appropriate ELISA test kits (Cloud-Clone Corp., China).

Statistical analysis of the data was performed using the IBM SPSS Statistics 25.0 software package. The distribution of variables was assessed using the Shapiro–Wilk test and the Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors correction. The data were presented as medians and 25th and 75th percentiles. The comparative intergroup analysis was performed using the nonparametric Mann–Whitney *U* test and Kruskal–Wallis test to compare three or more samples; the correlation analysis was performed by calculating the Spearman correlation coefficient. The dichotomous data were analyzed using Fisher's exact *F*-criterion. The significance level at which the null hypothesis of no difference between the study groups was rejected was set at 0.05. Correction for multiple comparisons was performed by the Benjamini–Hochberg method (FDR, False Discovery Rate). The data were visualized using IBM SPSS Statistics 25.0 and R (<https://www.rstudio.com>) software.

Results and Discussion

The serum level of SP-A was higher in non-survivors in the Days 1–10 subsample ($P=0.009$) and CC16 was lower during Days 11–20 after the onset ($P=0.031$). No differences in serum biomarkers of air-blood barrier damage were detected at later stages of the disease. When adjusting for multiple comparisons, no significant differences were found for SP-A, SP-D, CC16 levels. The age of non-survivors was higher in Days 1–10 ($P=0.002$) and Days 11–20 ($P=0.042$) subgroups. The serum SP-A, SP-D, and CC16 levels and laboratory data differing significantly between survivors and non-survivors are presented in Table 2. Significant differences during Days 1–10 between the groups with different outcomes were found for red cell distribution width (RDW), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), mean platelet volume (MPV), D-dimer, blood urea nitrogen, and creatinine.

In the Days 11–20 subgroup, significant differences were obtained for lymphocyte count, neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), RDW and lactate dehydrogenase (LDH) level.

Таблица 1. Исходные показатели госпитализированных пациентов с COVID-19.

Table 1. Baseline characteristics of hospitalized patients with COVID-19.

Parameter	Value in groups			P value
	Total patients (n=109)	Survivors (n=90)	Non-Survivors (n=19)	
Age, years (Me [25;75])	48.00 (41.00–60.00)	45.50 (40.00–55.25)	61.00 (57.00–72.00)	9E-05
Male	60/102 (58.8%)	49/84 (58.3%)	11/18 (61.1%)	1.000
Hypertension	56/108 (51.9%)	42/90 (46.6%)	14/18 (77.8%)	0.020
Diabetes mellitus	23/109 (21.1%)	17/90 (18.8%)	6/19 (33.3%)	0.208
Body mass index, kg/m ²	30.40 (26.80–34.50)	30.50 (26.75–35.25)	29.00 (26.50–32.00)	0.409
Missing, n (%)	34/109 (31.2%)	28/90 (31.1%)	6/19 (31.6%)	
Time from onset of illness to hospitalization, days	7 (5–10)	7 (5–10)	7 (5–9)	0.892
Missing, n (%)	27/109 (24.8%)	24/90 (26.7%)	3/19 (15.8%)	
Length of stay in hospital/ICU, days	15 (11–20)	15 (11–20)	16 (10–34)	0.848
SpO ₂ , ≤93%	35/79 (44.3%)	29/64 (45.3%)	6/15 (40.0%)	0.779
Missing, n (%)	30/109 (27.5%)	26/90 (28.9%)	4/19 (21.1%)	
Symptoms				
Fever	65/82 (79.3%)	52/66 (78.8%)	13/16 (81.3%)	1.000
Cough	61/81 (75.3%)	49/66 (74.2%)	12/15 (80.0%)	0.751
Sore throat	5/81 (6.2%)	4/66 (6.1%)	1/15 (6.7%)	1.000
Chest tightness or chest pain	8/81 (9.9%)	8/66 (12.1%)	0/15 (0%)	0.340
Fatigue	72/81 (88.9%)	58/66 (87.9%)	14/15 (93.3%)	1.000
Chills	12/81 (14.8%)	11/66 (16.7%)	1/15 (6.7%)	0.449
Dyspnea	36/81 (44.4%)	27/66 (40.9%)	9/15 (6.0%)	0.251
Myalgia	12/81 (14.8%)	11/66 (16.7%)	1/15 (6.7%)	0.449
Vomiting or nausea	3/81 (3.7%)	3/66 (4.5%)	0/15 (0%)	1.000
Diarrhea	9/81 (11.1%)	7/66 (10.6%)	2/15 (13.3%)	0.670
Headache	12/81 (14.8%)	10/66 (15.2%)	2/15 (13.3%)	1.000
Loss of smell or taste	21/81 (25.9%)	18/66 (27.3%)	3/15 (20.0%)	0.748
CT stage				
0–1	43/109 (39.4%)	38/90 (42.2%)	5/19 (26.3%)	0.048
2	38/109 (34.9%)	33/90 (36.7%)	5/19 (26.3%)	
3	14/109 (12.8%)	11/90 (12.2%)	3/19 (15.8%)	
4	14/109 (12.8%)	8/90 (8.9%)	6/19 (31.6%)	
ILV	17/95 (17.9%)	0/76 (0%)	17/17 (100.0%)	
Missing, n (%)	14/109 (12.8%)	14/90 (15.6%)	2/19 (10.5%)	
Antibacterial therapy				
Macrolide	20/79 (25.3%)	19/64 (29.7%)	1/15 (6.7%)	0.098
Fluoroquinolone	35/79 (44.3%)	29/64 (45.3%)	6/15 (40.0%)	0.779
Penicillin with beta-lactamase inhibitor	6/79 (7.6%)	3/64 (4.7%)	3/15 (20.0%)	0.079
Third generation cephalosporin	16/79 (20.2%)	10/64 (15.6%)	6/15 (40.0%)	0.067
Fourth generation cephalosporin	8/79 (10.1%)	4/64 (6.3%)	4/15 (26.7%)	0.038
Glycopeptide	8/79 (10.1%)	6/64 (9.4%)	2/15 (13.3%)	0.643
Carbapenem	3/79 (3.8%)	2/64 (3.1%)	1/15 (6.7%)	0.473
Lincosamide	4/79 (5.1%)	1/64 (1.6%)	3/15 (20.0%)	0.020
Aminoglycoside	1/79 (1.3%)	0/64 (0%)	1/15 (6.7%)	0.190
Glycylcycline	2/79 (2.5%)	0/64 (0%)	2/15 (13.3%)	0.034
Missing, n (%)	30/109 (27.5%)	26/90 (28.9%)	4/19 (21.1%)	

Note. The data are presented as the median and interquartile range (25–75th percentiles) or as a percentage (*n* of *N*, %), where *N* is the total number of patients with available data. *P*-values comparing survivors and non-survivors were obtained from two-sided Fisher exact test, or Mann–Whitney *U* test. Significant differences between survivors and non-survivors are in bold. CT — chest computed tomography; ILV — invasive lung ventilation.

Примечание. Для табл. 1–3: parameter — показатель; total patients — все пациенты; survivors — выписанные; non-survivors — умершие; value — значение; age, years — возраст, лет; male — мужской пол; missing — нет данных; time from onset of illness to hospitalization, days — время от начала заболевания до госпитализации, дни; length of stay in hospital/ICU — количество дней в стационаре/ОРИТ; fever — лихорадка; cough — кашель; sore throat — боль в горле; chest tightness or chest pain — стеснение или боль в грудной клетке; fatigue — повышенная утомляемость; chills — озноб; dyspnea — одышка; myalgia — боль в мышцах; vomiting or nausea — тошнота или рвота; headache — головная боль; loss of smell or taste — потеря чувства запаха или вкуса; CT stage — стадия заболевания по данным компьютерной томографии грудной клетки; ILV — искусственная вентиляция легких; macrolide — макролид; fluoroquinolone — фторхинолон; penicillin with beta-lactamase inhibitor — «защищенный» пенициллин; third/ fourth generation cephalosporin — цефалоспорины 3-го/ 4-го поколения; glycopeptide — гликопептид; carbapenem — карбапенем; lincosamide — линкозамид; aminoglycoside — аминогликозид; glycylcycline — глицилциклин. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (25–75-е процентиля) или в виде процентной доли (*n* от *N* в %), где *N* — общее число пациентов, для которых были получены данные. Показатели значимости (*p*) различий между выписанными и умершими пациентами были получены с помощью двустороннего точного теста Фишера или теста Манна–Уитни. Значимые результаты выделены жирным шрифтом.

(Radim, Италия) с использованием соответствующих тест-систем ELISA (Cloud-Clone Corp., Китай).

Статистический анализ данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25.0. Оценку характера распределения количественных признаков проводили при помощи критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Данные представили в виде медианы и 25- и 75-й процентилей. Сравнительный межгрупповой анализ проводили с помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллиса для сравнения трех или более выборок, корреляционный анализ выполняли путем вычисления коэффициента корреляции Спирмана. Анализ дихотомических данных производили с помощью точного *F*-критерия Фишера. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, принимали равным 0,05. Поправку на множественность сравнений выполняли методом Бенджамини–Хохберга (FDR, False Discovery Rate). Визуализацию данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 25.0 и R (<https://www.rstudio.com>).

Результаты и обсуждение

Содержание SP-A в сыворотке крови было выше среди пациентов с неблагоприятным исходом в подвыборке с 1-е по 10-е сутки (P -value=0,009) и CC16 — ниже с 11-е по 20-е сутки появления первых симптомов (P -value=0,031). Различий по биомаркерам повреждения структур аэрогематического барьера в сыворотке крови на более поздних сроках заболевания не обнаружили. При поправке на множественность сравнений статистически значимых различий для SP-A, SP-D, CC16 не выявили. Возраст пациентов с неблагоприятным исходом был выше в подгруппах с 1-е по 10-е сутки (P -value=0,002) и с 11-е по 20-е сутки (P -value=0,042). В табл. 2 представили значения SP-A, SP-D, CC16 в сыворотке крови и лабораторные данные, для которых выявили статистически значимые различия при сравнении пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом. Значимые различия с 1-е по 10-е сутки в зависимости от исхода обнаружили для распределения эритроцитов по величине (RDW), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), среднего объема тромбоцитов (MPV), D-димера, мочевины и креатинина.

В подвыборке с 11-е по 20-е сутки статистически значимые результаты получили для лимфоцитов, нейтрофилов, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), RDW и лактатдегидрогеназы (LDH).

Концентрация SP-A и CC16 в сыворотке крови увеличивалась в течение заболевания у пациентов с благоприятным исходом (критерий

The serum levels of SP-A and CC16 increased during the course of the disease in patients with a favorable outcome (Kruskal–Wallis test) (fig. 1), no differences were found among non-survivors (data not shown). The linear regression analysis revealed no correlation between the studied biomarkers and patient age (SP-A: $R^2=0.026$, $P=0.046$; SP-D: $R^2=0.009$, $P=0.976$; CC16: $R^2=0.004$, $P=0.231$).

Correlation analysis was performed for SP-A, SP-D, and CC16, clinical and laboratory data in the groups with favorable and unfavorable outcomes (table 3, fig. 2). For the biomarkers studied, a positive correlation was found; the highest one was observed between SP-A and CC16 (Spearman's $\rho=0.721$, $P=1.060E-15$) in the survivors group. We also observed a high correlation between SP-D and alpha-amylase levels (Spearman's $\rho=0.815$, $\rho=3.838E-04$) in survivors and a negative correlation between SP-D and RDW (Spearman's $\rho=-0.712$, $P=0.002$) in non-survivors (Table 3).

For survivors, well expected correlations were found: The highest positive correlations in laboratory data were found between hemoglobin and hematocrit (Spearman's $\rho=0.961$, $P=1.314E-37$), basophil and eosinophil counts (Spearman's $\rho=0.954$, $P=2.725E-35$), white blood cell count and neutrophil count (Spearman's $\rho=0.946$, $P=2.089E-43$), neutrophil count and neutrophil to lymphocyte ratio (Spearman's $\rho=0.862$, $P=7.740E-27$) and a negative correlation between D-dimer and eosinophils (Spearman's $\rho=-0.789$, $P=1.296E-05$), D-dimer and basophils (Spearman's $\rho=-0.760$, $P=4.017E-05$), creatine kinase and mean red blood cell volume (Spearman's $\rho=-0.766$, $P=0.010$). ARDS correlated consistently with platelet count (Spearman's $\rho=0.304$, $P=0.048$), CT severity on admission (Spearman's $\rho=0.381$, $P=0.011$), and creatine kinase (Spearman's $\rho=0.791$, $P=0.034$). A total of 140 positive correlations with a mean correlation coefficient of 0.455 (0.235 to 0.961) and 67 negative correlations with a mean correlation coefficient of -0.443 (-0.223 to -0.789) were found for the survivors.

Several clinically irrelevant correlations were found in the non-survivors group. The highest positive correlations were found for white blood cell and neutrophil counts (Spearman's $\rho=0.994$, $P=6.540E-15$), basophil and eosinophil counts (Spearman's $\rho=0.975$, $P=1.672E-10$) and hemoglobin and glucose (Spearman's $\rho=0.941$, $P=0.005$), as well as the negative correlation between D-dimer and mean erythrocyte hemoglobin concentration (Spearman's $\rho=-0.900$, $P=0.037$), creatinine level and platelets (Spearman's $\rho=-0.790$, $P=0.002$), albumin and aspartate aminotransferase (Spearman's $\rho=-0.786$, $P=0.036$). A total of 36 positive correlations with a mean correlation coefficient of 0.712 (0.502 to 0.994) and 34 negative correlations with a mean correlation coefficient of -0.667 (-0.500 to

Таблица 2. Сравнение содержания SP-A, SP-D и CC16 в сыворотке и значимых лабораторных данных в группах выписанных и умерших пациентов с COVID-19.**Table 2. Comparison of serum SP-A, SP-D and CC16 levels and significant laboratory findings between survivor and non-survivor COVID-19 patients.**

Days 1–10 from the onset			
Parameter	Survivors (n=23)	Non-Survivors (n=7)	P value
SP-A, pg/ml	125.36 (78.42–140.52)	244.63 (175.15–321.52)	0.009
SP-D, ng/ml	5.10 (2.30–13.40)	5.30 (2.10–16.80)	0.404
CC16, ng/ml	2.50 (1.90–4.30)	5.20 (2.80–11.70)	0.066
Age, years	48.00 (41.00–52.00)	71.00 (57.00–84.00)	0.002
Red blood cell distribution width (RDW), %	12.22 (11.83–13.00)	13.00 (12.80–16.00)	0.020
Mean corpuscular hemoglobin (MCH), pg	30.40 (29.00–31.30)	29.00 (28.00–30.00)	0.028
Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), g/l	337.00 (329.00–343.00)	318.00 (314.00–329.00)	0.002
Mean platelet volume (MPV), fL	10.00 (8.83–10.70)	11.00 (10.00–12.00)	0.048
D-dimer, mg/l	442.00 (0.46–946.00)	3150.00 (870.75–16992.25)	0.049
Blood urea nitrogen, mmol/l	5.85 (4.99–7.35)	15.05 (12.25–20.78)	0.013
Creatinine, mmol/l	92.00 (78.27–118.33)	118.00 (110.00–173.00)	0.035
Days 11–20 from the onset			
Parameter	Survivors (n=59)	Non-Survivors (n=7)	P value
SP-A (pg/ml)	141.25 (102.11–223.05)	78.12 (62.51–177.52)	0.265
SP-D (ng/ml)	5.70 (2.20–16.70)	2.30 (1.10–20.10)	0.539
CC16 (ng/ml)	4.30 (2.70–6.30)	2.40 (1.40–4.10)	0.031
Age, years	45.00 (40.00–55.00)	60.00 (46.00–67.00)	0.042
Lymphocyte count, $\times 10^9/l$	1.28 (1.00–2.03)	1.00 (0.88–1.00)	0.034
Lymphocytes, %	25.95 (12.98–37.70)	8.20 (4.65–15.55)	0.005
Neutrophils, %	67.00 (46.50–79.95)	85.25 (75.95–90.25)	0.01
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	2.36 (1.19–5.59)	10.88 (5.67–20.31)	0.004
Red blood cell distribution width (RDW), %	12.30 (11.32–13.00)	13.45 (12.63–15.33)	0.041
Lactate dehydrogenase (LDH), U/l	553.50 (231.00–791.00)	1096.00 (862.75–1299.00)	0.009
Day 21 from the onset and later			
Parameter	Survivors (n=8)	Non-Survivors (n=5)	P value
SP-A (pg/ml)	184.51 (134.18–255.13)	324.15 (138.65–479.55)	0.223
SP-D (ng/ml)	17.70 (2.15–31.5)	23.10 (9.95–28.55)	0.808
CC16 (ng/ml)	5.10 (4.10–8.10)	4.30 (3.15–14.35)	0.935
Age, years	44.00 (39.00–71.00)	61.00 (43.50–69.00)	0.808

Note. For Table 2, 3: the data are presented as median and interquartile range (25–75th percentiles). *P* values comparing survivors and non-survivors were obtained from Mann–Whitney *U* test.

Примечание. Для табл. 2, рис. 1: days — дни; from the onset — от начала клинических проявлений; and later — и позднее; red blood cell distribution width (RDW) — распределение эритроцитов по величине; mean corpuscular hemoglobin (MCH)/(MCHC) — среднее содержание/концентрация гемоглобина в эритроците; mean platelet volume (MPV), fL — средний объем тромбоцита, фл; Blood urea nitrogen — мочевины крови; ratio — соотношение. В табл. 2, 3 данные представили в виде медианы и межквартильного интервала (25–75-е процентиля). Показатели значимости (*p*) различий между выписанными и умершими пациентами были получены с помощью теста Манна–Уитни.

рий Краскала–Уоллиса) (рис. 1), среди умерших пациентов различия не обнаружили (данные не представлены). Линейный регрессионный анализ не выявил зависимости значений исследуемых биомаркеров от возраста пациентов (SP-A: $R^2=0,026$, $P=0,046$; SP-D: $R^2=-0,009$, $P=0,976$; CC16: $R^2=0,004$, $P=0,231$).

Для SP-A, SP-D и CC16, клинических и лабораторных данных выполнили корреляционный анализ в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом (табл. 3, рис. 2). Для изучаемых биомаркеров обнаружили положительную корреляцию между собой, самая высокая связь наблюдалась между SP-A и CC16 (Spearman's $\rho=0,721$, $P=1,060E-15$) в группе выживших пациентов. Также зарегистрировали высокую корреляцию между SP-D и альфа-амилазой (Spearman's $\rho=0,815$, $P=3,838E-04$) среди выживших и отрицательную корреляцию между SP-D и RDW (Spearman's $\rho=-0,712$, $P=0,002$) среди умерших пациентов (табл. 3).

-0.900) were found in non-survivors. The detailed data of the correlation analysis are presented in fig. 2.

The search for sensitive and specific markers to predict the severity and outcome of the disease is important to improve the quality of patient care and reduce mortality in critically ill COVID-19 patients. Age, comorbidities, immune response, radiological and laboratory data individually or combined can predict adverse outcomes [19]. Currently, D-dimer, interleukin 6 (IL-6), albumin, lactate dehydrogenase, fibrinogen, ferritin, C-reactive protein levels, white blood cell, lymphocyte, platelet counts, and prothrombin time are considered as biomarkers of COVID-19 course and outcome [20–23]. Age and sex are generally recognized risk factors for unfavorable COVID-19 outcomes. In a study of more than 17 million people with COVID-19 in the United Kingdom, increasing age was strongly associated with mortality: people aged 80 years or older had more than a twenty-fold increase in risk compared to those aged 50–59 years.

Для пациентов с благоприятным исходом установили вполне ожидаемые корреляции: самую высокую положительную корреляцию по лабораторным данным выявили между гемоглобином и гематокритом (Spearman's $\rho=0,961$, $P=1,314E-37$), числом базофилов и эозинофилов (Spearman's $\rho=0,954$, $P=2,725E-35$), числом лейкоцитов и нейтрофилов (Spearman's $\rho=0,946$, $P=2,089E-43$), числом нейтрофилов и соотношением нейтрофилов к лимфоцитам (Spearman's $\rho=0,862$, $P=7,740E-27$) и отрицательную связь между D-димером и эозинофилами (Spearman's $\rho=-0,789$, $P=1,296E-05$), D-димером и базофилами (Spearman's $\rho=-0,760$, $P=4,017E-05$), креатинкиназой и средним объемом эритроцитов (Spearman's $\rho=-0,766$, $P=0,010$). Наличие у пациентов ОРДС закономерно коррелировало с количеством тромбоцитов (Spearman's $\rho=0,304$, $P=0,048$), КТ при поступлении (Spearman's $\rho=0,381$, $P=0,011$) и креатинкиназой (Spearman's $\rho=0,791$, $P=0,034$). Всего для выживших пациентов выявили 140 положительных корреляций со средним коэффициентом 0,455 (0,235–0,961) и 67 отрицательных со средним коэффициентом -0,443 (-0,223–0,789).

В группе с летальным исходом обнаружили ряд клинически не значимых корреляций: самая высокая положительная корреляция отмечалась для лейкоцитов и нейтрофилов (Spearman's $\rho=0,994$, $P=6,540E-15$), базофилов и эозинофилов (Spearman's $\rho=0,975$, $P=1,672E-10$) и гемоглобина и глюкозы (Spearman's

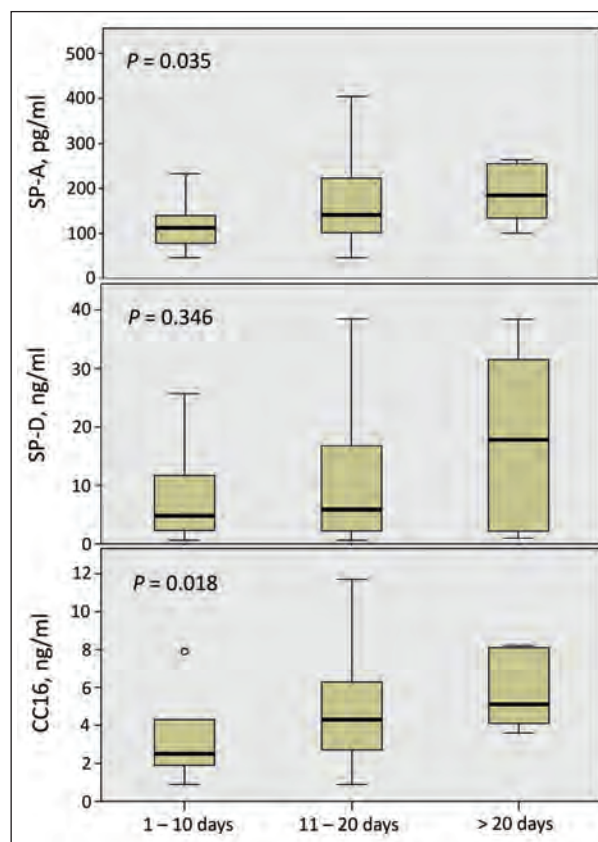


Рис. 1. Содержание SP-A, SP-D and CC16 в сыворотке пациентов с COVID-19, выписанных в удовлетворительном состоянии (тест Краскела–Уоллиса, $n=90$).

Fig. 1. Serum SP-A, SP-D and CC16 levels in survivor COVID-19 patients (Kruskal–Wallis test, $n=90$).

Таблица 3. Корреляция содержания SP-A, SP-D и CC16 в сыворотке и значимых лабораторных данных у выписанных из ОРИТ и умерших пациентов с COVID-19.

Table 3. Correlation of serum SP-A, SP-D and CC16 levels and significant laboratory findings in survivor and non-survivor COVID-19 patients.

SP-A, SP-D or CC16	Parameter	Survivors		Non-Survivors	
		Spearman's ρ	P-value	Spearman's ρ	P-value
SP-A	SP-D	0.417	4.401E-05	0.651	0.003
	CC16	0.721	1.060E-15	0.514	0.024
	MCH	0.344	0.006	—	—
	MCV	0.361	0.003	—	—
	Monocytes	0.236	0.027	—	—
SP-D	SP-A	0.417	4.401E-05	0.651	0.003
	CC16	0.347	8.184E-04	—	—
	Alpha-amylase	0.815	3.838E-04	—	—
	Monocytes	0.284	0.007	—	—
	MCV	—	—	0.62	0.010
CC16	RDW	—	—	-0.712	0.002
	SP-A	0.721	1.060E-15	0.514	0.024
	SP-D	0.347	8.184E-04	—	—
	ALT	0.235	0.045	—	—
	Bilirubin	0.236	0.048	—	—
	D-dimer	-0.387	0.018	—	—
	LDH	-0.276	0.031	—	—
	MCH	0.316	0.012	—	—
	MCV	0.301	0.016	—	—

Note. MCV — mean corpuscular volume.

Примечание. Для табл.3, рис. 2: MCV — средний объем эритроцита. Расшифровку остальных сокращений см. в примечании к табл. 2.

$\rho=0,941$, $P=0,005$) и отрицательная связь между D-димером и средней концентрацией гемоглобина в эритроцитах (Spearman's $\rho=-0,900$, $P=0,037$), креатинином и тромбоцитами (Spearman's $\rho=-0,790$, $P=0,002$), альбумином и аспаратаминотрансферазой (Spearman's $\rho=-0,786$, $P=0,036$). Всего для пациентов с неблагоприятным исходом установили 36 положительных корреляций со средним коэффициентом 0,712 (0,502–0,994) и 34 отрицательных со средним коэффициентом -0,667 (-0,500–-0,900). Подробные результаты корреляционного анализа представили на рис. 2.

Для повышения качества лечения пациентов и снижения смертности пациентов в с COVID-19 в критическом состоянии важен поиск чувствительных и специфичных маркеров прогнозирования тяжести течения и исхода заболевания. Возраст, сопутствующие заболевания, иммунный ответ, рентгенологические и лабораторные данные индивидуально или в комплексе могут предсказывать неблагоприятные исходы [19]. В настоящее время в качестве биомаркеров тяжести течения и исхода COVID-19 рассматривают D-димер, интерлейкин 6 (IL-6), альбумин, лактатдегидрогеназу, фибриноген, ферритин, С-реактивный белок, количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, протромбиновое время [20–23]. Возраст и пол являются общепризнанными факторами риска тяжелых исходов COVID-19. При обследовании более 17 миллионов человек с COVID-19 в Великобритании отмечалось, что увеличение возраста было тесно связано с риском летального исхода: люди в возрасте 80 лет и старше имели более чем двадцатикратное увеличение риска по сравнению с людьми в возрасте 50–59 лет. Мужчины имели в 1,59 раза более высокий риск летального исхода, чем женщины [24].

В нашем исследовании выявили различия по возрасту между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходами (45,50 лет против 61,00 лет, соответственно), но не по половой принадлежности. Среди пациентов с летальным исходом с 1-е по 10-е сутки установили более высокие значения для RDW, MPV, D-димера, мочевины и креатинина и более низкие — для МСН, МСНС, в то время как с 11-е по 20-е сутки — более высокие значения для нейтрофилов (%), NLR, RDW, LDH и более низкие для лимфоцитов.

В многоцентровом исследовании было показано, что повышенные значения RDW к моменту госпитализации и увеличение RDW в период лечения повышали риск летального исхода пациентов с COVID-19 [25]. Также была выявлена корреляция отношения среднего объема тромбоцитов к количеству тромбоцитов

Men had a 1.59-fold higher risk of mortality than women [24]. Our study found differences in age between patients with favorable and unfavorable outcomes (45.50 years versus 61.00 years, respectively), but not in sex. Among non-survivors, we found higher RDW, MPV, D-dimer, urea, and creatinine values and lower MCH, MCHC values from days 1 to 10. In contrast, from days 11 to 20, we found higher values for neutrophils (%), NLR, RDW, LDH and lower values for lymphocytes. A multicenter study showed that elevated RDW values at the time of admission and during the treatment period associated with a higher risk of death in patients with COVID-19 [25]. A correlation between the ratio of mean platelet volume to platelet count and the severity of COVID-19 has also been found [26]. Elevated D-dimer level correlates with both disease severity and outcome in COVID-19 [27, 28]. A multivariate analysis of data from 245 patients with COVID-19 with an inpatient mortality rate of 13.47% showed that the risk of death was 8% higher with each unit of NLR increased [29]. Several studies have suggested the correlation of increased NLR with the disease severity and outcome of COVID-19 [30–32]. According to a Russian study, the mid-regional pro-adrenomedullin has a better prognostic value in pneumonia in COVID-19 compared to procalcitonin, oxygen saturation, and NEWS score [33]. Bertsimas D. et al. developed an application to predict COVID-19 mortality risk based on clinical and laboratory data; the system was validated on three independent samples. A total of 19 indicators were included, the key ones being age, decreased oxygen saturation ($\leq 93\%$), elevated C-reactive protein (≥ 130 mg/L), blood urea nitrogen (≥ 18 mg/dL), and blood creatinine (≥ 1.2 mg/dL). Currently, this application exists in an online format and is used in clinical practice [34]. In the paper by Ghayda R.A. and colleagues, a correlation analysis of clinical and laboratory parameters in COVID-19 was performed. According to the study results, the strongest positive correlation was for chills with chest tightness, neutrophil, lymphocyte, and platelet count, D-dimer and CRP; lung lesions correlated with increased CRP level, and white blood cell count with platelet count, shortness of breath, and neutrophil count [35].

We studied the serum levels of candidate molecular biomarkers of blood-brain barrier damage SP-A, SP-D and CC16 as potential biomarkers of treatment outcome prognostication in COVID-19. These candidate biomarkers have advantages over the above-described ones since they associate with pathophysiological processes in the lungs during COVID-19. Elevated SP-A level from day 1 to day 10 and decreased CC16 level from day 11 to day 20 of the disease onset were noted in intensive care patients who did not survive compared to those discharged from ICU in a stable condition, while no

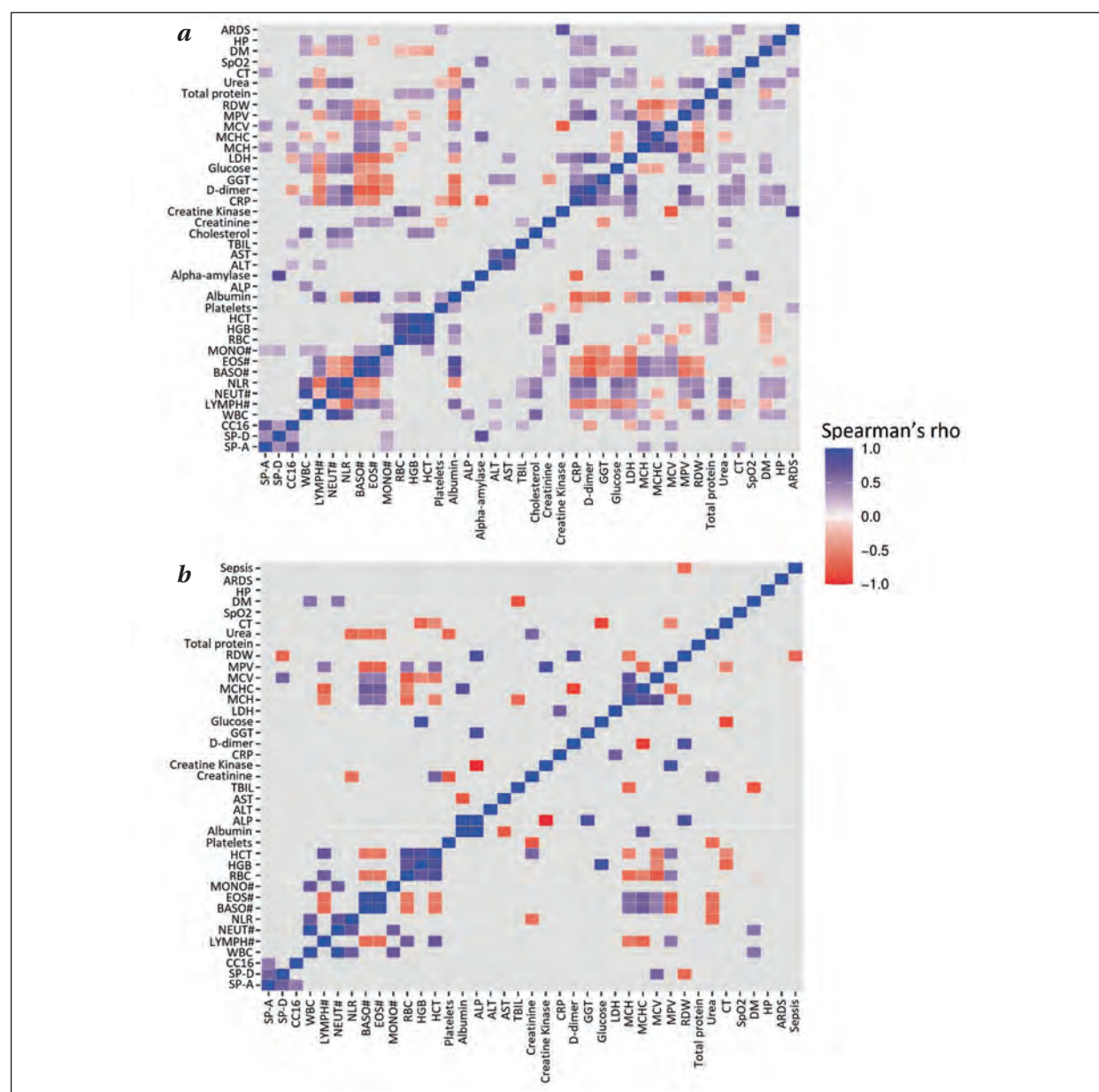


Рис. 2. Значимые корреляции между содержанием SP-A, SP-D и CC16, клиническими и лабораторными данными выписанных и умерших пациентов с COVID-19.

Fig. 2. Significant correlations among SP-A, SP-D and CC16 levels, clinical characteristics and laboratory findings in survivor and non-survivor COVID-19 patients.

Note. *a* — correlation plot for survivor patients; *b* — correlation plot for non-survivor patients. Abbreviations: ALP — alkaline phosphatase; ALT — alanine aminotransferase; ARDS — acute respiratory distress syndrome; AST — aspartate aminotransferase; BASO# — basophils; CC16 — Club cell protein 16; CRP — C-reactive protein; CT — chest computed tomography; DM — diabetes mellitus; EOS# — eosinophils; GGT — gamma-glutamyl transferase; HGB — hemoglobin; HCT — hematocrit; HP — hypertension; LDH — lactate dehydrogenase; LYMPH# — lymphocytes; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV — mean corpuscular volume; MONO# — monocytes; MPV — mean platelet volume; NEUT# — neutrophils; NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio; RBC — red blood cells; RDW — red cell distribution width; SP-A — surfactant protein A; SP-D — surfactant protein D; SpO₂ — peripheral oxygen saturation; TBIL — total bilirubin; WBC — white blood cells.

Примечание. *a* — график корреляций у выписанных пациентов; *b* — график корреляций у умерших пациентов. Сокращения: ALP — щелочная фосфатаза; ALT — аланинаминотрансфераза; ARDS — острый респираторный дистресс-синдром; AST — аспаратаминотрансфераза; BASO# — базофилы; CC16 — белок клеток Клара 16; CRP — С-реактивный белок; CT — компьютерная томография грудной клетки; DM — сахарный диабет; EOS# — эозинофилы; GGT — гамма-глутамилтрансфераза; HGB — гемоглобин; HCT — гематокрит; HP — артериальная гипертензия; LDH — лактатдегидрогеназа; ЛИМФ# — лимфоциты; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцита; MONO# — моноциты; MPV — средний объем тромбоцита; NEUT# — нейтрофилы; NLR — соотношение нейтрофилов с лейкоцитами; RBC — эритроциты; RDW — распределение эритроцитов по величине; SP-A — сурфактантный белок А; SP-D — сурфактантный белок D; SpO₂ — сатурация кислородом периферической крови; TBIL — общий билирубин; WBC — лейкоциты; platelets — тромбоциты; urea — мочевина; total protein — общий белок; Spearman's rho — коэффициент корреляции Спирмена.

с тяжестью течения COVID-19 [26]. Повышенный уровень D-димера коррелирует как с тяжестью течения, так и с исходом при COVID-19 [27, 28]. Многофакторный анализ данных 245 пациентов с COVID-19 с показателем госпитальной летальности 13,47% показал, что риск внутрибольничной смерти на 8% выше при увеличении NLR на каждую единицу [29]. Корреляция повышенного значения NLR с тяжестью течения и исходом COVID-19 отражена в ряде исследований [30–32]. По результатам исследования отечественных коллег среднерегионарный проадреномедуллин как предиктор летального исхода по сравнению с прокальцитонином, показателем насыщения гемоглобина кислородом и оценкой по шкале NEWS обладает наибольшей прогностической ценностью при пневмонии на фоне COVID-19 [33]. D. Bertsimas с коллегами разработали приложение для прогнозирования риска летального исхода при COVID-19 по клиническим и лабораторным данным, тест-система была валидирована на трех независимых выборках. Всего было включено 19 показателей, ключевыми из которых явились возраст, снижение сатурации кислородом ($\leq 93\%$), повышенный уровень С-реактивного белка (≥ 130 мг/л), азота мочевины крови (≥ 18 мг/дл) и креатинина крови ($\geq 1,2$ мг/дл). В настоящее время данное приложение существует в онлайн формате и используется в клинической практике [34]. В работе R.A. Ghayda с коллегами был выполнен корреляционный анализ клинических и лабораторных характеристик при COVID-19. По результатам данного исследования самая сильная положительная корреляция была характерна для озноба с ощущением тесноты в грудной клетке, количеством нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, D-димером и СРБ; поражение легких коррелировало с повышением уровня СРБ, а количество лейкоцитов — с количеством тромбоцитов, одышкой и количеством нейтрофилов [35].

Мы изучили кандидатные молекулярные биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера SP-A, SP-D и CC16 в сыворотке крови как потенциальные биомаркеры оценки исхода лечения при COVID-19. Преимуществами данных кандидатных биомаркеров по сравнению с вышеописанными является их связь с патофизиологическими процессами в легких при COVID-19. У реанимационных пациентов с летальным исходом по сравнению с пациентами, выписанными из ОРИТ в удовлетворительном состоянии, отметили повышенную концентрацию SP-A с 1 по 10 сутки и сниженную CC16 с 11 по 20 сутки появления первых симптомов, для SP-D статистически значимых корреляций с исходом COVID-19 не

significant correlations with COVID-19 outcome were found for SP-D. Increased SP-A level in non-survivors probably reflects greater damage to the air-blood barrier, while decreased CC16 level could theoretically be associated with inhibition of the synthetic activity of Club cells in COVID-19. Patients with a favorable outcome were found to have increased serum SP-A and CC16 levels during the course of the disease. No age-related differences were found for SP-A, SP-D and CC16.

SP-A and SP-D are members of the collectin family (collagen-containing C-type lectins) related to soluble pattern-recognizing receptors. These surfactant proteins have a collagen-like terminal N-domain and a lectin terminal C-domain capable of Ca^{2+} -dependent attachment to the surface of microbial membranes [11]. SP-A and SP-D are produced mainly in the lungs and participate in the cascade of innate and acquired immunity reactions in the early defense against bacteria, viruses and fungi. SP-A and SP-D take part in the activation of the complement pathway, opsonization and aggregation of pathogens, increased expression of surface receptors responsible for pathogen recognition and phagocytosis, and act as inducers of systemic inflammation triggering the cytokine reaction cascade [36]. Increased serum SP-A and SP-D levels are observed in severe community-acquired pneumonia than non-severe disease patients without bronchopulmonary diseases [37]. Elevated SP-A and SP-D levels are also a sensitive and specific prognostic biomarker of ARDS development and death in ARDS [38–41]. Direct interaction of SP-A and SP-D with some viruses leads to virus neutralization and enhancement of phagocytosis. SP-A and SP-D bind to hemagglutinin of the influenza A virus, suppressing its activity, while SP-D also reduces neuraminidase activity [12, 42, 43]. SP-A can increase viral clearance, suppress inflammation after adenovirus infection, and promote SP-A-mediated phagocytosis of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) by alveolar macrophages [44, 45]. These collectins also bind to glycoproteins of such viruses as human immunodeficiency virus (HIV), respiratory syncytial virus (RSV) and SARS coronavirus [12]. CC16 has antioxidant and anti-inflammatory properties. In vitro, this protein has been shown to modulate the production and activity of various mediators of the inflammatory response, including phospholipase A2, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha. CC16 deficiency is associated with increased lung susceptibility to viral infections and oxidative stress. CC16 is also of great interest as a peripheral biomarker to detect Club cell damage and increased epithelial permeability in various acute and chronic lung conditions [46]. An increase of CC16 in serum has been observed in ARDS developed in patients with ventilator-associated pneumonia [47]. In ICU patients, CC16 level corre-

выявили. Повышенное содержание SP-A у умерших пациентов с COVID-19 отражает, вероятно, большую степень повреждения структур аэрогематического барьера, а снижение содержания CC16 может быть теоретически связан с угнетением синтетической активности клеток Клара при COVID-19. У пациентов с благоприятным исходом установили увеличение концентрации SP-A и CC16 в сыворотке крови в течение заболевания. Различий в зависимости от возраста для SP-A, SP-D и CC16 не обнаружили.

SP-A и SP-D являются членами семейства коллектинов (коллагенсодержащие лектины С-типа), относящихся к растворимым паттерн-распознающим рецепторам. Данные сурфактантные белки имеют коллагеноподобный терминальный N-домен и лектиновый терминальный C-домен, способный Ca^{2+} -зависимым образом прикрепляться к поверхности мембран микроорганизмов [11]. SP-A и SP-D продуцируются главным образом в легких и участвуют в каскаде реакций врожденного и приобретенного иммунитета в ранней защите против бактерий, вирусов и грибов. SP-A и SP-D принимают участие в активации пути комплемента, опсонизации и агрегации патогенных микроорганизмов, повышении экспрессии поверхностных рецепторов, отвечающих за распознавание патогенов и фагоцитоз, и выступают в качестве индукторов системного воспаления, приводя к каскаду цитокиновых реакций [36]. Увеличение уровня SP-A и SP-D в сыворотке крови отмечается при тяжелой внебольничной пневмонии по сравнению с не тяжелой формой и отсутствием бронхолегочных заболеваний [37]. Повышенный уровень SP-A и SP-D также является чувствительным и специфичным прогностическим биомаркером развития ОРДС и летального исхода при ОРДС [38–41]. Прямое взаимодействие SP-A и SP-D с рядом вирусов приводит к нейтрализации вируса и усилению фагоцитоза. SP-A и SP-D связываются с гемагглютинином вируса гриппа А, подавляя его активность, в то время как SP-D также снижает активность нейраминидазы [12, 42, 43]. SP-A способен увеличивать клиренс вируса и подавлять воспаление после аденовирусной инфекции и приводить к SP-A-опосредованному фагоцитозу вируса простого герпеса первого типа (HSV-1) альвеолярными макрофагами [44, 45]. Данные коллектины также связываются с гликопротеинами вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и коронавирус SARS [12]. CC16 обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. *In vitro* было показано, что данный белок модулирует

lated with ARDS severity and disease outcome [14, 48]. Elevated CC16 levels were also observed in children with RSV or influenza [49]. There is evidence that SP-D recognizes the spike glycoprotein of SARS coronavirus and can activate macrophages [50]. B. Kerget and colleagues studied the relationship of serum IL-6 and SP-D levels with the course and prognosis of COVID-19. According to the study, patients with ARDS had significantly higher levels of IL-6 and SP-D compared to those without ARDS. Both biomarkers were also higher in non-survivors at the time of admission compared with survivors [51]. SP-A and CC16, according to our knowledge, have not been previously studied in the context of COVID-19.

Conclusion

Our results show that surfactant protein SP-A and Club cell protein CC16 are associated with mortality from COVID-19. To validate the results with a view of using SP-A and CC16 as diagnostic biomarkers, a study on a larger sample size with assessment of the diagnostic significance of these markers, as well as their comparison with known biomarkers of COVID-19 severity and outcome, such as interleukin-6, procalcitonin, a C-reactive protein, has been scheduled. The data obtained and further search for effective laboratory biomarkers will improve our understanding of the mechanisms of COVID-19 and enable the creation of effective outcome prediction models.

продукцию и активность различных медиаторов воспалительного ответа, включая фосфолипазы A2, интерферон-гамма и фактор некроза опухоли-альфа. Дефицит CC16 связан с повышенной восприимчивостью легких к вирусным инфекциям и окислительному стрессу. CC16 также представляет большой интерес как периферический биомаркер для обнаружения повреждения клеток Клара и повышенной проницаемости эпителия при различных острых и хронических заболеваниях легких [46]. Увеличение CC16 в сыворотке крови отмечалось при развитии ОРДС у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией [47]. Среди пациентов ОРИТ значение CC16 коррелировало с тяжестью ОРДС и исходом заболевания [14, 48]. Повышенный уровень CC16 наблюдался также у детей с РСВ или гриппом [49]. Имеются данные, что SP-D распознает гликопротеин шипов коронавируса SARS и может активировать макрофаги [50]. B. Kerget с коллегами была изучена взаимосвязь уровня IL-6 и SP-D в сыворотке крови с характером течения и прогнозом COVID-19. По результатам исследования, пациенты, у которых развился

ОРДС, имели значительно более высокие концентрации IL-6 и SP-D по сравнению с пациентами без ОРДС. Оба биомаркера на момент госпитализации также были выше среди умерших пациентов по сравнению с выжившими [51]. SP-A и CC16, по данным доступных нам источников, в контексте развития COVID-19 ранее не изучались.

Заключение

По результатам настоящего исследования сурфактантный белок SP-A и белок клеток Клара CC16 ассоциированы с летальным исходом от COVID-19. Для валидации полученных

результатов с перспективой применения SP-A и CC16 в качестве диагностических биомаркеров запланировано исследование на выборке большего объема с оценкой диагностической значимости данных маркеров, а также сопоставление с уже известными биомаркерами тяжести течения и исхода COVID-19, такими как интерлейкин-6, прокальцитонин, С-реактивный белок. Полученные данные и дальнейший поиск эффективных лабораторных биомаркеров позволят улучшить понимание механизмов развития COVID-19 и предоставить условия для создания эффективных моделей прогнозирования исхода.

