

Системный воспалительный ответ и опосредованная COVID-19 эндотелиальная дисфункция – общие пути решения

И.С. Симутис^{✉1,2}, В.А. Ратников¹, А.Н. Шеглов³, О.В. Николаева², Г.А. Бояринов⁴, А.А. Сапегин¹,
Л.Б. Гайковская², Д.А. Евтеева², К.Н. Замятина²

¹ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Цель. Оценить взаимосвязь системной воспалительной реакции и выраженности ассоциированной с COVID-19 эндотелиопатии, а также влияние на нее сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора (меглюмина натрия сукцината) у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-лабораторные показатели 53 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с COVID-19, осложненным внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонией. В комплекс интенсивной терапии 27 пациентов (группа исследования) включалась ежедневная инфузия 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината (Реамберин) в суточной дозе 10 мл/кг курсом не менее 11 дней (или в течение всего времени нахождения в отделении). В терапии контрольной группы, включавшей 26 пациентов, присутствовал аналогичный объем раствора Рингера. На всех этапах исследования определяли уровень эндотелиотоза, гомоцистеина, показателей системной воспалительной реакции.

Результаты. Оценка степени эндотелиопатии в группе меглюмина сукцината показала значимое снижение исходно повышенных уровней эндотелиемии и гомоцистеинемии на всех этапах исследования. Картина изменений в исследуемой группе высоко коррелировала ($r=0,90-0,96$) с динамикой показателей системного воспалительного ответа – фибриногенемии, уровня С-реактивного белка и интерлейкина-6. Как нормализацию иммунного дисбаланса мы рассматривали купирование лимфопении в группе Реамберина.

Заключение. Раннее включение в состав интенсивной терапии тяжелых форм COVID-19 инфузионного препарата Реамберин в сравнении с раствором Рингера приводит к существенной и стойкой коррекции выраженности системного воспалительного ответа, что в свою очередь закономерно отражается на выраженности эндотелиальной дисфункции, полиорганной недостаточности, а также приводит к снижению 28-дневной летальности.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелиальная дисфункция, эндотелиопатия, системная воспалительная реакция, сукцинат, Реамберин

Для цитирования: Симутис И.С., Ратников В.А., Шеглов А.Н., Николаева О.В., Бояринов Г.А., Сапегин А.А., Гайковская Л.Б., Евтеева Д.А., Замятина К.Н. Системный воспалительный ответ и опосредованная COVID-19 эндотелиальная дисфункция – общие пути решения. Терапевтический архив. 2023;95(6):487–493. DOI: 10.26442/00403660.2023.6.202232

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Симутис Ионас Стасис** – д-р мед. наук, зав. отд-нием реанимации ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова», доц. каф. анестезиологии и реаниматологии им. В.А. Ваневского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(911)116-05-79; e-mail: simutis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2537-0142

Ратников Вячеслав Альбертович – д-р мед. наук, проф., зам ген. дир – мед. дир. ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова». ORCID: 0000-0002-9645-8408

Шеглов Алексей Николаевич – канд. мед. наук, врач от-деления оториноларингологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ. E-mail: oper@mtd122.com; ORCID: 0000-0002-3783-7918

Николаева Ольга Валерьевна – ординатор каф. анестезиологии и реаниматологии им. В.А. Ваневского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0009-0005-4915-5286

Бояринов Геннадий Андреевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: simutis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7557-0564

Сапегин Александр Анатольевич – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб., врач клин. лабораторной диагностики ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова». ORCID: 0000-0002-6433-2659

Гайковская Лариса Борисовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. биологической и общей химии им. В.В. Соколовского, зав. центральной клинико-диагностической лаб. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-1000-1114

Евтеева Дарья Анатольевна – заочный аспирант каф. биологической и общей химии им. В.В. Соколовского, врач клин. лабораторной диагностики центральной клинико-диагностической лаб. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-5756-2088

✉ **Jonas S. Simutis.** E-mail: simutis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2537-0142

Viacheslav A. Ratnikov. ORCID: 0000-0002-9645-8408

Alexey N. Scheglov. ORCID: 0000-0002-3783-7918

Olga V. Nikolaeva. ORCID: 0009-0005-4915-5286

Gennady A. Boyarinov. ORCID: 0000-0002-7557-0564

Alexander A. Sapegin. ORCID: 0000-0002-6433-2659

Larisa B. Gaikovaya. ORCID: 0000-0003-1000-1114

Darya A. Evteeva. ORCID: 0000-0001-5756-2088

Potential for infusion correction of COVID-19-associated endotheliopathy

Jonas S. Simutis^{1,2}, Viacheslav A. Ratnikov¹, Alexey N. Scheglov³, Olga V. Nikolaeva², Gennady A. Boyarinov⁴, Alexander A. Sapegin¹, Larisa B. Gaikovaya², Darya A. Evteeva², Ksenia N. Zamyatina²

¹Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Moscow, Russia;

⁴Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the relationship between the systemic inflammatory response and the severity of COVID-19-associated endotheliopathy and the effect of succinate-containing crystalloid solution (sodium meglumine succinate) on it in patients with severe COVID-19.

