

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

И. С. Симутис<sup>1</sup>, Г. А. Бояринов<sup>1</sup>, М. Ю. Юрьев<sup>2</sup>,  
Д. С. Петровский<sup>2</sup>, А. Л. Коваленко<sup>3</sup>, К. В. Сапожников<sup>4</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> 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<sup>1\*</sup>, Gennady A. Boyarinov<sup>1</sup>, Mikhail Yu. Yuriev<sup>2</sup>, Dmitry S. Petrovsky<sup>2</sup>,  
Alexey L. Kovalenko<sup>3</sup>, Kirill V. Sapozhnikov<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> City Clinical Hospital №30, 85 A Berezovskaya Str., 603157 Nizhny Novgorod, Russia

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

<sup>4</sup> 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 полиэлектролитный 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 полиэлектролитного 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 тромбозоболоческих 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 полиорганным 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-

necrobiotic 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 корректировать 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 невключения:

- 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, n=5	Main, n=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 тромботическими осложнениями считали: инсульт, согласно ACS-NSQIP, артериальный тромбоз, диагностированный в соответствии со стандартными критериями, случаи тромбоза 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

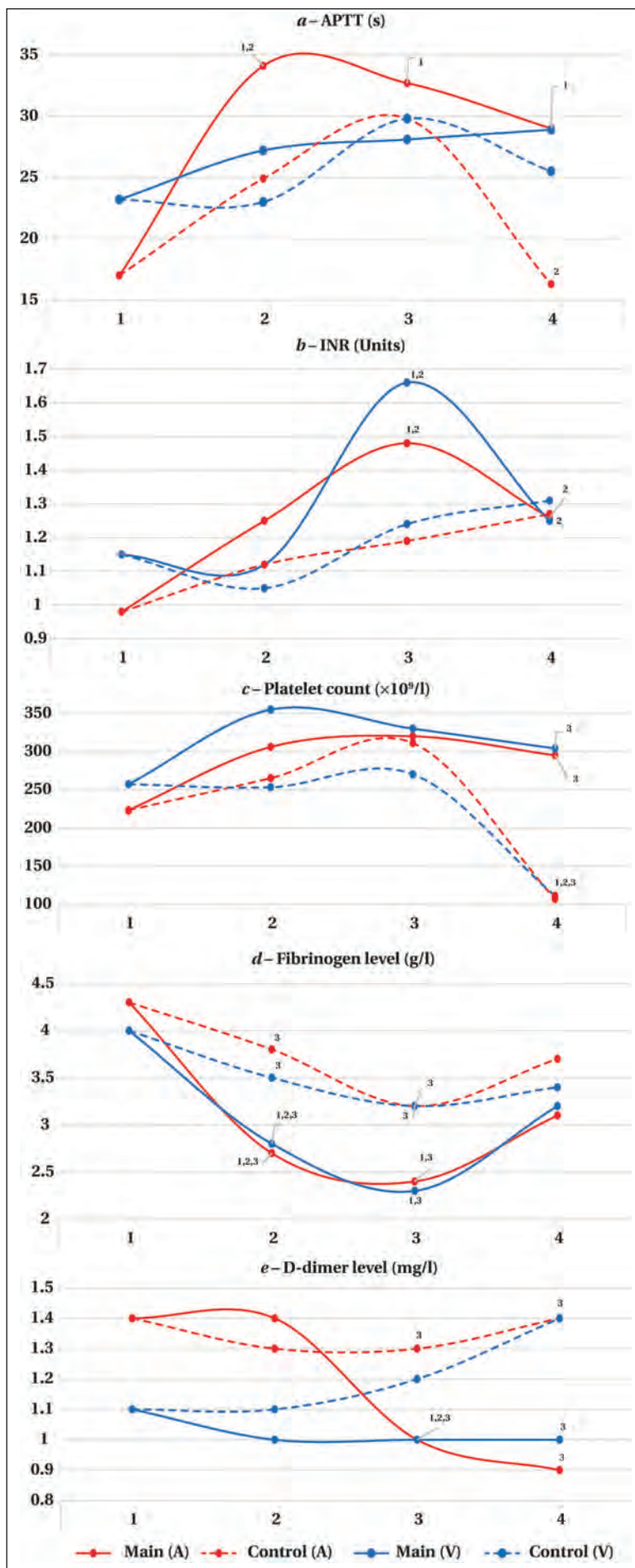
Обобщенный анализ динамики лабораторных показателей, характеризующих прокоагуляционную активность, свидетельствует о том, что артериальная кровь реагирует на применение инфузионного антигипоксанта более выражено и быстро, чем венозная.