Литература

1. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020; 55 (4): 2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020. PMID: 32269085
2. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104364. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364. PMID: 32311650
3. Ciceri F., Castagna A., Rovere-Querini P., De Cobelli F., Ruggeri A., Galli L., Conte C., De Lorenzo R., Poli A., Ambrosio A., Signorelli C., Bossi E., Fazio M., Tresoldi C., Colombo S., Monti G., Fominskiy E., Franchini S., Spessot M., Martinenghi C., Carlucci M., Beretta L., Scandroglio A.M., Clementi M., Locatelli M., Tresoldi M., Scarpellini P., Martino G., Bosi E., Dagna L., Lazzarin A., Landoni G., Zangrillo A. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* 2020; 217: 108509. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108509. PMID: 32535188
4. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M.V., Scandroglio A.M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1574-1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394. PMID: 32250385
5. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433. PMID: 32113704
6. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летунковский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика.* 2020; 11 (2): 21-37. DOI: 10.17816/clinpract34849.
7. Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы. *Общая реаниматология.* 2020; 16 (6): 65-90. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-0-1.
8. Struyf T., Deeks J.J., Dinnes J., Takwoingi Y., Davenport C., Leeftang M.M., Spijker R., Hoof L., Emperador D., Dittich S., Domen J., Horn S.R.A., Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7 (7): CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021; 2: CD013665. PMID: 32633856
9. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu X., Xie J., Xie M., Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146 (1): 110-118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006. PMID: 32294485
10. Нарделли П., Ландони Д. COVID-19-ассоциированный тромбо-воспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы. *Общая реаниматология.* 2020; 16 (3): 14-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
11. Han S., Mallampalli R.K. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 (5): 765-774. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR. PMID: 25742123
12. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110020. PMID: 32590326
13. Naha N., Muhamed J.C.J., Pagdhune A., Sarkar B., Sarkar K. Club cell protein 16 as a biomarker for early detection of silicosis. *Indian J Med Res.* 2020; 151 (4): 319-325. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1799_18. PMID: 32461395
14. Almontashiri S., Zhu Y., Han Y., Wang X., Somanath P.R., Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med.* 2020; 9 (12): 4039. DOI: 10.3390/jcm9124039. PMID: 33327505

References

1. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020; 55 (4): 2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020. PMID: 32269085
2. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104364. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364. PMID: 32311650
3. Ciceri F., Castagna A., Rovere-Querini P., De Cobelli F., Ruggeri A., Galli L., Conte C., De Lorenzo R., Poli A., Ambrosio A., Signorelli C., Bossi E., Fazio M., Tresoldi C., Colombo S., Monti G., Fominskiy E., Franchini S., Spessot M., Martinenghi C., Carlucci M., Beretta L., Scandroglio A.M., Clementi M., Locatelli M., Tresoldi M., Scarpellini P., Martino G., Bosi E., Dagna L., Lazzarin A., Landoni G., Zangrillo A. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* 2020; 217: 108509. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108509. PMID: 32535188
4. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M.V., Scandroglio A.M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1574-1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394. PMID: 32250385
5. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433. PMID: 32113704
6. Zabozlaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovskiy N.N. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice.* 2020; 11 (2): 21-37 [In Russ.]. DOI: 10.17816/clinpract34849
7. Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology.* 2020; 16 (6): 65-90 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-0-1
8. Struyf T., Deeks J.J., Dinnes J., Takwoingi Y., Davenport C., Leeftang M.M., Spijker R., Hoof L., Emperador D., Dittich S., Domen J., Horn S.R.A., Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7 (7): CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021; 2: CD013665. PMID: 32633856
9. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu X., Xie J., Xie M., Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146 (1): 110-118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006. PMID: 32294485
10. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thromboinflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond. *Obshchaya Reanimatologiya= Obshchaya Reanimatology.* 2020; 16 (3): 14-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2 [In Russ.]
11. Han S., Mallampalli R.K. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 (5): 765-774. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR. PMID: 25742123
12. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110020. PMID: 32590326
13. Naha N., Muhamed J.C.J., Pagdhune A., Sarkar B., Sarkar K. Club cell protein 16 as a biomarker for early detection of silicosis. *Indian J Med Res.* 2020; 151 (4): 319-325. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1799_18. PMID: 32461395
14. Almontashiri S., Zhu Y., Han Y., Wang X., Somanath P.R., Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med.* 2020; 9 (12): 4039. DOI: 10.3390/jcm9124039. PMID: 33327505

15. Кузовлев А.Н., Мороз В.В. Нозокомиальная пневмония — принципы ранней диагностики и профилактики. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 2: 40–7. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-40-47.
16. Hasegawa Y, Takahashi M, Arikawa S, Asakawa D, Tajiri M, Wada Y, Yamaguchi Y, Nishitani C, Takamiya R, Saito A, Uehara Y, Hashimoto J, Kurimura Y, Takahashi H, Kuroki Y. Surfactant protein D suppresses lung cancer progression by downregulation of epidermal growth factor signaling. *Oncogene*. 2015; 34 (7): 838-45. DOI: 10.1038/ncr.2014.20. PMID: 24608429
17. Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, Nishikiori H, Kurokawa K, Takahashi H. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020 Jan 31; 20 (1): 27. DOI: 10.1186/s12890-020-1060-y. Erratum in: *BMC Pulm Med*. 2020 May 7; 20 (1): 131. PMID: 32005219
18. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г., Смелая Т.В. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 5. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-5
19. Gallo Marin B., Aghagholi G., Lavine K., Yang L., Siff E.J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanigan T., Michelow I.C. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021; 31 (1): 1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146. PMID: 32845042
20. Chen X, Peng F, Zhou X, Zhu J, Chen X, Gong Y, Shupeng W, Niu W. Predicting severe or critical symptoms in hospitalized patients with COVID-19 from Yichang, China. *Aging (Albany NY)*. 2020; 13 (2): 1608-1619. DOI: 10.18632/aging.202261. PMID: 33318316
21. Kermali M., Khalsa R.K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 — A systematic review. *Life Sci*. 2020; 254: 117788. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117788. PMID: 32475810
22. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematology, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58 (7): 1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245
23. Zheng Z., Peng F, Xu B., Zhao J., Liu H., Peng J., Li Q., Jiang C., Zhou Y, Liu S., Ye C., Zhang P, Xing Y, Guo H., Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81 (2): e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. PMID: 32335169
24. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P, Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S., Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester E, Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430-436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4. PMID: 32640463
25. Foy B.H., Carlson J.C.T., Reinertsen E., Padros I Valls R., Pallares Lopez R., Palanques-Tost E., Mow C., Westover M.B., Aguirre A.D., Higgins J.M. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (9): e2022058. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058. PMID: 32965501
26. Zhong Q., Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35 (1): e23607. DOI: 10.1002/jcla.23607. PMID: 33128497
27. Ozen M., Yilmaz A., Cakmak V., Beyoglu R., Oskay A., Seyit M., Senol H. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021; 40: 55-59. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.023. PMID: 33348224
28. Lin J., Yan H., Chen H., He C., Lin C., He H., Zhang S., Shi S., Lin K. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93 (2): 934-944. DOI: 10.1002/jmv.26346. PMID: 32706426
29. Liu Y, Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H.H.X., Luo M., Chen L., Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81 (1): e6-e12. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002. PMID: 32283162
30. Kalemci S., Saryhan A., Zeybek A. Association between NLR and COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106917. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106917. PMID: 32889243
31. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248. PMID: 32161940
32. Yang A.P., Liu J.P., Tao W.Q., Li H.M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020; 84: 106504. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504. PMID: 32304994
33. Попов Д.А., Боровкова У.Л., Рыбка М.М., Рамненко Т.В., Голухова Е.З. Прогностическая ценность проадреномедулина при COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (6-2): 6-12. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200626
34. Bertsimas D., Lukin G., Mingardi L., Nohadani O., Orfanoudaki A., Stelato B., Wiberg H., Gonzalez-Garcia S., Parra-Calderón C.L., Robinson K., Schneider M., Stein B., Estirado A., Beccara L., Canino R., Dal Bello
15. Kuzovlev A.N., Moroz V.V. Nosocomial pneumonia — principles of early diagnosis and prevention. *Alexander Saltanov Bulletin of Intensive Care*. 2019; 2: 40–7 [In Russ.]. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-40-47
16. Hasegawa Y, Takahashi M, Arikawa S, Asakawa D, Tajiri M, Wada Y, Yamaguchi Y, Nishitani C, Takamiya R, Saito A, Uehara Y, Hashimoto J, Kurimura Y, Takahashi H, Kuroki Y. Surfactant protein D suppresses lung cancer progression by downregulation of epidermal growth factor signaling. *Oncogene*. 2015; 34 (7): 838-45. DOI: 10.1038/ncr.2014.20. PMID: 24608429
17. Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, Nishikiori H, Kurokawa K, Takahashi H. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020 Jan 31; 20 (1): 27. DOI: 10.1186/s12890-020-1060-y. Erratum in: *BMC Pulm Med*. 2020 May 7; 20 (1): 131. PMID: 32005219
18. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G., Smelaya T.V. Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome in Nosocomial Pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology*. 2009; 5 (6): 5. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-5
19. Gallo Marin B., Aghagholi G., Lavine K., Yang L., Siff E.J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanigan T., Michelow I.C. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021; 31 (1): 1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146. PMID: 32845042
20. Chen X, Peng F, Zhou X, Zhu J, Chen X, Gong Y, Shupeng W, Niu W. Predicting severe or critical symptoms in hospitalized patients with COVID-19 from Yichang, China. *Aging (Albany NY)*. 2020; 13 (2): 1608-1619. DOI: 10.18632/aging.202261. PMID: 33318316
21. Kermali M., Khalsa R.K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 — A systematic review. *Life Sci*. 2020; 254: 117788. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117788. PMID: 32475810
22. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematology, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58 (7): 1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245
23. Zheng Z., Peng F, Xu B., Zhao J., Liu H., Peng J., Li Q., Jiang C., Zhou Y, Liu S., Ye C., Zhang P, Xing Y, Guo H., Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81 (2): e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. PMID: 32335169
24. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P, Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S., Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester E, Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430-436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4. PMID: 32640463
25. Foy B.H., Carlson J.C.T., Reinertsen E., Padros I Valls R., Pallares Lopez R., Palanques-Tost E., Mow C., Westover M.B., Aguirre A.D., Higgins J.M. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (9): e2022058. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058. PMID: 32965501
26. Zhong Q., Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35 (1): e23607. DOI: 10.1002/jcla.23607. PMID: 33128497
27. Ozen M., Yilmaz A., Cakmak V., Beyoglu R., Oskay A., Seyit M., Senol H. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021; 40: 55-59. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.023. PMID: 33348224
28. Lin J., Yan H., Chen H., He C., Lin C., He H., Zhang S., Shi S., Lin K. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93 (2): 934-944. DOI: 10.1002/jmv.26346. PMID: 32706426
29. Liu Y, Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H.H.X., Luo M., Chen L., Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81 (1): e6-e12. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002. PMID: 32283162
30. Kalemci S., Saryhan A., Zeybek A. Association between NLR and COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106917. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106917. PMID: 32889243
31. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248. PMID: 32161940
32. Yang A.P., Liu J.P., Tao W.Q., Li H.M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020; 84: 106504. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504. PMID: 32304994
33. Popov D.A., Borovkova U.L., Rybka M.M., Ramnenok T.V., Golukhova E.Z. Predictive value of proadrenomedullin in patients with COVID-19. *Anesteziol. i Reanimatol*. 2020; (6-2): 6–12 [In Russ.]. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200626
34. Bertsimas D., Lukin G., Mingardi L., Nohadani O., Orfanoudaki A., Stelato B., Wiberg H., Gonzalez-Garcia S., Parra-Calderón C.L., Robinson K., Schneider M., Stein B., Estirado A., Beccara L., Canino R., Dal Bello

- M., Pezzetti E, Pan A.; Hellenic COVID-19 Study Group. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243262. DOI: 10.1371/journal.pone.0243262. PMID: 33296405
35. Ghayda R.A., Lee J., Lee J.Y., Kim D.K., Lee K.H., Hong S.H., Han Y.J., Kim J.S., Yang J.W., Kronbichler A., Smith L., Koyanagi A., Jacob L., Shin J.I. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (14): 5026. DOI: 10.3390/ijerph17145026. PMID: 32668763
 36. Vieira F, Kung J.W., Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. *Ann Anat*. 2017; 211: 184-201. DOI: 10.1016/j.aanat.2017.03.002
 37. Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Ассоциация белков сурфактанта SP-A и SP-D с тяжестью внебольничной пневмонии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020; 9 (3): 348-355. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-348-355.
 38. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный белок D — биомаркер острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 11. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-4-11
 39. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный белок A (SP-A) — прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс-синдроме. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 5. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-5
 40. Dahmer M.K., Flori H., Sapru A., Kohne J., Weeks H.M., Curley M.A.Q., Matthay M.A., Quasney M.W.; BALI and RESTORE Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Surfactant Protein D Is Associated With Severe Pediatric ARDS, Prolonged Ventilation, and Death in Children With Acute Respiratory Failure. *Chest*. 2020; 158 (3): 1027-1035. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.041. PMID: 32275979
 41. Jensen J.S., Itenov T.S., Thormar K.M., Hein L., Mohr T.T., Andersen M.H., Løken J., Tousi H., Lundgren B., Boesen H.C., Johansen M.E., Ostrowski S.R., Johansson P.L., Grarup J., Vestbo J., Lundgren J.D.; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. Prediction of non-recovery from ventilator-demanding acute respiratory failure, ARDS and death using lung damage biomarkers: data from a 1200-patient critical care randomized trial. *Ann Intensive Care*. 2016; 6 (1): 114. DOI: 10.1186/s13613-016-0212-y. PMID: 27873291
 42. Nayak A., Dodagatta-Marri E., Tsolaki A.G., Kishore U. An Insight into the Diverse Roles of Surfactant Proteins, SP-A and SP-D in Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol*. 2012; 3: 131. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00131. PMID: 22701116
 43. Al-Qahtani A.A., Murugaiah V., Bashir H.A., Pathan A.A., Abozaid S.M., Makarov E., Nal-Rogier B., Kishore U., Al-Ahdal M.N. Full-length human surfactant protein A inhibits influenza A virus infection of A549 lung epithelial cells: A recombinant form containing neck and lectin domains promotes infectivity. *Immunobiology*. 2019; 224 (3): 408-418. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.02.006. PMID: 30954271
 44. Harrod K.S., Trapnell B.C., Otake K., Korfhagen T.R., Whitsett J.A. SP-A enhances viral clearance and inhibits inflammation after pulmonary adenoviral infection. *Am J Physiol*. 1999; 277 (3): L580-8. DOI: 10.1152/ajplung.1999.277.3.L580. PMID: 10484466
 45. van Iwaarden J.F., van Strijp J.A., Visser H., Haagsman H.P., Verhoef J., van Golde L.M. Binding of surfactant protein A (SP-A) to herpes simplex virus type 1-infected cells is mediated by the carbohydrate moiety of SP-A. *J Biol Chem*. 1992; 267 (35): 25039-43. PMID: 1334078
 46. Broeckaert E., Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30 (4): 469-75. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00760.x. PMID: 107188430
 47. Determann R.M., Millo J.L., Waddy S., Lutter R., Garrard C.S., Schultz M.J. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2009; 9: 49. DOI: 10.1186/1471-2466-9-49
 48. Lin J., Zhang W., Wang L., Tian F. Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32 (2): e22262. DOI: 10.1002/jcla.22262. PMID: 28548310
 49. Johansson S., Kristjánsson S., Bjarnarson S.P., Wennergren G., Rudin A. Clara cell protein 16 (CC16) serum levels in infants during respiratory syncytial virus infection. *Acta Paediatr*. 2009; 98 (3): 579-81. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.01083.x. PMID: 18976364
 50. Leth-Larsen R., Zhong F., Chow V.T., Holmskov U., Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007; 212 (3): 201-11. DOI: 10.1016/j.imbio.2006.12.001. PMID: 17412287
 51. Kerget B., Kerget F., Koçak A.O., Kızıltunç A., Araz Ö., Uçar E.Y., Akgün M. Are Serum Interleukin 6 and Surfactant Protein D Levels Associated with the Clinical Course of COVID-19? *Lung*. 2020; 198 (5): 777-784. DOI: 10.1007/s00408-020-00393-8. PMID: 32918573
 - M., Pezzetti E, Pan A.; Hellenic COVID-19 Study Group. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243262. DOI: 10.1371/journal.pone.0243262. PMID: 33296405
 35. Ghayda R.A., Lee J., Lee J.Y., Kim D.K., Lee K.H., Hong S.H., Han Y.J., Kim J.S., Yang J.W., Kronbichler A., Smith L., Koyanagi A., Jacob L., Shin J.I. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (14): 5026. DOI: 10.3390/ijerph17145026. PMID: 32668763
 36. Vieira F, Kung J.W., Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. *Ann Anat*. 2017; 211: 184-201. DOI: 10.1016/j.aanat.2017.03.002
 37. Kharlamova O.S., Nikolayev K.Y., Ragino Y.I., Voyevoda M.I. Association of SP-A and SP-D Surfactant Proteins with the Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2020; 9 (3): 348-355 [In Russ.]. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-348-355
 38. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfactant Protein D Is a Biomarker of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology*. 2013; 9 (4): 11 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-4-11
 39. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Polovnikov S.G., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfactant Protein A (SP-A) is a Prognostic Molecular Biomarker in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology*. 2013; 9 (3): 5 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-5779-2013-3-5
 40. Dahmer M.K., Flori H., Sapru A., Kohne J., Weeks H.M., Curley M.A.Q., Matthay M.A., Quasney M.W.; BALI and RESTORE Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Surfactant Protein D Is Associated With Severe Pediatric ARDS, Prolonged Ventilation, and Death in Children With Acute Respiratory Failure. *Chest*. 2020; 158 (3): 1027-1035. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.041. PMID: 32275979
 41. Jensen J.S., Itenov T.S., Thormar K.M., Hein L., Mohr T.T., Andersen M.H., Løken J., Tousi H., Lundgren B., Boesen H.C., Johansen M.E., Ostrowski S.R., Johansson P.L., Grarup J., Vestbo J., Lundgren J.D.; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. Prediction of non-recovery from ventilator-demanding acute respiratory failure, ARDS and death using lung damage biomarkers: data from a 1200-patient critical care randomized trial. *Ann Intensive Care*. 2016; 6 (1): 114. DOI: 10.1186/s13613-016-0212-y. PMID: 27873291
 42. Nayak A., Dodagatta-Marri E., Tsolaki A.G., Kishore U. An Insight into the Diverse Roles of Surfactant Proteins, SP-A and SP-D in Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol*. 2012; 3: 131. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00131. PMID: 22701116
 43. Al-Qahtani A.A., Murugaiah V., Bashir H.A., Pathan A.A., Abozaid S.M., Makarov E., Nal-Rogier B., Kishore U., Al-Ahdal M.N. Full-length human surfactant protein A inhibits influenza A virus infection of A549 lung epithelial cells: A recombinant form containing neck and lectin domains promotes infectivity. *Immunobiology*. 2019; 224 (3): 408-418. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.02.006. PMID: 30954271
 44. Harrod K.S., Trapnell B.C., Otake K., Korfhagen T.R., Whitsett J.A. SP-A enhances viral clearance and inhibits inflammation after pulmonary adenoviral infection. *Am J Physiol*. 1999; 277 (3): L580-8. DOI: 10.1152/ajplung.1999.277.3.L580. PMID: 10484466
 45. van Iwaarden J.F., van Strijp J.A., Visser H., Haagsman H.P., Verhoef J., van Golde L.M. Binding of surfactant protein A (SP-A) to herpes simplex virus type 1-infected cells is mediated by the carbohydrate moiety of SP-A. *J Biol Chem*. 1992; 267 (35): 25039-43. PMID: 1334078
 46. Broeckaert E., Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30 (4): 469-75. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00760.x. PMID: 107188430
 47. Determann R.M., Millo J.L., Waddy S., Lutter R., Garrard C.S., Schultz M.J. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2009; 9: 49. DOI: 10.1186/1471-2466-9-49
 48. Lin J., Zhang W., Wang L., Tian F. Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32 (2): e22262. DOI: 10.1002/jcla.22262. PMID: 28548310
 49. Johansson S., Kristjánsson S., Bjarnarson S.P., Wennergren G., Rudin A. Clara cell protein 16 (CC16) serum levels in infants during respiratory syncytial virus infection. *Acta Paediatr*. 2009; 98 (3): 579-81. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.01083.x. PMID: 18976364
 50. Leth-Larsen R., Zhong F., Chow V.T., Holmskov U., Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007; 212 (3): 201-11. DOI: 10.1016/j.imbio.2006.12.001. PMID: 17412287
 51. Kerget B., Kerget F., Koçak A.O., Kızıltunç A., Araz Ö., Uçar E.Y., Akgün M. Are Serum Interleukin 6 and Surfactant Protein D Levels Associated with the Clinical Course of COVID-19? *Lung*. 2020; 198 (5): 777-784. DOI: 10.1007/s00408-020-00393-8. PMID: 32918573

Поступила 21.04.21

Received 21.04.21

Гемодинамика при переводе в prone-позицию пациентов с COVID-19

Д. С. Шилин*, К. Г. Шаповалов

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России,
Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Hemodynamic Parameters After Prone Positioning of COVID-19 Patients

Dmitry S. Shilin*, Konstantin G. Shapovalov

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia,
39a Gorky Str., 672000 Chita, Russia

Для цитирования: Д.С. Шилин, К.Г. Шаповалов. Гемодинамика при переводе в prone-позицию пациентов с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 32–41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-32-41> [На русск. и англ.]

For citation: Dmitry S. Shilin, Konstantin G. Shapovalov. Hemodynamic Parameters After Prone Positioning of COVID-19 Patients. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 32–41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-32-41> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: оценить влияние маневра prone-позиции у больных с COVID-19 на состояние гемодинамики.

Материалы и методы. Исследование выполнили у 84 пациентов обоего пола с внебольничной полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне COVID-19, которых разделили на группы по виду респираторной поддержки. Исследования осуществляли комплексом аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии.

Результаты. Установили, что при выполнении маневра prone-позиции у больных с тяжелым течением COVID-19, находящихся на кислородной поддержке, снижались: скорость пульсового артериального давления с 281 [242,0; 314,0] до 252 [209; 304] мм рт. ст./с при $p=0,005$; объемная скорость выброса с 251 [200; 294] до 226 [186; 260] мл/с при $p=0,03$; отношение удельного периферического сопротивления сосудов фактическое / рабочее с 0,549 [0,400; 0,700] до 0,450 [0,300; 0,600] при $p=0,002$; возрастала податливость сосудистой стенки с 1,37 [1,28; 1,67] до 1,45 [1,10; 1,60] мл/мм рт. ст. при $p=0,009$. Пронирование пациентов, находившихся на неинвазивной ИВЛ, сопровождалось повышением скорости линейного кровотока с 40,0 [34,0; 42,0] до 42,5 [42,5; 47,25] см/с при $p=0,04$, с одновременным снижением податливости сосудистой стенки с 1,4 [1,24; 1,50] до 1,32 [1,14; 1,49] мл/мм рт. ст. при $p=0,03$. Маневр prone-позиция у пациентов на инвазивной ИВЛ не приводил к статистически значимым изменениям гемодинамики.

Заключение. Наибольшее число изменений гемодинамики при выполнении маневра prone-позиции выявили у пациентов, находящихся на респираторной поддержке кислородом, а наименьшее — при инвазивной искусственной вентиляции легких.

Ключевые слова: prone-позиция; COVID-19; гемодинамика; неинвазивная ИВЛ; ИВЛ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Aim of the study. To examine the effect of prone positioning on hemodynamics in patients with COVID-19.

Materials and methods. The study enrolled 84 patients of both sexes with community-acquired multisegmental viral and bacterial pneumonia associated with COVID-19, who were divided into groups according to the type of respiratory support. The tests were performed using the integrated hardware and software system for noninvasive central hemodynamic assessment by volumetric compression oscillometry.

Results. We found that the pulse blood pressure velocity decreased from 281 [242.0; 314.0] to 252 [209; 304] mm Hg/s in patients with severe COVID-19 on oxygen support ($p=0.005$); volume ejection rate decreased from 251 [200; 294] to 226 [186; 260] ml/s ($P=0.03$); actual/estimated normalized vascular resistance ratio dropped from 0.549 [0.400; 0.700] to 0.450 [0.300; 0.600] ($P=0.002$), while the arterial wall compliance increased from 1.37 [1.28; 1.67] to 1.45 [1.10; 1.60] ml/mm Hg ($P=0.009$). Prone positioning of patients on noninvasive lung

Адрес для корреспонденции:

*Дмитрий Сергеевич Шилин
E-mail: untara100@gmail.com

Correspondence to:

*Dmitry S. Shilin
E-mail: untara100@gmail.com

ventilation associated with a reduction of linear blood flow rate from 40.0 [34.0; 42.0] to 42.5 [42.5; 47.25] cm/s ($P=0.04$) and arterial wall compliance from 1.4 [1.24; 1.50] to 1.32 [1.14; 1.49] ml/mm Hg ($P=0.03$). Prone positioning of patients on invasive lung ventilation did not result in significant hemodynamic changes.

Conclusion. The greatest hemodynamic changes during prone positioning were found in patients on oxygen respiratory support, whereas the least significant alterations were seen in patients on invasive ventilatory support.

Keywords: prone position; COVID-19; hemodynamics; noninvasive lung ventilation

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-3-32-41

Введение

В настоящий момент на территории России и других стран продолжается эпидемический процесс, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, относится к линии Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV) [1–3].

На начало октября 2020 г. только в России заболело уже более 1,1 млн человек, зарегистрировано более 19000 летальных исходов [4].

Covid-19 способен вызывать обширное поражение легочной ткани, в некоторых клинических ситуациях более 95%, что приводит к развитию дыхательной недостаточности. Большая площадь вовлеченной в патологический процесс обильно васкуляризованной легочной ткани способствует повреждению эндотелия. Эндотелиальная дисфункция связана с патогенезом сердечно-сосудистых, почечных, метаболических и инфекционных осложнений [5, 6].

Критическая гипоксия является жизнеугрожающим состоянием, при котором для оптимизации перфузии тканей вовлекаются разнообразные механизмы, регулирующие, в том числе, сердечный выброс, сосудистый тонус и проницаемость.

Было обнаружено, что при попадании в кровотоки вирус SARS-CoV-2, связываясь с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), влияет на состояние гемодинамики через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, отвечающую за тонус сосудистой стенки [7]. При гипоксии возникает индуцированная ангиотензином II вазоконстрикция легких, направленная на оптимизацию соотношения вентиляции и перфузии, но одновременно вызывающая неблагоприятные гемодинамические эффекты [8].

На фоне гипоксии организм инициирует механизмы, необходимые для адаптации к гипоксическому стрессу [9, 10]. Активация пептидов регулирует тонус кровеносных сосудов

Introduction

The SARS-CoV-2 coronavirus epidemic is currently underway in Russia and other countries.

The novel SARS-CoV-2 coronavirus is a single-stranded RNA-containing virus belonging to the family Coronaviridae and the Beta-CoV B lineage. The virus is assigned to the pathogenicity group II similarly to other family members (SARS-CoV virus, MERS-CoV) [1–3].

As of the beginning of October 2020, more than 1.1 million people in Russia alone were already ill with COVID-19, and more than 19,000 deaths have been registered [4].

Covid-19 is capable of causing extensive lung tissue damage, in some case affecting more than 95% of the pulmonary area and resulting in the development of respiratory failure. The large area of heavily vascularized pulmonary tissue involved in the pathological process promotes endothelial damage. Endothelial dysfunction is associated with the development of cardiovascular, renal, metabolic, and infectious complications [5, 6].

Critical hypoxia is a life-threatening condition where a variety of compensatory mechanisms are triggered to improve tissue perfusion, including cardiac output, vascular tone, and permeability.

SARS-CoV-2 virus has been found to affect hemodynamics via renin-angiotensin-aldosterone system, which regulates the vascular wall tone, by binding to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors when entering the bloodstream [7]. Under hypoxia, angiotensin II-induced pulmonary vasoconstriction occurs, aiming at optimizing the ventilation-perfusion ratio, but simultaneously causing adverse hemodynamic effects [8].

When hypoxia occurs, the body initiates mechanisms necessary for adaptation to hypoxic stress [9, 10]. Peptide activation regulates the systemic and pulmonary vascular tone [9, 10]. Thus, understanding the mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and maintenance of vascular tone is crucial.

Finding ways to improve the tissue perfusion is one of the vital challenges for intensive care. Reduction of the tissue blood flow below acceptable values is accompanied by metabolic and biochemical disorders, which lead to multiple organ

малого и большого круга кровообращения [9, 10]. Таким образом, понимание механизмов гипоксической вазоконстрикции легких и поддержания сосудистого тонуса, имеет первостепенное значение.

Решение проблемы нарушений перфузии тканей имеет ключевое значение для интенсивной терапии. Снижение уровня тканевого кровотока ниже допустимых значений сопровождается метаболическими и биохимическими нарушениями, которые приводят к развитию полиорганной недостаточности, а без адекватного лечения — к летальному исходу [11].

В настоящее время при лечении тяжелой пневмонии у пациентов с COVID-19 широко применяется прон-позиция [12, 13]. Согласно временным методическим рекомендациям, ее рекомендуется использовать не менее 16 часов в сутки [1]. Маневр прон-позиции способствует перераспределению кровенаполнения разных отделов легких и оптимизации вентиляционно-перфузионных соотношений.

Вместе с тем, остается недостаточно изученным влияние выполнения маневра прон-позиции у пациентов с рестриктивными поражениями легких на состояние других жизненно важных систем, в том числе — системную гемодинамику. Требуется дальнейшего исследования зависимость изменений макроциркуляции при переводе в прон-позицию от степени интервенции респираторной поддержки и наличия сопутствующей патологии.

Цель исследования — оценить влияние маневра прон-позиции у больных с COVID-19 на состояние гемодинамики.

Материал и методы

Проспективное нерандомизированное исследование выполнили у 84 пациентов обоего пола с внебольничной полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне COVID-19, в возрасте от 18 до 93 лет. Больным назначали необходимое лечение, согласно актуальной версии временных методических рекомендаций министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Исследование выполняли на базе «ГУЗ» Городская клиническая больница №1 г. Читы. Работу проводили в соответствии с решением локального этического комитета ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия МЗРФ протокол №102 от 15.05.2020 и утвержденных локальных протоколов лечения. Диагноз выставляли в соответствии с принятыми временными методическими рекомендациями министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». У всех пациентов выявляли фоновую и сопутствующую патологию: ИБС, сахарный диабет, алиментарно-конституциональное ожирение. Рентгенологическая картина поражения при компьютерной томографии — не

failure and, with no proper treatment, to a fatal outcome [11].

Currently, prone positioning is widely used to treat severe pneumonia in patients with Covid-19 [12, 13]. According to provisional Russian guidelines, its use is recommended for at least 16 hours a day [1]. In addition, the prone positioning maneuver promotes the redistribution of blood perfusion in various parts of the lungs and optimizes of ventilation-perfusion relations.

However, the impact of prone positioning of patients with restrictive lung disorders on other body systems, including systemic hemodynamics remains poorly explored. The relationship between circulatory changes in prone positioning and the type of respiratory support and comorbidities require further investigation.

The aim of the study was to evaluate the effect of prone positioning on hemodynamic parameters in patients with COVID-19.

Materials and Methods

A prospective non-randomized study was performed in 84 patients of both sexes, aged 18 to 93 years, with community-acquired multisegmental viral and bacterial pneumonia associated with COVID-19. The patients were prescribed the standard treatment according to the current version of the Provisional Guidelines of the Russian Ministry of Health on prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection COVID-19. The study was performed in the City Clinical Hospital No. 1 in Chita, Russian Federation. The investigation was carried out after approval by the local ethical committee of Chita State Medical Academy (protocol № 102 of 15.05.2020) according to the local treatment protocols. The diagnosis was made under the current Provisional Guidelines of the Russian Ministry of Health on prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection COVID-19. All patients had comorbidities such as coronary heart disease (CHD), diabetes mellitus, obesity. They were diagnosed with at least 25% viral-induced involvement of lungs using chest computed tomography. The non-inclusion criteria included neoplastic diseases, severe immunodeficiency, unstable hemodynamics, vasopressor infusions, signs of hypovolemia.

Patients were divided into 3 groups depending on the respiratory support they received (Table 1). Group 1 included 39 patients (20 men and 19 women). In this group, oxygen support was administered through a face mask or nasal cannulas with a flow rate of 7 liters per minute and less.

The second group consisted of 25 patients (13 men and 12 women), who received respiratory support using Neumovent graphnet machine in noninvasive ventilation or PSV/CPAP mode.

The measurements in the first two groups of patients were done in the supine positions, then the patients were offered to perform the prone positioning maneuver on their own with minimal help from medical staff (as a rule, it was required only in overweight patients or those with severe abdominal obesity). The measurement time was about 3–5 minutes. After the patient as-

Таблица 1. Характеристика пациентов.
Table 1. Patient characteristics.

Parameter	Value in groups			P value
	1, n=39	2, n=25	3, n=20	
Median age, years	64.0 [51.0;70.0]	66.5 [62.7;70.5]	70.0 [65.0;76.0]	$p_1=0.305$ $p_2=0.216$ $p_3=0.066$
Median BMI, kg/m ²	29.922 [25.743; 31.684]	30.232 [26.240; 32.530]	26.646 [24.848; 30.382]	$p_1=0.578$ $p_2=0.077$ $p_3=0.188$
COPD	6 (15.4%)	4 (16.0%)	5 (25.0%)	$p_1=0.774$ $p_2=0.708$ $p_3=0.586$
CHD	13 (33.4%)	12 (48.0%)	15 (75.0%)	$p_1=0.362$ $p_2=0.126$ $p_3=0.006$
Essential hypertension	20 (51.3%)	19 (76.0%)	15 (75.0%)	$p_1=0.086$ $p_2=0.786$ $p_3=0.140$
Diabetes mellitus	5 (12.8%)	7 (28.0%)	2 (10.0%)	$p_1=0.234$ $p_2=0.261$ $p_3=0.914$
Mortality	3 (7.7%)	12 (48.0%)	18 (90.0%)	$p_1<0.001$ $p_2=0.008$ $p_3<0.001$

Note. For tables 1–4 data presented as Me [25; 75]. p_1 — significance of differences between Groups 1 and 2; p_2 — significance of differences between Groups 2 and 3; p_3 — significance of differences between Groups 1 and 3.

Примечание. Values — значение; age, years — возраст, лет; BMI — ИМТ; COPD — ХОБЛ; CHD — ИБС; essential hypertension — гипертоническая болезнь; mortality — летальность. p_1 — значимость различий между 1-й и 2-й группой; p_2 — значимость различий между 2-й и 3-й группой; p_3 — значимость различий между 1-й и 3-й группой.

менее 25% легочных полей. Критерии не включения в исследование: наличие онкологических заболеваний, тяжелого иммунодефицита, нестабильной гемодинамики, инфузии вазопрессоров, признаки гиповолемии.

Пациентов разделили на 3 группы в зависимости от вида получаемой респираторной поддержки (табл. 1). В первую группу включили 39 пациентов (20 мужчин и 19 женщин). В этой группе проводили кислородную поддержку через лицевую маску, или носовые канюли потоком не более 7 литров в минуту.

Вторую группу составили 25 пациентов (13 мужчин и 12 женщин), которым осуществляли респираторную поддержку с помощью аппарата Neumovent graphnet в режиме неинвазивной ИВЛ (НИВЛ), либо PSV/CPAP.

Измерения первым двум группам пациентам выполняли на спине, затем пациентам самостоятельно предлагали совершить маневр прон-позиции с минимальной помощью медицинского персонала (как правило, она требовалась только пациентом с избыточной массой тела, выраженным абдоминальным типом ожирения). Время измерения составляло около 3–5 минут. После того как пациент принимал правильное положение на животе, ему проводили второе измерение.

Численность пациентов 3-й группы составила 20 человек (14 мужчин, 6 женщин). Пациентам этой группы осуществляли инвазивную ИВЛ с помощью аппарата Neumovent graphnet в режиме VC, либо PC. Измерение параметров гемодинамики проводили сначала на спине, затем с помощью медицинского персонала проводили маневр прон-позиции, выполняли второе измерение в течение 5–7 минут. В положении пациента на животе использовали поро-

sumed the correct prone position, a second measurement was taken.

Group 3 included 20 patients (14 men, 6 women). The patients in this group underwent invasive lung ventilation using Neumovent graphnet machine in VC or PC mode. Hemodynamic parameters were measured initially while lying supine, then the prone positioning maneuver was carried out with the help of medical staff, and the second measurement was performed for 5–7 minutes. The foam rollers were placed under the patient's shoulders, head and pelvis in prone position. Prone positioning maneuver in patients of this group was performed while the patients were in deep sedation and neuromuscular block.

Hemodynamic studies were performed using the integrated hard- and software system for noninvasive central hemodynamic study by volumetric compression oscillometry «KAP TsG Osm-Globus» (Russia). Hemodynamic parameters were divided into 3 sets related to blood pressure, cardiac performance, and vascular parameters. The first set included systolic (SBP), diastolic (DBP), mean (SBP), oscillometric 'true' systolic (OTSBP), pulse (PBP) and stroke (StBP) blood pressure, pulse blood pressure velocity (PBPV). The second set consisted of heart rate, cardiac output (CO) and cardiac index (CI), stroke volume (SV) and stroke index (SI), volume ejection rate (VER) and energy expenditure (EE) per 1 liter of cardiac output per minute. The third set was represented by linear blood flow rate (LBFR) and pulse wave velocity (PWV), vascular compliance (VC), total peripheral resistance (TPR) and normalized peripheral resistance (NPR), as well as NPR actual/NPR estimated ratio. All parameters were obtained from the software and hardware readings and calculated according to the instructions.

Statistical analysis was performed using the Stat-Plus:mac (v7.0, AnalystSoft Inc, USA) software.

лоновые валики, которые укладывали под плечи, голову и таз. Маневр прон-позиции у больных этой группы выполняли на фоне миоплегии и глубокой седации.

Исследования гемодинамики осуществляли комплексом аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии «КАП ЦГ осм-Глобус» (Россия). Макрогемодинамические параметры разделили на 3 блока: артериальное давление, сердечная деятельность и сосудистые показатели. К первому блоку отнесли данные систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего (СрАД), бокового (БАД), пульсового (АДп) и ударного (АДуд) артериального давления, скорость пульсового артериального давления (СКАДп). Второй блок составили показатели пульса, сердечного выброса (СВ) и сердечного индекса (СИ), ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ), объемная скорость выброса (ОСВ) и расход энергии (РЭ) на 1 л сердечного выброса за минуту. Третий блок представили скоростью линейного кровотока (СКлин) и пульсовой волны (ПВ), податливостью сосудистой системы (ПСС), общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и удельным периферическим сосудистым сопротивлением (УПСС), УПСС фактическое /УПСС рабочее. Все параметры указали в соответствии с программным и аппаратным обеспечением, рассчитывали согласно инструкции.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «AnalystSoft Inc., StatPlus:mac» (v7.0, AnalystSoft Inc, США).

Полученные данные не соответствовали нормальному распределению. Нормальность проверяли с помощью критериев Шапиро–Уилка, Шапиро–Франка, Андерсона–Дарлинга, Крамера–фон Мизеса, Жарка–Бера. Далее вычисляли медиану, 25 и 75 квартиль исследуемых параметров.

При сравнении медианных значений между группами по возрасту и ИМТ использовали критерии Манна–Уитни. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для сравнения частоты заболеваемости между группами использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

При сравнении групп статистически значимое различие заболеваемости ишемической болезнью сердца выявили между 1-й и 3-й группами при $p = 0,006$. При отборе пациентов ключевым критерием был вид респираторной поддержки, а не наличие у них каких-либо заболеваний. Летальность статистически значимо различалась между 2-й и 3-й группой при $p_2 = 0,008$.

Для сравнительной оценки показателей первой части исследования (данных зафиксированных в положении на спине) и второй части (данных зафиксированных в прон-позиции) применяли непараметрические методы для двух зависимых выборок, статистическую значимость рассчитывали с помощью критерия Уилкоксона. Различия между медианами величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

The data obtained did not meet the normal distribution criteria. Normality was checked using the Shapiro–Wilk, Shapiro–Francis, Anderson–Darling, Cramer–von Mises, and Jarque–Bera criteria. Then the median, 25th, and 75th quartiles of the studied parameters were calculated.

Mann–Whitney test was used to compare age and BMI medians between groups. Differences between values were considered significant at $P < 0.05$.

The chi-square test with Yates continuity correction was used to compare incidence rates between the groups. Differences between the values were considered significant at $P < 0.05$.

When comparing the groups, a significant difference in the incidence of coronary heart disease was found between groups 1 and 3 ($P = 0.006$). When selecting patients, the key criterion was the type of respiratory support rather than specific diseases. Mortality differences between groups 2 and 3 were significant ($P_2 = 0.008$).

To compare the parameters of the first part of the study (data recorded in supine position) and the second part (data recorded in prone position), we used nonparametric methods for two dependent samples, significance was calculated using Wilcoxon test. Differences between median values were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

When comparing the values in the set of blood pressure parameters, we found that PBPV changed in patients on oxygen support after the position change. The median values decreased by 10.1% ($P = 0.005$) (table 2). The study found no other changes in the first set of hemodynamic parameters in patients on oxygen ($P > 0.05$).

When assessing cardiac parameters after performing prone positioning maneuver, we detected a decrease in LV ejection rate in patients on oxygen support. The decrease in median values was 9.96% ($P = 0.03$) (table 3). There were no other changes in the parameters of this set.

In patients with severe COVID-19, the most changes after prone positioning were found in the vascular parameter set. Thus, median values of linear blood flow rate in patients on noninvasive ventilation increased by 6.3% ($P = 0.045$) (table 4). The vascular compliance in the prone position changed in the oxygen support group and noninvasive ventilation group. In Group 1, median values increased by 5.8% ($P = 0.009$); in Group 2, median values decreased by 5.7% ($P = 0.028$). The median values of the NPRactual/NPREstimated ratio in Group 1 patients decreased by 18.0% ($P = 0.002$). There were no other changes observed in the parameters of this set.

A person's spatial position is known to affect various functions of his/her body directly or indirectly [14–17]. Moving patients to the prone position causes redistribution of blood and compensatory response. This increases intrathoracic and intraabdominal pressure, which inhibits venous return and apparently reduces the volume ejection rate. Preload can also decrease in this situation due

Таблица 2. Изменение показателей артериального давления на фоне маневра prone-позиции.
Table 2. Changes in blood pressure values after prone positioning.

Parameter	Oxygen therapy		Noninvasive ventilation		Mechanical lung ventilation	
	supine	prone	supine	prone	supine	prone
Systolic BP, mm Hg	126.000 [113.250; 134.500]	127.500 [113.000; 133.750] $p=0.667$	131.000 [119.000; 137.000]	128.000 [123.000; 136.750] $p=0.855$	113.000 [95.000; 128.500]	120.000 [99.000; 134.000] $p=0.873$
Diastolic BP, mm Hg	70.000 [63.000; 78.000]	74.000 [63.000; 80.000] $p=0.753$	82.500 [77.750; 90.500]	77.000 [68.750; 90.000] $p=0.223$	71.000 [65.500; 78.500]	71.000 [63.000; 79.500] $p=0.821$
Oscillometric 'true' systolic BP, mm Hg	111.000 [95.000; 121.000]	112.000 [100.250; 120.250] $p=0.584$	118.000 [107.750; 127.5]	116.000 [108.750; 122.250] $p=0.989$	103.000 [83.000; 123.000]	99.000 [82.000; 121.000] $p=0.653$
Mean BP, mm Hg	88.000 [72.000; 95.000]	85.000 [80.250; 92.500] $p=0.826$	94.000 [85.750; 103.250]	91.000 [80.750; 100.250] $p=0.201$	83.000 [70.000; 92.500]	83.000 [72.000; 96.000] $p=0.883$
Pulse BP, mm Hg	52.000 [44.000; 61.000]	52.000 [40.750; 57.750] $p=0.555$	46.000 [35.250; 53.000]	47.000 [41.750; 56.000] $p=0.368$	37.000 [32.000; 49.000]	41.000 [29.500; 52.000] $p=0.842$
Pulse BP velocity, mm Hg/s	281.000 [242.000; 314.000]	252.520 [209.250; 304.000] $p=0.005$	239.500 [214.000; 286.000]	231.000 [211.750; 286.500] $p=0.939$	293.000 [257.500; 325.500]	283.000 [233.500; 336.500] $p=0.142$
Stroke BP, mm Hg	28.000 [26.000; 32.000]	26.000 [20.500; 30.750] $p=0.294$	25.000 [21.000; 28.250]	24.000 [19.000; 29.750] $p=0.689$	22.000 [18.000; 25.000]	22.000 [17.500; 30.000] $p=0.434$

Note. P — the significance of differences between values received before and after prone positioning.

Примечание. Для табл. 2–4: oxygen therapy — инфуляция кислорода; noninvasive ventilation — НИВЛ; mechanical lung ventilation — ИВЛ; supine — на спине; prone — на животе; systolic BP — САД; diastolic BP — ДАД; oscillometric 'true' — БАД; Mean BP — СрАД; pulse BP — Адп; pulse BP velocity — СКАДп; stroke BP — АДуд. p — статистическая значимость разницы показателей после перевода пациента в prone-позицию.

Результаты и обсуждение

При сравнении группы показателей артериального давления обнаружили, что у пациентов на кислородной поддержке показатель СКАДп после смены положения отличался. Медианные значения снижались на 10,1% при $p=0,005$ (табл. 2). Иных изменений первого блока параметров гемодинамики у пациентов на кислородотерапии не выявили ($p>0,05$).

При оценке показателей сердечной деятельности после выполнения маневра prone-позиции выявляли снижение объемной скорости сердечного выброса у пациентов, находящихся на кислородной поддержке. Снижение медианных значений составляло 9,96% при $p=0,03$ (табл. 3). Иных изменений параметров данного блока не отмечали.

При выполнении маневра prone-позиции больным с тяжелым течением COVID-19 больше всего изменений выявляли в блоке сосудистых показателей. Так медианные значения скорости линейного кровотока у пациентов на НИВЛ увеличивались на 6,3% при $p=0,045$ (табл. 4). Показатель податливости сосудистой системы в положении на животе изменялся в группе кис-

to reduced chest excursions and, therefore, the work of the «thoracic pump» and blood inflow to the heart. However, according to our data, due to a short duration of such influence until the next recording of hemodynamic parameters, the cardiac output was practically not affected.

The phase-contrast cardiovascular magnetic resonance (CMR) has shown that the the human body's lateral, supine, or prone position does not affect the cardiac output [18]. We found that pulse blood pressure velocity (PBPV) tends to decrease on changing the position. This is probably due to mechanisms similar to those implicated in the effect on VER.

During invasive cardiopulmonary load assessment in patients with chronic pulmonary hypertension and almost normal pulmonary artery pressure (<30 mm Hg at rest), the cardiac output in supine position was found to be considerably higher than in upright position. This may be related to the increase of stroke volume in supine position caused by the increase of venous return [19]. In Group 1 patients, altered NPRactual/NPREstimated ratio was revealed in response to VER changes which indicates correlation between precapillary patency and cardiac output, providing an insight

Таблица 3. Изменение показателей сердечной деятельности после выполнения маневра prone-позиции.
Table 3. Changes in cardiac parameters after prone positioning.

Parameter	Oxygen therapy		Noninvasive ventilation		Mechanical lung ventilation	
	supine	prone	supine	prone	supine	prone
tCardiac output, l/min	6.000 [4.900; 6.500]	6.150 [5.100; 6.675] <i>p=0.411</i>	6.150 [4.450; 6.375]	5.950 [5.550; 6.325] <i>p=0.944</i>	5.400 [4.650; 6.050]	5.300 [4.650; 6.150] <i>p=0.833</i>
Cardiac index, l/(min×m ²)	3.000 [2.900; 3.200]	3.100 [2.825; 3.375] <i>p=0.440</i>	3.150 [2.800; 3.425]	3.100 [2.800; 3.400] <i>p=0.925</i>	3.100 [2.200; 3.300]	2.700 [2.250; 3.450] <i>p=0.781</i>
Stroke volume, ml	78.000 [69.000; 95.000]	75.500 [62.000; 89.000] <i>p=0.088</i>	73.500 [66.500; 84.750]	74.000 [63.750; 84.500] <i>p=0.670</i>	51.000 [43.500; 78.500]	49.000 [42.000; 57.000] <i>p=0.185</i>
Stroke index, ml/m ²	43.000 [35.2; 47]	40.500 [34.250; 44.000] <i>p=0.084</i>	40.000 [34.250; 43.000]	38.000 [32.750; 43.500] <i>p=0.733</i>	28.000 [18.500; 39.000]	24.000 [19.000; 31.000] <i>p=0.174</i>
Volume ejection rate, ml/s	251.000 [200.000; 294.000]	226.000 [185.750; 260.000] <i>p=0.030</i>	227.000 [200.750; 269.000]	220.000 [199.250; 255.000] <i>p=0.607</i>	172.000 [156.500; 230.500]	168.000 [139.500; 190.000] <i>p=0.482</i>
Energy expenditure, Wt	11.500 [9.600; 12.700]	11.250 [10.600; 12.350] <i>p=0.871</i>	12.550 [11.350; 13.825]	12.200 [10.775; 13.325] <i>p=0.193</i>	11.000 [9.550; 12.350]	111.000 [9.450; 12.550] <i>p=0.601</i>

Note. *P* — the significance of differences between values received before and after prone positioning.

Примечание. Cardiac output — CO; cardiac index — CI; stroke volume — VO; stroke index — VI; volume ejection rate — OCB; energy expenditure — RE. *p* — статистическая значимость разницы показателей после перевода пациента в prone-позицию.

лородной поддержки и НИВЛ. В 1-й группе медианные значения увеличивались на 5,8% $p=0,009$, во 2-й — уменьшались на 5,7% при $p=0,028$. Медианные значения отношения УПССф/УПССр у пациентов 1-й группы снизились на 18,0%. $p=0,002$. Иных изменений параметров данного блока не отмечали.

Положение человека в пространстве прямым или косвенным образом влияет на различные функции его организма [14–17].

Перевод пациентов в prone-позицию вызывает перераспределение крови и реакцию компенсаторных механизмов. При этом возрастает внутригрудное и внутрибрюшное давление, что препятствует венозному возврату и, по всей видимости, снижает объемную скорость выброса (OCB). Возможно также уменьшение преднагрузки за счет снижения экскурсии грудной клетки и, следовательно, работы «грудной помпы» и притока крови к сердцу. Однако из-за непродолжительности такого влияния до момента повторной регистрации состояния гемодинамики, это, по нашим данным, практически не отражалось на сердечном выбросе.

Методом магнитно-резонансного контрастирования (phase contrast cardiovascular magnetic resonance (CMR)) было выявлено, что положение тела человека на любом боку, спине, животе, не меняет сердечный выброс [18]. Мы установили, что скорость пульсового артери-

into the pattern of precapillary response to cardiac output changes after prone positioning.

Changes in the vascular wall compliance in both Group 1 and 2 patients were probably related to the activity of the parasympathetic nervous system and vasoconstrictor release. Body tilt, even at 45°–72° angle, affects the vascular wall. Arterial wall stiffness increases when the body is more upright [20]. Arterial stiffness and blood pressure were found to increase with increasing degree of orthostasis [21].

Group 2 (noninvasive ventilation) patients had by lesser lung lesions, less «rigid» parameters of respiratory support compared with Group 3 patients and their respiratory function was partially compensated by prone positioning. Incomplete reduction of «thoracic pump» work was suggested by unchanged parameters of the first and second sets.

The reduction in the linear blood flow rate in this group could be related to low vascular wall compliance.

Most of the studied hemodynamic parameters notably were recorded in patients on respiratory support, although the patients on mechanical lung ventilation invariably developed the acute respiratory distress syndrome [22, 23] and prone positioning was essential. Nevertheless, the cardiovascular responses to prone positioning in patients with the most severe respiratory failure were found to be minimal. This could probably be due to the «rigid»

Таблица 4. Изменение сосудистых показателей при маневре про-позиции.
Table 4. Changes in vascular parameters after prone positioning.

Parameter	Oxygen therapy		Noninvasive ventilation		Mechanical lung ventilation	
	supine	prone	supine	prone	supine	prone
Linear blood flow rate, cm/s	37.000 [35.000; 40.000]	39.000 [33.250; 43.000] <i>p</i> =0.255	40.000 [34.000; 42.000]	42.500 [42.500; 47.250] <i>p</i> =0.045	40.000 [35.000; 43.000]	39.000 [34.500; 44.000] <i>p</i> =0.49
Pulse wave velocity, cm/s	1007.000 [903.000; 1105.000]	987.500 [903.500; 1088.750] <i>p</i> =0.587	956.000 [862.750; 1013.250]	887.500 [832.250; 946.250] <i>p</i> =0.466	863.000 [720.500; 935.500]	838.000 [682.000; 942.500] <i>p</i> =0.532
Vascular compliance, ml/mm Hg	1.370 [1.280; 1.670]	1.450 [1.100; 1.600] <i>p</i> =0.009	1.400 [1.240; 1.500]	1.320 [1.140; 1.490] <i>p</i> =0.028	1.050 [0.955; 1.295]	1.090 [0.945; 1.155] <i>p</i> =0.231
Total peripheral resistance, dyn×s×cm ⁻⁵	1165.000 [1103.000; 1235.000]	1144.500 [1038.250; 1294.250] <i>p</i> =0.38	1235.000 [1193.750; 1321.000]	1180.000 [1074.000; 1267.500] <i>p</i> =0.089	1226.000 [1125.000; 1417.000]	1241.000 [1119.000; 1407.500] <i>p</i> =0.782
Normalized peripheral resistance (NPR), conventional units	28.000 [26.000; 331.000]	27.500 [24.000; 31.750] <i>p</i> =0.380	31.000 [28.750; 32.000]	28.000 [25.000; 31.500] <i>p</i> =0.11	29.000 [26.000; 31.500]	28.000 [27.000; 34.000] <i>p</i> =0.931
NPRactual/NPRestimated	0.549 [0.400; 0.700]	0.450 [0.300; 0.600] <i>p</i> =0.002	0.379 [0.280; 0.540]	0.353 [0.263; 0.577] <i>p</i> =0.592	-0.006 [-0.297; 0.190]	-0.023 [-0.271; 0.084] <i>p</i> =0.056

Note. *P* — the significance of differences between values received before and after prone positioning.

Примечание. Linear blood flow rate — СКЛин; pulse wave velocity — СПВ; vascular compliance — ПСС; total peripheral resistance — ОПСС; normalized peripheral resistance (NPR), conventional units — УПСС, отн. ед.; NPRactual/NPRestimated — УПССф/УПССр. *p* — статистическая значимость разницы показателей после перевода пациента в про-позицию.

ального давления (СКАДп), имеет тенденцию к снижению. Вероятно, этому способствуют механизмы, аналогичные влиянию на ОСВ.

У пациентов с хронической легочной гипертензией, давлением в легочной артерии близким к нормальному (<30 мм рт. ст. в покое) при измерении сердечно-легочной нагрузки инвазивной методикой замечено, что в покое, лежа на спине сердечный выброс был значительно выше, чем в вертикальном положении. Это может быть связано с увеличением ударного объема в положении лежа на спине, вызванным увеличением венозного возврата [19]. У пациентов 1 группы в ответ на изменения ОСВ выявили изменение соотношения УПССф/УПССр, как показателя степени соответствия проходимости прекапилляров величине сердечного выброса, что позволяло судить об особенностях ответной реакции прекапилляров на изменение сердечного выброса при выполнении про-позиции.

Изменения показателя податливости сосудистой стенки (ПСС) у пациентов как 1-й, так и 2-й группы, вероятно, было связано с активностью парасимпатической нервной системы, выделением вазоконстрикторов. Наклон тела даже под углом на 45–72° влияет на состояние сосудистой стенки. Жесткость стенки артерий увеличивается при более вертикальном положении тела [20]. Обнаружено также, что при увеличении степени ортостаза

mechanical ventilation parameters during prone positioning, i. e., high baseline intrathoracic pressure with the simultaneous PEEP.

Additionally, the invasive lung ventilation in normovolemic patients in deep sedation and neuromuscular block allowed to avoid problems with lung ventilation, large variations of intrathoracic pressure and orthostatic effects.

Conclusion

Prone positioning in the patients with severe COVID-19 on oxygen support resulted in a decrease in pulse blood pressure velocity and volume ejection rate with a simultaneous increase in the vascular wall compliance.

Prone positioning in the patients on noninvasive lung ventilation associated with increased linear blood flow rate and reduced vascular wall compliance.

Prone positioning in the patients on invasive ventilation was not accompanied by altered hemodynamic parameters, as assessed by compression oscillometry.

увеличивалась жесткость артерий с одновременным увеличением артериального давления от исходного [21].

Пациенты 2-й группы (НИВЛ) характеризовались меньшими, в сравнении с пациента-

ми 3-й группы, изменениями легочной ткани, менее «жесткими» параметрами респираторной поддержки, а при маневре прон-позиции функция дыхания у них была протезирована частично. Неполная редукция работы «грудной помпы» отражалась отсутствием изменений первого и второго блока параметров.

Выявленное в этой группе снижение скорости линейного кровотока могло быть связано с уменьшением податливости сосудистой стенки.

Необходимо отметить, что большинство изменений исследованных параметров гемодинамики фиксировали у пациентов на кислородной поддержке, хотя у пациентов получавших ИВЛ, несомненно, формировался ОРДС-синдром [22, 23], а применение прон-позиции было крайне необходимо. Тем не менее, реакция сердечно-сосудистой системы на маневр прон-позиции у больных с максимально тяжелой дыхательной недостаточностью оказалась минимальной. Вероятно, это было связано с «жесткими» параметрами ИВЛ при выполнении пронирирования, в частности, исходно высоким внутригрудным давлением на фоне применения ПДКВ.

Кроме того, проведение инвазивной ИВЛ в условиях глубокой седации и релаксии, отсутствия гиповолемии позволяло избегать трудностей с вентиляцией легких, существенных колебаний внутригрудного давления и ортостатических эффектов.

Заключение

Выполнение маневра прон-позиции у больных с тяжелым течением COVID-19, находящихся на кислородной поддержке, приводило к снижению скорости пульсового артериального давления и объемной скорости выброса, с одновременным возрастанием податливости сосудистой стенки.

Пронирирование пациентов, получавших неинвазивную ИВЛ, сопровождалось повышением скорости линейного кровотока и снижением податливости сосудистой стенки.