Materials and methods. Clinical and laboratory parameters of 53 intensive care unit's patients with COVID-19 complicated by community-acquired bilateral multisegmental pneumonia were analyzed. Intensive therapy complex of 27 patients (study group) included daily infusion of 1.5% solution of sodium meglumine succinate (Reamberin) in the daily dose of 10 ml/kg for at least 11 days (or during the whole stay in the unit). A similar volume of Ringer's solution was present in the control group of 26 patients. The levels of endotheliocytosis, homocysteine, and systemic inflammatory response were determined at all stages of the study.

Results. The evaluation of endotheliopathy degree in the meglumine succinate group showed a significant reduction of initially elevated levels of endotheliemia and homocysteinemia at all study stages. The pattern of changes in the study group was highly correlated ($r=0.90-0.96$) with the dynamics of systemic inflammatory response parameters-fibrinogenemia, C-reactive protein and interleukin-6 levels. As normalization of the immune imbalance, we regarded the termination of lymphopenia in the Reamberin group.

Conclusion. Early inclusion of Reamberin infusion into intensive therapy of severe COVID-19, in comparison with Ringer's solution, leads to significant and stable correction of the severity of systemic inflammatory response, which in turn is naturally reflected in the severity of endothelial dysfunction, multiple organ failure, and also leads to a decrease in 28-day mortality.

Keywords: COVID-19, endothelial dysfunction, endotheliopathy, systemic inflammatory reaction, succinate, Reamberin

For citation: Simutis IS, Ratnikov VA, Scheglov AN, Nikolaeva OV, Boyarinov GA, Sapegin AA, Gaikovaya LB, Evteeva DA, Zamyatina KN. Potential for infusion correction of COVID-19-associated endotheliopathy. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(6):487–493. DOI: 10.26442/00403660.2023.6.202232

Введение

Патофизиология тяжелых форм SARS-CoV-2 среди различных механизмов предполагает значительный вклад дисфункциональных иммунных реакций, неконтролируемого системного воспаления (цитокиновый шторм) в формирование и прогрессирование полиорганной недостаточности. Одним из важных путей реализации этого патофизиологического механизма наряду с коагулопатией, эндогенной интоксикацией, гипоксией признана выраженная эндотелиотоксичность массивного провоспалительного медиатора [1]. В этой связи в интенсивной терапии COVID-19 наряду с ранней противовирусной защитой большое значение придается медикаментозной профилактике и коррекции провоспалительной эндотелиопатии [2]. Дальнейшая разработка и оценка эффективности патогенетически обоснованных лечебных методик, влияющих на степень эндотелиальной дисфункции путем контроля выраженности системной воспалительной реакции (СВР), представляется актуальной задачей [3].

Цель работы – оценить взаимосвязь СВР и выраженности ассоциированной с COVID-19 эндотелиопатии, а также влияние на нее сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора (меглюмина натрия сукцината) у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Материалы и методы

Проанализированы клиничко-лабораторные показатели 53 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с COVID-19, осложненным внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонией, получав-

ших лечение в ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» с мая 2021 г. по апрель 2022 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» (№16 от 22.04.2022). Лечение согласовывалось с актуальными Временными методическими рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [4].

В комплекс интенсивной терапии 27 пациентов (группа исследования) включалась ежедневная инфузия 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината (Реамберин) в суточной дозе 10 мл/кг курсом не менее 11 дней (или в течение всего времени нахождения в ОРИТ). В терапии контрольной группы, включавшей 26 пациентов, присутствовал аналогичный объем раствора Рингера. На всех этапах исследования определяли уровень эндотелиоцитоза, гомоцистеина (ГЦ), показателей СВР. Подсчет циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США) с использованием меченных флуорохромами моноклональных антител к поверхностным маркерам клеток [5] (табл. 1).