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 (V) 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 ( $P < 0.05$ ): <sup>1</sup> — from the baseline value; <sup>2</sup> — from the previous timepoint; <sup>3</sup> — intergroup difference.

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

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 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 4<sup>th</sup> time points vs the 1<sup>st</sup> 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 4<sup>th</sup> 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 воспалительных 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

значимо между группами (рис. d). Это может указывать на прогрессирование про-воспалительных тенденций к концу первого дня интенсивной терапии и 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, оказала ожидаемое влияние 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 выявлено значимых внутригрупповых изменений его уровня в венозной крови. Однако на следующий день этот параметр в основной группе стал значимо ниже по сравнению с контрольной группой ( $U=0,50$ ,  $Z=-2,81$ ,  $P_{\text{corrected}}=0,02$ ).

Значимые изменения D-димера были выявлены в основной группе, получавшей МСС ( $\chi^2=11,28$ ,  $P_{\text{corrected}}=0,015$ ). Этот параметр был значимо ниже на третьем и четвертом измерениях по сравнению с первыми и вторыми измерениями. Значения на 8–12 часов ( $U=3,00$ ,  $Z=-2,42$ ,  $P_{\text{corrected}}=0,031$ ) и на 24 часа ( $U=0,00$ ,  $Z=-2,88$ ,  $P_{\text{corrected}}=0,016$ ) 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 событий у пациентов в течение 28 дней лечения: частота эпизодов ишемии миокарда в контрольной группе составила 0,89 [95% CI 0,19–1,16] vs 0,55 [95% CI 0,06–0,81] в основной группе ( $P=0,043$ ), в то время как частота эмболии легочной артерии в контрольной группе достигла 0,50 [95% CI 0–1,0] vs 0,28 [95% CI 0–1,0] в основной группе ( $P=0,041$ ). В основной группе, получавшей Реамберин, была зафиксирована сокращенная 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 цитозащитным и, в частности, эндотелиальным защитным эффектом. Его антигипоксический эффект в основной группе подтвержден межгрупповыми 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±1,1 суток в исследуемой группе против 8,9±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±1,46 ммоль/л, на фоне применения инфузии антигипоксиканта быстро корригировался и составлял на этапе 2-х часового наблюдения 7,6±2,45 ммоль/л, тогда как на фоне стандартной терапии имелась прямо противоположная тенденция в виде увеличения данного показателя до 10,7±0,81 ммоль/л ( $p=0,12$ ), а к 8 часу вплоть до 11,9±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±0,21 ммоль/л, на фоне применения антигипоксиканта быстро корригировалась на этапе 8-и часового наблюдения (до 1,58±0,29 ммоль/л), тогда как на фоне стандартной терапии имелась прямо противоположная тенденция в виде увеличения данного показателя до 2,0±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-иницировавший 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 4<sup>th</sup>–6<sup>th</sup> 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 кровотоки, 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. Nardelli P., Landoni G. 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 F., 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., Tyrnys 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 E., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet E., Faÿ-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglès-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 F., 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., Tyrnys 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 E., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet E., Faÿ-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglès-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., Breakey 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 PMID: 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; nwa041. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041. PMID: 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., Dąbłer-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., Шушакоева Е. К. Роль дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии в лечении COVID-19: теория и практика. *COVID19-PREPRINTS.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, тикотовой 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; nwa041. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041. PMID: 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., Dąbłer-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-PREPRINTS.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., Boyarinnova L.V., Filippenko E.S., Solovyova 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 АТАСЛ (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. *Ekspiermental'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., Pokrovskiy 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., Шарифутдинова Л.Р., Шарипова 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 F, 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., Журавель С. В., Кузнецова Н. К., Писарев В. М., Клыччинова 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 мексидором. *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. *Региональное 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 nevrologii i pskhiatrii 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
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'skij meditsinskij 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. *Eksperimental'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. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 5: 33-36 [In Russ.]
38. Fei H., Berliner J.A., Parhami F, 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. Michin 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/neurologiya*. 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., Voyennov 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. *Eksperimental'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