Использование маневра прон-позиции у больных, которым проводили инвазивную ИВЛ, не сопровождалось отклонениями параметров гемодинамики, оцененных методом компрессионной осциллометрии.

Литература

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7 (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 июня 2020 г.). Министерство здравоохранения Российской Федерации: [сайт]. — 2020. — URL: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения 22.06.2020).
2. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020; 9 (2): 18-32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 18-423. DOI: 10.1002/jmv.25681 PMID: 31967327
4. Стопкоронавирус.рф — Официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19).
5. Qian Z, Dominguez S.R., Holmes K.V. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PLoS ONE*. 2013; 8: e76469. DOI: 10.1371/journal.pone.0076469.
6. Zhang X, Sun D, Song J.W, Zullo J, Lipphardt M., Coneh-Gould L., Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx—A vicious circle. *Matrix. Biol.* 2018; 71-72: 421-431. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.026.
7. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.-L., Navis G.J., Gordijn S.J., Bolling M.C., Dijkstra G., Voors A.A., Osterhaus A.D., Voort P.H., Mulder D.J., Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020; 251 (3): 228-248. Epub 2020 Jun 10. DOI: 10.1002/path.5471.
8. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S., Huang P, Sun X, Wen E, Huang X, Ning G., Wang W. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020; 6: 11. DOI: 10.1038/s41421-020-0147-1 PMID: 32133153
9. Naeije R, Huez S., Lamotte M., Retailleau K., Neupane S., Abramowicz D., Faoro V. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (5): 1049-1055. DOI: 10.1183/09031936.00024410 PMID: 20378601
10. Gaur P, Saini S., Vats P, Kumar B. Regulation, signalling and functions of hormonal peptides in pulmonary vascular remodelling during hypoxia. *Endocrine.* 2018; 59 (3): 466-480. Epub 2018 Jan 30. DOI: 10.1007/s12020-018-1529-0 PMID: 29383676
11. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартамян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18

References

1. Interim guidelines « Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» Version 7 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on June 3, 2020). Ministry of Health of the Russian Federation: [website]. — 2020. — URL: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (accessed 22.06.2020) [In Russ.].
2. Malinnikova E. Yu. New coronavirus infection. Today's look at the pandemic of the twenty-first century. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2020; 9 (2): 18-32 [In Russ.]. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 18-423. DOI: 10.1002/jmv.25681 PMID: 31967327
4. Stopcoronavirus.rf — The official Internet resource for informing the public about the coronavirus (COVID-19) [In Russ.].
5. Qian Z, Dominguez S.R., Holmes K.V. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PLoS ONE*. 2013; 8: e76469. DOI: 10.1371/journal.pone.0076469.
6. Zhang X, Sun D, Song J.W, Zullo J, Lipphardt M., Coneh-Gould L., Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx—A vicious circle. *Matrix. Biol.* 2018; 71-72: 421-431. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.026.
7. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.-L., Navis G.J., Gordijn S.J., Bolling M.C., Dijkstra G., Voors A.A., Osterhaus A.D., Voort P.H., Mulder D.J., Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020; 251 (3): 228-248. Epub 2020 Jun 10. DOI: 10.1002/path.5471.
8. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S., Huang P, Sun X, Wen E, Huang X, Ning G., Wang W. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020; 6: 11. DOI: 10.1038/s41421-020-0147-1 PMID: 32133153
9. Naeije R, Huez S., Lamotte M., Retailleau K., Neupane S., Abramowicz D., Faoro V. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (5): 1049-1055. DOI: 10.1183/09031936.00024410 PMID: 20378601
10. Gaur P, Saini S., Vats P, Kumar B. Regulation, signalling and functions of hormonal peptides in pulmonary vascular remodelling during hypoxia. *Endocrine.* 2018; 59 (3): 466-480. Epub 2018 Jan 30. DOI: 10.1007/s12020-018-1529-0 PMID: 29383676
11. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central Hemodynamics and Microcirculation in Critical Conditions. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2013; 9 (1): 18. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18

12. Le M., Rosales R., Shapiro L., Y Huang L. The Down Side of Prone Positioning: The Case of a Coronavirus 2019 Survivor. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99 (10): 870-872. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001530. PMID: 32657818.
13. Carsetti A., Damia Paciarini A., Marini B., Pantanetti S., Adrario E., Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care.* 2020; 24: 225. DOI: 10.1186/s13054-020-02956-w. PMID: 32414420.
14. Bevegard, S., Holmgren A., Jonsson B. The effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference to the influence on the stroke volume. *Acta Physiol. Scand.* 1960; 49: 279-298 DOI: 10.1111/j.1748-1716.1960.tb01953.x. PMID: 13800272.
15. Forton K., Motoji Y., Deboeck G., Faoro V., Naeije R. Effects of body position on exercise capacity and pulmonary vascular pressure-flow relationships. *J. Appl. Physiol.* 1985; 121: 1145-1150. DOI: 10.1152/jap-physiol.00372.2016. PMID: 27763874.
16. Moore Z., Patton D., Avsar P., L McEvoy N., Curley G., Budri A., Nugent L., Walsh S., O'Connor T. Prevention of pressure ulcers among individuals cared for in the prone position: lessons for the COVID-19 emergency *J Wound Care.* 2020; 29 (6): 312-320. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.6.312. PMID: 32530776.
17. Wieslander B., Ramos J.G., Ax M. Petersson J., Ugander M., Supine, prone, right and left gravitational effects on human pulmonary circulation. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2019; 21, 69. DOI: 10.1186/s12968-019-0577-9. PMID: 31707989.
18. Schroeder E.C., Rosenberg A.J., Hilgenkamp T.I.M., White D.W., Baynard T., Fernhall B. Effect of upper body position on arterial stiffness: influence of hydrostatic pressure and autonomic function. *J Hypertens* 2017 Dec; 35 (12): 2454-2461. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001481. PMID: 28704262.
19. Katz S., Arish N., Rokach, Zaltzman A., Marcus E.-L., The effect of body position on pulmonary function: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2018; 18: 159 (). DOI: 10.1186/s12890-018-0723-4. PMID: 3030505
20. Mizumi S., Goda A., Takeuchi K., Kikuchi H., Inami T., Soejima K., Satoh T. Effects of body position during cardiopulmonary exercise testing with right heart catheterization *Physiol Rep.* 2018; 6 (23): e13945. DOI: 10.14814/phy2.13945. DOI: 10.14814/phy2.13945 PMID: 30548425
21. Cohen J., Pignatelli C., Burr J. The Effect of Body Position on Measures of Arterial Stiffness in Humans *J Vasc Res.* 2020; 57 (3): 143-151. DOI: 10.1159/000506351. Epub 2020 Apr 1. DOI: 10.1159/000506351 PMID: 32235116
22. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607-613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037 PMID: 32283152.
23. Zhang X., Li S., Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS *Postgrad Med J.* 2020; 96 (1137): 403-407. Epub 2020 Jun 10. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137935.
12. Le M., Rosales R., Shapiro L., Y Huang L. The Down Side of Prone Positioning: The Case of a Coronavirus 2019 Survivor. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99 (10): 870-872. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001530. PMID: 32657818.
13. Carsetti A., Damia Paciarini A., Marini B., Pantanetti S., Adrario E., Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care.* 2020; 24: 225. DOI: 10.1186/s13054-020-02956-w. PMID: 32414420.
14. Bevegard, S., Holmgren A., Jonsson B. The effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference to the influence on the stroke volume. *Acta Physiol. Scand.* 1960; 49: 279-298 DOI: 10.1111/j.1748-1716.1960.tb01953.x. PMID: 13800272.
15. Forton K., Motoji Y., Deboeck G., Faoro V., Naeije R. Effects of body position on exercise capacity and pulmonary vascular pressure-flow relationships. *J. Appl. Physiol.* 1985; 121: 1145-1150. DOI: 10.1152/jap-physiol.00372.2016. PMID: 27763874.
16. Moore Z., Patton D., Avsar P., L McEvoy N., Curley G., Budri A., Nugent L., Walsh S., O'Connor T. Prevention of pressure ulcers among individuals cared for in the prone position: lessons for the COVID-19 emergency *J Wound Care.* 2020; 29 (6): 312-320. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.6.312. PMID: 32530776.
17. Wieslander B., Ramos J.G., Ax M. Petersson J., Ugander M., Supine, prone, right and left gravitational effects on human pulmonary circulation. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2019; 21, 69. DOI: 10.1186/s12968-019-0577-9. PMID: 31707989.
18. Schroeder E.C., Rosenberg A.J., Hilgenkamp T.I.M., White D.W., Baynard T., Fernhall B. Effect of upper body position on arterial stiffness: influence of hydrostatic pressure and autonomic function. *J Hypertens* 2017 Dec; 35 (12): 2454-2461. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001481. PMID: 28704262.
19. Katz S., Arish N., Rokach, Zaltzman A., Marcus E.-L., The effect of body position on pulmonary function: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2018; 18: 159 (). DOI: 10.1186/s12890-018-0723-4. PMID: 3030505
20. Mizumi S., Goda A., Takeuchi K., Kikuchi H., Inami T., Soejima K., Satoh T. Effects of body position during cardiopulmonary exercise testing with right heart catheterization *Physiol Rep.* 2018; 6 (23): e13945. DOI: 10.14814/phy2.13945. DOI: 10.14814/phy2.13945 PMID: 30548425
21. Cohen J., Pignatelli C., Burr J. The Effect of Body Position on Measures of Arterial Stiffness in Humans *J Vasc Res.* 2020; 57 (3): 143-151. DOI: 10.1159/000506351. Epub 2020 Apr 1. DOI: 10.1159/000506351 PMID: 32235116
22. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607-613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037 PMID: 32283152.
23. Zhang X., Li S., Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS *Postgrad Med J.* 2020; 96 (1137): 403-407. Epub 2020 Jun 10. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137935.

Поступила 11.12.20

Received 11.12.20

Эффективность и безопасность применения оральных антикоагулянтов при лечении COVID-19

О. Г. Ни¹, Д. В. Трошчанский¹, Д. Н. Проценко^{1,2}, И. Н. Тюрин¹, Э. А. Баланык¹

¹ Городская клиническая больница №40,
Россия, 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in the Treatment of COVID-19

Oksana G. Ni¹, Dmitry V. Troshchansky¹, Denis N. Protsenko^{1,2},
Igor N. Tyurin¹, Eleanor A. Balanyuk¹

1City Clinical Hospital № 40,
7 Kasatkina Str., 129301 Moscow, Russia
2N.I. Pirogov Medical Research University,
1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russia

Для цитирования: О.Г. Ни, Д.В. Трошчанский, Д.Н. Проценко, И.Н. Тюрин, Э.А. Баланык. Эффективность и безопасность применения оральных антикоагулянтов при лечении COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 42–49. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-42-49> [На русск. и англ.]

For citation: Oksana G. Ni, Dmitry V. Troshchansky, Denis N. Protsenko, Igor N. Tyurin, Eleanor A. Balanyuk. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in the Treatment of COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 42–49. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-42-49> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Одним из состояний, сопровождающих течение COVID-19, является коагулопатия и связанные с ней тромботические осложнения. В связи с этим назначение антикоагулянтов является неотъемлемой частью терапии пациентов с COVID-19.

Цель исследования — сравнить эффективность оральных антикоагулянтов и низкомолекулярных гепаринов при профилактике тромбоэмболии легочной артерии и их безопасность в плане возникновения значимых кровотечений, а также оценить экономическую целесообразность применения оральных антикоагулянтов при лечении COVID-19.

Материалы и методы. Сравнивали два этапа: до и после начала широкого применения оральных антикоагулянтов (ОАК). Для оценки эффективности и безопасности препаратов анализировали частоту выявления тромбоэмболии легочной артерии и желудочно-кишечных кровотечений на сравняемых этапах. Для оценки экономической целесообразности сравнивали затраты на антикоагулянты на 1 койко-день и на 1 пациента.

Результаты. Частота выявления тромбоэмболии легочной артерии и желудочно-кишечных кровотечений на сравниваемых этапах не отличались. Несмотря на повышение частоты потребления антикоагулянтов, затраты на 1 койко-день и на 1 пациента снизились после начала широкого применения ОАК.

Заключение. По результатам исследования, включение ОАК в протоколы терапии пациентов с COVID-19 позволяют сократить затраты на лечение без ущерба для его эффективности и безопасности. Однако непродолжительный период сравнения не позволяет делать однозначных выводов. Необходимо проведение дополнительных масштабных сравнительных исследований.

Ключевые слова: COVID-19; оральные антикоагулянты; профилактика тромбоэмболии

Summary

Coagulopathy and associated thrombotic complications are common conditions seen in COVID-19. Therefore, anticoagulants are an integral part of the treatment of patients with COVID-19.

The aim of the study was to compare the efficacy of oral anticoagulants and low molecular weight heparins in the prevention of pulmonary embolism and their safety in terms of major bleeding incidence, as well as to evaluate the cost-effectiveness of using oral anticoagulants in the treatment of COVID-19.

Materials and methods. Two stages of patient management were compared: before and after the start of a widespread use of oral anticoagulants (OAC). The incidence of pulmonary embolism and gastrointestinal

Адрес для корреспонденции:

*Оксана Геннадьевна Ни
E-mail: ni.oksana@gmail.com

Correspondence to:

*Oksana G. Ni
E-mail: ni.oksana@gmail.com

bleeding during the compared time periods was analyzed to assess the efficacy and safety of anticoagulants. To assess the cost-effectiveness, we compared the cost of anticoagulants per day of treatment and per patient.

Results. The incidence of pulmonary embolism and gastrointestinal bleeding did not differ during the compared time periods. Despite the increased frequency of anticoagulant use, the costs per day of treatment and per patient decreased after the start of a widespread use of OACs.

Conclusion. According to the results of the study, inclusion of OACs in COVID-19 management protocols allows to reduce treatment costs without compromising its efficacy and safety. However, the short period of comparison does not allow drawing any firm conclusions. Additional large-scale comparative studies are needed.

Keywords: COVID-19; oral anticoagulants; thromboembolism prevention

DOI:10.15360/1813-9779-2021-3-42-49

Введение

Одним из грозных осложнений новой коронавирусной инфекции является коагулопатия и сопряженные с ней тромботические осложнения [1, 2]. В связи с этим адекватное применение антикоагулянтов становится неотъемлемой частью терапии пациентов с COVID-19, что нашло отражение в рекомендациях по лечению COVID-19, в том числе и во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Согласно рекомендациям, все госпитализированные пациенты в отсутствии противопоказаний должны получать как минимум профилактические дозы антикоагулянтов, при этом предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам (НМГ) [3–12].

В такой ситуации затраты на приобретение антикоагулянтов составляют значимую долю от общих затрат на медикаменты в стационарах, оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19.

Замена НМГ оральными антикоагулянтами (ОАК) позволила бы снизить затраты медицинских организаций. Эта группа препаратов широко применяется для профилактики и лечения тромбозов легочной артерии и тромбоза глубоких вен у пациентов хирургического и терапевтического профилей без COVID-19 [13–16]. Также, согласно последним версиям временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, ОАК вошли в схемы лечения пациентов с высоким риском тромбообразования на амбулаторном этапе [7, 8].

В ГКБ №40 Департамента Здравоохранения города Москвы ОАК апиксабан, дабигатран и ривароксабан с октября 2020 года включили в протоколы терапии COVID-19 у пациентов вне отделений реанимации и интенсивной терапии, не имеющих противопоказаний к их назначению.

Цель исследования — сравнить эффективность оральных антикоагулянтов и низко-

Introduction

Coagulopathy and associated thrombotic events are considered to be major complications of the novel coronavirus infection [1, 2]. In this regard, adequate use of anticoagulants becomes an integral part of therapy of patients with COVID-19, which was echoed in the provisional guidelines on prevention, diagnosis and treatment of the novel coronavirus infection of the Ministry of Health of the Russian Federation. According to the guidelines, all hospitalized patients should receive at least prophylactic doses of anticoagulants, preferentially low molecular weight heparin (LMWH) unless contraindicated [3–12].

In this context, the purchase costs of anticoagulants represent a significant share of the total costs of medications in hospitals providing medical care to patients with COVID-19.

Replacement of LMWH with oral anticoagulants (OACs) would reduce costs for medical organizations. This group of drugs is widely used for prevention and treatment of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in surgical and therapeutic patients without COVID-19 [13–16]. Also, according to the latest versions of the provisional guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on prevention, diagnosis and treatment of the novel coronavirus infection, OACs were included in the treatment regimens of outpatients with high risk of thrombosis [7, 8].

In the Moscow City Clinical Hospital No. 40, oral anticoagulants apixaban, dabigatran and rivaroxaban have been included in COVID-19 therapy protocols since October 2020 in non-ICU inpatients unless contraindicated.

The aim of the study was to compare the efficacy of oral anticoagulants and low molecular weight heparins in the prevention of pulmonary embolism and their safety in terms of major bleeding incidence, as well as to evaluate the cost-effectiveness of using oral anticoagulants to treat the COVID-19.

Materials and Methods

A retrospective cohort pharmacoepidemiological study was conducted.

молекулярных гепаринов при профилактике тромбоэмболии легочной артерии и их безопасность в плане возникновения значимых кровотечений, а также оценить экономическую целесообразность применения оральных антикоагулянтов при лечении COVID-19.

Материал и методы

Провели ретроспективное когортное фармакоэпидемиологическое исследование.

Анализировали понедельную динамику потребления НМГ и ОАК за период с 18-й по 52-ю неделю 2020 года. Нумерацию недель проводили по международному стандарту, когда первой неделей года считается неделя, содержащая первый четверг года, и неделя начинается с понедельника.

Информацию об объеме потребления получили из программы учета движения лекарственных препаратов (количество выданных в отделения антикоагулянтов). Объем потребления выражался в средних поддерживающих суточных дозах (DDD) на 1 койко-день и на 1 пролеченного пациента. Из анализа исключили антикоагулянты, выданные в отделения реанимации и интенсивной терапии, поскольку ОАК в этих отделениях не применяли.

После первичного анализа потребления антикоагулянтов в исследуемый период выбрали этапы для сравнения. На этапе до начала широкого применения антикоагулянтов пролечили 3237 пациентов, что соответствует 22253 койко-дням, на этапе после внедрения препаратов апиксабан, дабигатран и ривароксабан в рутинную практику эти показатели составили 3611 и 26563, соответственно.

Информацию о выявленных случаях ТЭЛА получили из журнала исследований отделения лучевой диагностики, о случаях желудочных кровотечений (ЖК) — из журнала исследований отделения эндоскопии.

Частоту выявления ТЭЛА и ЖК рассчитывали в количестве случаев на 1000 койко-дней и на 1000 пролеченных пациентов. Сравнивали относительные показатели частоты выявления ТЭЛА и ЖК, а также рассчитывали относительный риск возникновения ТЭЛА и ЖК на этапах сравнения. Из исследования исключили случаи ТЭЛА и ЖК, выявленные в ОРИТ, а также случаи ТЭЛА и ЖК, выявленные в первые сутки пребывания пациентов в стационаре.

Информацию о затратах на лекарственные препараты получили из программы учета движения лекарственных препаратов. Анализировали стоимость лекарственных препаратов, выданных в терапевтические отделения на этапах сравнения. Затраты рассчитывали в рублях на 1 койко-день и на 1 пролеченного пациента.

Результаты и обсуждение

Данные о недельном потреблении антикоагулянтов представили на рис. 1.

Из представленных данных видно, что потребление антикоагулянтов происходило неравномерно. Особенно это заметно на примере НМГ. Наиболее значимый пик потребления НМГ приходился на 22-ю неделю. Это было

We analyzed the weekly trends in the consumption of LMWH and OACs during the period from the 18th to the 52nd week of 2020. Weeks were numbered according to the international standard, when the first week of the year refers to the week containing the first Thursday of the year, and the week begins on Monday.

The consumption data were obtained from the Hospital medication accounting registries (the number of anticoagulants prescribed in the wards). Consumption was expressed as defined daily doses (DDDs) per 1 day of treatment and per patient treated. We excluded anticoagulants prescribed in intensive care units, because the OACs were not used there.

After the primary analysis of anticoagulant consumption during the study period, we chose the time periods (stages of the study) for comparison. During the time period prior to the wide-spread use of anticoagulants, 3,237 patients were treated, which corresponds to 22,253 days of treatment; during the period after the introduction of apixaban, dabigatran and rivaroxaban into routine practice these parameters reached 3,611 and 26,563, respectively.

The data on the cases of PE were obtained from the registry of the Radiology department, that of gastrointestinal bleeding (GIB) — from the registry of the Endoscopy unit.

The incidence of PE and GIB was calculated as the number of cases per 1,000 days of treatment and per 1,000 treated patients. We compared the relative incidence of PE and GIB and calculated the relative risk of PE and GIB during the compared periods. Cases of PE and GIB detected in the ICU, as well as those diagnosed during the first day of hospitalization were excluded from the study.

Information on drug costs was obtained from the Hospital medication accounting registry. We analyzed the cost of drugs dispensed to the therapeutic departments during the studied periods. Costs were calculated in rubles per day of treatment and per patient treated.

Results and Discussion

Data on weekly consumption of anticoagulants are presented in Fig. 1.

From the data presented, we can see that the consumption of anticoagulants did not follow a regular pattern. This is most noticeable with the LMWH. The highest peak of LMWH consumption was recorded during the 22nd week of the year. This was due to the inclusion of anticoagulants in the treatment regimens by the provisional guidelines for prevention, diagnosis and treatment of the novel coronavirus infection of the Ministry of Health of the Russian Federation. The increase in LMWH consumption at week 41 was associated with the deployment of additional hospital units and creation of a ten-day medication stock therein. The increase in the consumption of LMWH during week 52 was associated with the accumulation of an additional supply for the time of weekends and holidays.

The active use of the OACs was started from the 45th week, which is also shown in Fig. 1.

For comparison, we chose the time periods that did not include abrupt fluctuations in LMWH

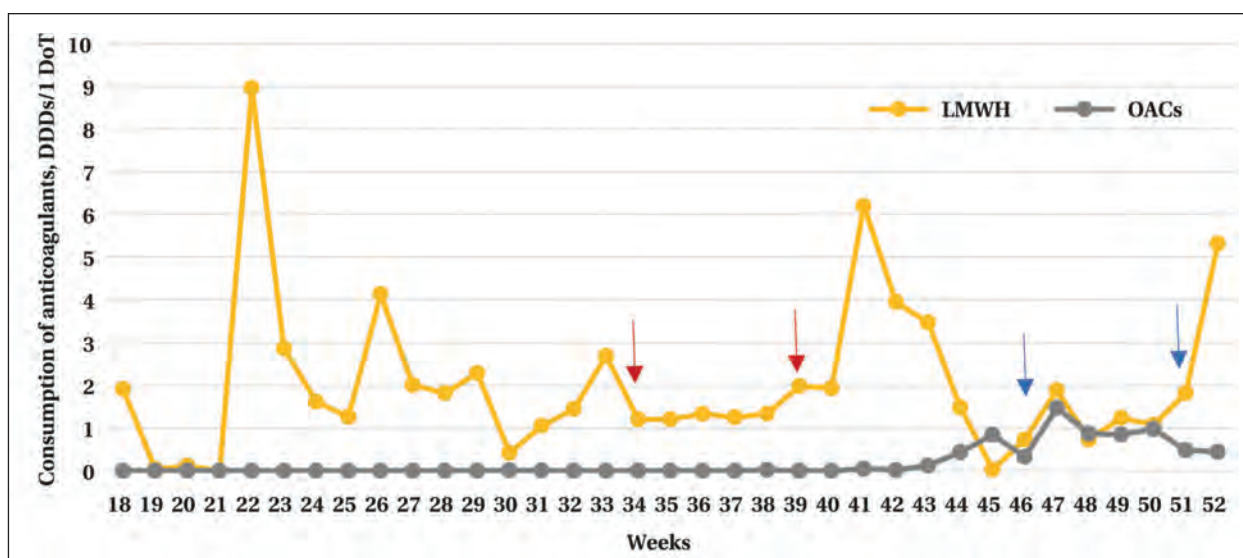


Рис. 1. Потребление антикоагулянтов за период с 18 по 52 недели 2020 года.

Fig. 1. Consumption of anticoagulants during weeks 18 to 52 of 2020.

Note. The red arrows indicate the stage before the start of OAC use, and the blue arrows indicate the stage of active OAC use. Abbreviations for fig. 1, 2 and table 1: LMWH — low molecular weight heparins; OACs — oral anticoagulants; DDDs — defined daily doses; DoT — day of treatment.

Примечание. Для рис. 1, 2, табл. 1: LMWH — низкомолекулярные гепарины; OACs — оральные антикоагулянты; DDDs — средние поддерживающие суточные дозы; DoT — койко-день; weeks — недели. Для рис. 1, 2: Consumption of anticoagulants — потребление антикоагулянтов. Красными стрелками отмечен этап до начала применения OAC; синими — этап активного применения OAC.

обусловлено включением антикоагулянтов в схемы лечения во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Рост потребления НМГ на 41-й неделе был связан с развертыванием дополнительных отделений и формированием в них десятидневного запаса. Повышение потребления НМГ на 52-й неделе было связано с формированием дополнительного запаса на время выходных и праздничных дней.

Активно применять OAC начали с 45-й недели, что также отображено на рис. 1.

Для сравнения выбрали этапы, не включающие резких колебаний уровня потребления НМГ, а именно: этап до начала применения OAC — с 34-й по 39-ю неделю, этап активного применения OAC — с 46-й по 51-ю неделю.

На этапе с 34-й по 39-ю неделю в отделениях терапевтического профиля число пролеченных пациентов составило 3237, что соответствует 22253 койко-дням. На этапе с 46-й по 51-ю неделю эти показатели составили 3611 и 26563, соответственно.

Среднее потребление НМГ и OAC на 1 койко-день и на 1-го пролеченного пациента на сравниваемых этапах представили в табл. 1.

Суммарное потребление антикоагулянтов значительно возросло, несмотря на снижение уровня потребления НМГ. Вероятно, рост потре-

бления, namely, the pre-OAC stage from week 34 to week 39, and the active OAC stage from week 46 to week 51.

During weeks 34–39, the number of patients treated in the therapeutic departments was 3,237, which corresponds to 2,253 days of treatment. During weeks 46–51, these parameters were 3,611 and 2,563, respectively.

The average consumption of LMWH and OACs per 1 day of treatment and per 1 treated patient during the compared periods is presented in table 1.

The total consumption of anticoagulants increased significantly, despite the decrease in the consumption of LMWH. This rise is probably associated with an increased proportion of patients with a moderate to severe disease, which required prescribing higher doses of anticoagulants.

During weeks 34–39, 9 cases of PE were detected, which amounted to 0.4 cases per 1,000 days of treatment or 2.78 cases per 1,000 patients treated. During weeks 46–51, 10 cases of PE were diagnosed, which corresponded to 0.37 cases per 1,000 days of treatment, or 2.77 cases per 1,000 treated patients. The relative risk of PE was 0.6 (95% CI, 0.21–1.67).

To assess the safety of OACs, we analyzed the incidence of gastrointestinal bleeding (GIB) as the most common and life-threatening hemorrhagic complication. During weeks 34–39, we recorded 5 cases of GIB in the non-ICU patients, which equates to 0.22 cases

Таблица 1. Потребление антикоагулянтов на сравниваемых этапах.

Table 1. Consumption of anticoagulants during the study stages.

Stages	DDD					
	LMWH		OACs		Total	
	Per 1 DoT	Per 1 patient	Per 1 DoT	Per 1 patient	Per 1 DoT	Per 1 patient
33–39 weeks	1.42	9.96	0	0	1.42	9.78
46–51 weeks	1.24	9.11	0.8	5.89	2.04	15.01

Примечание. Для табл. 1, 2: stages — этапы; total — всего; per 1 day of treatment — на 1 койко-день; per 1 patient — на 1 пролеченного пациента.

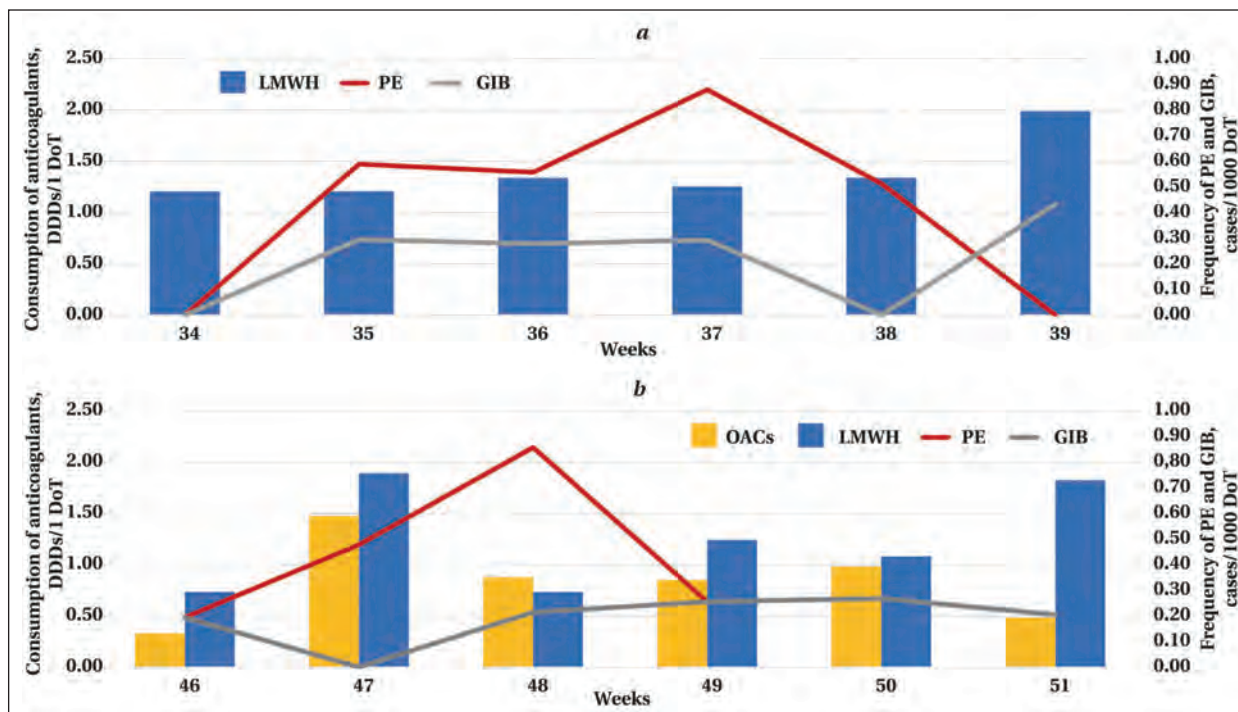


Рис. 2. Понедельная динамика потребления антикоагулянтов и частоты выявления ТЭЛА и ЖКК на этапе с 34 по 39 недели.

Fig. 2. Weekly changes in the consumption of anticoagulants and the incidence of PE and GIB between weeks 34 and 39.

Note. PE — pulmonary embolism; GIB — gastrointestinal bleeding.

Примечание. Frequency of PE and GIB, cases/1000 DoT — частота ТЭЛА и ЖКК, случаи/1000 койко-дней; PE — тромбоэмболия легочной артерии; GIB — желудочно-кишечные кровотечения.

ния антикоагулянтов связан с увеличением доли пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, что требовало назначения более высоких доз антикоагулянтов.

На этапе с 34-й по 39-ю неделю выявили 9 случаев ТЭЛА, что составило 0,4 случая на 1000 койко-дней или 2,78 случая на 1000 пролеченных пациентов. На этапе с 46-й по 51-ю неделю выявили 10 случаев ТЭЛА, что составило 0,37 случая на 1000 койко-дней или 2,77 случая на 1000 пролеченных пациентов. Относительный риск возникновения ТЭЛА составил 0,6 (95% ДИ 0,21; 1,67).

С целью оценки безопасности ОАК провели анализ частоты возникновения желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) как наиболее частого и жизнеугрожающего геморрагического осложнения. На этапе с 34-й по 39-ю неделю у пациентов вне ОРИТ зарегистрировали 5 случаев ЖКК, что составило 0,22 случая на

per 1,000 days of treatment or 1.54 cases per 1,000 treated patients. During weeks 46–51, 5 cases of GIB occurred, which amounted to 1.88 cases per 1,000 days of treatment or 1.38 cases per 1,000 treated patients. The relative risk of GIB was 0.9 (95% CI, 0.29–2.78).

The weekly changes in anticoagulant consumption, diagnosis of PE and GIB during the periods compared are presented in Fig. 2.

The presented data do not confirm the effect of OACs on the diagnosis of PE and GIB during the studied periods.

The cost-effectiveness of including OACs in the treatment protocols was assessed by trends in anticoagulant costs during the studied periods. The results of the analysis are shown in Table 2.

Table 2 demonstrates that the cost per day of treatment and per patient treated decreased after the start of the use of OACs.

The feasibility of using OACs in patients with COVID-19 is discussed in various publications and

Таблица 2. Динамика затрат на антикоагулянты на сравниваемых этапах.**Table 2. Changes in anticoagulant cost during the periods of the study.**

Stages	Sum, rubles		
	per stage	per 1 day of treatment	per 1 patient
34–39 weeks	5,862,910.94	263.47	1,811.22
46–51 weeks	6,282,995.72	236.53	1,740.20
		26.9 rubles (10.2%) less	71 rubles (3.9%) less

Примечание. Stage(s) — этап(ы); sum, rubles — сумма, рубли; per stage/per 1 day of treatment/per 1 patient — на этапе/на 1 койко-день/на одного пролеченного пациента; less — меньше.

1000 койко-дней или 1,54 случая на 1000 пролеченных пациентов. На этапе с 46-й по 51-ю неделю также выявили 5 случаев ЖКК, что составило 1,88 случая на 1000 койко-дней или 1,38 случая на 1000 пролеченных пациентов. Относительный риск возникновения ЖКК составил 0,9 (95% ДИ 0,29; 2,78).

Понедельную динамику потребления антикоагулянтов, выявления ТЭЛА и ЖКК на сравниваемых этапах представили на рис. 2.

Представленные данные не подтверждают влияния применения ОАК на частоту выявления ТЭЛА и ЖКК на сравниваемых этапах.

Экономическую целесообразность внедрения ОАК оценивали по динамике затрат на антикоагулянты на сравниваемых этапах. Результаты анализа представили в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что после внедрения ОАК снизились затраты как на 1 койко-день, так и на 1-го пролеченного пациента.

Вопрос о возможности применения ОАК у пациентов с COVID-19 поднимается в различных публикациях и рекомендациях [10, 12, 17–19]. В большинстве случаев предполагается применение этой группы препаратов пациентам, не требующим госпитализации, или пациентам, завершившим стационарное лечение, но по-прежнему имеющими высокий риск тромботических осложнений после выписки.

В отношении госпитализированных пациентов предлагается продолжить применение ОАК, назначенных ранее по другим показаниям, у пациентов с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести [6–12].

Кроме того, часть клинических рекомендаций, в частности, временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, допускают применение ОАК у пациентов, ранее не получавших антитромботическую терапию, при недоступности гепаринов [8, 10]. Все авторы сходятся во мнении, что для пациентов с тяжелым течением инфекции, требующих наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин.

guidelines [10, 12, 17–19]. In most cases, this group of drugs is suggested for patients who do not require hospitalization, or those who have completed inpatient treatment but still have a high risk of thrombotic complications after discharge.

In hospitalized patients, it is suggested to continue the use of OACs previously prescribed for other indications in those with moderate coronavirus infection [6–12].

In addition, some clinical guidelines, in particular, the provisional Russian guidelines, suggest the use of OACs in patients who have not previously received antithrombotic therapy, when heparins are not available [8, 10]. All authors agree that low-molecular-weight heparins or unfractionated heparin are the drugs of choice for patients with severe disease, requiring monitoring in the intensive care unit.

Lack of a sufficient evidence, as well as potentially significant interactions between direct OACs and drugs used to treat COVID-19, are most often cited as reasons limiting the wider use of OACs in hospitalized patients with moderate disease [9, 10, 12, 17]. However, the most cited example of such interaction is the one of OACs with a combination antiretroviral drug containing lopinavir and ritonavir.

This drug is currently considered ineffective in the treatment of COVID-19 and is not included in the guidelines [8, 11, 12]. Considering potentially significant interactions with other drugs used to treat COVID-19, only co-administration with dexamethasone could cause decreasing OAC levels due to induction of CYP3A4 and glycoprotein P by dexamethasone, although the clinical importance of this interaction is not clear [20].

Thus, most authors admit using OAC to prevent thromboembolic complications in patients with COVID-19, but some limitations in the use of this drug group cannot be ignored.

Our data support the hypothesis on the efficacy of OACs in preventing pulmonary embolism in hospitalized patients with moderate COVID-19 infection.

Conclusion

The analysis demonstrates that the routine use of OACs in selected groups of patients does not result in changes in the incidence of pulmonary embolism. There were also no changes in the inci-

В качестве причин, ограничивающих более широкое применение ОАК у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением заболевания, наиболее часто приводятся отсутствие достаточной доказательной базы, а также потенциально значимые взаимодействия между прямыми ОАК и препаратами, применяемыми для лечения COVID-19 [9, 10, 12, 17]. Однако в качестве примера подобных взаимодействий приводится преимущественно взаимодействие ОАК с комбинированным антиретровирусным препаратом, в состав которого входит лопинавир и ритонавир.

Известно, что в настоящее время этот препарат признан неэффективным при лечении COVID-19 и не входит в рекомендации [8, 11, 12]. Если же говорить о потенциально значимых взаимодействиях с другими препаратами, применяемыми для лечения COVID-19, то лишь при совместном назначении с дексаметазоном можно говорить о вероятном снижении концентрации ОАК за счет индукции дексаметазоном CYP3A4 и гликопротеина Р, причем клиническое значение такого взаимодействия не ясно [20].

Таким образом, большинство авторов не отрицают категорически возможности применения ОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, но говорят о ряде ограничений в применении этой группы препаратов.

Полученные нами данные подтверждают гипотезу об эффективности ОАК в предотвращении тромбоэмболии легочной артерии у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Заключение

Проведенный анализ демонстрирует, что внедрение в рутинную практику ОАК для определенных групп пациентов не привело к изменению частоты тромбоэмболии легочной артерии. Также не выявили изменений в частоте

dence of gastrointestinal bleeding. Thus, comparable efficacy and safety of LMWH and OACs used to treat and prevent the thromboembolic complications described in other clinical contexts [13–16] can also be supported in patients with COVID-19.

Analysis of the changes in LMWH and OAC consumption and costs of this drug group during the studied periods showed a decrease in costs despite an increase in the consumption of anticoagulants. This suggests the cost-effectiveness of including the OACs into the treatment protocols of patients with COVID-19.

A short comparison period and low incidence of thrombotic and hemorrhagic complications in the non-ICU patients do not allow us to make any firm conclusions and warrant additional large-scale comparative studies.

возникновения желудочно-кишечных кровотечений. Таким образом, сопоставимая эффективность и безопасность НМГ и ОАК, описанная при лечении и профилактике тромбоэмболических осложнений в других клинических ситуациях [13–16], подтверждается и у пациентов с COVID-19.

Анализ динамики потребления НМГ и ОАК и затрат на эту группу препаратов в периоды сравнения продемонстрировал снижение затрат несмотря на увеличение уровня потребления антикоагулянтов. Это позволяет говорить об экономической целесообразности внедрения ОАК в протоколы лечения пациентов с COVID-19.

Несмотря на полученные результаты, следует отметить, что непродолжительный период сравнения, а также в целом низкая частота возникновения как тромботических, так и геморрагических осложнений у пациентов вне отделений реанимации и интенсивной терапии не позволяют делать однозначных выводов. Необходимо проведение дополнительных масштабных сравнительных исследований.

Литература

1. 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; 18 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
2. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.E., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., Bouman C.C.S., Beenen L.F.M., Kootte R.S., Heijmans J., Smits L.P., Bonta P.L., van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 6): 28.04.2020. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 7): 03.06.2020. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 8): 03.09.2020. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf

References

1. 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; 18 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
2. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.E., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., Bouman C.C.S., Beenen L.F.M., Kootte R.S., Heijmans J., Smits L.P., Bonta P.L., van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888
3. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 6): 28.04.2020 [In Russ.]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf
4. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 7): 03.06.2020 [In Russ.]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
5. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 8): 03.09.2020 [In Russ.]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf

- stem/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf
6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 8.1): 01.10.2020. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/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.8.1%29.pdf?1601561462
 7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 9): 26.10.2020. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf
 8. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 10): 08.02.2021. URL: 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
 9. McBane R.D., Torres Roldan V.D., Niven A.S., Pruthi R.K., Franco P.M. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (11): 2467-2486. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030. Epub 2020 Aug 31.
 10. Cuker A., Tseng E.K., Nieuwlaar R., Angchaisuksiri P., Blair C., Dane K., Davila J., DeSancho M.T., Diuguid D., Griffin D.O., Kahn S.R., Klok F.A., Lee A.I., Neumann I., Pai A., Pai M., Righini M., Sanfilippo K.M., Siegal D., Skara M., Tour K., Akl E.A., Akl I.B., Boulos M., Brignardello-Petersen R., Charide R., Chan M., Dearnath K., Darzi A.J., Kolb Ph., Colunga-Lozano L.E., Mansour R., Morgano G.P., Morsi R.Z., Noori A., Pig-gott T., Qiu Y., Roldan Y., Schünemann F., Stevens A., Solo K., Ventresca M., Wiercioch W., Mustafa R.A., Holger J., Schünemann H.J. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Advances.* 2021; 5 (31): 872-888, ISSN 2473-9529, DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
 11. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guidance. 25.01.2021. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1 URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
 12. COVID-19 Treatment Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 13. Chen A., Stecker E., Warden B.A. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (13): e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559.
 14. Sikorska J., Upprichard J. Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide. *Eur Cardiol.* 2017; 12 (1): 40-45. DOI: 10.15420/ecr.2017: 11: 2.
 15. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux G., Cohen A., Davidson B.L., Piovella F., Schellong S.; The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-2510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903
 16. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weitz J.I.; AM-PLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369 (9): 799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23808982.
 17. Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с COVID-19. *Качественная клиническая практика.* 2020; S4: 18-22. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22
 18. Chasek-Saslavsky S., Hernandez-Perez A.L., Moguel R., Gallardo-Hernandez A.G. Safe and effective early start of oral anticoagulant therapy in ambulatory patients with COVID-19. *Cardiovasc Metab Sci.* 2021. 32 (1): 9-15. DOI: 10.35366/98225
 19. Ройтман Е.В., Вавилова Т.В., Маркин С.М., Кравцов П.Ф., Мазайшвили К.В. Реалии применения антикоагулянтной терапии при COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021. 84: 18-26. DOI: 10.25555/THR.2021.1.0957
 20. The University of Liverpool's list of drug interactions <https://covid19-druginteractions.org/checker>
 21. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE /Anticoagulation: Frequently Asked Questions (Version 9.0; last updated February 25, 2021) URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
 6. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 8.1): 01.10.2020 [In Russ.]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/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.8.1%29.pdf?1601561462
 7. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 9): 26.10.2020 [In Russ.]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf
 8. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (version 10): 08.02.2021 [In Russ.]. URL: 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
 9. McBane R.D., Torres Roldan V.D., Niven A.S., Pruthi R.K., Franco P.M. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (11): 2467-2486. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030. Epub 2020 Aug 31.
 10. Cuker A., Tseng E.K., Nieuwlaar R., Angchaisuksiri P., Blair C., Dane K., Davila J., DeSancho M.T., Diuguid D., Griffin D.O., Kahn S.R., Klok F.A., Lee A.I., Neumann I., Pai A., Pai M., Righini M., Sanfilippo K.M., Siegal D., Skara M., Tour K., Akl E.A., Akl I.B., Boulos M., Brignardello-Petersen R., Charide R., Chan M., Dearnath K., Darzi A.J., Kolb Ph., Colunga-Lozano L.E., Mansour R., Morgano G.P., Morsi R.Z., Noori A., Pig-gott T., Qiu Y., Roldan Y., Schünemann F., Stevens A., Solo K., Ventresca M., Wiercioch W., Mustafa R.A., Holger J., Schünemann H.J. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Advances.* 2021; 5 (31): 872-888, ISSN 2473-9529, DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
 11. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guidance. 25.01.2021. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1 URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
 12. COVID-19 Treatment Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 13. Chen A., Stecker E., Warden B.A. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (13): e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559.
 14. Sikorska J., Upprichard J. Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide. *Eur Cardiol.* 2017; 12 (1): 40-45. DOI: 10.15420/ecr.2017: 11: 2.
 15. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux G., Cohen A., Davidson B.L., Piovella F., Schellong S.; The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-2510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903
 16. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weitz J.I.; AM-PLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369 (9): 799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23808982.
 17. Otdelenov V.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A. The possibility of using direct oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events in patients with COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2020; S4: 18-22 [In Russ.]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22
 18. Chasek-Saslavsky S., Hernandez-Perez A.L., Moguel R., Gallardo-Hernandez A.G. Safe and effective early start of oral anticoagulant therapy in ambulatory patients with COVID-19. *Cardiovasc Metab Sci.* 2021. 32 (1): 9-15. DOI: 10.35366/98225
 19. Roitman E.V., Vavilova T.V., Markin S.M., Kravtsov P.F., Mazaishvili K.V. Realities of the use of anticoagulant therapy in COVID-19. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2021. 84: 18-26 [In Russ.]. DOI: 10.25555/THR.2021.1.0957
 20. The University of Liverpool's list of drug interactions <https://covid19-druginteractions.org/checker>
 21. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE /Anticoagulation: Frequently Asked Questions (Version 9.0; last updated February 25, 2021) URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.

Received 17.03.21

Поступила 17.03.21

Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии

И. С. Симутис¹, Г. А. Бояринов¹, М. Ю. Юрьев²,
Д. С. Петровский², А. Л. Коваленко³, К. В. Сапожников⁴

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Россия, 603005, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

² Городская клиническая больница №30, Россия, 603157, г. Нижний Новгород, ул. Березовская, д. 85 А

³ Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

⁴ Северо-Западный институт управления, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, Песочная наб., д. 4.

Meglumine Sodium Succinate to Correct COVID-19-Associated Coagulopathy: the Feasibility Study

Ionas S. Simutis^{1*}, Gennady A. Boyarinov¹, Mikhail Yu. Yuriev², Dmitry S. Petrovsky²,
Alexey L. Kovalenko³, Kirill V. Sapozhnikov⁴

¹ Volga Medical Research University, Ministry of Health Care of Russia, 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia

² City Clinical Hospital №30, 85 A Berezhovskaya Str., 603157 Nizhny Novgorod, Russia

³ Institute of Toxicology of Federal Medical and Biological Agency, 1 Bekhtereva Str., 192019 St. Petersburg, Russia

⁴ North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, 4 Pesochnaya nab, 197376 St. Petersburg, Russia

Для цитирования: И.С. Симутис, Г.А. Бояринов, М. Ю. Юрьев, Д. С. Петровский, А. Л. Коваленко, К. В. Сапожников. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 50–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-50-64> [На русск. и англ.]

For citation: Ionas S. Simutis, Gennady A. Boyarinov, Mikhail Yu. Yuriev, Dmitry S. Petrovsky, Alexey L. Kovalenko, Kirill V. Sapozhnikov. Meglumine Sodium Succinate to Correct COVID-19-Associated Coagulopathy: the Feasibility Study. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 50–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-50-64> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования — оценить влияние меглюмина натрия сукцината на эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной двусторонней внебольничной пневмонией.

Материалы и методы. Провели анализ эффективности терапии 12 пациентов, получивших лечение в условиях ОРИТ в связи с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелая форма U07.1. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония. Все пациенты получали профилактическую антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином. Пациентов разделили на две группы: 7 из них получили в составе терапии полиэлектrolитный раствор, содержащий меглюмина натрия сукцинат в суточной дозе 5 мл/кг в течение всего срока нахождения в ОРИТ (3–10 дней); 5 пациентов получили аналогичный объем обычного полиэлектrolитного раствора, не содержащего метаболически активных субстратов, и составили группу контроля. В артериальной и венозной крови всех пациентов измеряли показатели коагулограммы на этапах: 1) при поступлении в ОРИТ; 2) через 2–4 часа после введения первой дозы гепарина; 3) через 8–12 часов после введения повторной дозы гепарина; 4) спустя 24 часа после начала интенсивной терапии. На 28-й день наблюдения оценивали летальность, длительность лечения в ОРИТ и частоту тромботических осложнений в группах. Для оценки внутригрупповой динамики и межгрупповых различий использовали непараметрические методы статистического анализа.

Результаты. В группе пациентов, получивших меглюмина натрия сукцинат, отмечали значимое снижение частоты тромбозомболических событий в течение 28 суток лечения, а также сокращение сроков лечения в ОРИТ. Пациенты данной группы быстрее отвечали на проводимую антикоагулянт-

Адрес для корреспонденции:

*Ионас Стасио Симутис
E-mail: simutis@mail.ru

Correspondence to:

*Ionas S. Simutis
E-mail: simutis@mail.ru

ную терапию, что выражалось в более отчетливой динамике показателей коагулограммы: прирост АЧТВ, сохранение популяции тромбоцитов, снижение концентрации D-димеров и фибриногена.

Заключение. Метаболический эффект сукцината, возможно, повышает устойчивость эндотелия к действию повреждающих факторов и снижает его прокоагулянтную активность. Гипотеза требует проверки в расширенном клиническом исследовании с дизайном, включающем лабораторную оценку эффективности разных курсовых доз исследуемого препарата, а также дифференцирующим механизм воздействия антигипоксанта на конкретные звенья про- и антикоагуляционной систем.

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция; COVID-19; коагулопатия; эндотелий; меглюмина натрия сукцинат*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не являлось инициатором проведения исследования и не оказывало влияния на определение структуры исследования, анализ полученного материала, интерпретацию результатов и написание статьи.

Финансирование. Исследование проведено без стороннего финансового участия.

Summary

Aim of the study: to evaluate the effect of meglumine sodium succinate (MSS) on the efficacy of anticoagulant therapy in patients with severe COVID-19 infection complicated by bilateral community-acquired pneumonia.

Materials and methods. Overall efficacy of treatment was analyzed in 12 patients hospitalized to ICU with the diagnosis of severe confirmed COVID-19 coronavirus infection (U07.1) complicated by bilateral multisegmental pneumonia. All patients received prophylactic anticoagulation with unfractionated heparin. The patients were divided into two groups: 7 of them received a multi-electrolyte solution containing MSS 5 ml/kg daily for the entire ICU stay (3-10 days) as a part of therapy; 5 patients received a similar volume of a conventional multi-electrolyte solution containing no metabolically active substrates and comprised a control group. Coagulation parameters were measured in arterial and venous blood of all patients at the following stages: 1) upon admission to the ICU; 2) 2-4 hours after the first dose of heparin; 3) 8-12 hours after the second dose of heparin; 4) 24 hours after the beginning of intensive therapy. On the 28th day of follow-up, mortality, duration of ICU stay, and incidence of thrombotic complications in the groups were evaluated. Nonparametric methods of statistical analysis were used to assess intragroup changes and intergroup differences.

Results. The group of patients administered with MSS had significantly fewer thromboembolic events during 28 days of treatment and shorter ICU stay. These patients responded faster to anticoagulant therapy, which was suggested by more distinct changes in coagulation parameters, i.e. increased APTT, persisting viable thrombocyte population, reduced D-dimer and fibrinogen levels.

Conclusion. The metabolic action of succinate possibly increases endothelial resistance to damaging factors and reduces its procoagulant activity. The hypothesis requires testing in a larger clinical study with a design including laboratory evaluation of the efficacy of varying doses of the studied drug as well as aiming at elucidation of the mechanisms of its effect on specific pro- and anticoagulation system components.

Keywords: *coronavirus infection; COVID-19; coagulopathy; endothelium; meglumine sodium succinate*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. NTFF POLYSAN LLC did not initiate the study and had no influence on the study design, analysis of the obtained data, interpretation of the results and writing the manuscript.

Acknowledgments. Funding. The study was conducted without any third party financing.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-3-50-64

Введение

Как уже отмечалось в исследованиях, посвященных новой коронавирусной инфекции (НКИ), коагулопатия является облигатным участником ее патогенеза и часто своей выраженностью ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, особенно у пациентов реанимационного профиля [1, 2].