Венозную кровь брали в 7 этапов: при поступлении в ОРИТ, через 2–4 ч после первого введения инфузионных сред и на 2–5 и 11-е сутки, через 2–4 ч после введения препарата. Первичными критериями оценки эффективности являлись уровень эндотелиемии и ГЦ в венозной крови, степень и скорость коррекции показателей СВР (С-реактивного белка – СРБ, интерлейкина-6 – ИЛ-6, фибриногенемии, лимфоцитов). Вторичными критериями оценки эффективности были количество переводов на инвазивную искусственную вентиляцию легких, 10 и 28-дневная летальность.

Информация об авторах / Information about the authors

Замыatina Ксения Николаевна – заочный аспирант каф. биологической и общей химии им. В.В. Соколовского, врач клин. лабораторной диагностики центральной клиничко-диагностической лаб. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6890-6357

Ksenia N. Zamyatina. ORCID: 0000-0002-6890-6357

Таблица 1. Исходный статус пациентов в группах

Table 1. Initial status of patients in groups

Критерий	Контрольная	Исследуемая	Максимально значимые различия, <i>p</i>
Число пациентов	26	27	
Мужчины, %	62,5	70,6	0,721
Возраст, лет	66,8±9,4	60,3±12,7	0,110
Индекс массы тела больше 30 кг/м ² , %	25,0	58,8	0,080
Объем поражения легких по компьютерной томографии, баллы	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	0,194
Исходный статус по NEWS, баллы	5,00 (5,00; 6,00)	6,00 (5,00; 6,00)	0,290
Гипертоническая болезнь, %	56,3	70,6	1,000
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	25,0	11,8	0,732
Сахарный диабет 2-го типа, %	25,0	29,4	0,481
Ишемическая болезнь сердца, %	43,8	52,9	0,398

Примечание. NEWS – протокол оценки тяжести состояния пациента.

Критерии включения:

1. Подписанное информированное согласие пациента.
2. Установленный диагноз COVID-19.
3. Мужчины и женщины старше 18 лет включительно.
4. Степень поражения легких при компьютерной томографии (рентгенографии), типичная для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный, 3–4-я степень по данным компьютерной томографии).
5. Первые или вторые сутки с момента госпитализации в ОРИТ стационара.

Критерии не включения:

1. Непереносимость препарата Реамберин в анамнезе.

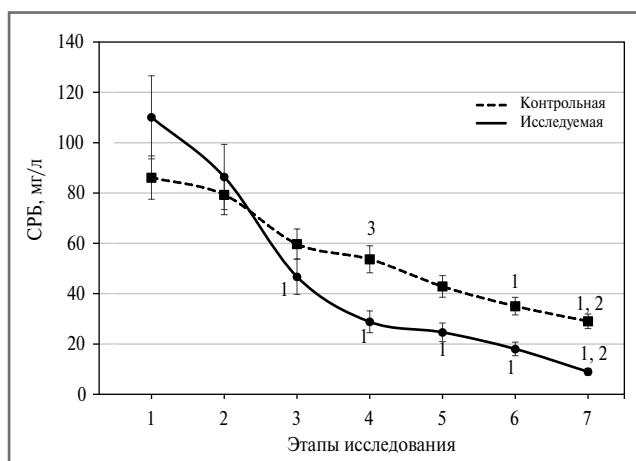


Рис. 1. Динамика уровня СРБ венозной крови у пациентов в исследовании.

Примечание. Здесь и в рис. 2–6: 1 – достоверность различий относительно исходного показателя ($p < 0,05$); 2 – межгрупповая достоверность различий ($p < 0,05$); здесь и в рис. 6: 3 – значимое отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$).

Fig. 1. Dynamics of C-reactive venous blood protein in patients.

2. Показания к переводу на искусственную вентиляцию легких в момент скрининга.
3. Прием препаратов с антигипоксическим и антиоксидантным характером действия.
4. Беременность.

5. Хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
2. Аллергическая реакция на инфузионный препарат.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проведена в среде IBM SPSS Statistics v23. Данные, измеренные в номинальной шкале (признак есть/нет), сравнивались в режиме таблиц сопряженности при помощи точного критерия Фишера. Данные обрабатывались при помощи многомерного дисперсионного анализа (Multivariate analysis of variance – MANOVA) в режиме повторных измерений. Использовались многомерный метод V-след Пиллаи, одномерный F-критерий с поправкой Хайн-Фельдта (если по критерию W Мокли регистрировалось отклонение от многомерной нормальности). Межэтапные сравнения проводились с использованием критерия Шидака, между группами – U-критерия Манна-Уитни. При $p < 0,05$ нулевая гипотеза отвергалась.