Характер развивающейся коагулопатии, во многом сходный у пациентов различных возрастных, гендерных, коморбидных групп, характеризуется прогрессирующей гиперфибриногенемией, ростом содержания в плазме

Introduction

As noted in studies on the novel coronavirus infection (NCI), coagulopathy is always an essential element of its pathogenesis and commonly associates with unfavorable prognosis, especially in intensive care patients [1, 2].

The nature of coagulopathy, which is largely similar in patients of various ages, sexes, and comorbidities, is characterized by progressive elevation of fibrinogen and plasma fibrin degradation products, thrombocytopenia, variable changes of coagulation tests and, expectedly, increased risk of thrombotic complications [3, 4]. The main

продуктов деградации фибрина, нарастающей тромбоцитопенией, разнонаправленными изменениями временных коагуляционных тестов и, ожидаемо, увеличением риска тромботических осложнений [3, 4]. Среди основных причин коагулопатии, развивающейся при COVID-19, в настоящее время выделяют:

1. Микрососудистую обструкцию сосудов легких или тромбовоспалительный синдром (MicroCLOTS) [1].
2. Синдром чрезмерного высвобождения цитокинов и хемокинов, демонстрирующий повышенную продукцию IL-6, IL-7, TNF и воспалительных хемокинов, таких как CCL2, CCL3 и растворимый рецептор IL-2 [5–7].
3. Эндотелиальную дисфункцию [8–11].
4. Пульмональную гиперактивацию моноцитов и макрофагов [12–14].
5. Абберантную нейтрофильную активацию [15–17].
6. Комплемент-ассоциированную микроангиопатию [18, 19].
7. Дисрегуляцию ренин-ангиотензиновой системы [20, 21].
8. Повышение экспрессии тромбоцитами и макрофагами тканевого фактора [22, 23].

Согласно действующим Временным рекомендациям МЗ РФ назначение антикоагулянтных препаратов в профилактических, как минимум, дозах показано большинству госпитализированным пациентам с учетом противопоказаний и должно продолжаться до выписки. Рекомендовано применение низкомолекулярных гепаринов, а при их недоступности — нефракционированного гепарина [24, 25]. Вместе с тем полиэтиологичность коагулопатии, прогрессирующая печеночная недостаточность, напряженность провоспалительного каскада активации коагуляции, выраженная эндотелиальная дисфункция, а также опосредованная всеми видами гипоксии эндогенная интоксикация, определяют снижение эффективности лечебно-профилактических мероприятий и, в частности, гепаринотерапии, направленных на профилактику венозных тромбозных осложнений [4, 26, 27]. Увеличение дозировки антикоагулянтов не всегда решает данную проблему, особенно в случаях выраженной гепаринорезистентности, и, напротив, может увеличить риски неблагоприятных геморрагических событий [28]. В этой связи дальнейший поиск комплексных, патогенетически обоснованных терапевтических решений для коррекции коагулопатии у данной категории пациентов представляется перспективной задачей.

Вместе с тем — очевидная взаимосвязь между выраженностью гипоксии, эндогенной интоксикации и эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с полиорганым вирусным поражением, в настоящее время находит свое

causes of COVID-19 associated coagulopathy currently include:

1. Microvascular pulmonary obstruction, or microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS) [1].
2. Cytokine and chemokine release syndrome, featuring increased production of IL-6, IL-7, TNF and inflammatory chemokines such as CCL2, CCL3 and soluble IL-2 receptor [5–7].
3. Endothelial dysfunction [8–11].
4. Pulmonary hyperactivation of monocytes and macrophages [12–14].
5. Aberrant neutrophil activation [15–17].
6. Complement-associated microangiopathy [18, 19].
7. Dysregulation of renin-angiotensin system [20, 21].
8. Increased expression of tissue factor by platelets and macrophages [22, 23].

According to the current Provisional Guidelines for COVID-19 treatment of the Russian Ministry of Health, anticoagulants in prophylactic regimen (at least) are indicated for most hospitalized patients, unless contraindications are present, and should be continued until discharge. The use of low molecular weight heparins is recommended, and if they are unavailable, unfractionated heparin should be administered [24, 25]. However, the multifaceted nature of coagulopathy, progressive liver failure, intensive activation of the proinflammatory coagulation cascade, severe endothelial dysfunction, as well as endogenous intoxication mediated by all types of hypoxia cause the reduced effectiveness of treatment and preventive measures, in particular, heparin therapy aimed to prevent venous thromboembolic complications [4, 26, 27]. Increasing the dose of anticoagulants does not always resolve this problem, especially in cases of significant heparin resistance, and, conversely, may increase the risks of adverse hemorrhagic events [28]. In this regard, further search for comprehensive and reasonable treatments to correct coagulopathy in patients of this category remains a challenge.

At the same time, the obvious relationship between the severity of hypoxia, endogenous intoxication and endothelial dysfunction associated with multi-organ failure has only been covered by a few publications dealing with COVID-19, and the drugs affecting these stages of pathogenesis only occasionally appear in the intensive care protocols [25, 27].

Earlier studies have demonstrated the efficacy of substrate antihypoxic agents in the correction of various endothelial disorders. The researchers showed both clinically and experimentally that regardless of the predominant etiological factor, owing to increased energy potential of endothelial cells exposed to the antihypoxic agent administered parenterally, their membrane permeability becomes normalized and

отражение лишь в единичных публикациях, посвященных COVID-19, а препараты, оказывающие влияние на данные звенья патогенеза, лишь отчасти фигурируют в стандартах и порядках ее интенсивной терапии [25, 27].

В ранее проведенных работах продемонстрирована эффективность субстратных антигипоксантов при коррекции различных эндотелиопатий. Авторы в клинике и эксперименте показали, что независимо от превалирующего этиологического фактора, в результате увеличения энергетического потенциала клеток эндотелия, непосредственно контактирующих с антигипоксантом, после парентерального применения субстратных антигипоксантов нормализуется проницаемость их мембран, снижается активность некробиотических процессов, что в целом уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции при различных критических состояниях. Перечисленные эндотелиопротективные эффекты описывались ранее и в отношении сукцинатов [29–34].

В качестве комбинированного антигипоксического и дезинтоксикационного средства с органопротекторными свойствами в комплексе лечения больных COVID-пневмонией наше внимание привлек 1,5% раствор меглюмина натрия сукцината (Реамберин). Ранее описано его применение при интенсивной терапии коагулопатий, ассоциированных с абдоминальным сепсисом в периоперационном периоде [35]. Применение препарата в терапии реологических нарушений и синдрома гиперкоагуляции у педиатрических пациентов с тяжелыми формами гриппа, вирусным мононуклеозом привело к улучшению результатов интенсивной терапии [36, 37]. Однако в доступной литературе нам не встретилось упоминание о применении Реамберина для лечения коронавирусной инфекции.

Цель исследования — оценить влияние меглюмина натрия сукцината на эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной двусторонней внебольничной пневмонией.

Материал и методы

Провели пилотное исследование с участием 12 пациентов с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная ПЦР), тяжелая форма U07.1. Осложнение: Двусторонняя полисегментарная пневмония», проходивших лечение в ГБУЗ НО «ГКБ № 30» г. Нижний Новгород в период с 04.2020 г. по 09.2020 г.

Все пациенты при поступлении в ОРИТ имели исходную тяжесть состояния 4–6 баллов по шкале NEWS без потребности в инвазивной ИВЛ.

Группу контроля сформировали из 5 пациентов, получавших стандартную терапию. Семь паци-

нecrobiotic activity decreases, which in general reduces the severity of endothelial dysfunction in various critical conditions. These effects suggestive of endothelial protection have been previously described for succinate [29–34].

As a combined antihypoxic and detoxication agent with organ protective properties used as an adjuvant in the treatment of COVID pneumonia patients, 1.5% meglumine sodium succinate (MSS, Reamberin) deserves particular consideration. Its use in intensive care of coagulopathy associated with abdominal sepsis in the perioperative period has been described earlier [35]. The drug was associated with improved outcomes of intensive care of circulation disorders and hypercoagulation in pediatric patients with severe influenza and viral mononucleosis [36, 37]. However, the available literature lacks data on the use of MSS for the treatment of coronavirus infection.

The study aimed: to evaluate the effect of MSS on the efficacy of anticoagulant therapy in patients with severe COVID-19 infection complicated by bilateral community-acquired pneumonia.

Materials and Methods

We conducted a pilot study involving 12 patients with the diagnosis of PCR-confirmed severe COVID-19 coronavirus infection COVID-19 (U07.1) complicated by bilateral multisegmental pneumonia, who underwent treatment in the Municipal Clinical Hospital #30 of Nizhny Novgorod during the period of 04.2020 to 09.2020.

All patients on admission to ICU had initial disease severity of 4–6 points according to the NEWS score and did not require invasive lung ventilation.

The control group comprised 5 patients receiving standard therapy. Seven patients were included into the main group following the approval of the ethics committee of the Hospital. They received Reamberin 5 ml/kg intravenously for 2 hours daily during the whole stay in ICU for fluid and electrolyte balance correction and detoxification.

Randomization was performed according to a pre-generated random number table linked to the medical record numbers. In the control group, the volume of fluid therapy was similar. The fluid volume could always be adjusted based on clinical efficacy, individual drug tolerance, and the results of laboratory tests in each case, but such adjustment was not necessary in the current study.

For prevention of thrombotic complications, all the enrolled patients were administered unfractionated heparin (UFH) 5000 units intravenously 3 times a day during the whole ICU stay. All patients received the same etiological and symptomatic treatment according to the current Provisional Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. It included favipiravir, baricitinib, heparin, NSAIDs as needed, levofloxacin, as well as medications for the treatment of comorbidities.

Inclusion criteria were:

1) severe COVID-19 coronavirus infection (diagnosed based on clinical data and later confirmed by PCR), complicated by bilateral community-acquired pneumonia (diagnosed using CT scan);

ентов приняли участие в исследовании в качестве исследуемой группы, согласно одобрению врачебной комиссии ГБУЗ НО «ГКБ № 30». С целью коррекции водно-электролитного баланса и дезинтоксикации им в комплекс стандартной терапии включали Реамберин в дозе 5 мл/кг внутривенно капельно в течение 2-х часов однократно ежедневно в течение всего срока нахождения в ОРИТ.

Рандомизацию осуществляли в соответствии с заранее сгенерированной таблицей случайных чисел и их привязки к номеру медицинской карты. В контрольной группе объем инфузионной терапии был аналогичным. Дозу введения всегда могли корригировать на основании клинической эффективности, индивидуальной переносимости препарата и результатов лабораторных исследований в каждом конкретном случае, однако коррекция у включенных в исследование пациентов не потребовалась.

С целью профилактики тромботических осложнений всем обследованным пациентам в течение всего срока госпитализации в ОРИТ назначали нефракционированный гепарин (НФГ) в дозе 5000 ед. внутривенно 3 раза в день. Всем пациентам проводили одинаковую этиотропную и патогенетическую терапию в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями МЗ РФ. Она включала: фавипиравир, барцитиниб, гепарин, НПВП по показаниям, левофлоксацин, а также препараты терапии сопутствующих заболеваний (в соответствии с показаниями).

Критерии включения:

- 1) коронавирусная инфекция COVID-19 (диагноз установлен на основании клинических данных, в последующем подтвержден методом ПЦР), тяжелая форма, осложненная развитием двусторонней внебольничной пневмонии (по данным КТ);
- 2) продолжительность заболевания не более 3 суток;
- 3) госпитализация в ОРИТ в течение первых 4 часов после поступления;
- 4) время от момента установки диагноза до включения в исследование не более 24 часов;
- 5) возраст 18–75 лет;
- 6) исходная тяжесть состояния по шкале News 4–6 баллов;
- 7) отсутствие фактов одновременного приема препаратов антиоксидантного и антигипоксического действия.

Критерии не включения:

- 1) наличие ранее установленных онкологических заболеваний;
- 2) ВИЧ-инфекция;
- 3) беременность;
- 4) наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерии исключения:

- 1) непереносимость препарата;
- 2) нежелание пациента оставаться в исследовании;
- 3) ятрогенные осложнения интенсивной терапии;
- 4) отсутствие подтверждения возбудителя после 2-х кратного исследования ПЦР.

Исследуемая и контрольная группы были сравнимы по гендерному и возрастному признакам, исходной тяжести состояния, а также наличию в

- 2) duration of the disease 3 days and less;
- 3) hospitalization in ICU during first 4 hours after admission;
- 4) time from diagnosis to study enrollment 24 hours and less;
- 5) age 18–75 years;
- 6) initial severity 4–6 points according to NEWS;
- 7) no concurrent use of antioxidant and antihypoxic drugs.

Noninclusion criteria:

- 1) known neoplastic diseases;
- 2) HIV infection;
- 3) pregnancy;
- 4) decompensated chronic comorbidities.

Exclusion criteria:

- 1) drug intolerance;
- 2) patient's refusal to continue the study;
- 3) iatrogenic complications of intensive care;
- 4) twice negative result of PCR test.

The main and control groups were comparable in sex and age, initial severity of disease, as well as the history of cardiac arrhythmias, coronary artery disease, heart failure, and hypertension (Table).

The daily monitoring was performed in accordance with the Harvard Medical School standards. Hemostasis parameters were studied using an automatic coagulometer AK-37 (Russia) within 30 minutes of blood sampling. Complete blood count was done using an automatic analyzer Mindray BC-5380 (China). The coagulation parameters, including APTT, prothrombin time, INR, fibrinogen, D-dimer, and platelet count were measured in arterial and venous blood of patients collected simultaneously from the ulnar vein and femoral artery. Arterial and venous blood sampling was performed 4 times:

- 1) upon ICU admission;
- 2) 2–4 hours after completion of primary fluid therapy and administration of the first dose of heparin;
- 3) 8–12 hours after completion of primary fluid therapy and administration of a second dose of heparin;
- 4) 24 hours after initiation of intensive care.

The study evaluated the speed of coagulopathy correction with the prophylactic anticoagulants (APTT increased 50% above normal reference, reduced D-dimer level, normal fibrinogen level and platelet count). The primary endpoints were the number of adverse thrombotic complications, length of ICU stay, and 28-day mortality. The following complications were considered as adverse thromboembolic: stroke diagnosed according to ACS-NSQIP, arterial thrombosis diagnosed according to standard criteria, pulmonary embolism, myocardial infarction. Data were collected within 24 hours of admission (or transfer) to the ICU of COVID-19 hospital at four timepoints defined earlier, as well as on Day 28 of hospitalization.

Statistical methods. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS v23 software. Data expressed in absolute numbers were analyzed. To estimate the significance of intergroup differences, the following methods were selected. Nonparametric analysis of variance with Friedman criterion was used to assess intragroup differences (4 related samples: 1 — baseline, 2 — 2–4 hours, 3 — 8–12 hours, 4 — 24 hours). A posteriori comparisons were made using Tukey criterion when homogeneity of compared parameters was recorded, or Games–Howell criterion when this condition was not

Клиническая характеристика пациентов.**Patient characteristics.**

Parameter	Value in groups [min; max]		P value
	Control, <i>n</i> =5	Main, <i>n</i> =7	
Sex, male	3 (80.1%)	2 (68.8%)	0.75
Age, years	61 [40; 73]	57 [38; 70]	0.89
Baseline NEWS score, points [range]	5,2 [4; 6]	5,5 [4; 6]	0.88
Heart failure, NYHA class, median [range]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	0.89
Cardiac arrhythmias	1 (20.0%)	2 (28.6%)	0.81
Type 2 diabetes mellitus	2 (40.0%)	3 (42.9%)	0.74
COPD	1 (20.0%)	1 (14.3%)	0.87
Obesity, BMI > 30.0	2 (40.0%)	3 (42.9%)	0.74
Lung involvement based on CT scan, stage	3 (80%) 4 (20%)	3 (85.7%) 4 (14.3%)	0.81

Примечание. Value — значение; main — исследуемая группа. sex, male — пол, м; age, years — возраст, лет; baseline NEWS score, points [range] — исходный NEWS [размах]; cardiac arrhythmias — нарушения ритма сердца; COPD — ХОБЛ; obesity, BMI — ИМТ; lung involvement based on CT scan, stage — объем поражения легких по КТ, балл.

анамнезе нарушений ритма сердца, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, гипертонической болезни (табл. 1).

Суточный мониторинг проводили в соответствии с требованиями «Гарвардского стандарта». Исследования показателей гемостаза выполняли на анализаторе коагулометр автоматический АК-37 (Россия) в течение 30 мин от момента забора крови. Общий анализ крови осуществляли на автоматическом анализаторе Mindray BC-5380 (Китай). В артериальной и венозной крови пациентов, забранной одновременно из локтевой вены и бедренной артерии, измеряли показатели коагулограммы: АЧТВ, ПТВ, МНО, фибриноген, D-димер, тромбоциты. Забор артериальной и венозной крови производили в 4 этапа: 1 этап — при поступлении в ОРИТ; 2 этап — через 2–4 часа после завершения первичной инфузионной терапии и введения первой дозы гепарина; 3-й этап — через 8–12 часов после завершения первичной инфузионной терапии и введения повторной дозы гепарина; 4-й этап — спустя 24 часа после начала интенсивной терапии.

В исследовании оценивали быстроту коррекции коагулопатии на фоне проводимой антикоагулянтной терапии в режиме профилактических доз (достижение уровня АЧТВ плюс 50% от нормы, снижение концентрации D-димеров, коррекция гиперфибриногенемии, нормализация уровня тромбоцитов). Первичная конечная точка — количество неблагоприятных тромботических осложнений, сроки нахождения в ОРИТ и 28-дневная летальность. Неблагоприятными тромбозомболическими осложнениями считали: инсульт, согласно ACS-NSQIP, артериальный тромбоз, диагностированный в соответствии со стандартными критериями, случаи тромбозомболии легочной артерии, инфаркт миокарда. Данные собирали в течение 24 часов от поступления (перевода) в ОРИТ COVID-госпиталя в четырех фиксированных точках, определенных в исследовании, а также на 28-е сутки лечения в стационаре.

Статистические методы. Статистическую обработку данных выполнили в среде IBM SPSS v 23. Шкала анализируемых данных — абсолютная. Для оценки значимости сдвигов функционального состояния операторов с учетом деления на группы выбрали следующие параметры анализа. Для оценки внутригрупповой динамики использовали непараметрический диспер-

мет. For intergroup comparisons, nonparametric Mann–Whitney *U*-criterion was used. For simultaneous testing of several hypotheses (6 indicators for the Friedman test and 4 grades of each indicator for paired comparisons), the Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons was applied. The significance level at which the null hypothesis was rejected was $P < 0.05$. The data and their variance were given as Me (Q25; Q75), where Me was the median, Q25 and Q75 were 25% and 75% quartiles, respectively.

Results and Discussion

A summary analysis of the procoagulant laboratory parameters' changes demonstrated a more marked and rapid response of arterial blood compared to the venous blood after the antihypoxic drug infusion.

In patients administered with UFH, there was a trend towards an increase in initially low APTT in venous blood immediately after MSS infusion, but no significant intergroup differences at all stages of the study were identified (Fig. a).

Both groups demonstrated a significant shift ($\chi^2_{1 \text{ group}} = 13.80$, $P_{corrected} < 0.01$; $\chi^2_{2 \text{ group}} = 10.68$, $P_{corrected} = 0.014$). According to the post-hoc tests, this parameter in the main group (MSS) increased significantly after 2–4 hours, and the shift remained significant throughout the day. In the control group, compared to the baseline, the changes occurred only after 8–12 hours, then the values returned to baseline (fig. a). No intergroup differences were found, except for (using the Benjamini-Hochberg correction) a trend for differences after 2–4 hours ($U = 4.00$, $Z = -2.19$, $P_{baseline} = 0.028$, $P_{corrected} = 0.057$) and after 24 hours ($U = 3.50$, $Z = -2.28$, $P_{baseline} = 0.023$, $P_{corrected} = 0.091$), which may indirectly indicate an increase in the parameter value in the main group vs the control.

A trend in venous INR changes was revealed in the MSS group ($\chi^2 = 9.86$, $P_{corrected} = 0.060$). A posteriori tests after 8–12 hours of follow-up have shown a peak value of the parameter in the Reamberin group, but intergroup differences at this stage were

сионный анализ с критерием Фридмана (4 связанных выборки: 1 — исходно, 2 — 2–4 часа, 3 — 8–12 часов, 4 — 24 часа). Апостериорное сравнение проводили с применением критерия Тукею при равенстве дисперсий сравниваемых признаков, либо критерия Games–Howell при несоблюдении этого условия. Для межгрупповых сравнений использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. При одновременной проверке нескольких гипотез (6 показателей при применении критерия Фридмана и по 4 градации каждого показателя для парных сравнений) применяли поправку Бенджамини–Гохберга на множественные сравнения. Уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу — $p < 0,05$. Описание данных и их дисперсии имело вид: $Me (Q25; Q75)$, где Me — медиана, $Q25$ и $Q75$ 25% и 75% квантили соответственно.

Результаты и обсуждение

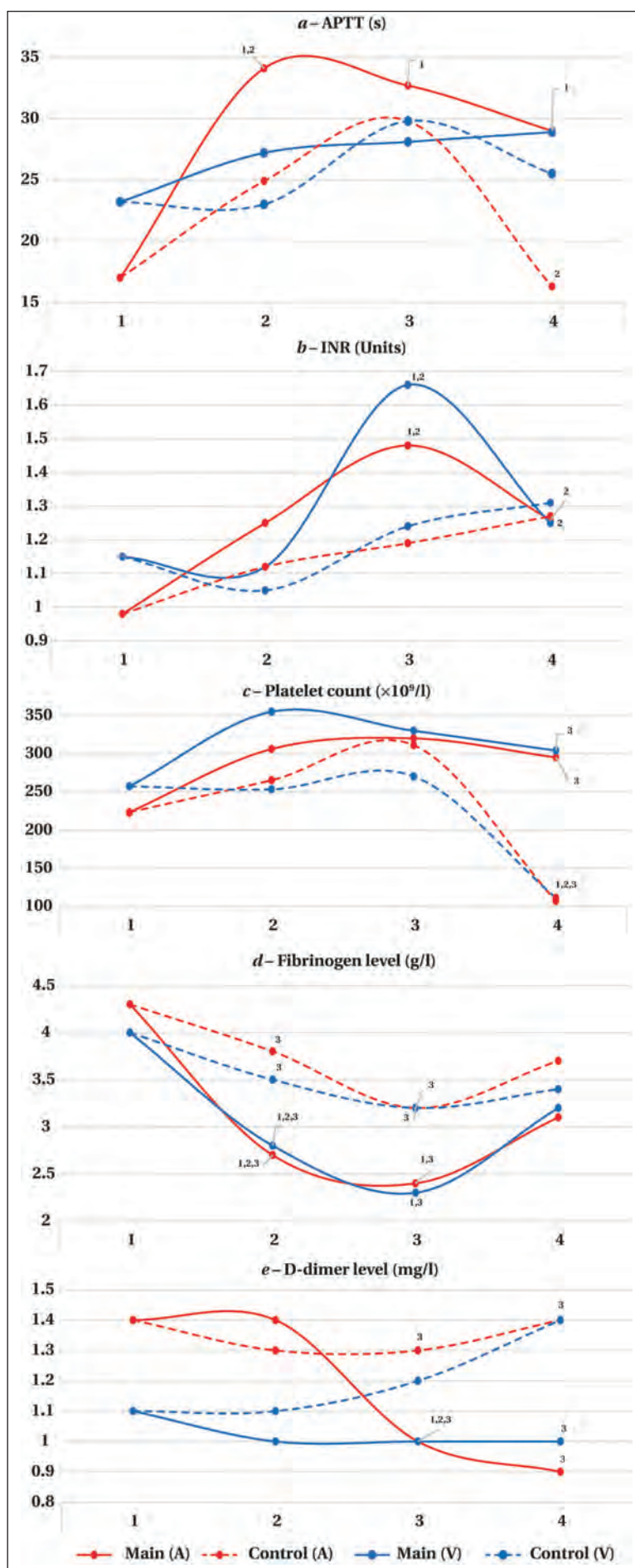
Обобщенный анализ динамики лабораторных показателей, характеризующих прокоагуляционную активность, свидетельствует о том, что артериальная кровь реагирует на применение инфузионного антигипоксанта более выражено и быстро, чем венозная.

Анализ динамики АЧТВ венозной крови на фоне применения НФГ выявил тенденцию прироста исходно сниженного показателя непосредственно после инфузии Реамберина, однако не определил значимых межгрупповых различий на всех этапах исследования (рис. а). В

Исследуемые показатели в артериальной (А) и венозной (В) крови на фоне различных схем инфузионной терапии. The studied parameters in arterial (A) and venous (V) blood with various fluid therapy regimens.

Note. Significant difference ($P < 0.05$): ¹ — from the baseline value; ² — from the previous timepoint; ³ — intergroup difference.

Примечание. Stage of the study (time-point) — этап исследования; main/control — в исследуемой/контрольной группе; АРТТ (s) — АЧТВ (сек); INR (Units) — МНО (ед.); platelet count — число тромбоцитов; level — концентрация. Значимое отличие ($p < 0,05$): ¹ — относительно исходных данных; ² — от предыдущего этапа исследования; ³ — межгрупповое.



обеих группах обнаружили значимый сдвиг ($\chi^2_{1гр.}=13,80$, $p_{корр.}<0,01$; $\chi^2_{2гр.}=10,68$, $p_{корр.}=0,014$). По результатам post-hoc тестов этот показатель в исследуемой группе (Реамберин) значительно увеличился через 2–4 часа, и сдвиг оставался значимым в течение всех суток. В контрольной группе, по сравнению с исходными значениями, динамика проявилась лишь через 8–12 часов, затем — возврат к исходным показателям (рис. а). Межгрупповых различий не выявили, отметили только (с учетом поправки Бенждамини–Гохберга) тенденции к различиям через 2–4 часа ($U=4,00$, $Z=-2,19$, $p_{исх.}=0,028$, $p_{корр.}=0,057$) и через сутки ($U=3,50$, $Z=-2,28$, $p_{исх.}=0,023$, $p_{корр.}=0,091$), что косвенно может указывать на увеличение показателя в исследуемой группе по сравнению с контролем.

Выявили тенденцию динамики МНО венозной крови в группе Реамберин ($\chi^2=9,86$, $p_{корр.}=0,060$). По результатам применения апостериорных тестов через 8–12 часов наблюдения отмечали пик значения показателя в группе Реамберин, однако межгрупповые различия на данном этапе не подтвердились ($U=5,0$, $Z=-2,03$, $p_{исх.}=0,042$, $p_{корр.}=0,169$).

Выявили значимую динамику МНО артериальной крови ($\chi^2=16,65$, $p_{корр.}<0,01$). Так, на 2, 3 и 4-м этапах в группе Реамберин зафиксировали увеличение МНО по сравнению с исходным, в то время как в контрольной группе сдвигов не выявили (рис. б).

Изменения ПТВ венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии повторяли динамику описанных выше прокоагуляционных изменений, однако носили менее выраженный характер. В обеих группах не было значимых сдвигов, за исключением тенденции в контрольной группе ($\chi^2=8,88$, $p_{корр.}=0,093$) с максимальной точкой на третьем этапе исследования (8–12 часов) по сравнению с исходным уровнем ($I-J=-2,32$, $p=0,037$). Межгрупповых различий не выявили. Выявили тенденцию к изменению данного показателя в артериальной крови в обеих группах ($\chi^2_{1гр.}=7,63$, $p_{корр.}=0,065$; $\chi^2_{2гр.}=8,28$, $p_{корр.}=0,081$) с «пиком» в контрольной группе через 8–12 часов наблюдения и относительно стабильной тенденцией ($0,05 \leq p \leq 0,1$) к увеличению показателя в исследуемой группе во 2, 3 и 4-м измерениях по сравнению с первым ($0,05 \leq p \leq 0,1$). На втором этапе исследования данный показатель у пациентов получивших Реамберин стал значимо выше по сравнению с контролем ($U=2,00$, $Z=-2,52$, $p_{корр.}=0,047$). При дальнейшем наблюдении различия нивелировались.

Обнаружили тенденцию к снижению количества тромбоцитов в контрольной группе ($\chi^2=8,76$, $p_{корр.}=0,065$), при этом через сутки значение показателя оказалось наименьшим. В

not significant ($U=5,0$, $Z=-2,03$, $P_{baseline}=0,042$, $P_{corrected}=0,169$).

Significant changes in arterial blood INR ($\chi^2=16,65$, $P_{corrected}<0,01$) were detected. Thus, at stages 2, 3 and 4 an increase in INR vs the baseline was recorded in the MSS group, while the control group showed no changes (fig. b).

Changes in venous blood prothrombin time with various fluid therapy regimens echoed the procoagulation trends described above but were less prominent. There were no significant shifts in both groups, except for a trend in the control group ($\chi^2=8,88$, $P_{corrected}=0,093$) with a maximum value at the third stage of the study (8–12 hours) compared with the baseline level ($I-J=-2,32$, $P=0,037$). No intergroup differences were found. We detected a tendency for the change of this parameter in arterial blood in both groups ($\chi^2_{1 group}=7,63$, $P_{corrected}=0,065$; $\chi^2_{2 group}=8,28$, $P_{corrected}=0,081$) with peak value in the control group after 8–12 hours and relatively steady trend ($0,05 \leq P \leq 0,1$) for the increase in the main group at 2nd, 3rd, and 4th time points vs the 1st one ($0,05 \leq P \leq 0,1$). At the second stage of the study, this parameter in patients who received MSS was significantly higher than the control ($U=2,00$, $Z=-2,52$, $P_{corrected}=0,047$). During the follow-up period, the differences subsided.

We detected a trend towards reduction in the platelet count in the control group ($\chi^2=8,76$, $P_{corrected}=0,065$), at the same time the value of this parameter was the lowest after 24 hours. In the main group receiving MSS, these changes were not recorded. By the end of the day, the platelet count in the control group was significantly lower vs the main group ($U=0,00$, $Z=-2,84$, $P_{corrected}=0,018$) (fig. c). We found significant changes in this parameter's arterial blood level in the control group ($\chi^2=15,00$, $P_{corrected}=0,011$) and a trend towards change in the main group ($\chi^2=6,60$, $P_{corrected}=0,086$). After 24 hours, this parameter was significantly lower in the control group vs. the main group ($U=0,00$, $Z=-2,84$, $P_{corrected}=0,018$).

Significant changes in fibrinogen level were also discovered in both groups ($\chi^2_{1 group}=12,44$, $P_{corrected}=0,04$; $\chi^2_{2 group}=13,21$, $P_{corrected}=0,025$). The maximum value of the parameter in the patients of the main group was recorded at baseline. In the control group, the only differences between the second and third time points were significant ($I-J=0,58$, $P=0,020$). The intergroup differences between the second ($U=2,50$, $Z=-2,45$, $P_{corrected}=0,029$) and third ($U=2,00$, $Z=-2,53$, $P_{corrected}=0,046$) measurements were significant. During the study, arterial blood fibrinogen values were significantly lower than baseline values ($\chi^2=14,64$, $P_{corrected}<0,01$). Notably, baseline arterial blood fibrinogen values in the main group were significantly higher compared to the control group ($U=3,00$, $Z=-2,36$, $P_{corrected}=0,036$). One day later, at the 4th timepoint of the study, these values did not differ

исследуемой группе на фоне применения Реамберина подобных изменений не фиксировали. К концу суток число тромбоцитов в контрольной группе стало значимо ниже по сравнению с исследуемой группой ($U=0,00$, $Z=-2,84$, $p_{\text{корр.}}=0,018$) (рис. с). Выявили значимую динамику данного показателя в артериальной крови, в группе контроля ($\chi^2=15,00$, $p_{\text{корр.}}=0,011$) и тенденцию — в исследуемой группе ($\chi^2=6,60$, $p_{\text{корр.}}=0,086$). Через сутки в контрольной группе этот показатель стал значимо ниже по сравнению с исследуемой группой ($U=0,00$, $Z=-2,84$, $p_{\text{корр.}}=0,018$).

Выявили также значимую динамику фибриногена в обеих группах ($\chi^2_{1\text{гр.}}=12,44$, $p_{\text{корр.}}=0,04$; $\chi^2_{2\text{гр.}}=13,21$, $p_{\text{корр.}}=0,025$). Максимальное значение показателя у больных исследуемой группы — в исходном измерении. В контрольной группе обнаружили значимые различия только между вторым и третьим измерениями ($I-J=0,58$, $p=0,020$). При втором ($U=2,50$, $Z=-2,45$, $p_{\text{корр.}}=0,029$) и третьем ($U=2,00$, $Z=-2,53$, $p_{\text{корр.}}=0,046$) измерениях выявили значимые межгрупповые различия. В течение периода наблюдения его значения фибриногена артериальной крови оказались значимо ниже исходных ($\chi^2=14,64$, $p_{\text{корр.}}<0,01$). Также следует отметить, что исходные значения фибриногена артериальной крови в основной группе были значимо выше по сравнению с контрольной группой ($U=3,00$, $Z=-2,36$, $p_{\text{корр.}}=0,036$). Через сутки, на 4-м этапе исследования, показатели в группах значимо не различались (рис. d). Это может свидетельствовать о прогрессе противовоспалительных тенденций к исходу первых суток интенсивной терапии и необходимости продолжения проводимого антигипоксического воздействия за пределами изучаемого периода. Таким образом, в исследуемой группе на фоне применения Реамберина имела место более благоприятная динамика фибриногена по сравнению с традиционной терапией в контрольной группе.

Успешность коррекции прокоагулянтной активности, вызванной вирусным поражением, ожидаемо отразилась на динамике содержания продукта деградации фибрина D-димера, преимущественно в артериальной крови, что подтверждает значительный вклад респираторной системы в коагуляционные нарушения. При изучении данного показателя в венозной крови значимой внутригрупповой динамики не выявили, однако, через сутки значение показателя в исследуемой группе стало значимо меньше по сравнению с контрольной группой ($U=0,50$, $Z=-2,81$, $p_{\text{корр.}}=0,02$).

Наблюдали значимую динамику D-димера в исследуемой группе на фоне применения Реамберина ($\chi^2=11,28$, $p_{\text{корр.}}=0,015$): в третьем и

значительно между группами (рис. d). Это может указывать на прогрессирование про-воспалительных тенденций к концу первого дня интенсивной терапии и на необходимость расширения антигипоксической терапии за пределы периода исследования. Таким образом, в основной группе, получавшей МСС, уровень фибриногена был более благоприятным по сравнению с традиционной терапией в контрольной группе.

Успешная коррекция прокоагулянтного состояния, вызванного вирусной инфекцией, ожидаемо повлияла на изменения уровня D-димера (продукта деградации фибрина) в основном в артериальной крови, что подтверждает важную роль респираторной системы в нарушениях свертываемости. В исследуемой группе не было значимых внутригрупповых изменений его уровня. Однако на следующий день этот параметр в основной группе стал значительно ниже, чем в контрольной группе ($U=0,50$, $Z=-2,81$, $P_{\text{corrected}}=0,02$).

Значимые изменения D-димера были выявлены в основной группе, получавшей МСС ($\chi^2=11,28$, $P_{\text{corrected}}=0,015$). Этот параметр был значительно ниже на третьем и четвертом измерениях, по сравнению с первым и вторым. Значения на 8–12 часов ($U=3,00$, $Z=-2,42$, $P_{\text{corrected}}=0,031$) и 24 часов ($U=0,00$, $Z=-2,88$, $P_{\text{corrected}}=0,016$) показали межгрупповые различия (рис. e).

Анализ результатов на 28-й день исследования показал, что включение Реамберина в схему лечения не улучшило шансов на благоприятный исход: смертность в основной группе составила 28,6% (2 случая), в контрольной группе — 20,0% (1 случай) ($P=0,84$).

Однако, применение препарата было связано со снижением риска тромботических осложнений у пациентов в течение 28 дней лечения: частота эпизодов ишемии миокарда в контрольной группе составила 0,89 [95% ДИ 0,19–1,16] vs 0,55 [95% ДИ 0,06–0,81] в исследуемой группе ($P=0,043$), в то время как частота легочной эмболии в контрольной группе достигла 0,50 [95% ДИ 0–1,0] vs 0,28 [95% ДИ 0–1,0] в основной группе ($P=0,041$). В основной группе, получавшей Реамберин, была зафиксирована меньшая продолжительность пребывания в ОИТ: $6,1 \pm 1,1$ дней vs $8,9 \pm 1,3$ дней в контрольной группе.

Возможным объяснением этих результатов можно считать, что сукцинат, являясь субстратом антигипоксанта, обладает цитопrotективным и, в частности, эндотелиальным защитным эффектом. Его антигипоксический эффект в основной группе был подтвержден различиями в изменениях уровня лактата и глюкозы в плазме. Таким образом, изначально повышенный уровень глюкозы в обеих группах, составлявший $10,5 \pm 1,46$ ммоль/л, был быстро контролируемым после инфузии антигипоксического препарата и составил $7,6 \pm 2,45$ ммоль/л через 2 часа, в то время как в контрольной группе, получавшей стандартную терапию, наблюдалась обратная тенденция: он увеличился до $10,7 \pm 0,81$ ммоль/л ($P=0,12$), а до $11,9 \pm 1,31$ ммоль/л через 8 часов наблюдения ($P=0,11$), сохраняя тенденцию к повышению до 24 часов наблюдения.

Изменения уровня глюкозы сопровождались аналогичными изменениями уровня лактата в плазме. Таким образом, в

четвертом измерении показатель стал значительно ниже по сравнению с первым и вторым этапами. На этапах 8–12 часов ($U=3,00$, $Z=-2,42$, $p_{\text{корр.}}=0,031$) и 24 часа ($U=0,00$, $Z=-2,88$, $p_{\text{корр.}}=0,016$) выявили межгрупповые различия (рис. е).

Анализ исходов заболевания на 28-й день исследования показал, что включение Реамберина в схему терапии не повысило шансов на благоприятный исход: летальность в исследуемой группе составила 2 случая (28,6%), в группе контроля — 1 (20,0%) при $p=0,84$.

Однако, применение препарата снизило риски развития тромбоэмболических событий у пациентов в течение 28 суток лечения: эпизодов ишемии миокарда с 0,89 [95% CI 0,19–1,16] в контрольной до 0,55 [95% CI 0,06–0,81] при $p=0,043$; тромбоэмболии легочной артерии с 0,50 [95% CI 0–1,0] в контрольной до 0,28 [95% CI 0–1,0] при $p=0,041$. В группе Реамберина отмечали снижение длительности пребывания пациента в ОРИТ: $6,1 \pm 1,1$ суток в исследуемой группе против $8,9 \pm 1,3$ суток в контрольной.

В качестве возможного объяснения полученных результатов можно предположить, что сукцинат, как субстратный антигипоксикант, оказывает цитопротективное и, в частности, эндотелиопротективное действие. Антигипоксический характер его воздействия в исследуемой группе подтверждается межгрупповыми различиями плазменной динамики лактата и глюкозы. Так, исходно повышенный уровень гликемии в группах, составлявший в среднем $10,5 \pm 1,46$ ммоль/л, на фоне применения инфузии антигипоксиканта быстро корригировался и составлял на этапе 2-х часового наблюдения $7,6 \pm 2,45$ ммоль/л, тогда как на фоне стандартной терапии имела прямо противоположная тенденция в виде увеличения данного показателя до $10,7 \pm 0,81$ ммоль/л ($p=0,12$), а к 8 часу вплоть до $11,9 \pm 1,31$ ммоль/л ($p=0,11$), с сохранением тенденции к повышению вплоть до 24 часов наблюдения.

Изменения выраженности гипергликемии сопровождалась аналогичной динамикой содержания лактата в плазме: так, исходная лактатемия, составлявшая в среднем $1,78 \pm 0,21$ ммоль/л, на фоне применения антигипоксиканта быстро корригировалась на этапе 8-и часового наблюдения (до $1,58 \pm 0,29$ ммоль/л), тогда как на фоне стандартной терапии имела прямо противоположная тенденция в виде увеличения данного показателя до $2,0 \pm 0,16$ ммоль/л ($p=0,33$).

Восстановление уровня метаболической активности, инверсия анаэробных процессов прерывает патологический процесс, звеньями которого являются: системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, гемодинамические изменения, а также нарушение печеночно-почечной микроциркуляции, способствующие

baseline blood lactate, averaging 1.78 ± 0.21 mmol/l, in patients receiving the antihypoxic drug was quickly corrected at 8 hours of follow-up (down to 1.58 ± 0.29 mmol/l), while in patients on standard therapy the opposite trend was observed with this value increased up to 2.0 ± 0.16 mmol/l ($P=0.33$).

Restored metabolic activity and reverted anaerobic pathways interrupt the pathological process characterized by systemic inflammation, endothelial dysfunction, hemodynamic changes, impaired hepato-renal microcirculation associated with damage to hepatocytes, alveolar and capillary membranes, microcirculatory congestion, increased vascular permeability, release of inflammatory cytokines and tissue thromboplastin primarily in lung tissue and coagulation system activation. Organoprotective, detoxifying and antihypoxic properties of the administered drug promoted restoration of the activity of antithrombin and other inherent anticoagulant systems and resulted in reducing the systemic fibrinolysis and, apparently, affected cell apoptosis initiating the disease progression and leading to the development and maintenance of organ dysfunction.

Similar results with the combined use of antihypoxic and absorbing agents in patients with the novel coronavirus infection have been reported earlier [27]. The authors selected 3 patients with severe COVID-19. They received continuous aggressive correction of endogenous intoxication and hypoxia with vitamin combinations and enteral absorbing agents along with the antiviral treatment during their entire hospital stay. The authors concluded that «long-term therapy with antioxidants and enterosorbents can reduce the incidence of multiple organ failure in patients with severe COVID-associated pneumonia», as well as the risk of worsening lung dysfunction requiring invasive ventilation.

Currently, little is known about the role of tissue thromboplastin, or tissue factor (TF), in the previously detailed pathogenesis of systemic thrombosis in patients with COVID-19, although the lungs have the second-highest level of TF after the placenta [22, 23]. The authors point out that in COVID-19 TF production can be induced in monocytes/macrophages and endothelial cells by immune complexes, thrombin, interleukin-1, tumor necrosis factor (serum glycoprotein produced by activated macrophages and other mononuclear leukocytes). Besides, TF expression in endothelial cells could be induced by exposure to oxidized low-density lipoproteins [38] and even by mechanical alterations of circulating fluid nearby [39]. The high level of tissue thromboplastin in pulmonary tissue was first noticed by M. L. Lyczkowski (1911). A broader study of blood clotting factors located in pulmonary parenchyma was carried out in the laboratory of V. P. Skipetrov (1967–1975). The re-

повреждению гепатоцитов, альвеолярно-капиллярных мембран, а также локализованному застою крови в микроциркуляторном русле, увеличению сосудистой проницаемости, высвобождению воспалительных цитокинов, тканевого тромбопластина преимущественно в ткани легких и активации системы коагуляции. Органопротекторные, детоксицирующие и антигипоксические свойства применяемого препарата способствовали восстановлению активности антитромбина и других нативных антикоагулянтных систем, приводили к снижению активности системного фибринолиза и, по всей видимости, повлияли на прогресс-инициировавший феномен клеточного апоптоза, приводящий к формированию и поддержанию органной дисфункции.

Сходные результаты при комбинированном применении антигипоксантов и сорбентов у пациентов с НКИ уже были получены ранее [27]. Авторы отобрали 3-х пациентов с тяжелой формой COVID-19. Непрерывно в течение всего срока пребывания в стационаре им в комплексе противовирусной терапии проводили активную коррекцию эндогенной интоксикации и гипоксии витаминными комплексами, а также энтеросорбентами. Утверждалось, что «долгосрочная терапия антиоксидантами и энтеросорбентами может снизить частоту развития полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелой COVID-пневмонией», а также риск усугубления дисфункции легких с переводом на инвазивную ИВЛ.

Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что на сегодняшний момент, в описанном патогенезе системного тромбообразования у пациентов с COVID-19 пока мало сведений о роли тканевого тромбопластина, или тканевого фактора (ТФ), хотя известно, что легкие по его содержанию занимают 2-е место среди органов человека после плаценты [22, 23]. Авторы указывают на то, что при COVID-19 в моноцитах/макрофагах и в эндотелиальных клетках синтез ТФ может быть индуцирован иммунными комплексами, тромбином, интерлейкином-1, фактором некроза опухолей (сывороточный гликопротеин, продуцируемый активированными макрофагами и другими мононуклеарными лейкоцитами). Кроме этого, известно о возможности стимуляции экспрессии ТФ эндотелиальными клетками при воздействии окисленных липопротеинами низкой плотности [38] и даже механическим изменением тока жидкости около них [39]. На высокий уровень тканевого тромбопластина в легочной ткани впервые обратил внимание М. Л. Лычковский (1911). Более широкое изучение факторов свертывания крови, находящихся в легочной ткани, было проведено в

searchers found that the TF in human lungs persisted in the 1:50,000 dilution. Even in such low concentrations, they still significantly increase the Thrombotest values, reduce recalcification time and increase prothrombin consumption in the platelet-free plasma. Extracts of 4th–6th order bronchi show TF in 1:10,000 dilution [40, 41]. Endothelial barrier disruption causes the release of extravascular TF into the bloodstream and rapid activation of the blood coagulation cascade [42, 43].

The tissue factor in the lungs is synthesized on the basolateral surface of the airway epithelial cells. Taking into account that lung tissue is rich in tissue thromboplastin, and thromboplastic activity of lung tissue increases in the site of inflammation, one can logically assume that in patients with COVID-19 TF enters the systemic circulation and activates the blood coagulation system due to lung damage by virus and excessive immune response. The activation of the hemostatic system will depend on the level of TF released by the damaged lung tissue. However, the intact organs and tissues may also release TF and, consequently, increase thromboplastic activity in the microcirculation due to impaired systemic permeability of the microvascular wall caused by respiratory hypoxia.

All the above factors stimulating TF synthesis in these cells are produced in patients with NCI and, obviously, activate clots formation in the microcirculation, while the ensuing microcirculatory disorders have a damaging effect on the pulmonary parenchyma. Thus, a vicious circle is formed, and acute respiratory failure develops. Unfortunately, we have not found any studies focusing on the quantification of TF release during lung tissue damage in patients with COVID-19. This could be related to the complex methodology of measurement of circulating TF level.

The above described secondary pulmonary damage associated with vascular endothelial impairment is nonspecific and similar to endothelial dysfunction in any critical condition and many diseases, and the most significant triggers of endothelial dysfunction include hypoxia, free reactive oxygen species, inflammatory cytokines, acidosis, immune complexes, thrombin, impaired or turbulent blood flow, increased blood viscosity, adrenaline and noradrenaline effect, histamine, endotoxins, etc. [44–47]. All these factors causing nonspecific damage to the vascular endothelium also can be seen in patients with the novel coronavirus infection.

In patients with NCI receiving MSS, the membrane permeability is normalized as a result of increasing the energy potential of endothelial cells directly exposed to the drug. Consequently, the release of tissue thromboplastin into the bloodstream is reduced, which inhibits the coagulation cascade progression and systemic microcirculation

лаборатории В. П. Скипетрова (1967–1975). Сотрудниками лаборатории было установлено, что тромбопластическое влияние легких человека сохраняется до разведения экстрактов в 50 тысяч раз. Даже в такой низкой концентрации они еще существенно повышают степень тромботеста, сокращают время рекальцификации и усиливают потребление протромбина в бестромбоцитарной плазме. Экстракты бронхов 4–6 порядков проявляют свое тромбопластическое действие до разведения экстрактов в 10 тысяч раз [40, 41]. Нарушение эндотелиального барьера приводит к появлению в кровяном русле внесосудистого ТФ и быстрой активации каскада свертывания крови [42, 43].

ТФ в легких синтезируется на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей. Принимая во внимание, что легочная ткань богата тканевым тромбопластином, а в воспалительном очаге тромбопластическая активность легочной ткани возрастает, то логично предположить, что у пациентов с COVID-19 в результате поврежденная легочная вирусом и избыточным иммунным ответом ТФ высвобождается в системный кровоток и активирует свертывающую систему крови. Степень активации системы гемостаза будет зависеть от количества ТФ, высвобождаемого поврежденной легочной тканью. Не исключено, что при данной патологии в результате нарушения системной проницаемости стенки микрососудов, вызванной дыхательной гипоксией, интактные органы и ткани тоже могут высвобождать ТФ и, вследствие этого, повышать тромбопластическую активность в микроциркуляторном русле.

Следует заметить, что все вышеперечисленные факторы, стимулирующие синтез ТФ в указанных клетках, образуются в организме пациентов в процессе развития НКИ и, очевидно, активируют процессы тромбообразования в микроциркуляторном русле, а возникающие нарушения микроциркуляции в свою очередь оказывают повреждающее действие на легочную ткань. Так формируется порочный круг и развивается острая дыхательная недостаточность. К сожалению, исследований, посвященных количественному измерению степени высвобождения ТФ при повреждении легочной ткани у пациентов с COVID-19 мы не встретили. Вероятно, это связано с методологическими сложностями измерения уровня циркулирующего ТФ.

Описанное выше вторичное легочное повреждение, связанное с повреждением сосудистого эндотелия, аналогично эндотелиальной дисфункции при любых критических состояниях и многих заболеваниях и носит неспецифический характер, а наиболее значимыми стимулами, вызывающими эндотели-

disorders, particularly in the pulmonary arterial and venous circulation. Our data confirm the previous findings, which also demonstrated the clinical effectiveness of MSS [34, 48], as well as the one of succinate in the experiment [29, 49] for the prevention and intensive therapy of multiple organ failure in sepsis and multiple trauma.

Conclusion

The results of our pilot study of the prevention and therapy of coagulopathy associated with lung involvement in COVID-19 are encouraging and cautiously optimistic.

The use of MSS significantly reduced the risks of thromboembolic events in patients throughout the treatment period of 28 days, and also resulted in reduced ICU stay. Patients who received the drug responded faster to anticoagulant therapy, which was indicated by a more distinct improvement in coagulation parameters during the first day of treatment, i. e. increased APTT, maintained viable platelet population, decreased D-dimer and fibrinogen levels.

The pilot study design (a sample of 12 patients) does not enable us to make final judgments about the impact of the drug on mortality: the mortality rate did not differ significantly between the two groups.

This study is the first experience of MSS use in patients with NCI, suggesting positive results of a substrate antihypoxic agent in COVID-19.

Additionally, the results obtained from this trial call for a more comprehensive study design to better identify the mechanisms behind the drug's action on COVID-induced endothelial dysfunction and coagulopathy.

A multicenter prospective randomized clinical trial could provide a rationale for making antihypoxic and detoxification agents a core component of coagulopathy treatment in COVID-associated pneumonia.

альную дисфункцию являются: гипоксия, свободные активные формы кислорода, воспалительные цитокины, ацидоз, иммунные комплексы, тромбин, замедление кровотока, турбулентные потоки крови, увеличение вязкости крови, адреналин и норадреналин, гистамин, эндотоксины и др. [44–47]. При этом следует заметить, что все перечисленные факторы, вызывающие неспецифическое повреждение сосудистого эндотелия, образуются и в организме пациентов в процессе развития новой коронавирусной инфекции.

При введении пациентам с НКИ Реамберина, в результате увеличения энергетического

потенциала прежде всего клеток эндотелия, непосредственно контактирующих с препаратом, нормализуется проницаемость их мембран, вследствие этого, уменьшается поступление тканевого тромбопластина в кровоток, что сдерживает прогрессирующий процесс свертывания крови и нарушения системной микроциркуляции, особенно в артериальном и венозном русле легких. Наши данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований, также продемонстрировавших эффективность применения Реамберина в клинике [34, 48], а также самого сукцината в эксперименте [29, 49] с целью профилактики и интенсивной терапии полиорганной недостаточности при сепсисе и политравме.

Заключение

Полученные результаты пилотного исследования профилактики и терапии коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 поражением легких, внушают осторожный оптимизм.

Применение Реамберина достоверно снизило риски развития тромбоэмболических событий у пациентов в течение 28 суток лечения, а также привело к снижению длительности пребывания пациентов в ОРИТ. Пациенты, получавшие препарат, быстрее отвечали на проводимую антикоагулянтную терапию, что

выражалось в более отчетливой динамике показателей коагулограммы в течение первых суток лечения: прирост АЧТВ, сохранение популяции тромбоцитов, снижение концентрации D-димеров и фибриногена.

Пилотный формат исследования (выборка из 12 пациентов) не позволяет делать выводы о влиянии препарата на летальность: в обеих группах она статистически значимо не отличалась.

Данное исследование — первый опыт применения Реамберина у пациентов с НКИ, свидетельствует о том, что инфузия субстратного антигипоксанта у пациентов с этой патологией представляется перспективной.

Вместе с тем, полученные результаты требуют более широкого формата исследования для более четкой дифференцировки механизмов влияния инфузионного антигипоксанта на COVID индуцированную эндотелиальную дисфункцию и коагулопатию.

Представляется, что многоцентровое проспективное рандомизированное клиническое испытание сможет дать ответ на вопрос о целесообразности применения антигипоксических и дезинтоксикационных средств в составе комбинированной терапии коагулопатии при COVID-пневмонии.

Литература

1. Нарделли П., Ландони Д. COVID-19-ассоциированный тромбо-воспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 14-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
2. Spiezia L., Boscolo A., Poletto E., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (6): 998-1000. DOI: 10.1055/s-0040-1710018.
3. Lin J., Yan H., Chen H. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 1–11. DOI: 10.1002/jmv.26346
4. Frazer J.S., Tyrniss Everden A.J. Emerging patterns of hypercoagulability associated with critical COVID-19: A review. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2020; 34: 4-13. DOI: 10.1016/j.tacc.2020.07.004
5. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F., Li G., Li Y., Xing L., Peng L., Wei J., Cao M., Zheng H., Wu W., Zou R., Li D., Xu Z., Wang H., Zhang M., Zhang Z., Liu L., Liu Y. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *Preprint from medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.02.20029975
6. Gong J., Dong H., Xia S., Huang Y., Wang D., Zhao Y., Liu W., Tu Sh., Zhang M., Wang Q., Lu F. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv.* 2020; 2020.2002.2025.20025643. DOI: 10.1101/2020.02.25.20025643
7. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 355–362. PMID: 32376901 PMID: PMC7201395 DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4
8. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30937-5.
9. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet E., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089-1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.

References

1. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thromboinflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond (Editorial). *Obshchaya Reanimatologiya—General Reanimatology.* 2020; 16 (3): 14-15 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
2. Spiezia L., Boscolo A., Poletto E., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (6): 998-1000. DOI: 10.1055/s-0040-1710018.
3. Lin J., Yan H., Chen H. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 1–11. DOI: 10.1002/jmv.26346
4. Frazer J.S., Tyrniss Everden A.J. Emerging patterns of hypercoagulability associated with critical COVID-19: A review. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2020; 34: 4-13. DOI: 10.1016/j.tacc.2020.07.004
5. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F., Li G., Li Y., Xing L., Peng L., Wei J., Cao M., Zheng H., Wu W., Zou R., Li D., Xu Z., Wang H., Zhang M., Zhang Z., Liu L., Liu Y. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *Preprint from medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.02.20029975
6. Gong J., Dong H., Xia S., Huang Y., Wang D., Zhao Y., Liu W., Tu Sh., Zhang M., Wang Q., Lu F. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.25.20025643
7. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 355–362.
8. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30937-5.
9. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet E., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089-1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
10. Escher R., Breaky N., Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res.* 2020; 190: 62.

10. Escher R., Breakey N., Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res.* 2020; 190: 62. PMID: 32305740 PMCID: PMC7156948 DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
11. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
12. Liao M., Liu Y., Yuan J. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26: 842–844. DOI: 10.1038/s41591-020-0901-9Y
13. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020 Mar 13; nwaa041. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041. PMCID: PMC7108005.
14. Wen W., Su W., Tang H., Le W., Zhang X., Zheng Y., Liu X., Xie L., Li J., Ye J., Dong L., Cui X., Miao Y., Wang D., Dong J., Xiao C., Chen W., Wang H. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov.* 2020; 6: 31. DOI: 10.1038/s41421-020-0168-9.
15. Liu J., Liu Y., Xiang P., Pu L., Xiong H., Li C., Zhang M., Tan J., Xu Y., Song R., Song M., Wang L., Zhang W., Han B., Yang L., Wang X., Zhou G., Zhang T., Li B., Wang Y., Chen Z., Wang X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020; 20; 18 (1): 206. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0.
16. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 4; 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
17. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M., Daffler-Plenker J., Guerci P., Huynh C., Knight J.S., Loda M., Looney M.R., McAllister F., Rayes R., Renaud S., Rousseau S., Salvatore S., Schwartz R.E., Spicer J.D., Yost C.C., Weber A., Zuo Y., Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020; 1; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652
18. Song W.-C., FitzGerald G.A. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *The Journal of Clinical Investigation.* 2020; 3; 130 (8): 3950-3953. DOI: 10.1172/JCI140183 In press.
19. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C., Mou H.M., Wang L.H., Zhang H.R., Fu W.J., Luo T., Liu F., Guo Q.N., Chen C., Xiao H.L., Guo H.T., Lin S., Xiang D.F., Shi Y., Pan G.Q., Li Q.R., Huang X., Cui Y., Liu X.Z., Tang W., Pan P.F., Huang X.Q., Ding Y.Q., Bian X.W. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 8; 49 (5): 411-417. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
20. Zhang H., Baker A. Recombinant human ACE2: acting out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care.* 2017; 13; 21 (1): 305. DOI: 10.1186/s13054-017-1882-z.
21. Zores F., Rebeaud M.E. COVID and the Renin-Angiotensin System: Are Hypertension or Its Treatments Deleterious? *Front Cardiovasc Med.* 2020; 23 (7): 71. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00071
22. Bautista-Vargas M., Bonilla-Abadía F., Cañas C.A. Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 1–5. DOI: 10.1007/s11239-020-02172-x
23. DiNicolantonio J.J., McCarty M. Thrombotic complications of COVID-19 may reflect an upregulation of endothelial tissue factor expression that is contingent on activation of endosomal NADPH oxidase. *Open Heart* 2020; 7: 001337. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001337
24. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5): 1094-1099. DOI: 10.1111/jth.14817
25. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020).
26. Abou-Ismaïl M.Y., Diamond A., Kapoor S., Arafah Y., Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management [published online ahead of print, 2020 Jun 20]. *Thromb Res.* 2020; 194: 101-115. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.029
27. Хавкина Д. А., Руженцова Т. А., Чухляев П. В., Гарбузов А. А., Шушакова Е. К. Роль дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии в лечении COVID-19: теория и практика. *COVID19-PRE-PRINTS.MICROBE.RU*. DOI: 10.21055/preprints-3111722
28. White D., MacDonald S., Bull T., Hayman M., de Monteverde-Robb R., Sapsford D., Lavinio A., Varley J., Johnston A., Besser M., Thomas W. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50 (2): 287-291. DOI: 10.1007/s11239-020-02145-0
29. Бояринов Г. А., Дерюгина А. В., Яковлева Е. И., Зайцев Р. Р., Шумилова А. В., Бугрова М. Л., Бояринова Л. В., Филиппенко Е. С., Соловьева О. Д. Фармакологическая коррекция микроциркуляции у крыс, перенесших черепно-мозговую травму. *Цитология.* 2016; 58 (8): 610-617
30. Воронков А. В., Поздняков Д. И. Сравнительная оценка влияния мексидола, тиктоновой кислоты и соединения АТАСЛ (4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричная кислота) на вазодилатирующую функцию
31. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
12. Liao M., Liu Y., Yuan J. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26: 842–844. DOI: 10.1038/s41591-020-0901-9Y
13. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020 Mar 13; nwaa041. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041. PMCID: PMC7108005.
14. Wen W., Su W., Tang H., Le W., Zhang X., Zheng Y., Liu X., Xie L., Li J., Ye J., Dong L., Cui X., Miao Y., Wang D., Dong J., Xiao C., Chen W., Wang H. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov.* 2020. 4; 6: 31. DOI: 10.1038/s41421-020-0168-9.
15. Liu J., Liu Y., Xiang P., Pu L., Xiong H., Li C., Zhang M., Tan J., Xu Y., Song R., Song M., Wang L., Zhang W., Han B., Yang L., Wang X., Zhou G., Zhang T., Li B., Wang Y., Chen Z., Wang X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020; 20; 18 (1): 206. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0.
16. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 4; 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
17. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M., Daffler-Plenker J., Guerci P., Huynh C., Knight J.S., Loda M., Looney M.R., McAllister F., Rayes R., Renaud S., Rousseau S., Salvatore S., Schwartz R.E., Spicer J.D., Yost C.C., Weber A., Zuo Y., Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020; 1; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652
18. Song W.-C., FitzGerald G.A. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *The Journal of Clinical Investigation.* 2020; 3; 130 (8): 3950-3953. DOI: 10.1172/JCI140183 In press.
19. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C., Mou H.M., Wang L.H., Zhang H.R., Fu W.J., Luo T., Liu F., Guo Q.N., Chen C., Xiao H.L., Guo H.T., Lin S., Xiang D.F., Shi Y., Pan G.Q., Li Q.R., Huang X., Cui Y., Liu X.Z., Tang W., Pan P.F., Huang X.Q., Ding Y.Q., Bian X.W. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 8; 49 (5): 411-417. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
20. Zhang H., Baker A. Recombinant human ACE2: acting out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care.* 2017; 13; 21 (1): 305. DOI: 10.1186/s13054-017-1882-z.
21. Zores F., Rebeaud M.E. COVID and the Renin-Angiotensin System: Are Hypertension or Its Treatments Deleterious? *Front Cardiovasc Med.* 2020; 23 (7): 71. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00071
22. Bautista-Vargas M., Bonilla-Abadía F., Cañas C.A. Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 1–5. DOI: 10.1007/s11239-020-02172-x
23. DiNicolantonio J.J., McCarty M. Thrombotic complications of COVID-19 may reflect an upregulation of endothelial tissue factor expression that is contingent on activation of endosomal NADPH oxidase. *Open Heart* 2020; 7: 001337. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001337
24. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5): 1094-1099. DOI: 10.1111/jth.14817
25. Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (26.10.2020) [In Russ.].
26. Abou-Ismaïl M.Y., Diamond A., Kapoor S., Arafah Y., Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management [published online ahead of print, 2020 Jun 20]. *Thromb Res.* 2020; 194: 101-115. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.029
27. Khavkina D. A., Ruzhentsova T. A., Chukhlyayev P. V., Garbuzov A. A., Shushakova E. K. The role of detoxification and antioxidant therapy in the treatment of COVID-19: theory and practice. *COVID19-PRE-PRINTS.MICROBE.RU* [In Russ.]. DOI: 10.21055/preprints-3111722
28. White D., MacDonald S., Bull T., Hayman M., de Monteverde-Robb R., Sapsford D., Lavinio A., Varley J., Johnston A., Besser M., Thomas W. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50 (2): 287-291. DOI: 10.1007/s11239-020-02145-0
29. Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Yakovleva E.I., Zaitsev R.R., Shumilova A.V., Bugrova M.L., Boyarionova L.V., Filippenko E.S., Soloviyova O.D. Pharmacological correction of microcirculation in rats with traumatic brain injury. *Tsitologiya.* 2016; 58 (8): 610-617 [In Russ.].
30. Voronkov A. V., Pozdnyakov D.I. Comparative evaluation of the effect of mexidol, ticotic acid and the compound ATACL (4-hydroxy-3,5-ditretbutyl cinnamic acid) on the vasodilating function of the endothelium of the rat brain vessels in case of its ischemic damage. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiya.* 2018; 81 (2): 21–24 [In Russ.]. DOI:10.30906/0869-2092-2018-81-2-21-24
31. Konovalova E. A., Chernomortseva E.S., Pokrovskaya M.V., Pokrovskaya T.G., Dudina E.N. Lopatin D.V., Denisjuk T.A., Kotelnikova L.V., Leso-

- эндотелия сосудов головного мозга крыс на фоне его ишемического повреждения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81 (2): 21–24. DOI:10.30906/0869-2092-2018-81-2-21-24
31. Коновалова Е.А., Черноморцева Е.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Дудина Э.Н., Лопатин Д.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лесовая Ж.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией l-норвалина и мексидола. *Научные ведомости Серия Медицина. Фармация*. 2012; 4 (123): 175–182
32. Новикова Л.Б., Шарафутдинова Л.Р., Шарапова К.М. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2013; 9 (Т.113): 83–85
33. Скоромец А.А., Никитина В.В., Барышев Б.А. Влияние реамберина на сосудисто-тромбоцитарное и плазменно-коагуляционное время гемостаза в плазме крови у доноров in vitro. *Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова*. 2003; 4 (4): 132–136
34. Tang X., Liu J., Dong W., Li P., Li L., Lin C., Zheng Y., Hou J., Li D. The Cardioprotective Effects of Citric Acid and L-Malic Acid on myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013, Article ID 820695, 11 pages DOI: 10.1155/2013/820695
35. Толкач А.Б., Долгих В.Т., Мороз В.В., Киреева Н.В., Носкова Н.М. Использование реамберина для коррекции нарушений гемостаза при абдоминальном сепсисе. *Уральский медицинский журнал*. 2012; 9 (101): 115–120
36. Шведова Н. М., Михайлова Е. В. Гемореологические нарушения при эпштейна-барр вирусном мононуклеозе у детей. методы коррекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011; 74 (4): 18–23
37. Михайлова Е. В., Чудакова Т. К. Грипп у детей: клиника, гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 5: 33–36.
38. Fei H., Berliner J.A., Parhami E, Drake T.A. Regulation of endothelial cell tissue factor expression by minimally oxidized LDL and lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13 (11): 1711–1717. DOI: 10.1161/01.atv.13.11.1711
39. Matsumoto V., Kawai Y., Watanabe K., Sakai K., Murata M., Handa M., Nakamura S., Ikeda Y. Fluid shear stress attenuates tumor necrosis factor –alpha-induced tissue factor expression in cultured human endothelial cells. *Blood*. 1998; 91 (11): 4164–4172. DOI: 10.1182/blood.V91.11.4164
40. Скипетров В.П., Менькова М.Д. Значение тканевых гемокоагулирующих субстанций при воспалении легких. *Клиническая медицина*. 1977; 3: 113–119.
41. Скипетров В.П., Власов А.П., Голышенков С.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбгеморрагический синдром в хирургии. Монография. Саранск: Тип. «Крас. Окт.». 1999.
42. Баранич А. И., Сычев А. А., Савин И. А., Полупан А. А., Ошоров А. В., Потапов А. А. Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 85–95. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-85-95
43. Решетняк В. И., Журavel С. В., Кузнецова Н. К., Писарев В. М., Клычникова Е. В., Сюткин В. Е., Решетняк Т. М. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 58–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84
44. Михин В.П., Григорьева Т.А., Цуканова Ю.А. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета и возможность ее коррекции мексикором. *Фарматека. Кардиология/неврология*. 2008; 169 (15): 92–97.
45. Трофимов А.О., Калетев Г.В., Военнов О.В., Юрьев М.Ю., Трофимова С.Ю., Агаркова Д.И. Нарушение церебральной микроциркуляции при черепно-мозговой травме. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015; 14 (2): 4–15;
46. Бояринов Г. А., Бояринова Л. В., Дерюгина А.В., Соловьева О. Д., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Мошина Е.В., Шумилова А. В. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (5): 42–51. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51
47. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Зайцев Р.Р., Бояринова Л.В., Яковлева Е.И., Соловьева О.Д., Никольский В.О., Галкина М.В., Мартусевич А.А. Морфологические изменения в кровеносных микрососудах миокарда при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 20–29. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-20-29
48. Орлов Ю. П., Лукач В. Н., Филиппов С. И., Глуценко А. В. Эффективность инфузионных растворов янтарной кислоты в малообъемной хирургии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76 (5): 23–26. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-23-26
49. Protti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V., Stidwill R., Rudiger A., Singer M. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Crit Care Med*. 2007; 35 (9): 2150–5. DOI: 10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d
- vaya Zh.C. Correction of endothelial dysfunction with a combination of l-norvaline and mexidol. *Nauchnye vedomosti Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2012; 4 (123): 175–182 [In Russ.]
32. Novikova L.B., Sharafutdinova L.R., Sharapova K.M. The use of mexidol in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2013; 9 (T.113): 83–85 [In Russ.]
33. Skoromets A.A., Nikitina V.V. Baryshev B.A. Effect of reamberin on vascular-platelet and plasma-coagulation time of homeostasis in blood plasma in donors in vitro. *Vestnik SPbGMA im I.I.Mechnikova*. 2003; 4 (4): 132–136 [In Russ.]
34. Tang X., Liu J., Dong W., Li P., Li L., Lin C., Zheng Y., Hou J., Li D. The Cardioprotective Effects of Citric Acid and L-Malic Acid on myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013, Article ID 820695, 11 pages DOI: 10.1155/2013/820695 Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.
35. Tolkach A.B., Dolgikh V.T., Moroz V.V., Kireeva N.V., Noskova N.M. The use of reamberin for the correction of hemostatic disorders in abdominal sepsis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 9 (101): 115–120 [In Russ.]
36. Shvedova N.M., Mikhailova E.V. Hemorheological disorders in epstein-barr viral mononucleosis in children. correction methods. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011; 74 (4): 18–23 [In Russ.]
37. Mikhailova E.V., Chudakova T.K. Influenza in children: clinic, hematological indicators of intoxication, detoxification therapy. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 5: 33–36 [In Russ.]
38. Fei H., Berliner J.A., Parhami E, Drake T.A. Regulation of endothelial cell tissue factor expression by minimally oxidized LDL and lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13 (11): 1711–1717. DOI: 10.1161/01.atv.13.11.1711
39. Matsumoto V., Kawai Y., Watanabe K., Sakai K., Murata M., Handa M., Nakamura S., Ikeda Y. Fluid shear stress attenuates tumor necrosis factor –alpha-induced tissue factor expression in cultured human endothelial cells. *Blood*. 1998; 91 (11): 4164–4172. DOI: 10.1182/blood.V91.11.4164
40. Skipetrov V.P., Menkova M.D. The value of tissue hemocoagulating substances in lung inflammation. *Klinicheskaya meditsina*. 1977; 3: 113–119 [In Russ.]
41. Skipetrov V.P., Vlasov A.P., Golyshenkov S.P. Coagulation-lytic system of tissues and thrombohemorrhagic syndrome in surgery. Monograph. Saransk: Editorial house «Krasniy Oktyabr'». 1999 [In Russ.]
42. Baranich A.I., Sychev A.A., Savin I.A., Polupan A.A., Oshorov A.V., Potapov A.A. Hemostasis Disturbances in Patients in the Acute Period of Isolated Traumatic Brain Injury (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 85–95 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-85-95
43. Reshetnyak V.I., Zhuravel S.V., Kuznetsova N.K., Pisarev V.M., Klychnikova E.V., Syutkin V.E., Reshetnyak T.M. The System of Blood Coagulation in Normal and in Liver Transplantation (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 58–84 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84
44. Mikhin V.P., Grigorieva T.A., Tsukanova Yu.A. Vascular endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension on the background of diabetes mellitus and the possibility of its correction with mexicor. *Farmateka. Kardiologiya/nevrologiya*. 2008; 169 (15): 92–97 [In Russ.].
45. Trofimov A.O., Kalentyev G.V., Voennov O.V., Yuryev M.Yu., Trofimova S.Yu., Agarkova D.I. Disorders of cerebral microcirculation in craniocerebral trauma. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2015; 14 (2): 4–15 [In Russ.]
46. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Solov'eva O.D., Zaytsev R.R., Voennov O.V., Moshnina E.V., Shumilova A.V. Role of Secondary Brain Damage Factors in Activation of VascularPlatelet Hemostasis in Traumatic Brain Injury. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (5): 42–51. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51
47. Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Zaytsev R.R., Boyarinova L.V., Yakovleva E.I., Soloveva O.D., Nikolskiy V.O., Galkina M.V., Martusevich A.A. Morphological Changes in Myocardial Blood Microvessels in Experimental Craniocerebral Injury. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 20–29 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-20-29
48. Orlov Yu. P., Lukach V.N., Filippov S. I., Glushchenko A.V. Efficiency of succinic acid infusion solutions in low-volume surgery. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013; 76 (5): 23–26 [In Russ.]. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-23-26
49. Protti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V., Stidwill R., Rudiger A., Singer M. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Crit Care Med*. 2007; 35 (9): 2150–5. DOI: 10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d

Received 02.02.21

Поступила 02.02.21

Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор)

Н. В. Цыган^{1,2,3}, А. П. Трашков^{1,2}, А. В. Рябцев^{1,2,3}, В. А. Яковлева^{1,2,3}, А. Л. Коневега^{1,2},
А. Г. Васильев⁴, В. Н. Цыган³, М. М. Одинак³, И. В. Литвиненко³

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»,
Россия, 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1.

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
Россия, 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1.

³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны России,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России,
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Signs and Symptoms of Central Nervous System Involvement and Their Pathogenesis in COVID-19 According to The Clinical Data (Review)

Nikolay V. Tsygan^{1,2,3}, Alexandr P. Trashkov^{1,2}, Alexandr V. Ryabtsev^{1,2,3}, Victoria A. Yakovleva^{1,2,3},
Andrey L. Konevega^{1,2}, Andrey G. Vasiliev⁴, Vasily N. Tsygan³,
Miroslav M. Odinak³, Igor V. Litvinenko³

¹ Konstantinov St. Petersburg Institute for Nuclear Physics, National Research Center «Kurchatov Institute»,
1 mkr. Orlova roshcha, Gatchina, Leningrad region, 188300, Russia

² National Research Center «Kurchatov Institute»,
1 Akademika Kurchatova Sq., 123182 Moscow, Russia

³ Kirov Military Medical Academy,
6 Akademika Lebedeva Str., 194044 Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
2 Litovskaya Str., 194100 St. Petersburg, Russia

Для цитирования: Н.В. Цыган, А.П. Трашков, А.В. Рябцев, В.А. Яковлева, А.Л. Коневега, А.Г. Васильев, В.Н. Цыган, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко. Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 65–77. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-65-77> [На русск. и англ.]

For citation: Nikolay V. Tsygan, Alexandr P. Trashkov, Alexandr V. Ryabtsev, Victoria A. Yakovleva, Andrey L. Konevega, Andrey G. Vasiliev, Vasily N. Tsygan, Miroslav M. Odinak, Igor V. Litvinenko. Signs And Symptoms of Central Nervous System Involvement And Their Pathogenesis In COVID-19 According To the Clinical Data (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 65–77. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-65-77> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Актуальность пристальной клинической оценки поражения центральной нервной системы вирусом SARS-CoV-2 определяется низкой специфичностью ряда неврологических симптомов, сложностью объективизации жалоб пациента, неоднородной осведомленностью и настороженностью по поводу имеющегося спектра неврологических симптомов COVID-19, низкой частотой патологических изменений по данным нейровизуализации.

Цель обзора. Выявление особенностей симптоматики и патогенеза поражения центральной нервной системы при COVID-19 на основе анализа данных клинической практики.

Из более 200 первично отобранных источников литературы различных баз данных (Scopus, Web of science, РИНЦ и др.) для анализа выбрали 80 источников, из них — 72 источника, опубликованных в течение последних лет (2016–2020 гг.). Критерием исключения источников служили малая информативность и устаревшие данные.

Клиническая картина поражения центральной нервной системы при COVID-19 включает в себя: нарушение обоняния (5–98% случаев), нарушение вкусовой чувствительности (6–89%), дисфонию (28%), дисфагию (19%), количественные и качественные нарушения сознания (3–53%), головную боль (0–70%), головокружение (0–20%), менее 3% случаев — нарушение зрения, слуха, атаксию, судорожный приступ, инсульт. Анализ данных литературы позволил выделить следующие значимые механизмы воздействия высококонтагиозных коронавирусов (в том числе вируса SARS-CoV-2) на цент-

Адрес для корреспонденции:

*Николай Васильевич Цыган
E-mail: 77tn77@gmail.com

Correspondence to:

*Nikolay V. Tsygan
E-mail: 77tn77@gmail.com

ральную нервную систему: нейродегенерация (в том числе цитокининдуцированная); церебральный тромбоз и церебральная тромбоэмболия; повреждение нейрососудистой единицы; иммуноопосредованное поражение нервной ткани, приводящее к развитию инфекционно-аллергического демиелинизирующего процесса.

Рассмотрели симптомы поражения нервной системы при COVID-19, такие как головная боль, головокружение, нарушение обоняния и вкусовых ощущений, изменение уровня сознания, бульбарные нарушения (дисфагия, дисфония). Соответственно, проанализировали данные о возможных путях проникновения SARS-CoV-2 в центральную нервную систему и механизмы поражения нервной ткани.

По результатам проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы показали высокую частоту и полиморфность симптомов поражения центральной нервной системы, а также важную роль сосудистого поражения головного мозга и нейродегенерации в патогенезе COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; центральная нервная система; центральная гипертермия; гипоксия; нейродегенерация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке НИИЦ «Курчатовский институт» (приказ №1363 от 25.06.2019 г.).

Summary

Detailed clinical assessment of the central nervous system involvement in SARS-CoV-2 infection is relevant due to the low specificity of neurological manifestations, the complexity of evaluation of patient complaints, reduced awareness of the existing spectrum of neurological manifestations of COVID-19, as well as low yield of the neurological imaging.

The aim. To reveal the patterns of central nervous system involvement in COVID-19 and its pathogenesis based on clinical data.

Among more than 200 primary literature sources from various databases (Scopus, Web of Science, RSCI, etc.), 80 sources were selected for evaluation, of them 72 were published in the recent years (2016–2020). The criteria for exclusion of sources were low relevance and outdated information.

The clinical manifestations of central nervous system involvement in COVID-19 include smell (5–98% of cases) and taste disorders (6–89%), dysphonia (28%), dysphagia (19%), consciousness disorders (3–53%), headache (0–70%), dizziness (0–20%), and, in less than 3% of cases, visual impairment, hearing impairment, ataxia, seizures, stroke. Analysis of the literature data revealed the following significant mechanisms of the effects of highly contagious coronaviruses (including SARS-CoV-2) on the central nervous system: neurodegeneration (including cytokine-induced); cerebral thrombosis and thromboembolism; damage to the neurovascular unit; immune-mediated damage of nervous tissue, resulting in infection and allergy-induced demyelination.

The neurological signs and symptoms seen in COVID-19 such as headache, dizziness, impaired smell and taste, altered level of consciousness, bulbar disorders (dysphagia, dysphonia) have been examined. Accordingly, we discussed the possible routes of SARS-CoV-2 entry into the central nervous system and the mechanisms of nervous tissue damage.

Based on the literature analysis, a high frequency and variability of central nervous system manifestations of COVID-19 were revealed, and an important role of vascular brain damage and neurodegeneration in the pathogenesis of COVID-19 was highlighted.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; central nervous system; hypoxia; neurodegeneration

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The manuscript (or any part of it) has not been published previously or is not under consideration for publication elsewhere.

Acknowledgments. The work was supported by the NRC «Kurchatov Institute» (order №1363).

DOI:10.15360/1813-9779-2021-3-65-77

Введение

Основной мишенью в патогенезе COVID-19 является дыхательная система человека, однако по мере накопления клинических наблюдений стал очевидным ее нейроинвазивный потенциал, что подтверждается высокой распространенностью неврологических симптомов COVID-19, например, выявлением гипосмии или аносмии в 98% случаев по результатам количественной оценки обонятельной чув-

Introduction

The human respiratory system is the main target in the pathogenesis of COVID-19, however its neuroinvasive potential has become apparent over time as clinical observations have accumulated, as evidenced by the high prevalence of COVID-19 neurological manifestations, such as hypo- or anosmia in 98% of cases diagnosed by olfactory assessment [1]. The relevance of detailed assessment of clinical central nervous system involvement in

ствительности [1]. Актуальность пристальной клинической оценки поражения центральной нервной системы (ЦНС) вирусом SARS-CoV-2 определяется также низкой специфичностью ряда неврологических симптомов, сложностью объективизации жалоб пациента, неоднородной осведомленностью и настороженностью по поводу имеющегося спектра неврологических симптомов COVID-19, низкой частотой патологических изменений по данным нейровизуализации.

С учетом вышеизложенного целью обзора является выявление особенностей симптоматики и патогенеза поражения центральной нервной системы при COVID-19 на основе анализа данных клинической практики.

Анализ отечественной и зарубежной литературы демонстрирует преимущественно описательный характер исследований (в том числе международных многоцентровых исследований), отсутствие единой концепции патогенеза поражения нервной системы вирусом SARS-CoV-2 и недостаточность сведений об отдаленных неврологических последствиях COVID-19.

К симптомам COVID-19, традиционно рассматриваемым в структуре синдрома общей инфекционной интоксикации, при этом возможно связанным с поражением ЦНС, относятся гипертермия (более 90% случаев); повышенная утомляемость (45%); головная боль (8–70%); головокружение (до 20% случаев). Гипертермия является частым симптомом в структуре синдрома общей инфекционной интоксикации при острых респираторных заболеваниях, однако при COVID-19 отмечается низкая эффективность применения жаропонижающих средств, что характеризует преимущественно центральный генез гипертермии.

Клиническая картина поражения ЦНС при COVID-19 включает нарушение обоняния (5–98% случаев), нарушение вкусовой чувствительности (6–89%), дисфонию (28%), дисфагию (19%), количественные и качественные нарушения сознания (3–53%), менее 3% случаев — нарушение зрения, слуха, атаксию, судорожный приступ, инсульт.

Нарушение обоняния является одним из самых распространенных симптомов повреждения нервной системы при COVID-19 (до 98% случаев) [1–21]. Появление гипо- и anosмии обычно происходит в первые дни заболевания [2, 6, 7, 15, 19], длительность нарушений в среднем составляет 1–2 недели [6–8, 13, 15, 17, 19]. Наибольший объем выборки имело исследование Lechien J. R. с соавт. (2020) (1420 пациентов, средний возраст пациентов — 39 лет), частота гипо- и anosмии составила 70% [8]. Все включенные в анализ исследования выполнены в одно время (первая половина 2020 г.),

SARS-CoV-2 infection is also due to the low specificity of many neurological signs and symptoms, the complexity of standardized patient symptom evaluation, reduced awareness of COVID-19 neurological manifestations and low yield of neuroimaging tests.

Therefore, the aim of this review is to reveal the clinical manifestations of central nervous system involvement in COVID-19 and their mechanisms based on the analysis of clinical data.

Analysis of Russian and international literature shows mainly descriptive studies (including international multicenter studies), lack of a unified pathogenesis concept of SARS-CoV-2-associated nervous system damage and insufficient data on the long-term neurological consequences of COVID-19.

The symptoms of COVID-19 traditionally considered as intoxication-related and possibly associated with CNS damage include fever (over 90% of cases), fatigue (45%), headache (8–70%), and dizziness (up to 20% of cases). Fever is a frequent sign of infection-related intoxication in acute respiratory diseases, but in COVID-19 the efficacy of antipyretics is low, which suggests a predominantly central origin of hyperthermia.

The clinical manifestations of central nervous system damage in COVID-19 include olfactory impairment (5–98% of cases), gustatory disorders (6–89%), dysphonia (28%), dysphagia (19%), altered consciousness (3–53%), and, in less than 3% of cases, visual or hearing disorders, ataxia, seizures or stroke.

Smell disorders are among the most common signs of nervous system involvement in COVID-19 (up to 98% of cases) [1–21]. Hypo- and anosmia usually occur in the first days of the disease [2, 6, 7, 15, 19] and persist for an average of 1–2 weeks [6–8, 13, 15, 17, 19]. The study by Lechien J. R. et al. (2020) (1420 patients with the mean age of 39 years), the frequency of hypo- and anosmia was 70% [8]. All the studies included in the analysis were performed at the same time (first half of 2020), so the wide variation in the frequency of olfactory disorders is unlikely to be explained by altered properties of the SARS-CoV-2 over time. In studies with a sample size of more than 100 observations in East Asian countries, the frequency of olfactory disorders was less than 50% [2, 11], while in Western countries it was as high as 86% [3, 5, 8].

A similar situation is seen with taste disorders. In studies with a sample size of more than 100 observations, the prevalence of dys- and ageusia ranged from 5% to 89% [2–8, 10–14, 16, 20, 21], with lower rates in East Asian countries (5–34%) [2, 11] and quite high ones in Western countries (54–89%) [3, 5, 8]. Differences in olfactory and gustatory assessment tools may account for the variability in the results obtained. Noticeably, the high-

поэтому маловероятно, что большой разброс частоты нарушений обоняния может объясняться изменением свойств вируса SARS-CoV-2 с течением времени. В исследованиях с объемом выборки более 100 наблюдений, проведенных в странах Восточной Азии, частота выявления нарушений обоняния составила менее 50% [2, 11], при этом в западных странах она достигала 86% [3, 5, 8].

Аналогичная ситуация прослеживается при оценке вкусовых нарушений. В исследованиях с объемом выборки более 100 наблюдений распространенность гипо- и агевзии варьирует от 5 до 89% [2–8, 10–14, 16, 20, 21], с более низким процентом выявления в странах Восточной Азии (5–34%) [2, 11] и достаточном высоким в западных странах (54–89%) [3, 5, 8]. Определенный вклад в вариативность полученных результатов могут вносить различия в методике оценки как обонятельной, так и вкусовой чувствительности. Обращает на себя внимание, что наибольшая частота нарушений обоняния и вкусовой чувствительности была выявлена в исследовании, проведенном оториноларингологами Lechien J. R. с соавт. [5].

При COVID-19 возможной причиной высокой частоты нарушений обоняния и вкусового восприятия может являться катаральное воспаление, однако при других острых респираторных заболеваниях настолько сильной связи не прослеживается [4, 22]. Учитывая высокую частоту развития нарушений обоняния (до 98% случаев) и вкусового восприятия (до 89% случаев) и очевидное преобладание этих двух симптомов в структуре клинических проявлений поражения ЦНС, большую долю тотального нарушения этих видов чувствительности (аносмии и агевзии), а также их кратковременность и обратимость, ключевым механизмом нарушений обонятельной и вкусовой чувствительности наиболее вероятно является поражение рецепторного аппарата.

Нарушение сознания является крайне гетерогенным и полиморфным симптомом, который характеризует многие соматические заболевания. В клинической картине COVID-19 его частота составляет 3–8% случаев [2, 23–25], однако достигает 53% у лиц старческого возраста при тяжелом течении заболевания [26]. Необходимо отметить, что распространенность данного симптома не имела разницы в странах Восточной Азии и западных странах.

Булбарные нарушения при COVID-19 выявлены только в исследовании Lechien J. R. с соавт. (2020), которое было проведено в Европе (средний возраст пациентов составил 39 лет): частота дисфонии — 28%, дисфагии — 19% случаев [5]. В других включенных в анализ исследованиях сведения по дисфонии и дисфа-

гии частоты обонятельных и вкусовых нарушений не были выявлены. В исследовании Lechien J. R. et al. частота нарушений обоняния и вкуса была выявлена у 86% и 89% пациентов соответственно [5].

В COVID-19, вирус-индуцированное воспаление может быть возможной причиной высокой частоты обонятельных и вкусовых нарушений, однако в других острых респираторных заболеваниях не выявлено такой ассоциации [4, 22]. Учитывая высокую частоту обоняния (до 98% случаев) и вкуса (до 89% случаев) и их очевидное преобладание среди клинических проявлений поражения ЦНС, наиболее вероятным механизмом нарушений обоняния и вкуса может быть повреждение рецепторов.

Измененное сознание является крайне гетерогенным и полиморфным симптомом, который встречается при многих заболеваниях. В COVID-19 его частота составляет 3–8% [2, 23–25], но может достигать 53% у пожилых людей с тяжелой болезнью [26]. Важно, что распространенность этого признака не различалась между восточными и западными странами.

Булбарные нарушения при COVID-19 были описаны только Lechien J. R. et al. (2020), в котором были включены пациенты из Европы (средний возраст 39 лет): частота дисфонии была 28%, дисфагии — 19% [5]. В других исследованиях, включенных в анализ, дисфония и дисфагия не были описаны, что, скорее всего, связано с тем, что в исследовании Lechien J. R. et al. была проведена специальная оториноларингологическая оценка глотания и вокализации.

Дисфония и дисфагия могут быть частью бульбарных и псевдобульбарных синдромов, которые, в свою очередь, возникают из-за поражения ствола мозга или двустороннего супрануклеарного повреждения. Согласно Helms J. et al. (2020), пациенты с COVID-19 редко демонстрируют острые поражения мозга на МРТ [27], поэтому дисфония и дисфагия вряд ли вызваны псевдобульбарным синдромом. Однако дисфония и дисфагия как часть бульбарного синдрома без фокальных изменений на МРТ часто встречаются при нейродегенеративных заболеваниях, в первую очередь при боковой амиотрофической склерозе, что предполагает роль нейродегенерации в повреждении ЦНС при SARS-CoV-2. Учитывая предыдущие данные о высокой заразности коронавирусных инфекций и экстраполируя их на SARS-CoV-2, следует отметить, что в экспериментах на мышах вирус MERS при интраназальном введении достигал ствола мозга и таламуса через обонятельные нервы [28], тогда как вирус SARS-CoV-2 вызывает гибель нейронов без признаков воспаления в мозге [29], что предполагает типичный нейродегенеративный процесс. Несколько исследований подтвердили ассоциацию между SARS-CoV-2 и повышенным риском болезни Паркинсона и рассеянного склероза [30–37]. Другим вероятным фактором дисфонии и дисфагии при COVID-19 может быть пре-

гии не были представлены, что наиболее вероятно объясняется прицельной оценкой глотания и голосообразования в рамках оториноларингологического осмотра в исследовании Lechien J. R. с соавт.

Дисфония и дисфагия могут входить в структуру бульбарного и псевдобульбарного синдромов, которые, в свою очередь, являются проявлением поражения либо ствола головного мозга, либо двустороннего надъядерного поражения. По данным Helms J. с соавт. (2020), у пациентов с COVID-19 по результатам магнитно-резонансной томографии крайне редко выявляются острые патологические изменения вещества головного мозга [27], следовательно, предположить, что причиной развития дисфонии и дисфагии является псевдобульбарный синдром вряд ли возможно. Однако дисфония и дисфагия в структуре бульбарного синдрома без очаговых изменений вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии часто встречаются при нейродегенеративных заболеваниях, прежде всего, боковом амиотрофическом склерозе, что позволяет предположить роль нейродегенерации в поражении ЦНС вирусом SARS-CoV-2. Принимая во внимание полученные ранее данные о высококонтагиозных коронавирусных инфекциях и экстраполируя их на вирус SARS-CoV-2, необходимо отметить, что, по данным экспериментальных исследований на лабораторных мышах, вирус MERS при интраназальном введении способен достигать ствола головного мозга и таламуса через обонятельные нервы [28], а вирус SARS-CoV инициирует гибель нейронов в отсутствие признаков воспалительных изменений вещества головного мозга [29], что также характеризует типовой нейродегенеративный процесс. В ряде исследований подтверждена связь между вирусом SARS-CoV и более высоким риском развития болезни Паркинсона и рассеянного склероза [30–37]. Еще одной вероятной причиной дисфонии и дисфагии при COVID-19 может являться преимущественно демиелинизирующее поражение черепных нервов каудальной группы. Предположительно, аутоиммунное поражение периферической нервной системы при COVID-19 может являться причиной ряда симптомов (миалгии, нестойкого онемения в конечностях по мозаичному типу), что требует оценки по данным электронейромиографии, однако в доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения о результатах электрофизиологической оценки периферических нервов при COVID-19 (за исключением случаев развития синдрома Гийена–Барре).

Распространенность цефалгического синдрома у пациентов с COVID-19 составляет 0–70% [1–4, 6, 8–11, 24, 25, 38–63], головокруже-

dominantly demyelinating damage to the caudal cranial nerves. Presumably, autoimmune damage of the peripheral nervous system in COVID-19 may result in several signs and symptoms (myalgia, non-sustained mixed-type numbness in the limbs) requiring electroneuromyography; however, the available Russian and international literature lacks electrophysiological data of peripheral nerves involvement in COVID-19 (except for the cases of Guillain-Barré syndrome).

Headache is seen in 0–70% [1–4, 6, 8–11, 24, 25, 38–63], whereas dizziness was reported in 0–20% of patients with COVID-19 [2, 8, 10, 11, 23, 25, 47, 48, 50, 55, 57, 59, 62, 63]. Headache is more common in patients with gastrointestinal manifestations [43] and has a low frequency when no radiological evidence of lung damage is found [44].

Muscle pain, along with non-specific cerebral presentations, can be associated with acute respiratory diseases, especially influenza. The frequency of myalgia in COVID-19 is 0–70% [1, 4, 8, 9, 23–25, 38–40, 40–42, 46–48, 50, 51, 54–56, 58–60, 62–71]. Interestingly, in patients with a transplanted kidney, the incidence of myalgia in COVID-19 was 5% [64], which is most likely due to concomitant aggressive immunosuppressive therapy.

Potential routes of SARS-CoV-2 entry into the brain include hematologic spread combined with increased permeability of the blood-brain barrier, retrograde transport via olfactory neurons [2] or vagal nerve afferents from lungs or gastrointestinal tract [72]. In retrograde entry through mechanoreceptors and chemoreceptors of lungs, SARS-CoV-2 could affect respiratory and vasomotor centers of medulla oblongata, causing neurogenic respiratory failure [72, 73].

Wu Y. et al. (2020) presented the most detailed concept of mechanisms responsible for the brain damage in coronavirus infection [74]. According to the authors, the main mechanisms of neuronal damage resulting in toxic infectious encephalopathy, viral encephalitis and acute cerebrovascular events can include:

- direct viral damage causing impaired circulation and demyelination;
- hypoxic damage and increased anaerobic metabolism;
- interaction with angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) receptors;
- immune damage leading to systemic inflammatory response syndrome.

ACE2 receptors are found in the cerebral microcirculatory system, which may contribute to brain vulnerability in COVID-19 [75, 76].

Pathomorphological abnormalities in the brain of patients with COVID-19 were detailed by Zairatyants O. V. et al. (2020) [77] and include diffuse hypoxic and focal ischemic lesions of different sizes with occasional ischemic infarcts (in large ar-

ния — 0–20% случаев [2, 8, 10, 11, 23, 25, 47, 48, 50, 55, 57, 59, 62, 63]. Головная боль чаще выявляется у пациентов с наличием симптомов поражения желудочно-кишечного тракта [43] и имеет низкую частоту при отсутствии радиологических данных о поражении легких [44].

Боль в мышцах, наряду с общемозговой симптоматикой, может сопровождать острые респираторные заболевания, в особенности грипп. Частота миалгии при COVID-19 составляет 0–70% [1, 4, 8, 9, 23–25, 38–40, 40–42, 46–48, 50, 51, 54–56, 58–60, 62–71]. Интересно, что у пациентов с трансплантированной почкой частота выявления миалгии при COVID-19 составила 5% [64], что наиболее вероятно обусловлено сопутствующей интенсивной иммуносупрессивной терапией.

Потенциальные пути проникновения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС включают в себя гематогенное распространение в сочетании с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, ретроградную передачу через обонятельные нейроны [2], ретроградную передачу через блуждающий нерв из дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта [72]. Предполагается, что, проникая ретроградно через механорецепторы и хеморецепторы легких, вирус SARS-CoV-2 может поражать дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, что может сопровождаться нейрогенной дыхательной недостаточностью [72, 73].

Наиболее полное представление о патогенезе влияния высококонтагиозной коронавирусной инфекции на ЦНС представили Wu Y. с соавт. (2020) [74]. По мнению авторов, к основным механизмам повреждения нервной системы, приводящим к развитию токсической инфекционной энцефалопатии, вирусному энцефалиту и острым цереброваскулярным заболеваниям, можно отнести:

- непосредственно вирусное повреждение за счет нарушения циркуляции крови и демиелинизации;
- гипоксическое повреждение и повышение анаэробного метаболизма;
- взаимодействие с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2;
- иммунное повреждение с развитием синдрома системного воспалительного ответа.

Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 представлены в микроциркуляторном русле головного мозга, что может обуславливать его уязвимость при COVID-19 [75, 76].

Патоморфологические изменения головного мозга у пациентов с COVID-19 подробно описаны Зайратьянц О. В. с соавт. (2020) [77] и включают: диффузные гипоксические и очаговые ишемические повреждения разной

arterial thrombosis), microangiopathy, vasculitis, diapedetic and confluent hemorrhages, sometimes progressing to hemorrhagic infarcts and less commonly to intracerebral hematomas. In some cases, the differential diagnosis of manifestations and complications of COVID-19 with cerebrovascular diseases can be challenging, especially in comorbid patients. Another issue to consider is specific encephalitis and meningitis potentially causing lymphoid perivascular and meningeal infiltration (sepsis can be absent as well).

Analysis of the literature data highlighted the following significant mechanisms of the impact of highly contagious coronaviruses (including SARS-CoV-2) on central nervous system: neurodegeneration (including cytokine-induced), cerebral thrombosis and thromboembolism, damage to the neurovascular unit, immune-mediated damage of nervous tissue, leading to the infection-induced and allergic demyelination.

Few reports of neuroimaging features of SARS-CoV-2 associated brain damage were made available. In March 2020, radiological evidence of COVID-19 brain damage manifested as acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy was published. Politi L. S. et al. (2020) demonstrated topically correlated cortical changes in COVID-19-induced anosmia for the first time in vivo using neuroimaging studies [78], which in combination with the above-mentioned assumed leading role of receptor damage suggests a secondary injury of olfactory neurons involved in the pathogenesis of COVID-19-induced anosmia.

According to Mao L. et al. (2020) who examined 214 patients hospitalized for COVID-19, the incidence of acute stroke was 2.8% (6 cases, including 5 ischemic ones), while in severe COVID-19 it reached 5.7% (5 cases, including 4 ischemic ones) [2]. In 2 out of 6 cases, the stroke developed without typical COVID-19 presentations, however the clinical, laboratory, and radiological manifestations appeared several days later.

COVID-19 can associate with an increased risk of cerebrovascular accidents and subsequent adverse clinical outcome. In medical and surgical practice, the perioperative period has a similar pattern. Among intrahospital strokes, 30% are perioperative, which can be considered as a clinical model of cerebrovascular accident because this type of stroke has a pre-defined time of onset. Pathogenesis, prevention and treatment of perioperative stroke have been studied in detail, as well as the pattern of postoperative cerebral dysfunction [79, 80] (see figure).

Embolism, hypoperfusion, hypoxia, cerebral microhemorrhage, and systemic inflammatory response play a key role in the pathogenesis of perioperative stroke and postoperative cerebral dysfunction, which corresponds to the main mechanisms of vascular brain damage in COVID-19. The similarity

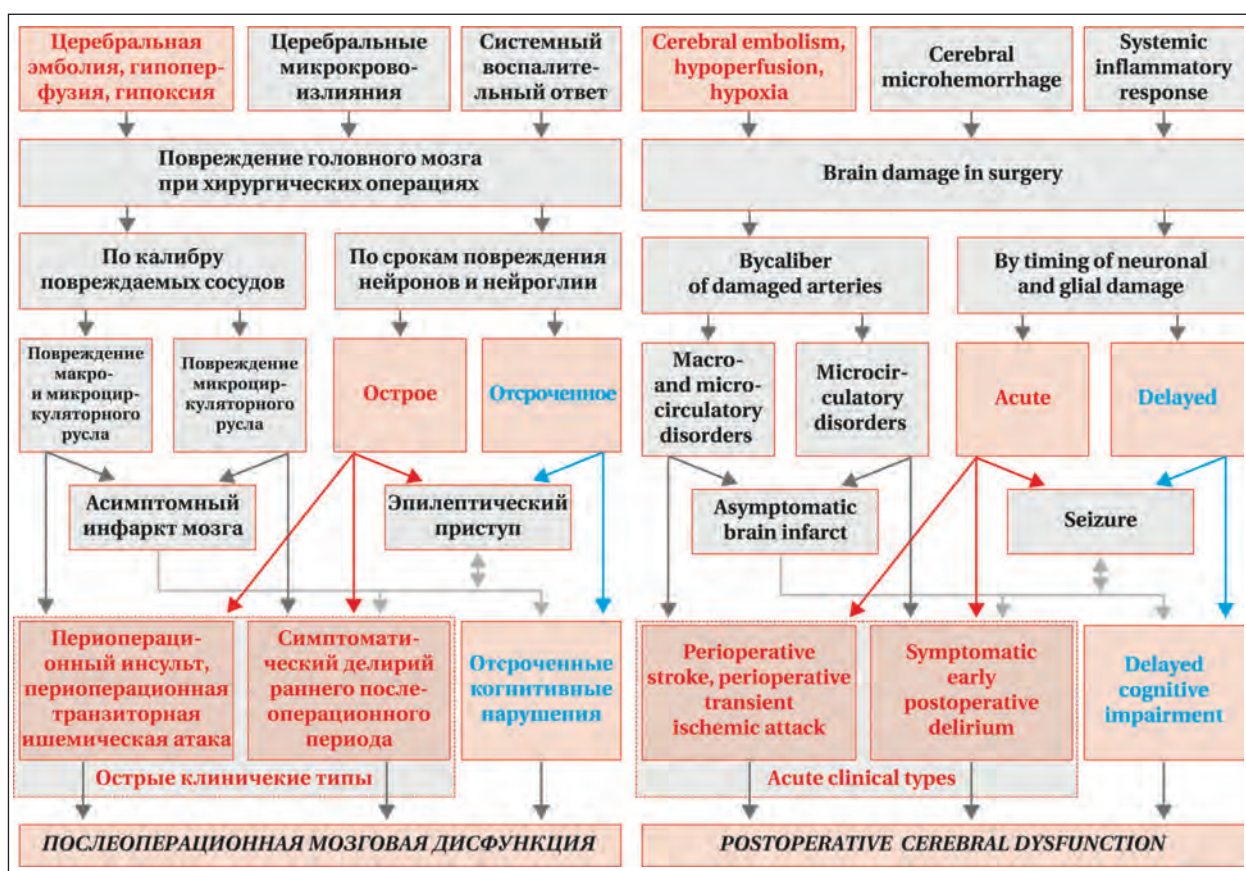


Схема патогенеза периоперационного инсульта и послеоперационной мозговой дисфункции в хирургии [79, 80].
Pathogenesis of perioperative stroke and postoperative cerebral dysfunction in surgical patients [79, 80].

величины, вплоть до развития ишемических инфарктов (при тромбозах крупных артерий); микроангиопатию; васкулит; диапедзные и сливные кровоизлияния, иногда прогрессирующие до геморрагических инфарктов и реже внутримозговых гематом. В ряде случаев серьезную проблему представляет дифференциальная диагностика проявлений и осложнений COVID-19 с цереброваскулярными заболеваниями, особенно у коморбидных пациентов, а также невозможность исключить специфический энцефалит и менингит как причину лимфоидной периваскулярной и оболочечной инфильтрации (в том числе и в отсутствие сепсиса).

Анализ данных литературы позволил выделить следующие значимые механизмы воздействия высококонтагиозных коронавирусов (в том числе вируса SARS-CoV-2) на ЦНС: нейродегенерация (в том числе цитокининдуцированная); церебральный тромбоз и церебральная тромбоэмболия; повреждение нейрососудистой единицы; иммуноопосредованное поражение нервной ткани, приводящее к развитию инфекционно-аллергического демиелинизирующего процесса.

В литературе представлены немногочисленные наблюдения нейровизуализационных

of the main therapeutic targets makes it possible to use the results of studies on the prevention and treatment of perioperative stroke and postoperative cerebral dysfunction (including the preventive use of a combination succinic acid-based antihypoxic drug) [79] to outline the preventive and therapeutic strategies for cerebral vascular damage in COVID-19.

Conclusion

Thus, the analysis of available literature has shown a high frequency and variability of neurological COVID-19 manifestations, as well as an important role of cerebral vascular damage and neurodegeneration in the pathogenesis of COVID-19.

особенностей поражения ЦНС вирусом SARS-CoV-2. В марте 2020 г. были опубликованы радиологические данные о поражении головного мозга при COVID-19 в виде острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии. Politi L. S. с соавт. (2020) по данным нейровизуализации впервые *in vivo* продемонстрировали при аносии вследствие COVID-19 топически коррелирующие изменения коры головного мозга [78], что в сочетании с вышеизложенными предпосылками к ведущей роли

поражения рецепторного аппарата позволяет предположить вторичное поражение обонятельных нейронов в патогенезе anosмии при COVID-19.

По данным Мао L. и соавт. (2020), по результатам обследования 214 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, частота острого нарушения мозгового кровообращения составила 2,8% (6 случаев, из них 5 — по ишемическому типу), а при тяжелом течении COVID-19 — 5,7% (5 случаев, из них 4 — по ишемическому типу) [2]. Из 6 случаев мозгового инсульта в 2 случаях инсульт дебютировал в отсутствие типичных симптомов COVID-19, однако эти клинические, лабораторные и рентгенологические признаки появились через несколько дней.