Результаты

Оценка динамики выраженности СРБ, а также вклада инфузионной терапии в ее коррекцию наглядно представлена на рис. 1, 2. Динамика изменений концентрации СРБ в обеих группах имела однонаправленный характер регрессии данного маркера воспаления (см. рис. 1), при этом в группе исследования она достоверно более выражена начиная с 2-х суток исследования ($-57,7\%$; $p = 0,022$) и далее, с максимумом различий с исходным показателем на последнем этапе измерений ($-91,8\%$; $p = 0,006$). В группе стандартной терапии достоверность различий относительно исходного показателя СРБ регистрировалась лишь на завершающих этапах исследования ($p = 0,041$).



Рис. 2. Динамика уровня ИЛ-6 венозной крови у пациентов в исследовании.

Fig. 2. Dynamics of interleukin-6 venous blood level in patients.

Исследование уровня СРБ в период пандемии COVID-19 приобрело дополнительную значимость как основной лабораторный маркер активности воспалительного процесса в легких [4, 6]. Нарастающий уровень является лабораторным показателем прогрессирующего синдрома активации макрофагов [7] и коррелирует с объемом поражения легочной ткани, тяжестью течения [8], распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом исхода пневмонии при COVID-19 и является основанием для начала патогенетической терапии [4]. Обнаруженные межгрупповые различия в коррекции исходно повышенного уровня данного показателя свидетельствуют об эффективности противовоспалительной терапии, а также демонстрируют потенциальный вклад инфузии субстратного антигипоксанта по сравнению со стандартным подходом.

В ходе сравнительного изучения динамики концентрации ИЛ-6 констатировали разнонаправленную картину в группах (см. **рис. 2**). Так, в группе стандартной терапии отмечен прирост указанного показателя, тогда как в исследуемой, напротив, редукция. Начиная с 4-х суток ($p=0,041$) эти межгрупповые различия, наиболее выраженные к 7-му этапу исследования ($p=0,020$), имели достоверную значимость.

В ряду цитокинов, принимающих участие в гипериммунном ответе при COVID-19, большое значение придается ИЛ-6. Его важная роль в иммунопатогенезе данного заболевания подтверждена результатами многочисленных исследований. Так, для пациентов с осложненным течением COVID-19 характерен уровень ИЛ-6 почти в 3 раза выше, чем при неосложненном течении [9, 10]. Тяжелые формы с явлениями полиорганной дисфункции, при которых является РНК SARS-CoV-2 в сочетании с высокими уровнями ИЛ-6, могут соответствовать концепции вирусного сепсиса с синдромом цитокинового шторма [11].

Исходя из того, что ассоциированное с COVID-19 эндотелиальное повреждение тесно связано с развитием цитокинового шторма и СВР, от эффективности коррекции цитокинемии можно ожидать соответствующей динамики маркеров эндотелиопатии. Так, изменения уровня СРБ оказались сходны с динамикой уровня эндотелиемии, что проявлялось прямой корреляционной связью. Но в группе исследования корреляция носила очень высокую силу ($r=0,94$), в группе контроля – среднюю ($r=0,61$); **рис. 3**. Схожие направленность и степень корреляции в группе исследования наблюдались в отношении СРБ и гомоцистеинемии ($r=0,72$); **рис. 4**.

Прямая высокая корреляционная связь в исследуемой группе наблюдалась также между показателем цитоки-

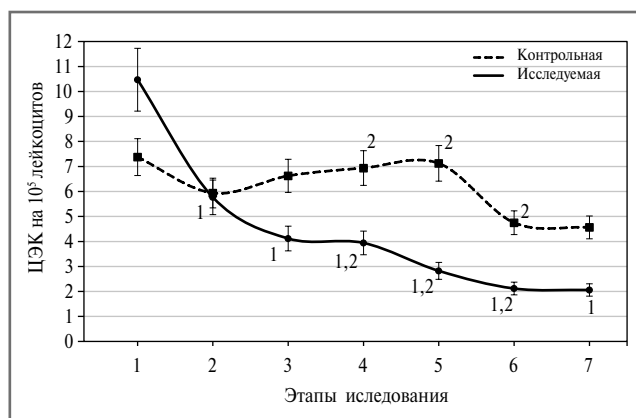


Рис. 3. Уровень эндотелиемии у пациентов в исследовании.

Fig. 3. Endothelium level in patients.

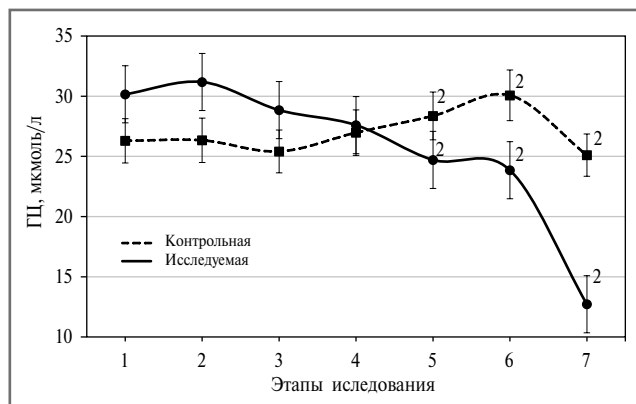


Рис. 4. Динамика концентрации ГЦ у пациентов в исследовании.

Fig. 4. Homocysteine concentration dynamics in patients.

немии ИЛ-6, эндотелиемии ($r=0,91$) и гомоцистеинемии ($r=0,80$). В контрольной группе в отличие от результатов оценки корреляционной взаимосвязи СРБ и эндотелиемии ($r=0,61$) совместная оценка динамики ИЛ-6 и эндотелиоцитоза демонстрировала обратную связь ($r=-0,78$). На наш взгляд, такая разнонаправленность линейной корреляционной зависимости между уровнями эндотелиемии и ГЦ свидетельствует, во-первых, о значимости влияния инфузии сукцинатсодержащего антигипоксанта как на коррекцию клеточного повреждения, так и на механизмы, обуславливающие повышение ГЦ; во-вторых, о том, что далеко не всегда с помощью уровня и динамики не прямых показателей повреждения эндотелия, коим является ГЦ, можно провести оценку степени эндотелиальной деструкции.

На этапе поступления в обеих изучаемых группах фиксировали эндотелиемии, превышавшую пороговые значения ($5 \pm 1,67$ на 10^5 лейкоцитов), при этом исходные межгрупповые различия носили незначимый характер ($p=0,207$).

В отличие от стандартной инфузионной терапии стратегия с использованием сукцинатсодержащей среды приводила к достоверно значимой регрессии эндотелиоцитоза на протяжении всех этапов исследования ($p=0,031$). Мы наблюдали достоверные межгрупповые различия значений показателя, когда эндотелиемия в исследуемой группе на 4-м этапе исследования стала ниже на 43,22% ($p=0,017$) и на 5-м – на 55,36% ($p=0,03$) по сравнению с группой контроля.

Циркулирующие эндотелиоциты как маркер сосудистого повреждения впервые описаны в 1968 г. в экспе-

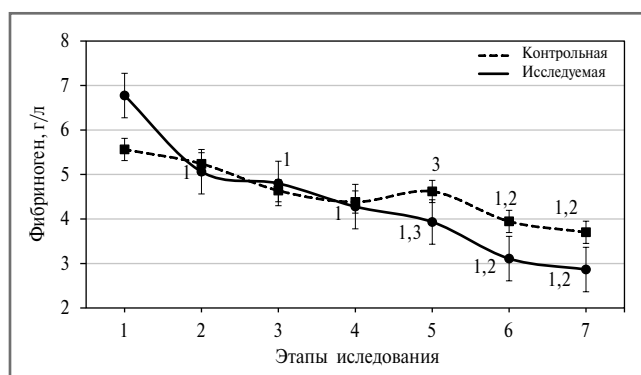


Рис. 5. Динамика концентрации фибриногена у пациентов в исследовании.

Fig. 5. Dynamics of fibrinogen concentration in patients.

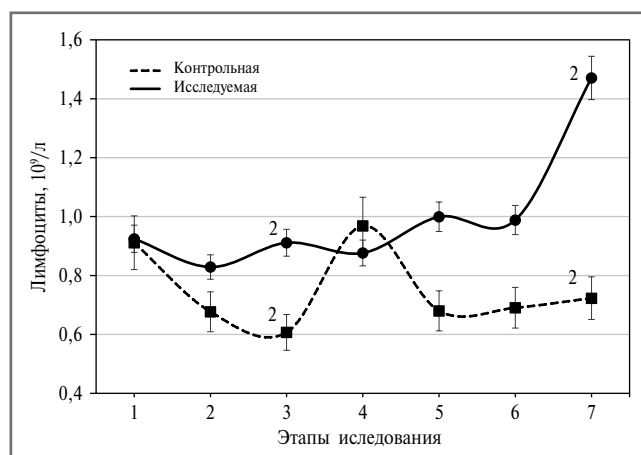


Рис. 6. Динамика уровня лимфоцитов венозной крови у пациентов в исследовании.

Fig. 6. Dynamics of lymphocyte level of venous blood in patients.

риментальной работе С. Bouvier и Е. Gaynor. В 1970-х гг. исследования продолжил J. Hladovec, изучая пациентов кардиологического профиля. Дальнейшее развитие темы связано с прогнозированием тяжести течения, исходов состояний, связанных с аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, ангиохирургическими операциями, системным атеросклерозом, злокачественными новообразованиями и т.д.

COVID-19, вызывающий прямо и косвенно тяжелую эндотелиальную дисфункцию, подтвердил необходимость в объективном, соответственно, более точном, лабораторном показателе оценки повреждения эндотелия. Уровень ЦЭК является прямым показателем повреждения в отличие от косвенных биомаркеров эндотелиальной дисфункции, синтез которых характерен и для других клеток организма. Прямая связь эндотелиемии при COVID-19 и необходимости госпитализации в ОРИТ, инвазивной респираторной поддержки, тяжести заболевания, длительности активного периода болезни изучалась в ряде исследований [12–14]. Эти работы демонстрируют перспективность прямого показателя повреждения эндотелиоцитов.

На рис. 4 представлена динамика уровня сывороточного биомаркера эндотелиальной дисфункции ГЦ, косвенного фактора, демонстрирующего выраженность эндотелиопатии. При референсных значениях ГЦ 5–15 мкмоль/л у

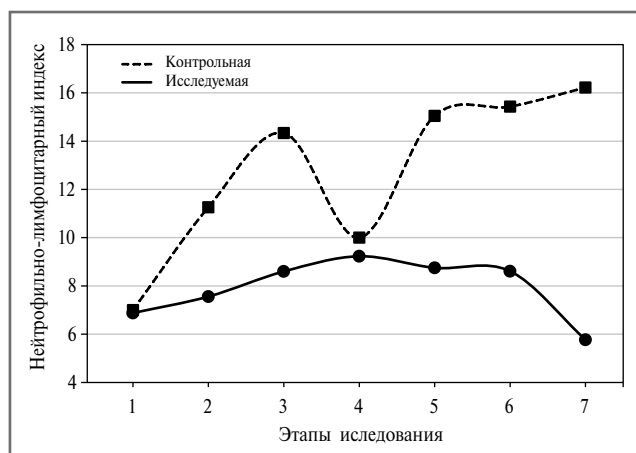


Рис. 7. Динамика нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у пациентов в исследовании.

Fig. 7. Neutrophilic-lymphocytic index dynamics in patients.

взрослых в обеих группах фиксировали исходное увеличение этого показателя: $26,29 \pm 62,52$ мкмоль/л – в контрольной группе, $30,16 \pm 64,59$ мкмоль/л – в исследуемой ($p=0,35$). Начиная с 4-х суток терапии регистрировалась картина значимых межгрупповых различий, когда уровень ГЦ в группе исследования был на 12,8% ниже относительно контрольной ($p=0,042$). На последнем этапе эта разница выглядела еще более существенной и составляла 49,34% ($p=0,014$).

Изучение связи гипергомоцистеинемии с развитием тяжелых сосудистых заболеваний ведется не одно десятилетие. Через многочисленные механизмы прямого повреждающего воздействия на эндотелий (активацию окислительного стресса, инактивацию оксида азота, усиление протромботического потенциала эндотелия, усиление миграции лейкоцитов в сосудистую стенку, увеличение цитотоксичности лейкоцитов и т.д.) высокий уровень ГЦ провоцирует увеличение частоты микро- и макроангиопатии [15]. Таким образом, объяснимо использование этого показателя у пациентов с COVID-19, для которых кардио-васкулярные осложнения являются критическими.

Продемонстрирована прогностическая ценность уровня ГЦ в отношении течения и развития осложнений, неблагоприятного исхода COVID-19 [16, 17]. В нашем исследовании дальнейшая оценка динамики уровней эндотелиемии и ГЦ в изучаемых группах показала умеренно положительный характер связи в исследуемой группе ($r=0,62$) и слабую отрицательную зависимость в контрольной ($r=-0,12$). Такие значения подтверждают роль сукцинатсодержащих сред в коррекции как прямого эндотелиального повреждения, так и нарушенных механизмов метаболизма ГЦ.

Мы зарегистрировали схожую с динамикой уровня СРБ картину поведения концентрации фибриногена в плазме крови (рис. 5). Так, на протяжении всех этапов наблюдения мы видели значимое снижение исходно повышенного фибриногена ($p=0,029$) в исследуемой группе. В итоге к последнему этапу на фоне инфузии сукцинатсодержащего препарата уровень фибриногемии уменьшился на 57,81% в сравнении с исходным значением. Для контрольной группы аналогичный ход событий регистрировали лишь на последних этапах исследования ($p=0,033$). Значимые межгрупповые различия также отмечены к 6 и 7-му этапам, когда уровень снижения фибриногена в группе Реамберина в сравнении с группой контроля составлял 21,26% ($p=0,026$) и 22,7% ($p=0,033$) соответственно.

При COVID-19 основной причиной повышения содержания фибриногена является системное воспаление [18]. Как и в случае с СРБ, при анализе взаимосвязи динамики уровней фибриногенемии и эндотелиемии выявлены корреляция очень высокой степени в исследовательской группе ($r=0,96$) и высокая в контрольной ($r=0,71$).

На фоне применения различных инфузионных схем мы видим противоположную картину в группах: нарастание лимфопении в контрольной при одновременном росте лимфоцитарных клеток в группе исследования (рис. 6). На 3 и 7-м этапах исследования межгрупповые различия носили значимый характер ($p=0,014$, $p=0,004$).

Хотя тяжелые формы COVID-19 связаны с чрезмерной воспалительной реакцией, у таких пациентов следует отметить одновременно присутствующую иммуносупрессию. Это проявляется прогрессирующей лимфопенией, преимущественно за счет CD4+ и CD8+ Т-клеток, коррелирующей с тяжестью заболевания [19]. Предположительно, механизм лимфопении связан с инфильтрацией и секвестрацией лимфоцитов в легких, желудочно-кишечном тракте и лимфоидных тканях, их гибелью на фоне прямого повреждения вследствие SARS-CoV-2. С момента первых описательных исследований COVID-19 низкое количество лимфоцитов (менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) явилось предиктором тяжелых форм заболевания, повышенной смертности, риска развития острого респираторного дистресс-синдрома, необходимости госпитализации в ОРИТ [20]. Как и в случае с другими маркерами воспаления (ИЛ-6, фибриногеном), корреляционная связь между корригируемой эндотелиемией и восстановлением уровня лимфоцитов в группе исследования была значимой по силе ($r=-0,44$).

Параллельно использованию уровня лимфоцитов в управлении рисками неблагоприятных исходов во время пандемии COVID-19 был широко распространен показатель нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения как независимый фактор раннего прогнозирования развития критического состояния (рис. 7). Это также способствовало своевременному назначению интенсивной терапии [21]. На последних этапах исследования сукцинатсодержащий раствор способствовал движению в сторону оптимизации нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в отличие от стандартной инфузионной схемы.

При оценке уровня 10-дневной летальности между группами, когда он составил 7,4% в контрольной и отсутствовал в группе исследования, разница в неблагоприятных исходах не показала достоверной значимости ($p=0,485$). Однако Реамберин способствовал значимому снижению показателя летальности на 28-е сутки, который составил 7,4% в исследуемой группе и 34,6% в группе контроля ($p=0,0327$). К такому результату, несомненно, привело купирование тяжелой СРБ и цитокинового шторма через коррекцию опосредованного COVID-19 эндотелиального повреждения.

Прогрессирование поражения легких снизилось у пациентов группы исследования на фоне инфузии Реамберина, что уменьшило в 1,9 раза риск их перевода на искусственную вентиляцию легких по сравнению с пациентами

контрольной группы ($p=0,0327$). Несмотря на успехи, значимых различий в длительности госпитализации в ОРИТ для изучаемых групп не отмечено ($p=0,386$).

Заключение

Дисфункциональный иммунный ответ при COVID-19, обуславливающий цитокиновый шторм, составляет основу патогенеза прогрессирующей мультиорганной недостаточности. Самое непосредственное участие в патофизиологии этого процесса принимает повреждение эндотелия. Оценка эндотелиальной дисфункции путем прямого и косвенного измерения эндотелиального повреждения дает мощный инструмент для раннего успешного прогнозирования неблагоприятных сценариев развития заболевания, а также контроля за эффективностью проводимой терапии. Высокая корреляционная связь динамики эндотелиемии и показателей СРБ (СРБ, ИЛ-6, фибриногенемии, уровня лимфоцитов) демонстрирует их тесное патогенетическое взаимодействие. Сукцинатсодержащий раствор в дополнение к базовой терапии по инфузионной схеме позволяет добиться устойчивой коррекции опосредованной COVID-19 эндотелиальной дисфункции, ее утраченных регуляторных механизмов, в том числе за счет регресса выраженности системного воспалительного ответа.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» (№16 от 22.04.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia, Protocol 16 of 22.04.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ГЦ – гомоцистеин

ИЛ – интерлейкин

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

СРБ – системная воспалительная реакция

СРБ – С-реактивный белок

ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74. DOI:10.1038/s41577-020-0311-8
2. Коротаев А.С., Ратников В.А., Симулис И.С., и др. Поражение эндотелия при тяжелой форме новой коронавирусной инфекции (COVID-19) как мотив выбора инфузионной терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2022;6:83-90 [Korotaev AS, Ratnikov VA, Simutis IS, et al. Endothelial injury in severe COVID-19 as a reason for infusion therapy choice. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2022;6:83-90 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology202206183
3. Симулис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., и др. Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021;66(3-4):40-8 [Simutis IS, Boyarinov GA, Yuriev MYu, et al. Possibilities of hyperinflammation correction in COVID-19. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2021;66(3-4):40-8 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-40-48
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (14.12.2022) (утв. Минздравом России) [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Versiya 17 (14.12.2022) (utv. Minzdravom Rossii) (in Russian)].
5. Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015;60(4):23-39 [Feoktistova VS, Vavilkova TV, Sirotkina OV, et al. The new approach to evaluation of dysfunction of endothelium: detection of number of circulating endothelium cell using flow cytometry technique. *Clinical laboratory diagnosis.* 2015;60(4):23-39 (in Russian)].
6. Станевич О.В., Бакин Е.А., Коршунова А.А., и др. Информативность основных клинико-лабораторных показателей для пациентов с тяжелой формой COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(11):1225-33 [Stanevich OV, Bakin EA, Korshunova AA, et al. Informativeness estimation for the main clinical and laboratory parameters in patients with severe COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(11):1225-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.11.201941
7. Андреева Е.А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19. *РМЖ.* 2021;29(6):14-7 [Andreeva EA. C-reactive protein in the assessment of patients with respiratory symptoms before and during the COVID-19 pandemic. *RMZh.* 2021;29(6):14-7 (in Russian)].
8. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856-62. DOI:10.1002/jmv.25871
9. Coomes EA, Haghighyan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1-9. DOI:10.1002/rmv.2141
10. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6. *Пульмонология.* 2020;30(5):629-44 [Nasonov EL. Coronavirus disease-2019 (COVID-19): value of IL-6 inhibitors. *Pulmonologiya.* 2020;30(5):629-44 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644
11. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-20. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30920-X
12. Mancuso P, Gidaro A, Gregato G, et al. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with SARS-CoV-2 RNA in severe cases. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2744-50. DOI:10.1111/jth.15044
13. Guervilly C, Burtsey S, Sabatier F, et al. Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1789-93. DOI:10.1093/infdis/jiaa528
14. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):469-76 [Buryachkovskaya LI, Melkumyants AM, Lomakin NV, et al. Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):469-76 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200939
15. Balint B, Jechumba VK, Guéant JL. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie.* 2020;173:100-6. DOI:10.1016/j.biochi.2020.02.012
16. Вохмянина Н.В., Гайковская Л.Б., Евтеева Д.А., Власова Ю.А. Гомоцистеин как предиктор тяжести течения коронавирусной инфекции: биохимическое обоснование. *Лабораторная служба.* 2022;11(1):43-50 [Vokhmianina NV, Gaikovaya LB, Evteeva DA, Vlasova YuA. Homocysteine as a predictor of the severity of coronavirus infection: biochemical justification. *Laboratory Service.* 2022;11(1):43-50 (in Russian)]. DOI:10.17116/labs20221101143
17. Yang Z, Shi J, He Z, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY).* 2020;12(7):6037-48. DOI:10.18632/aging.102999
18. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-61. DOI:10.1111/jth.14849
19. Kiselevskiy M, Shubina I, Chikileva I, et al. Immune Pathogenesis of COVID-19 Intoxication: Storm or Silence? *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(8):166. DOI:10.3390/ph13080166
20. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020;8:36. DOI:10.1186/s40560-020-00453-4
21. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020;18(1):206. DOI:10.1186/s12967-020-02374-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2023



OMNIDOCTOR.RU