Период болезни COVID-19 сопровождается повышенным риском развития острого нарушения мозгового кровообращения, которое, в свою очередь, в значительной степени повышает риск неблагоприятного клинического исхода COVID-19. В клинической и хирургической практике аналогичной особенностью обладает периоперационный период. Среди внутригоспитальных инсультов 30% составляют периоперационные инсульты, которые могут быть рассмотрены в качестве клинической модели острого сосудистого события, поскольку это единственный вид инсульта, который имеет заранее очерченные сроки дебюта. Особенности

патогенеза, профилактики и лечения периоперационного инсульта подробно изучены, в том числе в структуре послеоперационной мозговой дисфункции [79, 80] (рисунок).

Ключевую роль в патогенезе периоперационного инсульта и послеоперационной мозговой дисфункции играют эмболия, гипоперфузия, гипоксия, церебральные микрокровоизлияния и системный воспалительный ответ, что соответствует основным механизмам сосудистого повреждения вещества головного мозга при COVID-19. Идентичность основных терапевтических мишеней позволяет использовать результаты исследований по профилактике и лечению периоперационного инсульта и послеоперационной мозговой дисфункции (в том числе профилактического применения комплексного антигипоксанта на основе янтарной кислоты) [79] для определения тактики профилактики и лечения сосудистого поражения головного мозга при COVID-19.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы показана высокая частота и полиморфность симптомов поражения ЦНС, а также важная роль сосудистого поражения головного мозга и нейродегенерации в патогенезе COVID-19.

Литература

1. Moein S.T., Hashemian S.M., Mansourafshar B., Khorram-Tousi A., Tabarsi P., Doty R.L. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (8): 944–950. DOI: 10.1002/alr.22587. PMID: 32301284.
2. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
3. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Ostrander B.T., DeConde A.S. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 821–831. DOI: 10.1002/alr.22592. PMID: 32329222.
4. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 806–813. DOI: 10.1002/alr.22579. PMID: 32279441.
5. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S., El Afia F., Distinguin L., Chekkoury-Idrissi Y., Hans S., Delgado I.L., Calvo-Henriquez C., Lavigne P., Falanga C., Barillari M.R., Cammaroto G., Khalife M., Leich P., Souchay C., Rossi C., Journe F., Hsieh J., Edjlali M., Carlier R., Ris L., Lovato A., De Filippis C., Coppee E., Fakhry N., Ayad T., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. arch. otorhinolaryngol.* 2020; 277 (8): 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1. PMID: 32253535.
6. Vaira L.A., Salzano G., Riu G.D. The importance of olfactory and gustatory disorders as early symptoms of coronavirus disease (COVID-19). *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2020; 58 (5): 615–616. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.04.024. PMID: 32362452.
7. Beltrán-Corbellini Á., Chico-García J.L., Martínez-Poles J., Rodríguez-Jorge F., Natera-Villalba E., Gómez-Corral J., Gómez-López A., Monreal E., Parra-Díaz P., Cortés-Cuevas J.L., Galán J.C., Fragola-Arnau C., Porta-Etessam J., Masjuan J., Alonso-Cánovas A. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27 (9): 1738–1741. DOI: 10.1111/ene.14273. PMID: 32449247.

References

1. Moein S.T., Hashemian S.M., Mansourafshar B., Khorram-Tousi A., Tabarsi P., Doty R.L. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (8): 944–950. DOI: 10.1002/alr.22587. PMID: 32301284.
2. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
3. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Ostrander B.T., DeConde A.S. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 821–831. DOI: 10.1002/alr.22592. PMID: 32329222.
4. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 806–813. DOI: 10.1002/alr.22579. PMID: 32279441.
5. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S., El Afia F., Distinguin L., Chekkoury-Idrissi Y., Hans S., Delgado I.L., Calvo-Henriquez C., Lavigne P., Falanga C., Barillari M.R., Cammaroto G., Khalife M., Leich P., Souchay C., Rossi C., Journe F., Hsieh J., Edjlali M., Carlier R., Ris L., Lovato A., De Filippis C., Coppee E., Fakhry N., Ayad T., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. arch. otorhinolaryngol.* 2020; 277 (8): 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1. PMID: 32253535.
6. Vaira L.A., Salzano G., Riu G.D. The importance of olfactory and gustatory disorders as early symptoms of coronavirus disease (COVID-19). *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2020; 58 (5): 615–616. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.04.024. PMID: 32362452.
7. Beltrán-Corbellini Á., Chico-García J.L., Martínez-Poles J., Rodríguez-Jorge F., Natera-Villalba E., Gómez-Corral J., Gómez-López A., Monreal E., Parra-Díaz P., Cortés-Cuevas J.L., Galán J.C., Fragola-Arnau C., Porta-Etessam J., Masjuan J., Alonso-Cánovas A. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27 (9): 1738–1741. DOI: 10.1111/ene.14273. PMID: 32449247.

8. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Place S., Laethem Y.V., Cabaraux P., Mat Q., Huet K., Plzak J., Horoi M., Hans S., Barillari M.R., Cammaroto G., Fakhry N., Martiny D., Ayad T., Jouffe L., Hopkins C., Saussez S. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J. Intern. Med.* 2020; 288 (3): 335–344. DOI: 10.1111/joim.13089. PMID: 32352202.
9. Tostmann A., Bradley J., Bousema T., Yiek W.K., Holwerda M., Bleeker-Rovers C., Oever J., Meijer C., Rahamat-Langendoen J., Hopman J., Geest-Blankert N. van der, Wertheim H. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro. Surveill.* 2020; 25 (16): 2000508. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508. PMID: 32347200.
10. Aggarwal S., Garcia-Telles N., Aggarwal G., Lavie C., Lippi G., Henry B.M. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl.)* 2020; 7 (2): 91–96. DOI: 10.1515/dx-2020-0046. PMID: 32352401.
11. Kim G.U., Kim M.J., Ra S.H., Lee J., Bae S., Jung J., Kim S.H. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (7): 948.e1–948.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.040. PMID: 32360780.
12. Bénézit F., Turnier P.L., Declerck C., Paillé C., Revest M., Dubé V., Tattevin P., Arvieux C., Baldeyrou M., Chapplain J.M., Comacle P., Patrat-Delon S., Maillard A., Poinot M., Pronier C., Souala F., Thibault V., Abgueguen P., Cormier H., Delbos V., Chapelle M., Ducancelle A., Mahieu R., Rabier V., Rehaïem S., Vandamme Y., Biron C., Brochon J., Boutoille D., Chauveau M., Deschanvres C., Gaborit B.J., Jenurin J., Lecomte R., Lefebvre M., Raffi F. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (9): 1014–1015. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30297-8. PMID: 32304632.
13. Martin-Sanz E., Riestra J., Yebra L., Larran A., Mancino F., Yanes-Diaz J., Garrote M., Colmenero M., Montiel E., Molina C., Moreno D., Rodríguez A., Monedero G., Sanz-Fernández R., Gonzalez R., Esteban-Sanchez J. Prospective Study in 355 Patients With Suspected COVID-19 Infection: Value of Cough, Subjective Hyposmia, and Hypogeusia. *Laryngoscope.* 2020; 130 (11): 2674–2679. DOI: 10.1002/lary.28999. PMID: 32686164.
14. Nouchi A., Chastang J., Miyara M., Lejeune J., Soares A., Ibanez G., Saadoun D., Morélot-Panzini C., Similowski T., Amoura Z., Boddart J., Caumes E., Bleibtreu A., Lorenzo A., Tubach E., Pourcher V. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. DOI: 10.1007/s10096-020-04056-7. PMID: 33033955.
15. Liang Y., Xu J., Chu M., Mai J., Lai N., Tang W., Yang T., Zhang S., Guan C., Zhong F., Yang L., Liao G. Neurosensory dysfunction: A diagnostic marker of early COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 98: 347–352. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.086. PMID: 32615326.
16. Bagheri S.H., Asghari A., Farhadi M., Shamshiri A.R., Kabir A., Kamrava S.K., Jallesi M., Mohebbi A., Alizadeh R., Honarmand A.A., Ghalabaghi B., Salimi A., Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2020; 34: 62. DOI: 10.34171/mjiri.34.62. PMID: 32974228.
17. Mishra P., Gowda V., Dixit S., Kaushik M. Prevalence of New Onset Anosmia in COVID-19 Patients: Is The Trend Different Between European and Indian Population? *Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2020; 72 (4): 484–487. DOI: 10.1007/s12070-020-01986-8. PMID: 32837939.
18. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L., Rusconi S., Gervasoni C., Ridolfo A.L., Rizzardini G., Antinori S., Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 889–890. DOI: 10.1093/cid/ciaa330. PMID: 32215618.
19. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L., Royer P.Y., Lepiller Q., Gendrin V., Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med. Mal. Infect.* 2020; 50 (5): 436–439. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.006. PMID: 32305563.
20. Chiesa-Estomba C.M., Lechien J.R., Portillo-Mazal P., Martínez F., Cuauero-Sanchez J., Calvo-Henriquez C., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19. First reports of Latin-American ethnic patients. *Am. J. Otolaryngol.* 2020; 41 (5): 102605. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102605. PMID: 32531619.
21. Chary E., Carsuzaa F., Trijolet J.P., Capitaine A.L., Roncato-Saberan M., Fouet K., Cazenave-Roblot F., Catroux M., Allix-Beguec C., Dufour X. Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2020; 34 (5): 686–693. DOI: 10.1177/1945892420930954. PMID: 32527141.
22. Carignan A., Valiquette L., Grenier C., Musonera J.B., Nkengurutse D., Marci-Héguy A., Vettesse K., Marcoux D., Valiquette C., Xiong W.T., Fortier P.H., Gagnéux M., Pépin J. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. *CMAJ.* 2020; 192 (26): E702–E707. DOI: 10.1503/cmaj.200869. PMID: 32461325.
23. Zhao X.Y., Xu X.X., Yin H.S., Hu Q.M., Xiong T., Tang Y.Y., Yang A.Y., Yu B.P., Huang Z.P. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective analysis. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2020; 95 (10): 1785–1791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000305. PMID: 32527141.
8. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Place S., Laethem Y.V., Cabaraux P., Mat Q., Huet K., Plzak J., Horoi M., Hans S., Barillari M.R., Cammaroto G., Fakhry N., Martiny D., Ayad T., Jouffe L., Hopkins C., Saussez S. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J. Intern. Med.* 2020; 288 (3): 335–344. DOI: 10.1111/joim.13089. PMID: 32352202.
9. Tostmann A., Bradley J., Bousema T., Yiek W.K., Holwerda M., Bleeker-Rovers C., Oever J., Meijer C., Rahamat-Langendoen J., Hopman J., Geest-Blankert N. van der, Wertheim H. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro. Surveill.* 2020; 25 (16): 2000508. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508. PMID: 32347200.
10. Aggarwal S., Garcia-Telles N., Aggarwal G., Lavie C., Lippi G., Henry B.M. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl.)* 2020; 7 (2): 91–96. DOI: 10.1515/dx-2020-0046. PMID: 32352401.
11. Kim G.U., Kim M.J., Ra S.H., Lee J., Bae S., Jung J., Kim S.H. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (7): 948.e1–948.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.040. PMID: 32360780.
12. Bénézit F., Turnier P.L., Declerck C., Paillé C., Revest M., Dubé V., Tattevin P., Arvieux C., Baldeyrou M., Chapplain J.M., Comacle P., Patrat-Delon S., Maillard A., Poinot M., Pronier C., Souala F., Thibault V., Abgueguen P., Cormier H., Delbos V., Chapelle M., Ducancelle A., Mahieu R., Rabier V., Rehaïem S., Vandamme Y., Biron C., Brochon J., Boutoille D., Chauveau M., Deschanvres C., Gaborit B.J., Jenurin J., Lecomte R., Lefebvre M., Raffi F. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (9): 1014–1015. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30297-8. PMID: 32304632.
13. Martin-Sanz E., Riestra J., Yebra L., Larran A., Mancino F., Yanes-Diaz J., Garrote M., Colmenero M., Montiel E., Molina C., Moreno D., Rodríguez A., Monedero G., Sanz-Fernández R., Gonzalez R., Esteban-Sanchez J. Prospective Study in 355 Patients With Suspected COVID-19 Infection: Value of Cough, Subjective Hyposmia, and Hypogeusia. *Laryngoscope.* 2020; 130 (11): 2674–2679. DOI: 10.1002/lary.28999. PMID: 32686164.
14. Nouchi A., Chastang J., Miyara M., Lejeune J., Soares A., Ibanez G., Saadoun D., Morélot-Panzini C., Similowski T., Amoura Z., Boddart J., Caumes E., Bleibtreu A., Lorenzo A., Tubach E., Pourcher V. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. DOI: 10.1007/s10096-020-04056-7. PMID: 33033955.
15. Liang Y., Xu J., Chu M., Mai J., Lai N., Tang W., Yang T., Zhang S., Guan C., Zhong F., Yang L., Liao G. Neurosensory dysfunction: A diagnostic marker of early COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 98: 347–352. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.086. PMID: 32615326.
16. Bagheri S.H., Asghari A., Farhadi M., Shamshiri A.R., Kabir A., Kamrava S.K., Jallesi M., Mohebbi A., Alizadeh R., Honarmand A.A., Ghalabaghi B., Salimi A., Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2020; 34: 62. DOI: 10.34171/mjiri.34.62. PMID: 32974228.
17. Mishra P., Gowda V., Dixit S., Kaushik M. Prevalence of New Onset Anosmia in COVID-19 Patients: Is The Trend Different Between European and Indian Population? *Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2020; 72 (4): 484–487. DOI: 10.1007/s12070-020-01986-8. PMID: 32837939.
18. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L., Rusconi S., Gervasoni C., Ridolfo A.L., Rizzardini G., Antinori S., Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 889–890. DOI: 10.1093/cid/ciaa330. PMID: 32215618.
19. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L., Royer P.Y., Lepiller Q., Gendrin V., Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med. Mal. Infect.* 2020; 50 (5): 436–439. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.006. PMID: 32305563.
20. Chiesa-Estomba C.M., Lechien J.R., Portillo-Mazal P., Martínez F., Cuauero-Sanchez J., Calvo-Henriquez C., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19. First reports of Latin-American ethnic patients. *Am. J. Otolaryngol.* 2020; 41 (5): 102605. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102605. PMID: 32531619.
21. Chary E., Carsuzaa F., Trijolet J.P., Capitaine A.L., Roncato-Saberan M., Fouet K., Cazenave-Roblot F., Catroux M., Allix-Beguec C., Dufour X. Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2020; 34 (5): 686–693. DOI: 10.1177/1945892420930954. PMID: 32527141.
22. Carignan A., Valiquette L., Grenier C., Musonera J.B., Nkengurutse D., Marci-Héguy A., Vettesse K., Marcoux D., Valiquette C., Xiong W.T., Fortier P.H., Gagnéux M., Pépin J. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. *CMAJ.* 2020; 192 (26): E702–E707. DOI: 10.1503/cmaj.200869. PMID: 32461325.
23. Zhao X.Y., Xu X.X., Yin H.S., Hu Q.M., Xiong T., Tang Y.Y., Yang A.Y., Yu B.P., Huang Z.P. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective analysis. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2020; 95 (10): 1785–1791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000305. PMID: 32527141.

- respective study. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 311. DOI: 10.1186/s12879-020-05010-w. PMID: 32345226.
24. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3. PMID: 32298251.
25. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu X., Xie J., Xie M., Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006. PMID: 32294485.
26. Godaert L., Proye E., Demoustier-Tampere D., Coulibaly P.S., Hequet E., Dramé M. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J. Infect.* 2020; 81 (1): e93–e94. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.009. PMID: 32305489.
27. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Eng. J. Med.* 2020; 382 (23): 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597. PMID: 32294339.
28. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., Zhao J., Jewell A.K., Reznikov L.R., Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K., McCray P.B. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J. Infect. Dis.* 2016; 213 (5): 712–722. DOI: 10.1093/infdis/jiv499. PMID: 26486634.
29. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J. Virol.* 2008; 82 (15): 7264–7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08. PMID: 18495771.
30. Fazzini E., Fleming J., Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1992; 7 (2): 153–158. DOI: 10.1002/mds.870070210. PMID: 1316552.
31. Dessau R.B., Lisby G., Frederiksen J.L. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2001; 101 (6): 601–604. DOI: 10.1007/s004010000331. PMID: 11515789.
32. Burks J.S., DeVald B.L., Jankovsky L.D., Gerdes J.C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science.* 1980; 209 (4459): 933–934. DOI: 10.1126/science.7403860. PMID: 7403860.
33. Tanaka R., Iwasaki Y., Koprrowski H. Intracisternal virus-like particles in brain of a multiple sclerosis patient. *J. Neurol. Sci.* 1976; 28 (1): 121–126. DOI: 10.1016/0022-510X (76)90053-8. PMID: 932771.
34. Salmi A., Ziola B., Hovi T., Reunanen M. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology.* 1982; 32 (3): 292–295. DOI: 10.1212/wnl.32.3.292. PMID: 6278362.
35. Murray R.S., Brown B., Brian D., Cabirac G.F. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann. Neurol.* 1992; 31 (5): 525–533. DOI: 10.1002/ana.410310511. PMID: 1596089.
36. Chaná-Cuevas P., Salles-Gándara P., Rojas-Fernández A., Salinas-Rebolledo C., Milán-Solé A. The Potential Role of SARS-COV-2 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2020; 11. DOI: 10.3389/fneur.2020.01044. PMID: 33041985.
37. Yeh E.A., Collins A., Cohen M.E., Duffner P.K., Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics.* 2004; 113 (1 Pt 1): e73–76. DOI: 10.1542/peds.113.1.e73. PMID: 14702500.
38. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P., Xiao W., Wang Y.N., Zhong M.H., Li C.H., Li G.C., Liu H.G. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020; 133 (9): 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744. PMID: 32044814.
39. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L., Li S.B., Wang H.Y., Zhang S., Gao H.N., Sheng J.F., Cai H.L., Qiu Y.Q., Li L.J. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020; 368. DOI: 10.1136/bmj.m606. PMID: 32075786.
40. Liu M., He P., Liu H.G., Wang X.J., Li F.J., Chen S., Lin J., Chen P., Liu J.H., Li C.H. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43 (0): E016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0016. PMID: 32164090.
41. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30211-7. PMID: 32007143.
42. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5. PMID: 31986264.
43. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., Hao S.R., Jia H.Y., Cai H., Zhang X.L., Yu G.D., Xu K.J., Wang X.Y., Gu J.Q., Zhang S.Y., Ye C.Y., Jin C.L., Lu Y.F., Yu X., Yu X.P., Huang J.R., Xu K.L., Ni Q., Yu C.B.,
- respective study. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 311. DOI: 10.1186/s12879-020-05010-w. PMID: 32345226.
24. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3. PMID: 32298251.
25. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu X., Xie J., Xie M., Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006. PMID: 32294485.
26. Godaert L., Proye E., Demoustier-Tampere D., Coulibaly P.S., Hequet E., Dramé M. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J. Infect.* 2020; 81 (1): e93–e94. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.009. PMID: 32305489.
27. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Eng. J. Med.* 2020; 382 (23): 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597. PMID: 32294339.
28. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., Zhao J., Jewell A.K., Reznikov L.R., Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K., McCray P.B. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J. Infect. Dis.* 2016; 213 (5): 712–722. DOI: 10.1093/infdis/jiv499. PMID: 26486634.
29. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J. Virol.* 2008; 82 (15): 7264–7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08. PMID: 18495771.
30. Fazzini E., Fleming J., Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1992; 7 (2): 153–158. DOI: 10.1002/mds.870070210. PMID: 1316552.
31. Dessau R.B., Lisby G., Frederiksen J.L. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2001; 101 (6): 601–604. DOI: 10.1007/s004010000331. PMID: 11515789.
32. Burks J.S., DeVald B.L., Jankovsky L.D., Gerdes J.C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science.* 1980; 209 (4459): 933–934. DOI: 10.1126/science.7403860. PMID: 7403860.
33. Tanaka R., Iwasaki Y., Koprrowski H. Intracisternal virus-like particles in brain of a multiple sclerosis patient. *J. Neurol. Sci.* 1976; 28 (1): 121–126. DOI: 10.1016/0022-510X (76)90053-8. PMID: 932771.
34. Salmi A., Ziola B., Hovi T., Reunanen M. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology.* 1982; 32 (3): 292–295. DOI: 10.1212/wnl.32.3.292. PMID: 6278362.
35. Murray R.S., Brown B., Brian D., Cabirac G.F. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann. Neurol.* 1992; 31 (5): 525–533. DOI: 10.1002/ana.410310511. PMID: 1596089.
36. Chaná-Cuevas P., Salles-Gándara P., Rojas-Fernández A., Salinas-Rebolledo C., Milán-Solé A. The Potential Role of SARS-COV-2 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2020; 11. DOI: 10.3389/fneur.2020.01044. PMID: 33041985.
37. Yeh E.A., Collins A., Cohen M.E., Duffner P.K., Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics.* 2004; 113 (1 Pt 1): e73–76. DOI: 10.1542/peds.113.1.e73. PMID: 14702500.
38. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P., Xiao W., Wang Y.N., Zhong M.H., Li C.H., Li G.C., Liu H.G. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020; 133 (9): 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744. PMID: 32044814.
39. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L., Li S.B., Wang H.Y., Zhang S., Gao H.N., Sheng J.F., Cai H.L., Qiu Y.Q., Li L.J. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020; 368. DOI: 10.1136/bmj.m606. PMID: 32075786.
40. Liu M., He P., Liu H.G., Wang X.J., Li F.J., Chen S., Lin J., Chen P., Liu J.H., Li C.H. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43 (0): E016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0016. PMID: 32164090.
41. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30211-7. PMID: 32007143.
42. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5. PMID: 31986264.
43. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., Hao S.R., Jia H.Y., Cai H., Zhang X.L., Yu G.D., Xu K.J., Wang X.Y., Gu J.Q., Zhang S.Y., Ye C.Y., Jin C.L., Lu Y.F., Yu X., Yu X.P., Huang J.R., Xu K.L., Ni Q., Yu C.B.,

- Zhu B., Li Y.T., Liu J., Zhao H., Zhang X., Yu L., Guo Y.Z., Su J.W., Tao J.J., Lang G.J., Wu X.X., Wu W.R., Qu T.T., Xiang D.R., Yi P., Shi D., Chen Y., Ren Y., Qiu Y.Q., Li L.J., Sheng J., Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926. PMID: 32213556.
44. Zhang X., Cai H., Hu J., Lian J., Gu J., Zhang S., Ye C., Lu Y., Jin C., Yu G., Jia H., Zhang Y., Sheng J., Li L., Yang Y. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 81–87. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.040. PMID: 32205284.
 45. Yan Y., Yang Y., Wang F., Ren H., Zhang S., Shi X., Yu X., Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020; 8 (1): e001343. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001343. PMID: 32345579.
 46. Duanmu Y., Brown I.P., Gibb W.R., Singh J., Matheson L.W., Blomkalns A.L., Govindarajan P. Characteristics of Emergency Department Patients With COVID-19 at a Single Site in Northern California: Clinical Observations and Public Health Implications. *Acad. Emerg. Med.* 2020; 27 (6): 505–509. DOI: 10.1111/acem.14003. PMID: 32344458.
 47. Meng Y., Wu P., Lu W., Liu K., Ma K., Huang L., Cai J., Zhang H., Qin Y., Sun H., Ding W., Gui L., Wu P. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS pathog.* 2020; 16 (4): e1008520. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008520. PMID: 32343745.
 48. Chen Q., Zheng Z., Zhang C., Zhang X., Wu H., Wang J., Wang S., Zheng C. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection*. 2020; 1–9. DOI: 10.1007/s15010-020-01432-5. PMID: 32342479.
 49. Kujawski S.A., Wong K.K., Collins J.P., Epstein L., Killerby M.E., Midgley C.M., Abedi G.R., Ahmed N.S., Almendares O., Alvarez E.N., Anderson K.N., Balter S., Barry V., Bartlett K., Beer K., Ben-Aderet M.A., Benowitz I., Biggs H.M., Binder A.M., Black S.R., Bonin B., Bozio C.H., Brown C.M., Bruce H., Bryant-Genevieve J., Budd A., Buell D., Bystritsky R., Cates J., Charles E.M., Chatham-Stephens K., Chea N., Chiou H., Christiansen D., Chu V., Cody S., Cohen M., Connors E.E., Curns A.T., Dasari V., Dawson P., DeSalvo T., Diaz G., Donahue M., Donovan S., Duca L.M., Erickson K., Esona M.D., Evans S., Falk J., Feldstein L.R., Fenstersheib M., Fischer M., Fisher R., Foo C., Fricchione M.J., Friedman O., Fry A., Galang R.R., Garcia M.M., Gerber S.L., Gerrard G., Ghinai I., Gounder P., Grein J., Grigg C., Gunzenhauser J.D., Gutkin G.I., Haddix M., Hall A.J., Han G.S., Harcourt J., Harriman K., Haupt T., Haynes A.K., Holshue M., Hoover C., Hunter J.C., Jacobs M.W., Jarashow C., Joshi K., Kamali T., Kamili S., Kim L., Kim M., King J., Kirking H.L., Kita-Yarbro A., Klos R., Kobayashi M., Kocharian A., Komatsu K.K., Koppaka R., Layden J.E., Li Y., Lindquist S., Lindstrom S., Link-Gelles R., Lively J., Livingston M., Lo K., Lo J., Lu X., Lynch B., Maddoff L., Malapati L., Marks G., Marlow M., Mathisen G.E., McClung N., McGovern O., McPherson T.D., Mehta M., Meier A., Mello L., Moon S., Morgan M., Moro R.N., Murray J., Murthy R., Novosad S., Oliver S.E., O'Shea J., Pacilli M., Paden C.R., Pallansch M.A., Patel M., Patel S., Pedraza I., Pillai S.K., Pindyck T., Pray I., Queen K., Quick N., Reese H., Reporter R., Rha B., Rhodes H., Robinson S., Robinson P., Rolfe M.A., Routh J.A., Rubin R., Rudman S.L., Sakthivel S.K., Scott S., Shepherd C., Shetty V., Smith E.A., Smith S., Stierman B., Stoecker W., Sunenshine R., Sy-Santos R., Tamin A., Tao Y., Terashita D., Thornburg N.J., Tong S., Traub E., Tural A., Uehara A., Uyeki T.M., Vahey G., Verani J.R., Villarino E., Wallace M., Wang L., Watson J.T., Westercamp M., Whitaker B., Wilkerson S., Woodruff R.C., Wortham J.M., Wu T., Xie A., Yousaf A., Zahn M., Zhang J. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 861–868. DOI: 10.1038/s41591-020-0877-5. PMID: 32327757.
 50. Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q., Xie G., Lin S., Wang R., Yang X., Chen W., Wang Q., Zhang D., Liu Y., Gong R., Ma Z., Lu S., Xiao Y., Gu Y., Zhang J., Yao H., Xu K., Lu X., Wei G., Zhou J., Fang Q., Cai H., Qiu Y., Sheng J., Chen Y., Liang T. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369. DOI: 10.1136/bmj.m1443. PMID: 32317267.
 51. Zhou Y., Han T., Chen J., Hou C., Hua L., He S., Guo Y., Zhang S., Wang Y., Yuan J., Zhao C., Zhang J., Jia Q., Zuo X., Li J., Wang L., Cao Q., Jia E. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin. Transl. Sci.* DOI: 10.1111/cts.12805. PMID: 32315487.
 52. Jie B., Liu X., Suo H., Qiao G., Zheng Q., Xu W., Liu Z. Clinical and Dynamic Computed Tomography Features of 24 Patients With Coronavirus Disease 2019. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2020; 846537120918834. DOI: 10.1177/0846537120918834. PMID: 32306755.
 53. Chen R., Liang W., Jiang M., Guan W., Zhan C., Wang T., Tang C., Sang L., Liu J., Ni Z., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Liu X., Cheng L., Ye F., Zheng J., Zhang N., Li Y., He J., Li S., Zhong N. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*. 2020; 158 (1): 97–105. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010. PMID: 32304772.
 54. Wang X., Liu W., Zhao J., Lu Y., Wang X., Yu C., Hu S., Shen N., Liu W., Sun Z., Li W. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. *J. Hosp. Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.019. PMID: 32302722.
 - Zhu B., Li Y.T., Liu J., Zhao H., Zhang X., Yu L., Guo Y.Z., Su J.W., Tao J.J., Lang G.J., Wu X.X., Wu W.R., Qu T.T., Xiang D.R., Yi P., Shi D., Chen Y., Ren Y., Qiu Y.Q., Li L.J., Sheng J., Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926. PMID: 32213556.
 44. Zhang X., Cai H., Hu J., Lian J., Gu J., Zhang S., Ye C., Lu Y., Jin C., Yu G., Jia H., Zhang Y., Sheng J., Li L., Yang Y. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 81–87. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.040. PMID: 32205284.
 45. Yan Y., Yang Y., Wang F., Ren H., Zhang S., Shi X., Yu X., Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020; 8 (1): e001343. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001343. PMID: 32345579.
 46. Duanmu Y., Brown I.P., Gibb W.R., Singh J., Matheson L.W., Blomkalns A.L., Govindarajan P. Characteristics of Emergency Department Patients With COVID-19 at a Single Site in Northern California: Clinical Observations and Public Health Implications. *Acad. Emerg. Med.* 2020; 27 (6): 505–509. DOI: 10.1111/acem.14003. PMID: 32344458.
 47. Meng Y., Wu P., Lu W., Liu K., Ma K., Huang L., Cai J., Zhang H., Qin Y., Sun H., Ding W., Gui L., Wu P. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS pathog.* 2020; 16 (4): e1008520. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008520. PMID: 32343745.
 48. Chen Q., Zheng Z., Zhang C., Zhang X., Wu H., Wang J., Wang S., Zheng C. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection*. 2020; 1–9. DOI: 10.1007/s15010-020-01432-5. PMID: 32342479.
 49. Kujawski S.A., Wong K.K., Collins J.P., Epstein L., Killerby M.E., Midgley C.M., Abedi G.R., Ahmed N.S., Almendares O., Alvarez E.N., Anderson K.N., Balter S., Barry V., Bartlett K., Beer K., Ben-Aderet M.A., Benowitz I., Biggs H.M., Binder A.M., Black S.R., Bonin B., Bozio C.H., Brown C.M., Bruce H., Bryant-Genevieve J., Budd A., Buell D., Bystritsky R., Cates J., Charles E.M., Chatham-Stephens K., Chea N., Chiou H., Christiansen D., Chu V., Cody S., Cohen M., Connors E.E., Curns A.T., Dasari V., Dawson P., DeSalvo T., Diaz G., Donahue M., Donovan S., Duca L.M., Erickson K., Esona M.D., Evans S., Falk J., Feldstein L.R., Fenstersheib M., Fischer M., Fisher R., Foo C., Fricchione M.J., Friedman O., Fry A., Galang R.R., Garcia M.M., Gerber S.L., Gerrard G., Ghinai I., Gounder P., Grein J., Grigg C., Gunzenhauser J.D., Gutkin G.I., Haddix M., Hall A.J., Han G.S., Harcourt J., Harriman K., Haupt T., Haynes A.K., Holshue M., Hoover C., Hunter J.C., Jacobs M.W., Jarashow C., Joshi K., Kamali T., Kamili S., Kim L., Kim M., King J., Kirking H.L., Kita-Yarbro A., Klos R., Kobayashi M., Kocharian A., Komatsu K.K., Koppaka R., Layden J.E., Li Y., Lindquist S., Lindstrom S., Link-Gelles R., Lively J., Livingston M., Lo K., Lo J., Lu X., Lynch B., Maddoff L., Malapati L., Marks G., Marlow M., Mathisen G.E., McClung N., McGovern O., McPherson T.D., Mehta M., Meier A., Mello L., Moon S., Morgan M., Moro R.N., Murray J., Murthy R., Novosad S., Oliver S.E., O'Shea J., Pacilli M., Paden C.R., Pallansch M.A., Patel M., Patel S., Pedraza I., Pillai S.K., Pindyck T., Pray I., Queen K., Quick N., Reese H., Reporter R., Rha B., Rhodes H., Robinson S., Robinson P., Rolfe M.A., Routh J.A., Rubin R., Rudman S.L., Sakthivel S.K., Scott S., Shepherd C., Shetty V., Smith E.A., Smith S., Stierman B., Stoecker W., Sunenshine R., Sy-Santos R., Tamin A., Tao Y., Terashita D., Thornburg N.J., Tong S., Traub E., Tural A., Uehara A., Uyeki T.M., Vahey G., Verani J.R., Villarino E., Wallace M., Wang L., Watson J.T., Westercamp M., Whitaker B., Wilkerson S., Woodruff R.C., Wortham J.M., Wu T., Xie A., Yousaf A., Zahn M., Zhang J. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 861–868. DOI: 10.1038/s41591-020-0877-5. PMID: 32327757.
 50. Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q., Xie G., Lin S., Wang R., Yang X., Chen W., Wang Q., Zhang D., Liu Y., Gong R., Ma Z., Lu S., Xiao Y., Gu Y., Zhang J., Yao H., Xu K., Lu X., Wei G., Zhou J., Fang Q., Cai H., Qiu Y., Sheng J., Chen Y., Liang T. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369. DOI: 10.1136/bmj.m1443. PMID: 32317267.
 51. Zhou Y., Han T., Chen J., Hou C., Hua L., He S., Guo Y., Zhang S., Wang Y., Yuan J., Zhao C., Zhang J., Jia Q., Zuo X., Li J., Wang L., Cao Q., Jia E. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin. Transl. Sci.* DOI: 10.1111/cts.12805. PMID: 32315487.
 52. Jie B., Liu X., Suo H., Qiao G., Zheng Q., Xu W., Liu Z. Clinical and Dynamic Computed Tomography Features of 24 Patients With Coronavirus Disease 2019. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2020; 846537120918834. DOI: 10.1177/0846537120918834. PMID: 32306755.
 53. Chen R., Liang W., Jiang M., Guan W., Zhan C., Wang T., Tang C., Sang L., Liu J., Ni Z., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Liu X., Cheng L., Ye F., Zheng J., Zhang N., Li Y., He J., Li S., Zhong N. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*. 2020; 158 (1): 97–105. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010. PMID: 32304772.
 54. Wang X., Liu W., Zhao J., Lu Y., Wang X., Yu C., Hu S., Shen N., Liu W., Sun Z., Li W. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. *J. Hosp. Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.019. PMID: 32302722.

55. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, Zhang Z. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection*. 2020; 1–8. DOI: 10.1007/s15010-020-01427-2. PMID: 32301099.
56. Ma J, Yin J, Qian Y, Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.006. PMID: 32298677.
57. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, Chen X, Luo M, Liang K, Gao S, Zhang Y, Deng L, Xiong Y. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J. Gerontol. A. Bio. I Sci. Med. Sci.* DOI: 10.1093/gerona/glaa089. PMID: 32279081.
58. Zheng F, Tang W, Li H, Huang YX, Xie YL, Zhou ZG. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (6): 3404–3410. DOI: 10.26355/eurev_202003_20711. PMID: 32271459.
59. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, Zhou J, Jiang H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* 2020; 80 (6): 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019. PMID: 32240670.
60. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, Ge L, Wang F, Chen Q, Zhang Y, Zhao Q. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (8): 1063–1068. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.032. PMID: 32251842.
61. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X, Lv J, Luo Y, Shen L, Yang H, Huang G, Yang R. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 797–806. DOI: 10.1002/jmv.25783. PMID: 32198776.
62. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570.
63. Yu X, Sun X, Cui P, Pan H, Lin S, Han R, Jiang C, Fang Q, Kong D, Zhu Y, Zheng Y, Gong X, Xiao W, Mao S, Jin B, Wu H, Fu C. Epidemiological and clinical characteristics of 333 confirmed cases with coronavirus disease 2019 in Shanghai, China. *Transbound. Emerg. Dis.* 2020; 67 (4): 1697–1707. DOI: 10.1111/tbed.13604. PMID: 32351037.
64. Alberici E, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio E, Pola A, Maffei C, Possenti S, Zambetti N, Moscato M, Venturini M, Affatato S, Gaggiotti M, Bossini N, Scolari F. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020; 97 (6): 1083–1088. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002. PMID: 32354634.
65. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, Feng L, Li C, Chen H, Qiao Y, Lei D, Wang C, Xiong G, Xiao F, He W, Pang Q, Hu X, Wang S, Chen D, Zhang Y, Poon L.C., Yang H. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223 (1): 111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014. PMID: 32335053.
66. Pereira M.R., Mohan S., Cohen D.J., Husain S.A., Dube G.K., Ratner L.E., Arcasoy S., Aversa M.M., Benvenuto L.J., Dadhanian D.M., Kapur S., Dove L.M., Brown R.S., Rosenblatt R.E., Samstein B., Uriel N., Farr M.A., Satlin M., Small C.B., Walsh T.J., Kodiyanplakkal R.P., Miko B.A., Aaron J.G., Tsapepas D.S., Emond J.C., Verna E.C. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am. J. Transplant.* 2020; 20 (7): 1800–1808. DOI: 10.1111/ajt.15941. PMID: 32330343.
67. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, Zhang L, Lin R, Liu J, Ding Z, Hou X. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (6): 916–923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664. PMID: 32301761.
68. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, Xiong W, Yang D, Chen R, Lu F, Lu Y, Liu X, Chen Y, Li X, Li Y, Summah H.D., Lin H, Yan J, Zhou M, Lu H, Qu J. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (11): 1380–1388. DOI: 10.1164/rccm.202002-0445OC. PMID: 32275452.
69. Cao J, Tu W.J., Cheng W, Yu L, Liu Y.K., Hu X, Liu Q. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 748–755. DOI: 10.1093/cid/ciaa243. PMID: 32239127.
70. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, Guan H.Q., Peng L, Chen Y, Peng P, Zhang P, Chu Q, Shen Q, Wang Y, Xu S.Y., Zhao J.P., Zhou M. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (7): 894–901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. PMID: 32224151.
71. Chu J, Yang N, Wei Y, Yue H, Zhang F, Zhao J, He L, Sheng G, Chen P, Li G, Wu S, Zhang B, Zhang S, Wang C, Miao X, Li J, Liu W, Zhang H. Clinical characteristics of 54 medical staff with COVID-19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 807–813. DOI: 10.1002/jmv.25793. PMID: 32222986.
72. Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint «Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism». *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (8): 1192–1194. DOI: 10.1021/acscchem-neuro.0c00174. PMID: 32233443.
55. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, Zhang Z. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection*. 2020; 1–8. DOI: 10.1007/s15010-020-01427-2. PMID: 32301099.
56. Ma J, Yin J, Qian Y, Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.006. PMID: 32298677.
57. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, Chen X, Luo M, Liang K, Gao S, Zhang Y, Deng L, Xiong Y. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J. Gerontol. A. Bio. I Sci. Med. Sci.* DOI: 10.1093/gerona/glaa089. PMID: 32279081.
58. Zheng F, Tang W, Li H, Huang YX, Xie YL, Zhou ZG. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (6): 3404–3410. DOI: 10.26355/eurev_202003_20711. PMID: 32271459.
59. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, Zhou J, Jiang H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* 2020; 80 (6): 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019. PMID: 32240670.
60. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, Ge L, Wang F, Chen Q, Zhang Y, Zhao Q. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (8): 1063–1068. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.032. PMID: 32251842.
61. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X, Lv J, Luo Y, Shen L, Yang H, Huang G, Yang R. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 797–806. DOI: 10.1002/jmv.25783. PMID: 32198776.
62. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570.
63. Yu X, Sun X, Cui P, Pan H, Lin S, Han R, Jiang C, Fang Q, Kong D, Zhu Y, Zheng Y, Gong X, Xiao W, Mao S, Jin B, Wu H, Fu C. Epidemiological and clinical characteristics of 333 confirmed cases with coronavirus disease 2019 in Shanghai, China. *Transbound. Emerg. Dis.* 2020; 67 (4): 1697–1707. DOI: 10.1111/tbed.13604. PMID: 32351037.
64. Alberici E, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio E, Pola A, Maffei C, Possenti S, Zambetti N, Moscato M, Venturini M, Affatato S, Gaggiotti M, Bossini N, Scolari F. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020; 97 (6): 1083–1088. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002. PMID: 32354634.
65. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, Feng L, Li C, Chen H, Qiao Y, Lei D, Wang C, Xiong G, Xiao F, He W, Pang Q, Hu X, Wang S, Chen D, Zhang Y, Poon L.C., Yang H. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223 (1): 111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014. PMID: 32335053.
66. Pereira M.R., Mohan S., Cohen D.J., Husain S.A., Dube G.K., Ratner L.E., Arcasoy S., Aversa M.M., Benvenuto L.J., Dadhanian D.M., Kapur S., Dove L.M., Brown R.S., Rosenblatt R.E., Samstein B., Uriel N., Farr M.A., Satlin M., Small C.B., Walsh T.J., Kodiyanplakkal R.P., Miko B.A., Aaron J.G., Tsapepas D.S., Emond J.C., Verna E.C. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am. J. Transplant.* 2020; 20 (7): 1800–1808. DOI: 10.1111/ajt.15941. PMID: 32330343.
67. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, Zhang L, Lin R, Liu J, Ding Z, Hou X. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (6): 916–923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664. PMID: 32301761.
68. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, Xiong W, Yang D, Chen R, Lu F, Lu Y, Liu X, Chen Y, Li X, Li Y, Summah H.D., Lin H, Yan J, Zhou M, Lu H, Qu J. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (11): 1380–1388. DOI: 10.1164/rccm.202002-0445OC. PMID: 32275452.
69. Cao J, Tu W.J., Cheng W, Yu L, Liu Y.K., Hu X, Liu Q. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 748–755. DOI: 10.1093/cid/ciaa243. PMID: 32239127.
70. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, Guan H.Q., Peng L, Chen Y, Peng P, Zhang P, Chu Q, Shen Q, Wang Y, Xu S.Y., Zhao J.P., Zhou M. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (7): 894–901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. PMID: 32224151.
71. Chu J, Yang N, Wei Y, Yue H, Zhang F, Zhao J, He L, Sheng G, Chen P, Li G, Wu S, Zhang B, Zhang S, Wang C, Miao X, Li J, Liu W, Zhang H. Clinical characteristics of 54 medical staff with COVID-19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 807–813. DOI: 10.1002/jmv.25793. PMID: 32222986.
72. Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint «Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism». *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (8): 1192–1194. DOI: 10.1021/acscchem-neuro.0c00174. PMID: 32233443.

73. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25728
74. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. PMID: 32240762.
75. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лац Н.Ю., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (6): 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617. PMID: 32678542.
76. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *bioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.07.030650.
77. Зайратьянц О., Самсонова М., Михалева Л., Черняев А., Мишнев О., Крупнов Н., Калинин Д. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ГБУ НИИОЗММ ДЗМ 2020. ISBN 978-5-907251-57-1.
78. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1028–1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125. PMID: 32469400.
79. Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г., Цыган В.Н., Пелешок А.С., Андреев Р.В., Курасов Е.С., Литвиненко И.В. Послеоперационная мозговая дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (4): 34–39. DOI: 10.17116/jnevro20171174134-39. PMID: 28617376.
80. Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Коломенцев С.В., Яковлева В.А., Рябцев А.В., Гуменная М.А., Литвиненко И.В. Периоперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (4): 52–60. DOI: 10.17116/jnevro20181184152-60. PMID: 29863693.
73. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25728
74. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. PMID: 32240762.
75. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Boyko A.N., Voznyuk I.A., Latsh N.Yu., Sivertseva S.A., Spirin N.N., Shamalov N.A. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2020; 120 (6): 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617. PMID: 32678542 [In Russ.].
76. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *bioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.07.030650.
77. Zairatyants O., Samsonova M., Mikhaleva L., Chernyaev A., Mishnev O., Krupnov N., Kalinin D. Pathological anatomy of COVID-19: Atlas. M.: GBU NIIOZMM DZM 2020. ISBN 978-5-907251-57-1 [In Russ.].
78. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1028–1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125. PMID: 32469400.
79. Tsygan N.V., Odnak M.M., Khubulava G.G., Tsygan V.N., Peleshok A.S., Andreev R.V., Kurasov E.S., Litvinenko I.V. Postoperative cerebral dysfunction. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2017; 117 (4): 34–39. DOI: 10.17116/jnevro20171174134-39. PMID: 28617376 (in Russian).
80. Tsygan N.V., Andreev R.V., Peleshok A.S., Kolomentsev S.V., Yakovleva V.A., Ryabtsev A.V., Gumennaya M.A., Litvinenko I.V. Perioperative stroke in heart valve surgery: pathogenesis, clinical findings, diagnosis, prevention, treatment. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2018; 118 (4): 52–60. DOI: 10.17116/jnevro20181184152-60. PMID: 29863693 [In Russ.].

Received 13.12.20

Поступила 13.12.20

О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19

Ю. П. Орлов^{1*}, Н. В. Говорова¹, О. В. Корпачева¹, В. В. Афанасьев², И. А. Хиленко³

¹ Омский государственный медицинский университет,
Россия, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Городская клиническая больница № 11,
Россия, 644105, г. Омск, ул. Нахимова, 55

On the Possibility of Using Succinate in Hypoxia Developing in COVID-19

Yuri P. Orlov^{1*}, Natalia V. Govorova¹, Olga V. Korpacheva¹,
Vasily V. Afanasyev², Irina A. Khilenko³

¹ Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,
47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

³ City Clinical Hospital № 13,
55 Nakhimov Str., 644105 Omsk, Russia

Для цитирования: Ю.П. Орлов, Н.В. Говорова, О.В. Корпачева, В.В. Афанасьев, И.А. Хиленко. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 78–98. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-78-98> [На русск. и англ.]

For citation: Yuri P. Orlov, Natalia V. Govorova, Olga V. Korpacheva, Vasily V. Afanasyev, Irina A. Khilenko. On the Possibility of Using Succinate in Hypoxia Developing in COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 78–98. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-78-98> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель. Патогенетическое обоснование возможного использования препаратов группы сукцинатов при COVID-19 в условиях гипоксии на основе анализа экспериментальных и клинических исследований.

Материалы и методы. Проанализировали 84 зарубежных и отечественных литературных источника, касающихся патогенеза COVID-19 и патогенетической роли сукцинатов при гипоксии в условиях COVID-19, окислительного стресса и диафрагмальной дисфункции. Поиск литературы проводили по базам данным Pubmed, ELIBRARY.ru.

Результаты. Как показал анализ литературы в основе патогенеза COVID-19 лежит гипоксия тканей, запускающая весь каскад патоморфологических событий, приводящих к развитию полиорганной недостаточности. В экспериментальных и клинических исследованиях отражен положительный эффект коррекции гипоксии тканей с использованием сукцинатов, как у взрослых пациентов, так и у детей при различном спектре патологии, сопряженной с синдромом острой дыхательной недостаточности.

Заключение. Анализ литературных данных позволяет обосновать перспективу использования препаратов, содержащих сукцинат, в комплексной терапии тяжелых случаев течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; гипоксия; окислительный стресс; диафрагмальная дисфункция; сукцинаты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Aim. To provide a rationale for the feasibility of using the succinate-containing drugs to treat hypoxia associated with COVID-19 based on the analysis of experimental and clinical studies.

Materials and methods. 84 Russian and international literature sources concerning the pathogenesis of COVID-19 and the pathogenetic role of succinate in the management of COVID-19 associated hypoxia, oxida-

Адрес для корреспонденции:

*Юрий Петрович Орлов
E-mail: orlov-up@mail.ru

Correspondence to:

*Yuri P. Orlov
E-mail: orlov-up@mail.ru

tive stress and diaphragmatic dysfunction were analyzed. The literature search was performed using Pubmed and ELIBRARY.ru databases.

Results. The literature analysis showed that tissue hypoxia, triggering the pathomorphological cascade of events and resulting in multiple organ failure is a central element of COVID-19 pathogenesis. Experimental and clinical studies show the positive impact of tissue hypoxia correction using succinate in both adult patients and children with various conditions associated with acute respiratory failure.

Conclusion. The literature data provide a rationale for using succinate-containing drugs in the treatment of severe COVID-19.

Keywords: COVID-19; hypoxia; oxidative stress; diaphragmatic dysfunction; succinate

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-3-78-98

Введение

Поводом для написания настоящего обзора, позволяющего рассмотреть целесообразность использования сукцинатов в лечении пациентов с COVID-19, послужила публикация К. Г. Шаповалова и соавторов на страницах журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология» [1]. Авторами на большом числе ($n=223$) пациентов с подтвержденным COVID-19 на фоне широкого спектра сопутствующей патологии была установлена безопасность, хорошая переносимость и целесообразность сукцинатсодержащих препаратов при их включении в схему лечения пациентов с тяжелым течением новой вирусной инфекции [1]. По мнению авторов, препараты, содержащие в своей структуре янтарную кислоту, следует рассматривать в качестве средства патогенетической терапии применительно к пациентам с тяжелым течением COVID-19, особенно в условиях протезирования функции дыхания, поскольку они способны решать проблему тканевой гипоксии.

Универсальность фармакологического воздействия препаратов, корректирующих тем или иным образом гипоксию, обеспечивается тем, что кислородное голодание тканей является неспецифическим звеном патогенеза значительного числа нозологических форм. Иными словами, гипоксия — типовой патологический процесс, не имеющий этиологической и нозологической специфичности. Аппарат аэробного синтеза энергии (митохондрии) имеется в подавляющем большинстве клеток млекопитающих, и организация энергосинтезирующих процессов в них построена по единому принципу. Биоэнергетические нарушения при гипоксии в разных тканях и органах также развиваются по сходному механизму, хотя имеются тканеспецифические, органоспецифические и цитоспецифические (различные патохимические сигналинги) индивидуальные различия, отражающие чувствительность органа к дефициту кислорода. В то же время клетки разных органов и тканей отличаются

Introduction

This review aimed at considering the feasibility of using succinate drugs in the treatment of patients with COVID-19 was inspired by the article by Shapovalov K. G. et al. published in the «Experimental and Clinical Pharmacology» journal (Russia) [1]. The authors demonstrated safety, good tolerability, and appropriateness of including the succinate-containing drugs into the treatment of patients with severe novel coronavirus infection based on data from a large number ($n=223$) of patients with confirmed COVID-19 and a wide range of comorbidities [1]. According to the authors, succinate-containing drugs should be considered as pathogenetic in patients with severe COVID-19, especially in those on respiratory support, because they can be helpful in tissue hypoxia.

The versatility of pharmacological effects of antihypoxic drugs is due to the fact that tissue oxygen starvation is a nonspecific element in the pathogenesis of many conditions. In other words, hypoxia is a typical pathological process with no etiological specificity. The aerobic energy production (occurring in mitochondria) is present in the vast majority of mammalian cells, and their energy synthesis is uniformly organized. Bioenergetic disturbances under hypoxia in various tissues and organs also develop through a similar mechanism, although there are tissue-, organ- and cell-specific (due to different pathochemical signaling) variations suggesting individual organ sensitivity to oxygen deficiency. At the same time, cells of various organs and tissues have different sets of specific energy-consuming processes. These processes include electrical impulse generation in neurons, contractile function in myocytes and cardiomyocytes, energy-dependent synthesis in the liver, active secretion in kidneys, etc. Because of this, the same mechanism of energy metabolism disruption in various cells leads to inhibition of a wide range of energy-dependent functions which results in so-called multifunctional damage under hypoxia causing multiple organ failure. Restoration of this pathway is a molecular target that eliminates simultaneously the whole range of associated func-

набором характерных для них специфических энергопотребляющих процессов. В нейронах это электрогенная функция, в миоцитах и кардиомиоцитах — сократительная функция, в печени — синтетические энергозависимые процессы, в почках — секреторная функция и пр. В силу этого один и тот же механизм нарушения энергетического обмена в разных клетках приводит к подавлению чрезвычайно широкого спектра энергозависимых функций — мультифункциональные повреждения при гипоксии, которые и определяют полиорганную недостаточность. Восстановление работы этого одного звена — молекулярной мишени, — устраняет одновременно весь комплекс сопряженных функциональных нарушений. Именно поэтому энергокорректирующие препараты характеризуются очень широким спектром положительного влияния на функциональную активность организма.

Целью обзора — патогенетическое обоснование возможного использования препаратов группы сукцинатов при COVID-19 в условиях гипоксии на основе анализа экспериментальных и клинических исследований.

Поиск литературы проводили по базам данным Pubmed, ELIBRARY.ru. Обращение к указанным поисковым системам обусловлено тем, что экспериментальные исследования, касающиеся роли сукцинатов в патогенезе гипоксии, большей частью представлены в публикациях зарубежных авторов, а клинические данные, напротив, — преимущественно в работах отечественных авторов.

Гипоксия в патогенезе COVID-19

Этиология и патогенез новой патологии COVID-19 пока только изучаются, тем не менее, неоспоримо, что в большинстве случаев входными воротами для возбудителя являются эпителиальные клетки верхних дыхательных путей [2]. Известно, что у большинства пациентов с COVID-19 развивается легкая (40%) или среднетяжелая (40%) форма заболевания, примерно у 15% выявляют тяжелую форму, требующую кислородной поддержки. Пожилые пациенты чаще имеют сопутствующие заболевания, и у них чаще развивается острая коронарная недостаточность (34,5%), острая сердечно-сосудистая недостаточность (32,7%) и ОРДС (36,4%). Во время госпитализации распространенность вновь возникшей артериальной гипертензии статистически значимо выше у тяжелых пациентов (55,2% против 19,0%), чем у нетяжелых. Таким образом, пожилой возраст, а также значимые коморбидные инфекционные заболевания, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезни

тional disorders. That is why energy-correcting drugs are characterized by multiple positive effects on the functional activity of the body.

The aim of our review is to provide a rationale for the possible use of succinate drugs in COVID-19 associated hypoxia based on the analysis of experimental and clinical studies.

The literature search was performed using Pubmed and ELIBRARY.ru databases. The choice of these databases can be explained by the predominance of experimental studies on the role of succinate in the pathogenesis of hypoxia in the international literature, while the clinical data, on the contrary, can be found mainly in the publications of the Russian authors.

Hypoxia in the pathogenesis of COVID-19

The etiology and pathogenesis of the novel COVID-19 disease is still under investigation; however, indisputably, in most cases, the upper airway epithelial cells are the entry portal for the pathogen [2]. Most patients with COVID-19 are known to develop a mild (40%) or moderate (40%) disease, while about 15% are found to have a severe illness requiring oxygen support. Older patients are more likely to have comorbidities and to develop acute coronary events (34.5%), acute cardiovascular failure (32.7%), and acute respiratory distress syndrome (ARDS) (36.4%). During hospitalization, the prevalence of new-onset hypertension was significantly higher in severe patients than in nonsevere ones (55.2% versus 19.0%). Thus, elderly age and significant comorbidities, such as diabetes mellitus, hypertension, cardiac diseases, chronic lung disease, and malignancies, are risk factors for severe COVID-19 and fatal outcome [3, 4].

The initial stage of infection is the entry of SARS-CoV-2 into target cells possessing angiotensin-converting enzyme type II (ACE2) receptors. ACE2 receptors are present in cells of the respiratory tract, kidneys, esophagus, bladder, ileum, heart, brain, and lungs, of which the main and most vulnerable targets are alveolar cells (especially AT2 subtype) of the lungs, whose damage underlies the development of pneumonia [5].

Microcirculatory damage plays an important role in the development of COVID-19. Its mechanisms are not completely understood, but direct viral damage of endothelial cells seems to be the most probable of them [6]. ACE2 receptor is also present in arterial and venous endothelial cells and arterial smooth muscle cells of many organs. Viral replication causes direct damage and cell death with the release of pro-inflammatory factors [7]. COVID-19 is characterized by marked capillary congestion in the interalveolar septa and branches of pulmonary arteries and veins. Pathomorpholog-

сердца, хронические заболевания легких, злокачественные новообразования, являются факторами риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [3, 4].

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Рецепторы АПФ2 представлены в клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС и легких, поэтому основной и быстро достижимой мишенью вируса являются альвеолярные клетки (особенно подтип AT2) легких, что и определяет в дальнейшем развитие пневмонии [5].

В патогенезе COVID-19, без сомнения, важнейшую роль играет и поражение микроциркуляторного русла, генез которого требует дальнейшего изучения, но наиболее вероятным представляется прямое вирусное повреждение эндотелиоцитов [6]. Рецептор АПФ2 также присутствует в артериальных и венозных эндотелиальных клетках и в артериальных гладкомышечных клетках многих органов. Репликация вируса вызывает прямое повреждение и гибель клеток с высвобождением из них провоспалительных факторов [7]. Для COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен. При патоморфологическом исследовании обнаруживаются сладжи эритроцитов, свежие фибриновые и организуемые тромбы, внутрибронхиальные, внутрибронхиоларные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся патогенетической основой кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния [8]. В рамках массивного иммунного ответа хозяина лимфоциты, альвеолярные макрофаги, моноциты и нейтрофилы реализуют свои провоспалительные ответы, вызывая дополнительное повреждение тканей, включая массивное повреждение альвеолярных и эндотелиальных клеток сосудов, а также микрососудистый тромбоз [9].

Функциональные последствия этого специфического ОРДС включает прогрессирующее усиление вентиляционно/перфузионного дисбаланса и утрату рефлекс гипоксической вазоконстрикции с выраженным компонентом микрососудистого тромбоза легких, что подтверждается повышением уровня лактатдегидрогеназы и D-димера [10]. На поздних стадиях ОРДС прогрессирующее повреждение эндотелия в сочетании с закономерным микрососудистым тромбозом может переходить в системную воспалительную реакцию с вовлечением микрососудистого русла почек, головного мозга и других жизненно важных органов [11]. C

ical examination reveals red blood cell sludge, fresh fibrin, and organizing clots, intrabronchial, intra-bronchiolar and intra-alveolar hemorrhages, which underlie hemoptysis, as well as perivascular hemorrhages [8]. As part of a vigorous host immune response, lymphocytes, alveolar macrophages, monocytes, and neutrophils exert their proinflammatory activities, causing additional tissue damage, including that of alveolar and vascular endothelial cells, as well as microvascular thrombosis [9].

This specific ARDS is followed by a progressive increase in ventilation/perfusion imbalance and loss of hypoxic vasoconstriction reflex with a propensity for microvascular pulmonary thrombosis, as evidenced by increased lactate dehydrogenase and D-dimer levels [10]. In the late stages of ARDS, progressive endothelial damage in combination with microvascular thrombosis may develop into a systemic inflammatory response involving the microvasculature of the kidneys, brain, and other vital organs [11]. Because of the above, the pathogenesis of COVID-19 currently can be considered primarily as a consequence of endothelial damage of alveolar capillaries leading to progressive endothelial pulmonary syndrome with microvascular thrombosis referred to as MicroCLOTS [9]. Vascular endothelium is an active para-, endo- and autocrine organ, which is essential for the regulation of vascular tone and maintenance of homeostasis. Endothelial dysfunction is a major determinant of microvascular dysfunction, which causes a shift towards greater vasoconstriction with ensuing organ ischemia, inflammation, associated tissue edema, and a procoagulant blood state [9, 11].

Thus, as in other coronavirus infections, as well as in A/H1N1 influenza, the major morphological substrate of COVID-19 is the diffuse damage of alveolar capillary endothelium, leading to hypoxia associated with multiple organ dysfunction and death in patients with SARS-CoV-2 [12].

Thus, one can view the pathogenesis of COVID-19 as a series of the following events: 1) pathogen invasion into type II lung alveolar cells → 2) diffuse alveolar damage → 3) reduction of effective alveolar «breathing» area → 4) diffuse lung thickening → 5) hypoperfusion in lung capillaries, severe congestion of interalveolar septal capillaries, red blood cell sludge → 6) intra-bronchial, intra-bronchiolar and intra-alveolar hemorrhages → 7) reduced diffusion of oxygen into the systemic circulation; → 8) hypoxemia and hypoxia of endothelial cells of pulmonary arterial and venous branches → 9) hyperfibrinogenemia and clot formation → 10) inflammation.

Obviously, starting from the second stage, this pathway has a clear hypoxic trend, and all structural and metabolic damage is directly or indirectly related to hypoxia!

Oxygen starvation occurs in many physiological conditions and diseases of the cardiovascular system, lungs, blood, etc., and in drug and poison

учетом вышеизложенного, патогенез COVID-19 сегодня может быть рассмотрен, в первую очередь, как следствие эндотелиального повреждения альвеолярных капилляров, приводящего к прогрессирующему эндотелиальному легочному синдрому с микрососудистым тромбозом, именуемым термином «MicroCLOTS» [9]. Эндотелий сосудов является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который необходим для регуляции тонуса сосудов и поддержания гомеостаза. Эндотелиальная дисфункция является основной детерминантой микрососудистой дисфункции путем смещения сосудистого равновесия в направлении большей вазоконстрикции с последующей ишемией органа, воспалением, ассоциированным отеком ткани, а также прокоагулянтным состоянием крови [9, 11].

Таким образом, как и при других коронавирусных инфекциях, а также при гриппе A/H1N1, основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное повреждение эндотелия капилляров альвеол, приводящие к типовому патологическому процессу — гипоксии, которая по сути и является причиной полиорганной дисфункции и смерти больных с SARS-CoV-2 [12].

Таким образом, патогенез COVID-19 может быть рассмотрен в цепи следующих событий: 1 → внедрение возбудителя в альвеолярные клетки II типа легких; 2 → развитие диффузного альвеолярного повреждения; 3 → уменьшение площади «дышащих» альвеол; 4 → диффузное уплотнение легких; 5 → гипоперфузия в капиллярах легких, выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, сладжи эритроцитов; 6 → внутрибронхиальные, внутрибронхиоларные и интраальвеолярные кровоизлияния; 7 → уменьшение диффузии кислорода в системный кровоток; 8 → гипоксемия и гипоксия клеток эндотелия ветвей легочных артерий и вен; 9 → гиперфибриногенемия и организация тромбов; 10 → воспаление.

Очевидно, что, начиная со второго этапа, вся патогенетическая цепочка носит явную гипоксическую направленность, и все структурно-метаболические повреждения являются прямым или косвенным следствием гипоксии!

Кислородное голодание встречается при многих физиологических состояниях и заболеваниях сердечно-сосудистой системы, легких, крови и др., а также при отравлениях различными лекарственными препаратами и ядами [13]. В зависимости от глубины кислородного голодания различают гипоксию и аноксию. На уровне митохондрий состояния гипоксии и аноксии отличаются по степени восстановления дыхательных переносчиков. При аноксии, характеризующейся полным

intoxications [13]. Depending on the intensity of oxygen starvation, hypoxia and anoxia may be distinguished. At the level of mitochondria, hypoxia and anoxia differ in the degree of respiratory transporter recovery. In anoxia, characterized by a complete loss of oxygen delivery to the cells, all respiratory chain transporters are fully restored but not functional due to lack of oxygen. In hypoxia, when oxygen delivery is partially preserved, the pyridine nucleotides most distant from oxygen, NAD and NADPH, are usually 100% restored, but some flavoproteins and the cytochrome segment of the respiratory chain remain largely oxidized [14].

Russian researchers discovered these differences in the degree of reduction of pyridine nucleotides and flavoproteins in the twentieth century [15]. Under hypoxia, an opportunity for the preferential succinate oxidation occurs since succinate dehydrogenase, unlike most other dehydrogenases is a flavin-dependent enzyme [16].

However, if there is no NAD-dependent substrate oxidation, what will be the source of succinate? Here is the answer. Under anoxia, succinate was shown to be actively produced from NAD-dependent substrates and amino acids and cumulate rather than to be oxidized [17]. Anaerobic succinate formation has now been proven to occur both in anoxia and hypoxia [18]. As a result, high glycolysis activity can be maintained with a relatively small increase in lactate. The end products of anaerobic metabolism in this case will be not only lactate and pyruvate, but also alanine and succinate [19].

A study by Lukyanova L. D. showed that the increase in the resistance of cells and mitochondria to hypoxia during activation of anaerobic succinate oxidation is due to preserved series of enzymatic reactions in the tricarboxylic acid cycle and the respiratory chain, which is ensured by anaerobic succinate formation despite the lack of oxygen. The rates of tissue respiration and oxidative phosphorylation during succinate oxidation are much higher than those during pyruvate oxidation [20].

The presented data indicate an important role of anaerobic succinate formation under anoxic and hypoxic conditions and activation of succinate oxidation under hypoxia. Hence, it is reasonable to use substrates capable of participating in anaerobic succinate formation for maintaining animal cell energy under anoxia and hypoxia. In contrast, under hypoxia the use of succinate itself makes more sense [13]. This is particularly relevant in a cytokine storm (CS). The cytokine storm, or hypercytokinemia, is a potentially fatal immune system response characterized by rapid proliferation and increased activity of T-cells, macrophages, and natural killer cells to release various inflammatory cytokines and chemical mediators [21]. The CS is one of the most critical events in patients with coronavirus infection, where inflammatory lung damage

отсутствием доставки кислорода к клеткам, все переносчики дыхательной цепи полностью восстановлены, но не работают, так как нет кислорода. При гипоксии же, когда доставка кислорода частично сохранена, наиболее удаленные от кислорода пиридин-нуклеотиды — НАД и НАДФ, как правило, восстановлены на 100%, однако часть флавопротеидов и цитохромный участок дыхательной цепи остаются в значительной мере окисленными [14].

Такие различия в степени восстановленности пиридиннуклеотидов и флавопротеидов были выявлены еще в работах отечественных ученых в XX веке [15]. Оказалось, что в условиях гипоксии имеется возможность для преимущественного окисления янтарной кислоты, поскольку сукцинатдегидрогеназа в отличие от большинства других дегидрогеназ является флавинзависимым ферментом [16].

При этом всегда возникал вопрос, откуда берется сукцинат, если НАД-зависимые субстраты окисляться не могут. Однако и на этот вопрос ответ был найден. Вскоре стало известно, что в анаэробных условиях сукцинат не окисляется, а наоборот, накапливается в результате образования из НАД-зависимых субстратов и аминокислот [17]. Сегодня уже доказано, что анаэробное образование сукцината может идти не только при аноксии, но и при гипоксии [18]. В результате может поддерживаться высокая активность гликолиза при относительно небольшом приросте лактата. Конечными продуктами анаэробного обмена при этом являются не только лактат и пируват, но еще аланин и сукцинат [19].

В исследовании Л. Д. Лукьяновой показано, что повышение устойчивости клеток и митохондрий к гипоксии при активации анаэробного окисления сукцината обусловлено тем, что именно процесс анаэробного образования сукцината обеспечивает протекание ряда ферментативных реакций в цикле трикарбоновых кислот и в дыхательной цепи, несмотря на отсутствие кислорода. При этом скорости тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования при окислении сукцината намного выше, чем при окислении пирувата [20].

Представленные данные свидетельствуют о важной роли анаэробного образования сукцината при аноксических и гипоксических состояниях, а также об активации окисления сукцината в условиях гипоксии. Отсюда следует, что в качестве средств поддержания энергетики животных клеток в условиях кислородного голодания при аноксии и гипоксии целесообразно использовать субстраты, способные участвовать в анаэробном образовании сукцината, тогда как в гипоксических условиях имеет смысл использовать собственно сукци-

develops due to immune response dysregulation [22]. The essence of CS, probably, is the production of many inflammatory mediators only in response to hypoxia caused by inflammation. Therefore, inflammation is inevitably associated with hypoxia. Based on this provision, it seems absolutely logical to consider the CS in COVID-19 as «the anger of inflammation» [23]. The CS resulting from the release of inflammatory mediators (only in response to generalized inflammation and hypoxia) induces endothelial activation, blood coagulation disorders, and microvascular obstruction by microthrombi, capillary leak syndrome (abnormal systemic capillary permeability), and circulatory collapse [24].

Inflammation and hypoxia lead to immune cell activation and another release of mediators due to the uncontrolled positive feedback between inflammation and hypoxia [25]. Neutrophils are the key effector cells of innate immunity rapidly produced to protect the host from pathogen invasion. Neutrophils can «kill» pathogens intracellularly, by phagocytosis, or extracellularly, by degranulation and release of extracellular neutrophil traps. All of these antimicrobial strategies require the involvement of cytotoxic proteins and proteases produced during neutrophil development and stored in cytoplasmic granules [25]. The vicious circle causes tissue destruction in the inflammation focus with the simultaneous spreading of the hypoxic response to the neighboring tissues (a particular mass effect). Progressive hypoxia becomes systemic, affecting the whole body. Thus, the series of adverse events can be extended to include the response to hypoxia: 11) cytokine storm → 12) activation of T-cells and macrophages → 13) manifested inflammation and worsened local hypoxia → 14) generalized hemodynamic hemostatic disorders with impaired oxygen delivery → 15) generalized hypoxia in cells of various organs → 16) multi-organ failure → 17) death.

Only cellular hypoxia, as a result of the pulmonary and capillary endothelial disorders, triggers a «cytokine storm» in response to hypoxemia and inflammation. During the virus-induced cytokine storm, metabolic adaptation to hypoxia is impaired due to increased levels of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species, which damage cellular structures, downregulate and inhibit many enzymes of key energy metabolic pathways such as ATP production, including Krebs cycle substrate complex [26]. This leads to energy and redox crisis, which, in its turn, reduces the proliferation of B- and T-cells causes an increase in cytokine production and cell death [27]. Levels of ROS and reactive nitrogen species during the virus-induced cytokine storm under hypoxia are elevated in lungs and other organs via at least two different mechanisms. First, binding of viral RNA to Toll receptors (TLRs) leads

нат [13]. Это особенно актуально в условиях цитокинового шторма (ЦШ). ЦШ или гиперцитокинемия — это потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением защитными клетками различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов [21]. ЦШ является одним из наиболее критических патологических событий у пациентов, пораженных коронавирусной инфекцией, при которой воспалительное повреждение легких развивается в результате нарушения регуляции иммунных реакций [22]. Суть ЦШ, вероятно, и состоит в выработке большого количества медиаторов воспаления только в ответ на гипоксию, являющуюся следствием воспаления. Воспаление закономерно сопровождается гипоксией. Исходя из этого положения, абсолютно оправданным представляется оценка ЦШ при COVID-19 в качестве «гнева воспаления» [23]. ЦШ, возникающий в результате высвобождения медиаторов воспаления (только в ответ на генерализацию воспаления и гипоксию), индуцирует активацию эндотелия, нарушение свертывания крови и обструкцию микрососудов микротромбами, формирование синдрома капиллярной утечки (системной капиллярной проницаемости), коллапс кровообращения [24].

Воспаление и гипоксия приводят к активации иммунных клеток и высвобождению последними новой порции медиаторов вследствие формирования неконтролируемой положительной обратной связи между воспалением и гипоксией [25]. Нейтрофилы являются ключевыми эффекторными клетками врожденного иммунитета, быстро синтезируемыми для защиты хозяина от вторжения патогенов. Нейтрофилы могут «убивать» патогенные микроорганизмы внутриклеточно, путем фагоцитоза, или внеклеточно, путем дегрануляции и высвобождения внеклеточных ловушек нейтрофилов. Все эти антимикробные стратегии требуют участия цитотоксических белков и протеаз, синтезируемых во время развития нейтрофилов и хранящихся в цитоплазматических гранулах [25]. Порочный круг вызывает разрушение тканей в очаге воспаления с одновременным распространением гипоксического эквивалента реакции на соседние ткани (некий вариант масс-эффекта). Гипоксия по мере прогрессирования приобретает системный характер, охватывая весь организм в целом. Таким образом, цепь дальнейших событий может выглядеть как продолжение ответа на гипоксию: 11 → цитокиновый шторм; 12 → активация Т-клеток, макрофагов; 13 → манифестация воспаления, усугубление локаль-

to down-regulation of mitochondrial electron transport chain genes, which increases superoxide radical ($O_2^{\cdot-}$) production by mitochondria [28]. Secondly, phagocytic cells are recruited to the lungs, where they are activated along with pulmonary phagocytes to increase NADPH oxidase activity and production of both intracellular and extracellular ROS intended to kill pathogens [29]. Accumulation of ROS and depletion of antioxidant systems leads to oxidative stress (OS), chronic activation of both immune reactions and inflammation [30]. The persisting elevation of ROS always associates with genome instability, organelle dysfunction, and apoptosis due to the ability of ROS to react with almost any biological molecules, including proteins, lipids, and nucleic acids [31].

Mechanisms and pathogenetic role of diaphragm dysfunction in the development of critical hypoxia

Diaphragm dysfunction has a particular pathogenetic role in the hypoxic cascade in COVID-19. The diaphragm is the main respiratory muscle, and its function is crucial for optimal breathing. Diaphragmatic failure has long been recognized as a major factor of death in various systemic neuromuscular disorders. Recently, it has become increasingly clear that diaphragm dysfunction is present in many critically ill patients and correlates with increased morbidity and mortality. In these patients, diaphragm weakness is thought to develop from secondary disuse and ventilator-induced diaphragm failure due to the effects of systemic inflammation, including sepsis. Diaphragm dysfunction as an element of the critical condition, more commonly acquired, impairs the compensatory capacity of the airway pump in response to the increased respiratory load associated with lung injury and fluid overload, leading to persistent respiratory failure and death. What are the causes, consequences, and treatment of the disorders causing acquired diaphragm dysfunction in critical illness?

Regrettably, clinicians frequently overlook this pathogenetic factor despite the proven fact that respiratory muscle dysfunction is a common organ failure form in critical illnesses and is associated with poor immediate and long-term outcomes. Theoretically, any patient requiring mechanical lung ventilation should be classified in the risk group for developing diaphragmatic failure [32], and actually, it is already present in many cases. A recent study showed that diaphragm weakness occurs twice as often as limb weakness in critically ill patients [33]. Additional studies have confirmed that, on average, 60% to 80% of mechanically ventilated patients have clinically significant diaphragm dysfunction [34]. The significant incidence of diaphragm weakness could be related to

ной гипоксии; 14 → генерализация расстройств гемодинамики, гемостаза, ухудшение доставки кислорода; 15 → генерализация гипоксии клеток различных органов; 16 → полиорганная недостаточность; 17 → летальный исход.

Только клеточная гипоксия, как следствие всей совокупности расстройств в легких и на уровне эндотелия капилляров, приводит к «цитокиновому шторму» в ответ на гипоксемию и воспаление. Во время вызванного вирусом цитокинового шторма метаболическая адаптация к гипоксии нарушается из-за повышенного уровня активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота, которые повреждают клеточные структуры, нарушают регуляцию и инактивируют многие ферменты центрального энергетического метаболизма — синтеза АТФ, включая, в первую очередь, комплекс субстратов цикла Кребса [26]. Это приводит к энергетическому и окислительно-восстановительному кризису, который, в свою очередь, уменьшает пролиферацию В- и Т-клеток, приводит к увеличению продукции цитокинов и гибели клеток [27]. Уровни АФК и активных форм азота во время вирусно-индуцированного цитокинового шторма при гипоксии повышаются в легких и других органах, по меньшей мере, посредством двух различных механизмов. Во-первых, связывание вирусной РНК с Toll-рецепторами (TLRs) приводит к снижению экспрессии генов митохондриальной электронной транспортной цепи, что увеличивает продукцию супероксидного радикала ($O_2^{\cdot -}$) митохондриями [28]. Во-вторых, фагоцитарные клетки рекрутируются в легкие, где вместе с легочными фагоцитами активируются для повышения активности НАДФН-оксидазы, опять же, для увеличения выработки как внутриклеточных, так и внеклеточных АФК, предназначенных для уничтожения патогенов [29]. Накопление АФК и истощение антиоксидантных систем приводит к развитию окислительного стресса (ОС), хронической активации, как иммунных реакций, так и воспаления [30]. Благодаря способности АФК вступать в реакцию практически с любыми биологическими молекулами, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, их длительно сохраняющееся повышение всегда связано с нестабильностью генома, дисфункцией органелл и апоптозом [31].

Механизмы формирования и патогенетическая роль дисфункции диафрагмы в развитии гипоксии критических состояний

Определенная патогенетическая роль в гипоксическом каскаде при COVID-19 принадлежит дисфункции диафрагмы. Диафрагма

a lack of knowledge about the effects of critical illness on the respiratory muscles and/or the limited availability of tools to assess and monitor diaphragm function in patients in the ICU.

The mechanisms responsible for the development of diaphragm dysfunction are directly related to changes in muscle metabolism. This occurs through stimulation of mitochondrial free radical production and induction of cellular oxidative stress, which damages mitochondrial subunits of the electron transport chain promotes reduced muscle endurance, and also activates proteolytic enzyme pathways, leading to a decrease in contractile proteins and reduced muscle strength [35].

A recent experimental study [36] examined the effect of succinate on the composition of skeletal muscle fibers, their metabolism, and exercise tolerance. The authors proposed the use of succinate for the correction of skeletal muscle weakness. Succinate was found to induce the signaling pathway provided by the succinate-dependent SUNCRI1 receptor in the skeletal muscles. Succinate supplements increase endurance, myosin heavy chain expression, aerobic enzyme activity, oxygen consumption, and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle; in contrast, they decrease lactate dehydrogenase activity and lactate production, can increase oxygen availability, and reduce muscle fatigue. Together, these results show that succinate induces skeletal muscle fiber remodeling by promoting mitochondrial biosynthesis and aerobic oxidation [36]. The results obtained by T. Wang suggest that enhanced aerobic oxidation occurs mainly due to an increase in the number of mitochondria (mitochondrial cell density) and an increase in mitochondrial DNA content and mitochondrial membrane potential, which indicates a direct role of succinate in mitochondrial biogenesis. At the same time, succinate can act both as a metabolite in the tricarboxylic acid cycle and as a hormone-like substance through the activation of various intracellular pathways.

According to other authors, succinate increases hemoglobin level, platelet, and neutrophil counts [37] and enhances immunity [38]. Succinate can act as a paracrine or endocrine signaling molecule to regulate local cellular metabolism [39] or increase tissue blood supply through the renin-angiotensin system, thereby facilitating tissue hypoxia and adaptation to exogenous hypoxia [40–42]. Zhang J. et al. showed that increased succinate level associates with an improvement of impaired cardiac energy metabolism, which is a source of damage during reperfusion [17].

Oxidative stress in COVID-19 pathogenesis

SARS-CoV-2 infection is characterized by high mortality because some patients develop an excessive innate immune response associated with the cytokine storm (CS) and ARDS.

является главной мышцей вдоха, и ее функция играет решающую роль в обеспечении оптимального дыхания. Диафрагмальная недостаточность уже давно признана одним из основных факторов смерти при различных системных нервно-мышечных расстройствах. В последнее время становится все более очевидным, что дисфункция диафрагмы присутствует у высокого процента тяжелобольных пациентов и коррелирует с увеличением заболеваемости и смертности. Считается, что у этих пациентов слабость диафрагмы развивается от вторичного неиспользования до вызванной ИВЛ недостаточности диафрагмы из-за последствий системного воспаления, включая сепсис. Дисфункция диафрагмы как элемент критического состояния, чаще приобретенная, ухудшает способность дыхательного насоса компенсировать повышенную дыхательную нагрузку из-за травмы легких и перегрузки их жидкостью, что приводит к длительной дыхательной недостаточности и смерти. В чем же причины, каковы последствия и каким должно быть лечение нарушений, приводящих к приобретенной дисфункции диафрагмы во время критического заболевания?

К сожалению, несмотря на доказанность положения о том, что дисфункция дыхательной мускулатуры является распространенной формой органной недостаточности при критических заболеваниях и связана с плохими острыми и долгосрочными исходами, клиницисты часто не учитывают этот патогенетический фактор. Теоретически любой пациент, нуждающийся в искусственной вентиляции легких, должен быть отнесен к группе риска по развитию слабости диафрагмы [32], а по сути — уже ее имеет фактически. Недавнее исследование показало, что слабость диафрагмы присутствует в два раза чаще, чем слабость конечностей у тяжелобольных пациентов [33]. Дополнительные исследования подтвердили, что в среднем от 60% до 80% механически вентилируемых пациентов имеют клинически значимую дисфункцию диафрагмы [34]. Было высказано предположение, что значительная частота развития слабости диафрагмы может быть связана с отсутствием знаний о влиянии критического заболевания на дыхательные мышцы и/или с ограниченной доступностью инструментов для оценки и мониторинга функции диафрагмы у пациентов в отделении интенсивной терапии.

Патофизиологические механизмы, ответственные за развитие дисфункции диафрагмы прямо связаны с изменениями в метаболизме мышц. Это происходит за счет стимуляции выработки митохондриальных свободных радикалов и индуцирования клеточного окислительного стресса, который повреждает митохондриальные субъединицы электронной

The greater the expression of autocoids in CS, the more severe the energy metabolism disorders. Some of the autocoids and their receptors play a dramatic role in dying from COVID-19. Their level, activity of receptors and damaging effect of their signaling determine the efficiency of treatment and survivability of patients in general [43]. In COVID-19 overexpression of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) and the nuclear NAD⁺-consuming enzyme poly-(ADP-ribose)-polymerase 1 (known as PARP-1) occurs, with AhR activating PARP-1 protein production. Activation of the latter causes cell death through the enzymatic destruction of sirtuins (NAD⁺-containing proteins, SIRT-1,2, etc.) with the critical fall in the levels of cellular NAD⁺ required for oxidation and ATP intended for phosphorylation of anaerobic glycolysis substrates [44]. This is essential for death in obese patients with COVID-19 and concurrent type 2 diabetes mellitus and elderly patients. Even without COVID-19, they have a defect in intermediate metabolism, with elevated levels of CD38 (which catalyzes the degradation of NAD⁺ or NADPH and can be inhibited by flavonoids and nicotinamide). Badawy A. et al. consider PARP-1 activation to be the «Appian Way» in the pathochemical cascade ending in the death of a patient with COVID-19; hence, selective inhibitors of this protein (the antineoplastic agents such as olaparib, rukaparib, etc.) are promising drugs for CS reduction [44]. However, one should always remember that nicotinamide is a readily available PARP-1 inhibitor. «Cocktails» with nicotinamide have been shown to exert a strong positive effect in COVID-19, especially in the elderly [45]. Among nicotinamide-containing drugs manufactured in Russia and having this potential, Citoflavin could be mentioned [46].

The decrease in energy metabolism and altered redox state produce oxidative damage and cell death [47, 48]. Some authors consider the oxidative stress as a «key player» in the pathogenesis of COVID-19 [49, 50]. Moreover, inflammation can enhance oxidative stress. The latter increases the formation of neutrophil extracellular traps (networks) and suppresses the adaptive component of the immune system, namely T-cells, which eliminate the cells infected by the virus. This creates a vicious circle that prevents the specific immune response against SARS-CoV-2 [51].

Increased neutrophils, in addition, generate an excess of ROS, which aggravates the abnormal immune response of the host and a course of the disease [52]. The damaging effect of ROS enhances the damaging effect of the virus on the alveolar epithelium and endothelial cells in the so-called procoagulant endotheliitis [53]. The ROS is aggressive both against lung cellular structures and RBC membranes and heme, which, according to some authors, contributes to the development of hypoxic

транспортной цепи, способствует снижению мышечной выносливости, а также активирует пути протеолитических ферментов, приводя к снижению сократительных белков и уменьшение мышечной силы [35].

В недавнем экспериментальном исследовании [36] изучили влияние сукцината на состав скелетных мышечных волокон, их метаболизм и толерантность к физической нагрузке. Авторами был предложен вариант использования сукцината для коррекции слабости скелетной мускулатуры. Оказалось, что сукцинат индуцирует переход скелетных мышечных волокон через сигнальный путь, обеспечиваемый сукцинатзависимым рецептором SUNCRI. Добавки сукцината увеличивают выносливость, экспрессию тяжелой цепи миозина, активность аэробных ферментов, потребление кислорода и митохондриальный биогенез в скелетных мышцах, напротив, снижают активность лактатдегидрогеназы, продукцию лактата, могут увеличить доступность кислорода и уменьшить мышечную усталость. Вместе эти результаты показывают, что сукцинат индуцирует ремоделирование скелетных мышечных волокон, способствуя биосинтезу митохондрий и аэробному окислению [36]. Полученные T. Wang результаты свидетельствуют о том, что усиленное аэробное окисление происходит главным образом за счет увеличения числа митохондрий (клеточной плотности митохондрий), а также увеличения содержания митохондриальной ДНК и мембранного потенциала митохондрий, что указывает на прямую роль сукцината в митохондриальном биогенезе. При этом обращается внимание на то, что сукцинат не только действует как метаболит в цикле трикарбоновых кислот, но и выполняет гормоноподобную функцию через активацию различных внутриклеточных путей.

По данным других авторов, сукцинат повышает уровень гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов [37], повышает иммунитет [38]. Сукцинат может действовать как паракринные или эндокринные сигнальные молекулы для регулирования местного клеточного метаболизма [39], или увеличить кровоснабжение тканей через ренин-ангиотензиновую систему, облегчая тем самым тканевую гипоксию и адаптацию к экзогенной гипоксии [40–42]. J. Zhang et al. показали, что увеличение количества сукцината улучшает ишемическую энергетику сердца, являющуюся источником повреждения при реперфузии [17].

Окислительный стресс в патогенезе COVID-19

Инфекция SARS-CoV-2 характеризуется высокой смертностью из-за того, что у некоторых пациентов развивается избыточный

respiratory failure in the most severe cases of COVID-19 [53].

There is evidence in the literature that immunity is directly related to oxidative stress and antioxidant status of COVID-19 patients [54]. In immune cells, the transition from inactive to «inflammatory» (active) and then to «post-inflammatory» state is accompanied by metabolic reprogramming, as it occurs in sepsis [55]. Metabolic reprogramming assures sufficient redox potential and sufficient energy in the cells to perform their new roles, including entering the proliferation cell cycle, performing oxidative burst or regulated apoptosis, pyroptosis, but not necrosis [55]. Li et al. experimentally demonstrated metabolic suppression of oxidative phosphorylation and tricarboxylic acid cycle (Krebs cycle) activity in many organs, which was associated with high neutrophil, low lymphocyte levels and spleen atrophy. Heart rate in experimental animals was significantly lower, and electron microscopy demonstrated abnormal myofibrils and myocardial swelling similar to those found in patients with COVID-19 [56].

Mitochondria are well prone to metabolic reprogramming because they are the «gatekeepers» of carbohydrate flux, as well as the main regulators of the cellular NAD⁺/NADH metabolism [57]. Active metabolism reduces mitochondrial NAD⁺ while inhibited one associates with the relocation of pyruvate metabolism to the cytoplasm, where lactate dehydrogenase reduces pyruvate by NADH oxidation [58].

Antioxidant deficiency is the result of oxidative stress and mitochondrial metabolic disorders when excessive production of superoxide radical (OO₂), hydrogen peroxide (H₂O₂) and lack of catalase, superoxide dismutase (SOD) and other antioxidants occur in with hypoxia and acidosis. Lack of catalase and SOD in patients with COVID-19, especially elderly ones, was shown in many studies. In the lungs, catalase and extracellular SOD are known to be produced in high quantities by the alveolar type II cells. In addition to its normal localization in peroxisomes, catalase is also secreted into the extracellular space by alveolar macrophages [59] but via a mechanism different from the classical secretory pathway. A. Badawy et al. demonstrated that elderly COVID-19 patients, who have a higher risk of death from this disease, express much less SOD in alveolar cells than younger patients, suggesting an important role of SOD in protection against the CS because of the age-related reduction of the antioxidant defense system [43]. The O₂ and H₂O₂ are known to be produced as a result of electron leakage from donor redox centers of the mitochondrial electron transfer chain and associated metabolic enzymes causing one- or two-electron oxygen reduction. These antioxidant enzymes reduce the concentration of toxic O₂ and H₂O₂ in the extracel-

врожденный иммунный ответ, связанный с ЦШ и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС).

Чем больше экспрессия аутокоидов при ЦТ, тем тяжелее протекают нарушения энергообмена. Некоторые из аутокоидов и их рецепторов, играют драматическую роль в танатогенезе при COVID-19. От их количества, активности их рецепторов и степени повреждающего действия их сигналингов, зависит эффективность проводимой терапии и выживаемость больных в целом [43]. При COVID-19 происходит сверхэкспрессия арилуглевородного рецептора (AhR) и ядерного НАД⁺-потребляющего фермента поли-(АДФ-рибоза)-полимераза 1 (известного как PARP 1), причем AhR активирует образование PARP 1 белка. Активация последнего вызывает гибель клеток из-за ферментного разрушения сиртуинов (НАД⁺-содержащих белков, SIRT1,2 и т. д., при этом, концентрация НАД⁺ в клетках, необходимая для окисления, и количество АТФ, предназначенное для фосфорилирования субстратов анаэробного гликолиза, критически снижаются [44]. Именно это обстоятельство играет роль в танатогенезе COVID-19, возникающего у тучных людей, пациентов, страдающих СД второго типа и «возрастных» больных. У них и без «ковида» есть дефект промежуточного обмена, с повышенным уровнем CD38 (так называемый 38 кластер дифференцировки, который катализирует деградиацию НАД⁺ или НАДФ; заметим, что CD38 ингибируется флавоноидами и никотиномидом). А. Badawy et al. считают активацию PARP 1 «Аппиевой дорогой» в последовательности патохимических каскадов, приводящих больного к COVID-19 к смерти, следовательно, селективные ингибиторы этого белка (средства, применяемые в онкологии олапариб, рупапариб и др) являются перспективными препаратами для редукции ЦШ [44]. Однако, всегда следует помнить, что никотинамид — легкодоступный ингибитор PARP-1. «Коктейли» с никотинамидом, оказывают выраженное лечебное действие при COVID-19, особенно у лиц пожилого возраста [45]. Среди отечественных препаратов такое действие оказывают такие никотинамид-содержащие препараты, как цитофлавин [46].

Снижение энергетического обмена, изменение окислительно-восстановительного состояния, порождает окислительное повреждение и гибель клеток [47, 48]. Некоторые авторы предлагают рассматривать ОС в качестве «ключевого игрока» в патогенезе COVID-19 [49, 50]. Кроме того, воспаление может усиливать реакции ОС. ОС увеличивает образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей) и подавляет адаптивное звено иммунной системы — Т-клетки,

preventing oxidative damage to extracellular structures [60].

Thus, there is increasing evidence that the immune system does not respond sufficiently to SARS by inhibiting ROS synthesis, leading to oxidative stress. Oxidative stress, in turn, is the main cause of local or systemic tissue damage, which associates with the severe COVID-19. Immune cells are recruited to the damaged area, which leads to the «respiratory explosion» of leukocytes and, therefore, increased production and accumulation of ROS [61].

Activated immune cells exhibit various altered functions, such as proliferation, chemotaxis, and cytokine production. The functional changes of immune cells require continuous metabolic adaptation to maintain ATP homeostasis for sufficient host defense. Bioenergetic needs are usually met by the interrelated metabolic pathways of glycolysis, the Krebs cycle, and oxidative phosphorylation. But other sources such as fatty acids and glutamine, in addition to glucose, can also «participate» in the Krebs cycle [62]. The key role of oxidative stress in the pathogenesis of severe COVID-19 implies that therapeutic counteracting ROS with antioxidants can prevent its development [43]. The cascade of events caused by the development of OS in SARS-CoV-2 infection undoubtedly contributes to the severity of the disease and needs further study.

The prospect of succinate use in COVID-19

The main approach to COVID-19 treatment should be preemptive, i.e., it should be administered before the development of the full-fledged life-threatening manifestations such as pneumonia, ARDS, sepsis [2]. But as follows from the above data, hypoxia always underlies life-threatening conditions and, for several reasons, remains a long-term companion of any critical condition including severe COVID-19. Therefore, it is quite reasonable to consider using succinate as a natural agent for adaptation to hypoxia, and here, may the skeptics forgive us, it is appropriate to consider several Russian papers.

Severe viral upper respiratory tract diseases cause changes in such homeostatic parameters as blood flow and hemodynamic ones. This leads to decreased tissue perfusion and development of local hypoxia, antioxidant deficiency, oxidative stress and acidosis, accumulation of lipid peroxidation products, development of multiple organ failure, but with the underlying systemic hypoxia. Oxidative stress is defined as an imbalance between pro-oxidant and antioxidant factors.

The term antioxidant refers to a compound capable of preventing or retarding oxidation by acting at a lower concentration than that of the protected substrate. Antioxidant intervention against radical lipid peroxidation can involve a variety of

осуществляющие уничтожение инфицированных вирусом клеток. Это создает порочный круг, который препятствует специфическому иммунному ответу против SARS-CoV-2 [51].

Нейтрофилия, кроме того, генерирует избыток АФК, который усугубляет иммунопатологический ответ хозяина, приводя к более тяжелому течению заболевания [52]. Повреждающее действие АФК усугубляет повреждающее действие вируса на альвеолярный эпителий и эндотелиальные клетки при прокоагуляционном эндотелиите [53]. Патогенная роль АФК проявляется не только в отношении клеточных структур легких, но и в отношении мембраны эритроцитов и структуры гема, что, по мнению рядов авторов, увеличивает вклад АФК в развитие гипоксической дыхательной недостаточности, развивающейся при наиболее тяжелых случаях COVID-19 [53].

В литературе имеются данные о прямой связи иммунитета с окислительным стрессом и антиоксидантным статусом пациентов с COVID-19 [54]. Дело в том, что в иммунных клетках переход из неактивного состояния в «воспалительное» (активное), а затем в «поствоспалительное» сопровождается метаболическим перепрограммированием, как это происходит при сепсисе [55]. Перепрограммирование метаболизма гарантирует, что клетки обладают достаточным окислительно-восстановительным потенциалом и достаточной энергией для выполнения своих новых ролей, включая вступление в клеточный цикл для размножения, выполнение окислительного взрыва или вступление в регулируемый апоптоз, пироптоз, но не некроз [55]. Li et al. продемонстрировали в условиях эксперимента метаболическое подавление окислительного фосфорилирования и деятельности цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) во многих органах, что было сопряжено с нейтрофилией, лимфопенией и атрофией селезенки. Частота сердечных сокращений у экспериментальных животных была значительно ниже, а электронная микроскопия продемонстрировала миофибрилярное расстройство и отек миокарда, аналогичные находкам у пациентов с COVID-19 [56].

Митохондрии хорошо предрасположены к перепрограммированию метаболизма, поскольку они являются «привратником» потока углеводов, а также основным регулятором клеточной реакции NAD^+/NADH [57]. Когда метаболизм активен, он уменьшает митохондриальный NAD^+ , а когда он ингибируется, он перенаправляет метаболизм пирувата в цитоплазму, где лактатдегидрогеназа уменьшает количество пирувата путем окисления NADH [58].

Антиоксидантная недостаточность — это результат воздействия окислительного стресса

mechanisms. Chain-breaking antioxidants are called primary antioxidants; they act by scavenging radicals, converting them into more stable or non-radical agents. Secondary antioxidants block singlet oxygen, degrade peroxides, chelate pro-oxidant metal ions, and inhibit oxidative enzymes. From the reactivity point of view, four lines of defense against radical lipid peroxidation are distinguished: preventive antioxidants, radical scavengers, reducing antioxidants, and those affecting adaptive mechanisms.

High antihypoxic and antioxidant activity of succinate was best implemented in the Reamberin solution (sodium N-methylglutamine salt of succinic acid and electrolytes in optimal concentrations) and Cytoflavin combined preparation (succinic acid 300 mg, inosine 50 mg, nicotinamide 25 mg, riboflavin mononucleotide 5 mg). In this case, tissue hypoxia is corrected by succinate oxidation due to increased succinate dehydrogenase activity and improved penetration of exogenous succinate into cell mitochondria [13]. Meglumine is included in both drugs being an adjuvant and providing transmembrane mass transfer of their ingredients [63, 64]. Nicotinamide, according to recent data, maintains NAD^+ and prevents ATP depletion, enhances NAD^+ and, consequently, NADP^+ production, reverses lung damage caused by ischemia/reperfusion, and inhibits proinflammatory cytokines [65].

Reamberin has a volemic, hepatoprotective and diuretic effect, which improves microcirculation in organs and tissues. Reamberin improves inflammation, which is suggested by reduction of WBC count, normalization of WBC differential (reduced left shift, increased percentage of lymphocytes), fall in ESR and proinflammatory cytokine levels in blood [66]. Reamberin promotes rapid resolution of metabolic acidosis in children [67]. The authors note that, most likely, the positive clinical effect of succinate solutions in diabetic ketoacidosis, including regression of ketoacidosis itself, is due to normalized circulating blood volume, restored physiological plasma electrolyte composition and involvement of excess acetyl-CoA in intermediate metabolic reactions [68, 69].

When studying the use of Reamberin for correcting blood flow disorders in acute respiratory viral infections, faster relief of clinical signs and symptoms, and improved blood flow parameters were recorded [66, 67]. When including Reamberin in the fluid therapy regimen in 130 children aged 5 months to 12 years with severe influenza, a decrease in CRP level and hematological parameters of intoxication was noted. This indicates a strong detoxifying effect of the drug, which allows to rapidly control the clinical signs and symptoms and reduce the hospital stay [63, 67].

In addition, Reamberin was demonstrated to prevent perioperative hypothermia resulting from

и расстройств метаболизма митохондрий в виде избыточной продукции АФК супероксидного радикала (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2) и недостаточного присутствия антиоксидантов в лице каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и других ферментов в условиях гипоксии и, конечно, ацидоза. Недостаточность каталазы и СОД у пациентов с COVID-19, особенно пожилых, подтверждается многими исследованиями. Как известно, в легких каталаза и внеклеточная СОД синтезируются на высоких уровнях как раз в альвеолярных клетках II типа. Помимо нормальной пероксисомной локализации, каталаза секретируется во внеклеточное пространство еще и альвеолярными макрофагами [59], но происходит это по механизму, отличному от классического секреторного пути. А. Badawy et al. было показано, что пожилые пациенты COVID-19, имеющие более высокий риск смерти от этого заболевания, экспрессируют гораздо меньше СОД из альвеолярных клеток, чем более молодые пациенты, предполагая важную роль СОД в защите от ЦШ, так как элементы системы антиоксидантной защиты ослабевают с возрастом [43]. Как известно, O_2^- и H_2O_2 образуются в результате утечки электронов из донорных окислительно-восстановительных центров митохондриальной цепи переноса электронов и связанных с ними метаболических ферментов, вызывающих одно- или двух-электронное восстановление кислорода. Указанные антиоксидантные ферменты снижают концентрацию токсичных O_2^- и H_2O_2 во внеклеточных жидкостях, предотвращая окислительное повреждение внеклеточных структур [60].

Таким образом, появляется все больше свидетельств того, что иммунная система недостаточно реагирует на атипичную пневмонию за счет подавляющего синтеза АФК, приводящего к окислительному стрессу. Окислительный стресс, в свою очередь, является основной причиной локального или системного повреждения тканей, которое и приводит к тяжелому течению COVID-19. Иммунные клетки рекрутируются в поврежденный участок, что приводит к «дыхательному взрыву» лейкоцитов, а значит, повышенному образованию и накоплению АФК [61].

Активация иммунных клеток приводит к приобретению новых функций, таких как пролиферация, хемотаксис и выработка цитокинов. Эти функциональные изменения требуют непрерывной метаболической адаптации, чтобы поддерживать гомеостаз АТФ для достаточной защиты хозяина. Биоэнергетические потребности обычно удовлетворяются взаимосвязанными метаболическими путями гликолиза, цикла Кребса и окислительного фосфорилирования. Но «питать» цикл Кребса, помимо

hypoxia, both in children and adults [64], which confirms its active participation in oxidative metabolism. Succinate also exhibits a pronounced iron-chelating effect and antioxidant activity [66, 68, 69].

Having these beneficial biological effects succinate can be effectively used as an adjuvant to treat both pneumonia and multiple organ failure [70]. Clinical studies have shown that intensive care regimens including Reamberin in patients with generalized peritonitis were effective in compensating the metabolic processes at the tissue level [71]. In the main groups including 40 patients who received Reamberin, a significant improvement in general condition (reduced APACHE II score) and blood clinical chemistry parameters ($P < 0.05$), dramatic reduction (more than 3-fold) in ferritin level, increased transferrin capacity (by 32%), and normalization of ceruloplasmin (representing the labile antioxidant system) level were recorded in the postoperative period on day 2 vs the baseline [71]. At the same time, there was a significant decrease in the total antioxidant activity (TAA) in the blood (by 60%) and, as a consequence, a decrease in the malonic dialdehyde (by 2 times) and lactate (by 3.8 times) level, which indicated a significant decrease in free-radical oxidation and lipid peroxidation activities. Interestingly, the positive changes in acute phase protein, lactate and antioxidant defense enzymes levels correlated rather strongly with the severity of hypoxia [71].

This correlation undoubtedly points to an intimate relationship between the redox processes and metabolic tissue balance at the tissue level, from one side, and the intensity of free-radical oxidation and iron metabolism, which is essential for energy-consuming biochemical processes occurring in the Krebs cycle in critical illness and possibly COVID-19, from the other side [70, 71]. The increase in the total antioxidant activity in patients receiving Reamberin is also associated with a decrease in ROS production, which is confirmed by both Russian and international authors [72–79].

The use of succinate in diaphragmatic dysfunction which is important in critical illness (see above) seems reasonable [36]. Here it is appropriate to cite an interesting fact that back in 1924, Needham D. M., while studying the content of succinic acid in the pigeon pectoralis muscle tissue revealed its increased release in anaerobic conditions and similar rise after adding glutamate and asparaginate to the homogenized muscle specimen [80]. Needham D. M. did not identify any precursors of succinate, but it was very likely that its production occurred with the participation of fumaric and malic acids. At the same time, the author reported cessation of malonate and fumarate oxidation 1–2 hours after the death of the animal, while the production of succinate continued vigorously for many hours. Studies by Needham D. M. discovered an-

глюкозы, способны также другие источники, такие как жирные кислоты и глутамин [62]. Ключевая роль окислительного стресса в патогенезе тяжелой формы COVID-19 подразумевает, что терапевтическое уравнивание АФК антиоксидантами может предотвратить ее развитие [43]. Каскад событий, вызванных развитием ОС при инфекции SARS-CoV-2, несомненно, вносит свой вклад в тяжесть заболевания и нуждается в дальнейшем изучении.

Перспектива использования сукцинатов при COVID-19

Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее лечение — до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса [2]. Но, как следует из выше приведенных данных, в основе жизнеугрожающих состояний всегда лежит гипоксия, которая по ряду причин является длительным спутником любого критического состояния, и тяжелые формы течения COVID-19 не являются исключением. Поэтому вполне разумно рассмотрение тактики использования сукцинатов, как природного продукта для адаптации к гипоксии, и здесь, да простят нас скептики, уместно рассмотрение ряда отечественных публикаций.

При тяжелом вирусном поражении верхних дыхательных путей формируются изменения ряда показателей гомеостаза, в том числе гемореологических и гемодинамических. Это приводит к снижению перфузии тканей и развитию локальной гипоксии, антиоксидантной недостаточности, ОС и ацидозу, накоплению продуктов перекисного окисления липидов, развитию полиорганной недостаточности, но уже на фоне системной гипоксии. Под ОС понимается отсутствие баланса между прооксидантными и антиоксидантными факторами.

Термин антиоксидант относится к соединению, которое способно препятствовать или замедлять окисление, действуя в более низкой концентрации по сравнению с концентрацией защищенного субстрата. Антиоксидантное вмешательство против радикального перекисного окисления липидов может включать в себя различные механизмы. Антиоксиданты, разрушающие цепи, называются первичными антиоксидантами, они действуют путем поглощения радикалов, превращая их в более стабильные или нерадикальные агенты. Вторичные антиоксиданты гасят синглетный кислород, разлагают пероксиды, хелатируют прооксидантные ионы металлов, ингибируют окислительные ферменты. С позиции реактивности различают четыре линии защиты от радикального перекисного окисления липидов: превентивные

other interesting detail. Asparagic and glutamic acids added to muscle homogenate under anaerobic conditions were found to increase the content of succinic, fumaric and malic acids in the tissue. Moreover, all the above-mentioned amino acids were formed from the mixture of two amino acids, and only succinic acid was synthesized from glutamic acid [80, 81]. This fact can be successfully used to substantiate the feasibility of endogenous succinate production under hypoxia in respiratory muscle fatigue [81].

According to A. Reddy et al., in response to skeletal muscle contraction during exercise, paracrine factors coordinate through succinate the tissue remodeling that underlies this physiological adaptation [82]. When secreted, succinate signals through its cognate receptor SUCNR1 in non-myofibrillar muscle cells to control transcriptional muscle remodeling programs. This succinate-SUCNR1 signaling is essential for the paracrine regulation of muscle innervation, muscle matrix remodeling, and muscle strength in response to exercise [83]. Thus, succinic acid may play an important role in the autocrine regulation of skeletal muscle metabolism, and improve their adaptability to the ischemic/hypoxic environment. These data indicate the potential benefit of succinate-based compounds in both athletic and sedentary populations, the latter including COVID-19 patients with long-term limitation of physical activity and, even more so, on noninvasive or invasive ventilation.

When prescribing Reamberin to COVID-19 patients, it should remember that they all receive multicomponent treatment. Reamberin, by alkalinizing the urine, can alter the reabsorption of drugs in the renal tubules. The diuretic effect of Reamberin does not depend on its peak concentration and is most prominent 6–12 h after the beginning of its infusion [78].

Reamberin is a glycolytic drug that acts as a kind of «pharmacological prosthesis» in the mitochondria. By triggering partial reactions of the Krebs cycle, it can «retract» glucose into this biotransformation and reduce its plasma level (especially in a rapid infusion of 40 ml/min and more). This reduction is effective within 48–72 hours from the start of infusion. Reamberin improves blood oxygen transport, causing a leftward shift of oxyhemoglobin dissociation curve and increases O₂ uptake by tissues [78].

Conclusion

The main challenge for intensive care physician treating a critically ill patient is prevention or prompt elimination of hypoxemia and hypoxia manifestations. The main ways to correct hypoxemia and eliminate hypoxia are respiratory support (oxygen therapy, mechanical lung ventilation), fluid

антиоксиданты, радикальные поглотители, восстановительные антиоксиданты и те, которые основываются на адаптационных механизмах.

Высокая антигипоксическая и антиоксидантная активность сукцинатов нашла реализацию в инфузионной среде «Реамберин» (натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты и электролиты в оптимальных концентрациях) и комбинированном препарате «Цитофлавин» (янтарная кислота 300 мг, инозин (рибоксин) 50 мг, никотинамид 25 мг, рибофлавина мононуклеотид 5 мг). В данном случае корректором гипоксии тканей является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается путем повышения активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [13]. Меглумин входит в состав обоих препаратов и является вспомогательным веществом, обеспечивая трансмембранный массоперенос их ингредиентов [63, 64]. В отношении никотинамида следует отметить, что по последним данным он сохраняет NAD^+ и предотвращает истощение АТФ, усиливает синтез NAD^+ и, следовательно, $NADP^+$, обращает вспять повреждение легких, вызванное ишемией/реперфузией, ингибирует провоспалительные цитокины [65].

Реамберин обладает волемическим, гепатопротекторным и диуретическим эффектом, что способствует улучшению микроциркуляции в органах и тканях. При введении реамберина наблюдается положительная динамика течения воспаления, отражением чего служат: снижение лейкоцитоза, нормализация лейкоцитарной формулы (снижением выраженности регенераторного ядерного сдвига нейтрофилов, нарастание процентного содержания лимфоцитов), снижение СОЭ и уровней провоспалительных цитокинов в крови [66]. Реамберин способствует быстрому купированию метаболического ацидоза у детей [67]. Авторы отмечают, что, вероятнее всего, положительный клинический эффект растворов сукцината при диабетическом кетоацидозе, включая регресс самого кетоацидоза, обусловлен нормализацией объема циркулирующей крови, восстановлением физиологического электролитного состава плазмы и вовлечением в реакции промежуточного обмена избытка ацетил-КоА [68, 69].

При изучении эффективности реамберина для коррекции гемореологических нарушений при острых респираторных вирусных инфекциях было установлено статистически значимо более быстрое купирование клинических симптомов болезни и позитивное влияние препарата на показатели реологических свойств крови [66, 67]. При включении реамберина в программу инфузионной терапии 130 детей в возрасте от 5 месяцев до 12 лет с тяжелым тече-

therapy, catecholamine support and blood transfusion as indicated. All these intensive care approaches should be used as an integral part of a comprehensive treatment strategy because otherwise, its effect will be minimal or nonexistent. This is due to the fact that sufficient exogenous oxygen supply does not translate into its adequate transport at the body level and efficient consumption at the tissue and cell levels. This is illustrated by a widely known saying of Sir Robert Mackintosh, one of the founders of modern anesthesiology: «There is plenty of oxygen in God's good air provided one has the means of transferring it to the patient's lungs» [84]. Thus, the main challenge in the treatment of any critical illness including severe COVID-19 is to ensure not only adequate supply, but also transport of oxygen to the cells, as well as to maintain optimal conditions for its utilization, where the succinate-containing drugs, used as a part of a comprehensive treatment strategy can play a fundamental role.

нием гриппа отмечено снижение уровня СРБ и гематологических показателей интоксикации. Это свидетельствует о выраженном детоксикационном действии препарата, что позволяет быстро купировать клинические симптомы заболевания и сокращает продолжительность стационарного лечения [63, 67].

Кроме того, было продемонстрировано, что «Реамберин» позволяет предотвратить развитие периоперационной гипотермии, являющейся следствием гипоксии, причем как у детей, так и у взрослых [64], что подтверждает его активное участие в окислительном метаболизме. Сукцинат проявляет также выраженное железо-хелатирующее действие и антиоксидантную активность [66, 68, 69].

Обладая таким перечнем биологических эффектов, сукцинаты могут быть эффективно использованы как вспомогательное средство при лечении не только пневмоний, но и пациентов с развитием полиорганной недостаточности [70]. Клинические исследования показали, что проведение интенсивной терапии с использованием реамберина у пациентов, например, с разлитым перитонитом позволило существенно компенсировать метаболические процессы на уровне тканей [71]. В основных группах (где у 40 пациентов использовали реамберин) в послеоперационном периоде ко 2-м суткам по сравнению с исходными данными статистически значимо ($p < 0,05$) улучшалось общее состояние (снижались баллы по шкале APACHE II), а в биохимическом анализе крови отмечалось активное снижение концентрации ферритина (более чем в 3 раза), увеличение трансферриновой емкости (на 32%) и нормализация ($p < 0,05$) уровня церулоплазмина — белка, составляющего лабильную антиокси-

дантную систему организма [71]. При этом регистрировалось статистически значимое уменьшение общей антиоксидантной активности (ОАА) в крови (на 60%) и, как следствие, снижение концентрации малонового диальдегида (в 2 раза) и лактата (в 3,8 раза), что указывало на статистически значимое снижение напряженности в реакциях свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов. Необходимо отметить, что положительная динамика со стороны белков острой фазы, лактата и ферментов антиоксидантной защиты довольно высоко коррелировала со степенью выраженности гипоксии [71].

Показатели корреляционной зависимости, без сомнения, указывают на факт тесной связи окислительно-восстановительных процессов и метаболического благополучия на уровне тканей с интенсивностью свободно-радикального окисления и обменом железа, играющего важную роль в энергоемких биохимических процессах, происходящих в цикле Кребса при критических состояниях [70, 71], и, возможно, при COVID-19. Рост показателя ОАА на фоне терапии реамберином также был связан с уменьшением синтеза АФК, что подтверждается и в зарубежных, и в отечественных публикациях [72–79].

Представляется также обоснованной перспектива эффективного применения сукцината при диафрагмальной дисфункции, о роли которой в развитии критических состояний упоминалось выше [36]. Здесь уместно привести интересный факт, что еще в 1924 году Needham D. M., изучая содержание янтарной кислоты в гомогенате мышечной ткани грудной мышцы голубя, выявила увеличение выхода янтарной кислоты в анаэробных условиях и аналогичное увеличение сукцината при добавлении к гомогенату глютаминовой и аспарагиновой кислот [80]. Needham D. M. сообщала, что о природе предшественника янтарной кислоты данных нет, но очень вероятно, что синтез кислоты происходит при участии фумаровой и яблочной кислот. Однако здесь же автор делится наблюдением, что окисление яблочной и фумаровой кислот прекращается через 1–2 часа после смерти животного, а синтез янтарной кислоты продолжается энергично в течение многих часов. Исследования Needham D. M. выяснили еще одну интересную деталь. Оказывается, аспарагиновая и глютаминовая кислоты, добавленные к гомогенату мышц в анаэробных условиях, приводят к увеличению содержания в ткани янтарной, фумаровой и яблочных кислот. Причем из смеси двух аминокислот образовывались все вышеозначенные, а из глютаминовой кислоты синтезировалась только янтарная кислота [80, 81]. Это очень

интересный факт, который сегодня с успехом может использоваться для обоснования возможности эндогенного синтеза сукцината в условиях гипоксии при развитии усталости мышц, участвующих в механизме дыхания [81].

По мнению A. Reddy et al., в ответ на сокращение скелетных мышц во время тренировки паракринные факторы координируют с помощью сукцината ремоделирование тканей, которое лежит в основе этой физиологической адаптации [82]. При секреции сукцинат сигнализирует через свой родственный рецептор SUCNR1 в немиофибриллярных клетках мышечной ткани, чтобы контролировать транскрипционные программы ремоделирования мышц. Эта сигнализация сукцината-SUCNR1 необходима для паракринной регуляции мышечной иннервации, ремоделирования мышечного матрикса и мышечной силы в ответ на физические упражнения [83]. Таким образом, янтарная кислота может не только играть важную роль в аутокринной регуляции метаболизма скелетных мышц, но и улучшать их способность адаптироваться к ишемической/гипоксической среде. Эти данные свидетельствуют о потенциальной пользе соединений на основе сукцината, как в спортивных, так и в малоподвижных популяциях, коими являются пациенты с COVID-19, длительно находящиеся в условиях гипоккинезии и, тем более, в условиях неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких.

При назначении реамберина больным COVID-19 следует помнить, что все они получают многокомпонентную терапию. Реамерин, ощелачивая мочу, может изменять реабсорбцию препаратов в канальцах почек. Диуретический эффект реамберина не зависит от его максимальной концентрации и наиболее выражен через 6–12 ч от начала его введения [78].

Следует помнить, что реамберин — препарат гликолитического действия, выполняющий своеобразное «фармакологическое протезирование» в митохондриях. Запуская парциальные реакции цикла Кребса, он может «утягивать» в эту биотрансформацию глюкозу и вызывать снижение ее уровня в плазме крови (особенно при быстром введении, более 40 мл/мин). Интервал «снижения» составляет 48–72 ч от начала введения реамберина. Реамберин улучшает кислородно-транспортную функцию крови, вызывая сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и повышает потребление O_2 тканями [78].

Заключение

Основной задачей врача анестезиолога-реаниматолога, оказывающего помощь пациенту в критическом состоянии, является

предотвращение или максимально быстрое устранение проявлений гипоксемии и гипоксии. Основными методами коррекции гипоксемии и устранения гипоксии являются респираторная поддержка (оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких), инфузионная терапия, катехоламиновая поддержка и гемотрансфузия по показаниям. При этом следует помнить, что все указанные стратегии интенсивной терапии должны применяться комплексно, поскольку в противном случае эффект терапии будет минимальным или вообще не будет достигнут. Это связано с тем, что достаточное поступление кислорода извне еще отнюдь не означает его адекватного транспорта на системном уровне

и адекватного потребления на уровне тканей и клеток. Это иллюстрирует широко известное изречение одного из основоположников современной анестезиологии Роберта Макинтоша: «В добром Божьем воздухе достаточно кислорода: надо только суметь довести его до больного» [84]. Таким образом, главная задача терапии любого критического состояния и тяжелых форм COVID-19 — это обеспечение не только адекватного поступления, но и транспорта кислорода к клеткам, а также поддержание оптимальных условий для его утилизации, где принципиально важную роль могут играть препараты, содержащие сукцинат, используемые в структуре комплексной терапии.

Литература

1. Шаповалов Г.К., Цыденпиллов Г.А., Лукьянов С.А., Трусова Ю.С., Коннов В.А. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020; 83 (10): 40-43.
2. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А., Арсентьев Л.В., Афончиков В.С., Афуков И.И., Белкин А.А., Боева Е.А., Буланов А.Ю., Васильев Я.И., Власенко А.В., Горбачев В.И., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Еременко А.А., Ершов Е.Н., Замятин М.Н., Кузовлев А.Н., Куликов А.В., Лакхин Р.Е., Лейдерман И.Н., Ленкин А.И., Мазурок В.А., Мусаева Т.С., Николенько Э.М., Орлов Ю.П., Петриков С.С., Ройтман Е.В., Роненсон А.М., Сметкин А.А., Соколов А.А., Степаненко С.М., Субботин В.В., Ушакова Н.Д., Хороненко В.Э., Царенко С.В., Шифман Е.М., Шукевич Д.Л., Щеголев А.В., Ярошецкий А.И., Ярустовский М.Б. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020; S1: 3-120. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120
3. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Research Perspective*. 2020; 12 (8): 6492-6510. PMID: 32229705 PMCID: PMC7202545 DOI: 10.18632/aging.102988
4. Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H, He L, Jiang Q, Wang Z, Fu W, Li Z, Lu Q, Chen Z, Ding S. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1): 787. DOI: 10.1186/s12879-020-05452-2.
5. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera M.G., Cazzola M., Castaldo G., Bianco A. The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020; 198 (6): 867-877. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170317 PMCID: PMC7653219 DOI: 10.1007/s00408-020-00408-4
6. Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S.E. Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov; 21 (22): 8793. Published online 2020. DOI: 10.3390/ijms21228793.
7. Yang D., Han Z., Oppenheim J.J. Alarmins and immunity. *Immunol Rev*. 2017; 280: 41-56. PMID: 29027222 PMCID: PMC5699517 DOI: 10.1111/immr.12577
8. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417-1418. PMID: 32325026 PMCID: PMC7172722 DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30937-5
9. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15. [Epub ahead of print] PMID: 32294809.
10. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (10): 1299-1300. PMID: 32228035 PMCID: PMC7233352 DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE
11. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H., Chua Y.Y., Goh S.L., Ng H.J. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol*. [Epub ahead of print]. PMID: 32267008 PMCID: PMC7262023 DOI: 10.1002/ajh.25822

References

1. Shapovalov G.K., Tsydenpilov G.A., Lukyanov S.A., Trusova Yu.S., Konnov V.A. Prospects for the use of succinates in the severe course of a new coronavirus infection. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020; 83 (10): 40-43 [In Russ.].
2. Zabolotskikh I. B., Kirov M. Yu., Lebedinsky K. M., Protsenko D. N., Avdeev S. N., Andreenko A. A., Arsentyev L. V., Afonchikov V. S., Afukov I. I., Belkin A. A., Boeva E. A., Bulanov A. Yu., Vasiliev Ya. I., Vlasenko A. V., Gorbachev V. I., Grigoriev E. V., Grigoriev S. V., Gritsan A. I., Eremenko A. A., Ershov E. N., Zamyatin M. N., Kuzovlev A. N., Kulikov A. V., Lakhin R. E., Leiderman I. N., Lenkin A. I., Mazurok V. A., Mусаeva T. S., Nikolaenko E. M., Orlov Yu. P., Petrikov S. S., Roitman E. V., Ronenson A. M., Smetkin A. A., Sokolov A. A., Stepanenko S. M., Subbotin V. V., Ushakova N. D., Horonenko V. E., Tsarenko S. V., Shifman E. M., Shukevich D. L., Shchegolev A. V., Yaroshetsky A. I., Yarustovsky M. B. Anesthesiological and resuscitation support for patients with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations of the All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Resuscitators». *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova*. 2020; S1: 3-120.
3. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Research Perspective*. 2020; 12 (8): 6492-6510. PMID: 32229705 PMCID: PMC7202545 DOI: 10.18632/aging.102988
4. Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H, He L, Jiang Q, Wang Z, Fu W, Li Z, Lu Q, Chen Z, Ding S. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1): 787. DOI: 10.1186/s12879-020-05452-2.
5. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera M.G., Cazzola M., Castaldo G., Bianco A. The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020; 198 (6): 867-877. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170317 PMCID: PMC7653219 DOI: 10.1007/s00408-020-00408-4
6. Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S.E. Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov; 21 (22): 8793. Published online 2020. DOI: 10.3390/ijms21228793.
7. Yang D., Han Z., Oppenheim J.J. Alarmins and immunity. *Immunol Rev*. 2017; 280: 41-56. PMID: 29027222 PMCID: PMC5699517 DOI: 10.1111/immr.12577
8. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417-1418. PMID: 32325026 PMCID: PMC7172722 DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30937-5
9. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15. [Epub ahead of print] PMID: 32294809.
10. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (10): 1299-1300. PMID: 32228035 PMCID: PMC7233352 DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE
11. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H., Chua Y.Y., Goh S.L., Ng H.J. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol*. [Epub ahead of print]. PMID: 32267008 PMCID: PMC7262023 DOI: 10.1002/ajh.25822

- [Epub ahead of print]. PMID: 32267008 PMCID: PMC7262023 DOI: 10.1002/ajh.25822
12. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hasanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol.* 2020; 1-16. PMID: 33011887 PMCID: PMC7533045 DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3
 13. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. — М.: РАН, 2019. 215 с.: ил.
 14. Scholz R, Thurman R.G., Williamson J.R., Chance B., Bücher T. Flavin and pyridine nucleotide oxidation-reduction changes in perfused rat liver. I. Anoxia and subcellular localization of fluorescent flavoproteins. *J Biol Chem.* 1969; 244 (9): 2317-2324. PMID: 4306507
 15. Кондрашова М.Н., Маевский Е.И., Бабаян Г.В., Саакян И.Р. Ахмеров Р.Н. Митохондрии. Биохимия и ультраструктура. М: Наука, 1973с, 112-129.
 16. Taegtmeyer H. Metabolic responses to cardiac hypoxia. Increased production of succinate by rabbit papillary muscles. *Circ Res.* 1978; 43 (5): 808-815. DOI: 10.1161/01.res.43.5.808.
 17. Zhang J., Wang Y.T., Miller J.H., Day M.M., Munger J.C., Brookes P.S. Accumulation of Succinate in Cardiac Ischemia Primarily Occurs via Canonical Krebs Cycle Activity. *Cell Rep.* 2018; 23 (9): 2617-2628. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.04.104
 18. Christos Chinopoulos Ch. Succinate in ischemia: Where does it come from? *Int J Biochem Cell Biol.* 2019; 115: 105580. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.105580.
 19. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E, Akseptijevic D. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014; 515 (7527): 431-435. PMID: 25383517 PMCID: PMC4255242 DOI: 10.1038/nature13909
 20. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 320. PMID: 26483619 PMCID: PMC4589588 DOI: 10.3389/fnins.2015.00320
 21. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020; 383 (23): 2255-2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
 22. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607-613. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283152 PMCID: PMC7194613 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
 23. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020; 133: 155151. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155151.
 24. Pearce L., Davidson S. M., Yellon D. M. The cytokine storm of COVID-19: a spotlight on prevention and protection. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2020; 27: 1-8. PMID: 32594778 DOI: 10.1080/14728222.2020.1783243
 25. Lodge K.M., Cowburn A.S., Wei Li, Alison M Condliffe A.M. The Impact of Hypoxia on Neutrophil Degranulation and Consequences for the Host. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (4): 1183. DOI: 10.3390/ijms21041183.
 26. Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and Its Implication for Medicine. *Biomedicines* 2020, 8 (2), 32; DOI: 10.3390/biomedicines8020032.
 27. Bradshaw P.C., Seeds W.A., Miller A.C., Mahajan V.R., Curtis W.M. COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 6401341. DOI: 10.1155/2020/6401341.
 28. Naik E., Dixit V.M. Mitochondrial reactive oxygen species drive pro inflammatory cytokine production. *The Journal of Experimental Medicine.* 2011; 208 (3): 417-420. DOI: 10.1084/jem.20110367.
 29. Khomich O., Kochetkov S., Bartosch B., Ivanov A. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018; 10 (8): 392. DOI: 10.3390/v10080392.
 30. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 20: 1126-1167. DOI: 10.1089/ars.2012.5149.
 31. Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 48: 749-762. PMID: 20045723 PMCID: PMC2823977 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022
 32. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2013; 17 (3): R120. PMID: 23786764 PMCID: PMC3840677 DOI: 10.1186/cc12792
 33. Demoule A., Jung B., Prodanovic H., Molinari N., Chanques G., Coirault C., Matecki S., Duguet A., Similowski T., Jaber S. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (2): 213-219. PMID: 23641946 DOI: 10.1164/rccm.201209-1668OC
 34. Dres M., Dube B.P., Mayaux J., Delemazure J., Reuter D., Brochard L., Similowski T., Demoule A. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care*
 12. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hasanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol.* 2020; 1-16. PMID: 33011887 PMCID: PMC7533045 DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3
 13. Lukyanova L.D. Signaling mechanisms of hypoxia. — М.: RAS, 2019. 215 p.: ill [In Russ.].
 14. Scholz R, Thurman R.G., Williamson J.R., Chance B., Bücher T. Flavin and pyridine nucleotide oxidation-reduction changes in perfused rat liver. I. Anoxia and subcellular localization of fluorescent flavoproteins. *J Biol Chem.* 1969; 244 (9): 2317-2324. PMID: 4306507
 15. Kondrashova M.N., Mayevsky E.I., Babayan G.V., Sahakian I.R. Akhmerov R.N. Mitochondria. Biochemistry and ultrastructure. Moscow: Nauka, 1973c, 112-129 [In Russ.].
 16. Taegtmeyer H. Metabolic responses to cardiac hypoxia. Increased production of succinate by rabbit papillary muscles. *Circ Res.* 1978; 43 (5): 808-815. DOI: 10.1161/01.res.43.5.808.
 17. Zhang J., Wang Y.T., Miller J.H., Day M.M., Munger J.C., Brookes P.S. Accumulation of Succinate in Cardiac Ischemia Primarily Occurs via Canonical Krebs Cycle Activity. *Cell Rep.* 2018; 23 (9): 2617-2628. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.04.104
 18. Christos Chinopoulos Ch. Succinate in ischemia: Where does it come from? *Int J Biochem Cell Biol.* 2019; 115: 105580. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.105580.
 19. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E, Akseptijevic D. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014; 515 (7527): 431-435. PMID: 25383517 PMCID: PMC4255242 DOI: 10.1038/nature13909
 20. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 320. PMID: 26483619 PMCID: PMC4589588 DOI: 10.3389/fnins.2015.00320
 21. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020; 383 (23): 2255-2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
 22. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607-613. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283152 PMCID: PMC7194613 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
 23. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020; 133: 155151. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155151.
 24. Pearce L., Davidson S. M., Yellon D. M. The cytokine storm of COVID-19: a spotlight on prevention and protection. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2020; 27: 1-8. PMID: 32594778 DOI: 10.1080/14728222.2020.1783243
 25. Lodge K.M., Cowburn A.S., Wei Li, Alison M Condliffe A.M. The Impact of Hypoxia on Neutrophil Degranulation and Consequences for the Host. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (4): 1183. DOI: 10.3390/ijms21041183.
 26. Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and Its Implication for Medicine. *Biomedicines* 2020, 8 (2), 32; DOI: 10.3390/biomedicines8020032.
 27. Bradshaw P.C., Seeds W.A., Miller A.C., Mahajan V.R., Curtis W.M. COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 6401341. DOI: 10.1155/2020/6401341.
 28. Naik E., Dixit V.M. Mitochondrial reactive oxygen species drive pro inflammatory cytokine production. *The Journal of Experimental Medicine.* 2011; 208 (3): 417-420. DOI: 10.1084/jem.20110367.
 29. Khomich O., Kochetkov S., Bartosch B., Ivanov A. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018; 10 (8): 392. DOI: 10.3390/v10080392.
 30. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 20: 1126-1167. DOI: 10.1089/ars.2012.5149.
 31. Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 48: 749-762. PMID: 20045723 PMCID: PMC2823977 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022
 32. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2013; 17 (3): R120. PMID: 23786764 PMCID: PMC3840677 DOI: 10.1186/cc12792
 33. Demoule A., Jung B., Prodanovic H., Molinari N., Chanques G., Coirault C., Matecki S., Duguet A., Similowski T., Jaber S. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (2): 213-219. PMID: 23641946 DOI: 10.1164/rccm.201209-1668OC
 34. Dres M., Dube B.P., Mayaux J., Delemazure J., Reuter D., Brochard L., Similowski T., Demoule A. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care*

- Med. 2017; 195 (3): 57-66. PMID: 27310484 DOI: 10.1164/rccm.201602-0367OC
35. Supinski G.S., Morris P.E., Dhar S., Callahan L.A. Diaphragm Dysfunction in Critical Illness. *Chest*. 2018; 153 (4): 1040-1051. PMID: 28887062 PMCID: PMC6026291 DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.1157
36. Wang T., Xu Y.Q., Yuan Y.X., Xu P.-W., Zhang C., Li F., Wang L.-N., Yin C., Zhang L., Cai X.-C., Zhu C.-J., Xu J.-R., Liang B.-Q., Schaul S., Xie P.-P., Yue D., Liao Z.-R., Yu L.-L., Luo L., Zhou G., Yang J.-P., He Z.-H., Du M., Zhou Y.-P., Deng B.-C., Wang S.-B., Gao P., Zhu X.-T., Xi Q.-Y., Zhang Y.-L., Shu G., Jiang Q.-Y. Succinate induces skeletal muscle fiber remodeling via SUNCR1 signaling [published correction appears in *EMBO Rep*. 2020; 21 (5): e50461. PMID: 31318145 PMCID: PMC6727026 DOI: 10.15252/embr.201947892
37. Hakak Y., Lehmann-Bruinsma K., Phillips S., Le T., Liaw C., Connolly D.T., Behan D.P. The role of the GPR91 ligand succinate in hematopoiesis. *J Leukoc Biol*. 2009; 85: 837-843. PMID: 19204147 DOI: 10.1189/jlb.1008618
38. Rubic T., Lametschwandner G., Jost S., Hinteregger S., Kund J., Carballido-Perrig N., Schwarzler C., Junt T., Voshol H., Meingassner J.G., Mao X., Werner G., Rot A., Carballido J.M. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol*. 2008; 9: 1261-1269. PMID: 18820681 DOI: 10.1038/ni.1657
39. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005; 85: 1093-1129. PMID: 15987803 DOI: 10.1152/physrev.00006.2004
40. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol*. 2012; 3: 22. PMID: 22649411 PMCID: PMC3355999 DOI: 10.3389/fendo.2012.00022
41. Toma I., Kang J.J., Sipos A., Vargas S., Bansal E., Hanner E., Meer E., Peti-Peterdi J. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J Clin Invest*. 2008; 118: 2526-2534. PMID: 18535668 PMCID: PMC2413183 DOI: 10.1172/JCI33293
42. He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J., Chen J.L., Tian H., Ling L. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004; 429: 188-193. PMID: 15141213 DOI: 10.1038/nature02488
43. Badawy A.A. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020; 40 (10): BSR20202856. DOI: 10.1042/BSR20202856
44. Horio Y., Hayashi T., Kuno A., Kunimoto R. Cellular and molecular effects of sirtuins in health and disease. *Clin Sci (Lond)*. 2011; 121 (5): 191-203. DOI: 10.1042/CS20100587. PMID: 21599635.
45. Huizenga R. Dramatic Clinical Improvement in Nine Consecutive Acutely Ill Elderly COVID-19 Patients Treated with a Nicotinamide Mononucleotide Cocktail: A Case Series (August 17, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3677428>
46. Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Вишневецкая Т.П. Азбука нейроритмопротекции. СПб.: Стрела, 2016.
47. Schönrich G., Raftery M.J., Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul*. 2020; 77: 100741. DOI: 10.1016/j.bior.2020.100741. Epub 2020 Jul 4.
48. Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar F., Carbonell N., García-Giménez J.L. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020; 9 (10): 936. DOI: 10.3390/antiox9100936
49. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res*. 2020; 51: 384-387. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
50. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses*. 2020; 143: 110102. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110102.
51. Fernandes I.G., de Brito C.A., Dos Reis V., Sato M.N., Pereira N.Z. SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: What Does Oxidative Stress Have to Do with It? *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020; 2020, 8844280. DOI: 10.1155/2020/8844280.
52. Laforge M., Elbim C., Frère C., Hémadi M., Massaad C., Nuss P., Benoit J.J., Becker C. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (9): 515-516. DOI: 10.1038/s41577-020-0407-1.
53. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20: 389-391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
54. Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar F., Carbonell N., García-Giménez J.L. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (10): 936. DOI: 10.3390/antiox9100936. PMID: 33003552; PMCID: PMC7599810.
35. Supinski G.S., Morris P.E., Dhar S., Callahan L.A. Diaphragm Dysfunction in Critical Illness. *Chest*. 2018; 153 (4): 1040-1051. PMID: 28887062 PMCID: PMC6026291 DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.1157
36. Wang T., Xu Y.Q., Yuan Y.X., Xu P.-W., Zhang C., Li F., Wang L.-N., Yin C., Zhang L., Cai X.-C., Zhu C.-J., Xu J.-R., Liang B.-Q., Schaul S., Xie P.-P., Yue D., Liao Z.-R., Yu L.-L., Luo L., Zhou G., Yang J.-P., He Z.-H., Du M., Zhou Y.-P., Deng B.-C., Wang S.-B., Gao P., Zhu X.-T., Xi Q.-Y., Zhang Y.-L., Shu G., Jiang Q.-Y. Succinate induces skeletal muscle fiber remodeling via SUNCR1 signaling [published correction appears in *EMBO Rep*. 2020; 21 (5): e50461. PMID: 31318145 PMCID: PMC6727026 DOI: 10.15252/embr.201947892
37. Hakak Y., Lehmann-Bruinsma K., Phillips S., Le T., Liaw C., Connolly D.T., Behan D.P. The role of the GPR91 ligand succinate in hematopoiesis. *J Leukoc Biol*. 2009; 85: 837-843. PMID: 19204147 DOI: 10.1189/jlb.1008618
38. Rubic T., Lametschwandner G., Jost S., Hinteregger S., Kund J., Carballido-Perrig N., Schwarzler C., Junt T., Voshol H., Meingassner J.G., Mao X., Werner G., Rot A., Carballido J.M. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol*. 2008; 9: 1261-1269. PMID: 18820681 DOI: 10.1038/ni.1657
39. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005; 85: 1093-1129. PMID: 15987803 DOI: 10.1152/physrev.00006.2004
40. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol*. 2012; 3: 22. PMID: 22649411 PMCID: PMC3355999 DOI: 10.3389/fendo.2012.00022
41. Toma I., Kang J.J., Sipos A., Vargas S., Bansal E., Hanner E., Meer E., Peti-Peterdi J. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J Clin Invest*. 2008; 118: 2526-2534. PMID: 18535668 PMCID: PMC2413183 DOI: 10.1172/JCI33293
42. He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J., Chen J.L., Tian H., Ling L. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004; 429: 188-193. PMID: 15141213 DOI: 10.1038/nature02488
43. Badawy A.A. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020; 40 (10): BSR20202856. DOI: 10.1042/BSR20202856
44. Horio Y., Hayashi T., Kuno A., Kunimoto R. Cellular and molecular effects of sirtuins in health and disease. *Clin Sci (Lond)*. 2011; 121 (5): 191-203. DOI: 10.1042/CS20100587. PMID: 21599635.
45. Huizenga R. Dramatic Clinical Improvement in Nine Consecutive Acutely Ill Elderly COVID-19 Patients Treated with a Nicotinamide Mononucleotide Cocktail: A Case Series (August 17, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3677428>
46. Afanasev V.V., Barantsevich E.R., Vishnevetskaya T.P. The ABC of neurocytoprotection. SPb.: Strela, 2016 [In Russ.].
47. Schönrich G., Raftery M.J., Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul*. 2020; 77: 100741. DOI: 10.1016/j.bior.2020.100741. Epub 2020 Jul 4.
48. Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar F., Carbonell N., García-Giménez J.L. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020; 9 (10): 936. DOI: 10.3390/antiox9100936
49. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res*. 2020; 51: 384-387. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
50. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses*. 2020; 143: 110102. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110102.
51. Fernandes I.G., de Brito C.A., Dos Reis V., Sato M.N., Pereira N.Z. SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: What Does Oxidative Stress Have to Do with It? *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020; 2020, 8844280. DOI: 10.1155/2020/8844280.
52. Laforge M., Elbim C., Frère C., Hémadi M., Massaad C., Nuss P., Benoit J.J., Becker C. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (9): 515-516. DOI: 10.1038/s41577-020-0407-1.
53. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20: 389-391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
54. Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar F., Carbonell N., García-Giménez J.L. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (10): 936. DOI: 10.3390/antiox9100936. PMID: 33003552; PMCID: PMC7599810.

- Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (10): 936. DOI: 10.3390/antiox9100936. PMID: 33003552; PMCID: PMC7599810.
55. Nagar H., Piao S., Kim C.-S. Role of Mitochondrial Oxidative Stress in Sepsis. *Acute Crit. Care*. 2018; 33: 65–72. DOI: 10.4266/acc.2018.00157.
 56. Li S., Ma F., Yokota T., Garcia G. Jr., Palermo A., Wang Y., Farrell C., Wang Y.C., Wu R., Zhou Z., Pan C., Morselli M., Teitell M.A., Ryazantsev S., Fishbein G.A., Ten Hoeve J., Arboleda V.A., Bloom J., Dillon B.J., Pellegrini M., Lusis A.J., Graeber T.G., Arumugaswami V., Deb A. Metabolic reprogramming and epigenetic changes of vital organs in SARS-CoV-2 induced systemic toxicity. *JCI Insight*. 2020: 145027. DOI: 10.1172/jci.insight.145027. Epub ahead of print. PMID: 33284134.
 57. Dikalov S.I., Nazarewicz R.R. Angiotensin II-Induced Production of Mitochondrial Reactive Oxygen Species: Potential Mechanisms and Relevance for Cardiovascular Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 19: 1085–1094. DOI: 10.1089/ars.2012.4604.
 58. Zablocki D., Sadoshima J. Angiotensin II and Oxidative Stress in the Failing Heart. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 19: 1095–1109. DOI: 10.1089/ars.2012.4588.
 59. Abouhashem A.S., Singh K., Azzazy H.M. E., Sen C.K. Is low alveolar type II cell SOD3in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020; 33 (2): 59–65. DOI: 10.1089/ars.2020.8111.
 60. Wong H.S., Dighe P.A., Mezera V., Monternier P.A., Brand M.D. Production of superoxide and hydrogen peroxide from specific mitochondrial sites under different bioenergetic conditions. *J Biol Chem*. 2017; 292 (41): 16804–16809. Epub 2017 Aug 24. DOI: 10.1074/jbc.R117.789271. PMID: 28842493; PMCID: PMC5641882.
 61. Steven S., Frenis K., Oelze M., Kalinovic S., Kuntic M., Bayo Jimenez M.T., Vujacic-Mirski K., Helmstädter J., Kröller-Schön S., Münzel T., Daiber A. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2019; 2019: 7092151. PMID: 31341533 PMCID: PMC6612399 DOI: 10.1155/2019/7092151
 62. Zhang X., Zink F., Hezel F., Vogt J., Wachter U., Wepler M., Loconte M., Kranz C., Hellmann A., Mizaikoff B., Radermacher P., Hartmann C. Metabolic substrate utilization in stress-induced immune cells. *Intensive Care Med Exp*. 2020; 8 (Suppl 1): 28. DOI: 10.1186/s40635-020-00316-0. PMID: 33336295; PMCID: PMC7746792.
 63. Зрячкин Н.И., Чудакова Т.К. Эффективность реамберина в инфузионной терапии ацетонемического синдрома у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76 (6): 41–44.
 64. Пшениснгов К.В., Александрович Ю.С. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики). *Медицинский алфавит*. 2014; 9 (2): 32–36.
 65. Badawy A.A. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020; 40 (10): BSR20202856. DOI: 10.1042/BSR20202856
 66. Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Дубовицкая Н.А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клиника, гемореологические нарушения и методы их коррекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76 (3): 19–22.
 67. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. Грипп у детей. Гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78 (5): 33–36.
 68. Александрович Ю.С., Юрьев О.В., Пшениснгов К.В., Красносельский К.Ю. Интраоперационная коррекция нарушений температурного гомеостаза у детей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75 (5): 39–43. PMID: 22834129.
 69. Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Лосев Н.А. О возможности управления интраоперационной терморегуляцией. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 3: 33–35. PMID: 17684988.
 70. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2011; (1): 3–19.
 71. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Филиппов С.И., Глуценко А.В., Малюк А.И., Притыкина Т.В., Пархоменко К.К., Петрова Ю.В. Эффективность и безопасность сбалансированного раствора с антиоксидантной направленностью реамберин в интенсивной терапии перитонита и острой кишечной непроходимости. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012; (2): 64–69.
 72. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. *Вестник РАМН* 1998; 7: 43–51.
 73. Сурина-Марышева Е.Ф., Кривохижина Л.В., Кантюков С.А., Сергиенко В.И., Ермолаева Е.Н., Смирнов Д.М. Влияние церулоплазмина на количество и резистентность эритроцитов при физической нагрузке. *Бюл. эксперим. биол.* 2009; 148: 8: 151–153.
 74. Corna G., Campana L., Pignatti E., Castiglioni A., Tagliafico E., Bosurgi L., Campanella A., Brunelli S., Manfredi A.A., Apostoli P., Silvestri L., Nagar H., Piao S., Kim C.-S. Role of Mitochondrial Oxidative Stress in Sepsis. *Acute Crit. Care*. 2018; 33: 65–72. DOI: 10.4266/acc.2018.00157.
 56. Li S., Ma F., Yokota T., Garcia G. Jr., Palermo A., Wang Y., Farrell C., Wang Y.C., Wu R., Zhou Z., Pan C., Morselli M., Teitell M.A., Ryazantsev S., Fishbein G.A., Ten Hoeve J., Arboleda V.A., Bloom J., Dillon B.J., Pellegrini M., Lusis A.J., Graeber T.G., Arumugaswami V., Deb A. Metabolic reprogramming and epigenetic changes of vital organs in SARS-CoV-2 induced systemic toxicity. *JCI Insight*. 2020: 145027. DOI: 10.1172/jci.insight.145027. Epub ahead of print. PMID: 33284134.
 57. Dikalov S.I., Nazarewicz R.R. Angiotensin II-Induced Production of Mitochondrial Reactive Oxygen Species: Potential Mechanisms and Relevance for Cardiovascular Disease. *Antioxid. Redox Signal*. 2013; 19: 1085–1094. DOI: 10.1089/ars.2012.4604.
 58. Zablocki D., Sadoshima J. Angiotensin II and Oxidative Stress in the Failing Heart. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 19: 1095–1109. DOI: 10.1089/ars.2012.4588.
 59. Abouhashem A.S., Singh K., Azzazy H.M. E., Sen C.K. Is low alveolar type II cell SOD3in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020; 33 (2): 59–65. DOI: 10.1089/ars.2020.8111.
 60. Wong H.S., Dighe P.A., Mezera V., Monternier P.A., Brand M.D. Production of superoxide and hydrogen peroxide from specific mitochondrial sites under different bioenergetic conditions. *J Biol Chem*. 2017; 292 (41): 16804–16809. Epub 2017 Aug 24. DOI: 10.1074/jbc.R117.789271. PMID: 28842493; PMCID: PMC5641882.
 61. Steven S., Frenis K., Oelze M., Kalinovic S., Kuntic M., Bayo Jimenez M.T., Vujacic-Mirski K., Helmstädter J., Kröller-Schön S., Münzel T., Daiber A. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2019; 2019: 7092151. PMID: 31341533 PMCID: PMC6612399 DOI: 10.1155/2019/7092151
 62. Zhang X., Zink F., Hezel F., Vogt J., Wachter U., Wepler M., Loconte M., Kranz C., Hellmann A., Mizaikoff B., Radermacher P., Hartmann C. Metabolic substrate utilization in stress-induced immune cells. *Intensive Care Med Exp*. 2020; 8 (Suppl 1): 28. DOI: 10.1186/s40635-020-00316-0. PMID: 33336295; PMCID: PMC7746792.
 63. Zryachkin N.I., Chudakova T.K. Efficacy of reamberin in the infusion therapy of acetone syndrome in children with acute respiratory viral infections. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013; 76 (6): 41–44 [In Russ.].
 64. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. The use of succinate solutions in the complex intensive care of diabetic ketoacidosis in children (a case from practice). *Meditsinskiy alfavit*. 2014; 9 (2): 32–36 [In Russ.].
 65. Badawy A.A. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020; 40 (10): BSR20202856. DOI: 10.1042/BSR20202856
 66. Mikhaylova E.V., Danilov A.N., Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Dubovitskaya N.A. Acute respiratory viral infections in children: clinic, hemorheological disorders and methods of their correction. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013; 76 (3): 19–22 [In Russ.].
 67. Mikhaylova E.V., Chudakova T.K. Flu in children. Hematological indicators of intoxication, detoxification therapy. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78 (5): 33–36 [In Russ.].
 68. Aleksandrovich Yu.S., Yurev O.V., Pshenisnov K.V., Krasnoselskiy K.Yu. Intraoperative correction of temperature homeostasis disorders in children. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75 (5): 39–43 [In Russ.]. PMID: 22834129.
 69. Krasnoselskiy K.Yu., Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Losev N.A. On the possibility of controlling intraoperative thermoregulation. *Anesteziol. i reanimatol*. 2007; 3: 33–35 [In Russ.]. PMID: 17684988.
 70. Lukyanova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in systemic regulation. *Patol. fiziologiya i eksperim. terapiya*. 2011; (1): 3–19 [In Russ.].
 71. Orlov Yu.P., Lukach V.N., Filippov S.I., Gluschenko A.V., Malyuk A.I., Pritykina T.V., Parhomenko K.K., Petrova Yu. V. Efficacy and safety of a balanced solution with an antioxidant orientation of reamberin in the intensive care of peritonitis and acute intestinal obstruction. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2012; (2): 64–69 [In Russ.].
 72. Vladimirov Yu.A. Free radicals and antioxidants. *Vestnik RAMN*. 1998; 7: 43–51 [In Russ.].
 73. Surina-Marysheva E.F., Krivohizhina L.V., Kanyukov S.A., Sergienko V.I., Ermolaeva E.N., Smirnov D.M. The effect of ceruloplasmin on the number and resistance of red blood cells during exercise. *Byul eksperim. biol.* 2009; 148: 8: 151–153 [In Russ.].
 74. Corna G., Campana L., Pignatti E., Castiglioni A., Tagliafico E., Bosurgi L., Campanella A., Brunelli S., Manfredi A.A., Apostoli P., Silvestri L., Liu W., Zhang S., Nekhai S., Liu S. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival.

- Camaschella C., Rovere-Querini P.* Polarization Dictates Iron Handling by Inflammatory and Alternatively Activated Macrophages. *Haematologica*. 2010; 95 (11): 1814-22. DOI: 10.3324/haematol.2010.023879.
75. *Liu W., Zhang S., Nekhai S., Liu S.* Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2020; 20: 1-7. PMID: 32318324 PMCID: PMC7169647 DOI: 10.1007/s40588-020-00140-w
76. *Chapela S.P., Burgos I., Congost C., Canzonieri R., Murryan A., Alonso M., Stella C.A.* Parenteral Succinate Reduces Systemic ROS Production in Septic Rats, but It Does Not Reduce Creatinine Levels. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 1928945. DOI: 10.1155/2018/1928945. PMID: 30524651; PMCID: PMC6247384.
77. *Protti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V., Stidwill R., Rudiger A., Singer M.* Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Crit Care Med*. 2007; 35 (9): 2150-2155. DOI: 10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d. PMID: 17855829.
78. *Afanasyev V.V.* Clinical pharmacology of reamberin (essay): a manual for doctors; Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Russian Federation, State Institute of Toxicology, St. Petersburg State Medical University. acad. postgraduate course. education, St. Petersburg, 2005. [In Russ.].
79. *Kosinets V.A.* The use of reamberin in the correction of the functional activity of enterocytes in experimental purulent peritonitis. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010; 73 (2): 35-38 [In Russ.].
80. *Needham D.M.* A quantitative study of succinic acid in muscle. Glutamic and aspartic acids as precursors. *Biochem J*. 1930; 24 (1): 208-227. PMID: 16744345 PMCID: PMC1254374 DOI: 10.1042/bj0240208
81. *Needham D.M.* A Quantitative Study of Succinic Acid in Muscle. II: The Metabolic Relationships of Succinic, Malic and Fumaric Acids. *Biochem J*. 1927; 21 (3): 739-750. DOI: 10.1042/bj0210739.
82. *Starling S.* Succinate regulates muscle exercise adaptations. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16 (12): 678-679. DOI: 10.1038/s41574-020-00429-2.
83. *Reddy A., Bozi L.H.M., Yaghi O.K., Mills E.L., Xiao H., Nicholson H.E., Paschini M., Paulo J.A., Garrity R., Laznik-Bogoslavski D., Ferreira J.C.B., Carl C.S., Sjöberg K.A., Wojtaszewski J.F.P., Jeppesen J.F., Kiens B., Gygi S.P., Richter E.A., Mathis D., Chouchani E.T.* pH-gated succinate secretion regulates muscle remodeling in response to exercise. *Cell*. 2020; 183 (1): 62-75.e17. PMID: 32946811 PMCID: PMC7778787 (available on 2021-10-01) DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.039
84. *Макинтош Р., Махин В., Эпштейн Х.* Физика для анестезиологов, Пер. с англ. Е. А. Теплицкого; Под ред. заслуж. деятеля науки проф. И. С. Жорова. Медгиз. 1962. 396 с.

Поступила 27.01.21

Received 27.01.21

ERRATUM

Общая реаниматология. 2021; 17 (2): 37-44.

Erratum заявлен читателем. Читатель указал на опечатку индекса аффилиации на с. 37.

Исправление к статье: «Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном» DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-37-44.

Второй по счету автор, Д. В. Сундуков, имеет индекс аффилиации [На русск.] = 1.

Правильный вариант [На русск.]:

Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном

О. Л. Романова^{1,2*}, Д. В. Сундуков¹,
М. А. Голубев³, М. Л. Благоданов¹,
А. В. Ершов^{2,4}

ERRATUM

Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology. 2021; 17 (2): 37-44

Erratum was claimed by a reader. The reader pointed out a misprint in the affiliation index on p. 37.

Correction to the article: «Lung Histopathology in Baclofen Intoxication» DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-37-44.

The affiliation index [In Russ.] for the second author, Д. В. Сундуков, is 1.

The correct option [In Russ.] is:

Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном

О. Л. Романова^{1,2*}, Д. В. Сундуков¹,
М. А. Голубев³, М. Л. Благоданов¹,
А. В. Ершов^{2,4}

Правила для русскоязычных авторов журнала «Общая реаниматология»

с учетом рекомендаций российской Ассоциации научных редакторов и издателей (РАНРИ)
и International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) редакция 21.04.2020

Правовые и этические аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: www.reanimatology.com).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются. Исключение составляют переводы на русский/английский язык отдельных статей, имеющих большое практическое значение и/или представляющих особый научный интерес, определяемый актуальностью тематики, высокими индексом цитирования, запросом по ключевым словам.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

Редакция оставляет за собой право считать, что:

— авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и от-

клонения рукописи, а также с правилами ее оформления.

— автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Гарантии редакции

Любые рукописи, полученные редакцией для рецензирования, будут восприниматься как конфиденциальные документы. Они не могут быть показаны другим лицам и обсуждены с ними, за исключением лиц, уполномоченных редакцией.

Неопубликованные материалы, находящиеся в предоставленной статье, не будут использованы в собственном исследовании научного редактора и рецензентов без письменного разрешения автора.

Рецензент не будет допущен к рассмотрению рукописи, если имеет место конфликт интересов в его конкурентных, партнерских либо других отношениях с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

Авторы имеют право получить по запросу информацию в виде электронного письма о подготовке, оформлении и продвижении рукописи: journal_or@mail.ru; www.reanimatology.com. Автор, ответственный за переписку с редакцией, получает по электронной почте тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи с обоснованием причины; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского согласия на публикацию.

Гарантии Автора

Предоставленная в редакцию рукопись полностью оригинальна. Использование любых материалов, защищенных лицензией от несанкционированного воспроизведения, допускается только с письменного разрешения правообладателя(ей) и при обязательной ссылке на авторов.

Список авторов содержит только тех лиц, которые внесли ощутимый вклад в концепцию, проект, исполнение или интерпретацию заявленной работы, то есть тех лиц, которые соответствуют критериям авторства.

Рукопись не содержит материалов, запрещенных в открытой печати действующим законодательством России.

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

Конфликт интересов сторон Автор/Редакция решается путем переговоров сторон, в случае неурегулированных путем переговоров разногласий — в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регулирующими публикацию рукописей в научно-практических медицинских журналах.

Согласие на публикацию отредактированного материала выражает автор, ответственный за переписку с редакцией. После ознакомления с версткой он направляет в редакцию электронное письмо по одной из представленных форм:

1) Авторы* согласны на публикацию рукописи** в представленном виде.

2) Авторы* согласны на публикацию рукописи** после внесения в верстку следующих правок:... (далее следует перечень с указанием номера страницы гранок верстки, номера абзаца, номера строки в абзаце и самой правки).

*Указывается весь авторский состав. ** Указывается название рукописи.

Срок оповещения редакции о принятом авторами решении — не более 3-х дней с момента отправки верстки автору, ответственному за переписку с редакцией.

Внимание! На стадии верстки допускается правка опечаток, ошибочных цифр и слов. Редактирование материала (замена, исключение, добавление предложений, абзацев и иллюстративных блоков) не принимается. Существенные изменения верстки приводят к ее удорожанию и задержке выпуска в связи с переформатированием и обновлением перевода текста на английский язык. В таком случае редакция снимает материал с печати и переносит его публикацию в другой номер в отредактированном авторами виде.

Сроки продвижения рукописи

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х рабочих дней с момента поступления рукописи в редакцию.

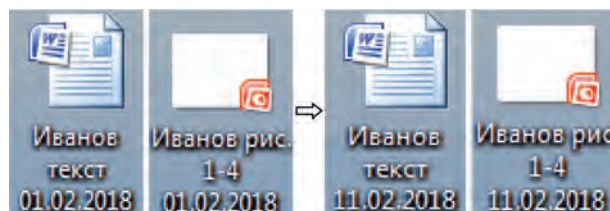
— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии в очно-заочной форме — 1 раз в 2 месяца (в январе, марте, мае, июле, сентябре и ноябре) не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

Отправка материалов для публикации

Материалы для публикации на русском и английском языках следует направлять в виде электронных файлов на сайт журнала: www.re-animatology.com



animatology.com, или по адресу редакции: journal_or@mail.ru. Формат подписи файлов: фамилия первого автора, обозначение материала (текст, иллюстрации и др.), дата (число, месяц, год). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

Пример:

Внимание! Полностью автоматизированный перевод с русского языка на английский имеет низкое качество и не принимается. НКО Фонд «Медицина критических состояний» оказывает содействие в переводе материалов для публикации с русского языка на английский (справки по адресу редакции: journal_or@mail.ru).

Материал статей включает: 1) титульный лист 2) резюме и ключевые слова; 3) полный текст рукописи с подписями всех авторов на последней странице, подтверждающими их авторство и согласие с содержанием рукописи (последняя страница предоставляется в виде скана); 4) таблицы и иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки и т. п.) с номером, названием и примечанием; 5) библиографический список; 6) сопроводительное письмо.

Форма сопроводительного письма:

Главному редактору журнала
«Общая реаниматология»
Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору
В. В. Морозу

Просим Вас рассмотреть возможность публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи) в журнале «Общая реаниматология».

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов журнала «Общая реаниматология» и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон.

Подпись руководителя учреждения.
Далее см. на сайте www.reanimatology.com.

Реамберин®

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ



Сбалансированный
сукцинатсодержащий
кристаллоидный
раствор¹



Оказывает
дезинтоксикационное,
антиоксидантное и
антигипоксическое
действия¹



Нормализует кислотно
– основное состояние¹



Для взрослых и детей с
1 года жизни¹



Форма выпуска:

Раствор для инфузий 1,5%, в бутылках стеклянных 400 мл, в контейнерах из многослойной полиолефиновой пленки по 250 или 500 мл

Реклама. Р N 001048/01 от 06.09.2007

Ссылки:

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата РЕАМБЕРИН® раствор для инфузий 1,5% МЗ РФ

Научные исследования и статьи по Реамберину доступны на ресурсе PubMed по ссылке:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=reamberin>

 Polysan



Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АКТИВАЦИИ
МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ ¹

Способствует:

- усилению интенсивности аэробного гликолиза в нервных клетках;
- активации утилизации глюкозы и β -окисления жирных кислот в нервной ткани;
- стимулированию синтеза γ -аминомасляной кислоты в нейронах;
- увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии;
- улучшению коронарного и мозгового кровотоков.



www.polysan.ru

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения