

Взаимосвязь показателей эндогенной сосудистой регуляции, окислительного стресса с маркерами воспалительной реакции у пациентов с COVID-19 при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации

Е.В. Клычникова[✉], С.В. Журавель, И.В. Иванов, О.В. Никитина, Е.В. Тазина, А.Ю. Буланов, А.М. Талызин, К.А. Попугаев, В.В. Владимиров, С.С. Петриков, А.С. Богданова
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

[✉]Автор, ответственный за переписку: Елена Валерьевна Клычникова, канд. мед. наук, заведующая научным отделением клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, KlychnikovaEV@sklif.mos.ru

Аннотация

Введение. Методика экстракорпоральной мембранной оксигенации нашла широкое применение в практике в период пандемии COVID-19. Окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и синдром системной воспалительной реакции играют важную роль в патогенезе COVID-19. Наше исследование было направлено на изучение взаимосвязи этих факторов и влияние на них экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Цель. Изучение системной воспалительной реакции и функции эндотелия у пациентов с COVID-19 при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Материал и методы. В ходе проспективного исследования были обследованы 100 пациентов с COVID-19 в возрасте от 26 до 75 лет, медиана 55 лет [47;60], находившихся на лечении в ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации. В качестве контрольной группы (норма) обследовали 25 практически здоровых людей, медиана возраста которых составила 32 [25;39] года. Функцию эндотелия сосудов оценивали по содержанию в сыворотке крови стабильных метаболитов оксида азота и уровню ангиотензинпревращающего фермента. Далее рассчитывали коэффициент метаболита оксида азота к уровню ангиотензинпревращающего фермента, отражающий дисбаланс между эндотелий-зависимой вазодилатацией и вазоконстрикцией. Для оценки выраженности окислительного стресса в сыворотке крови определяли малоновый диальдегид как маркер перекисного окисления липидов. Состояние антиоксидантной системы оценивали по показателю общей антиокислительной активности сыворотки крови. О наличии дисбаланса в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы судили по коэффициенту окислительного стресса малонового диальдегида и общей антиокислительной активности.

Результаты. Проведенный анализ показал наличие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, нарушение сосудистой регуляции, активацию свободно-радикальных процессов, наличие дисбаланса в системе прооксиданты/антиоксиданты, а также прогрессирование воспалительного процесса при снижении уровня маркеров тяжести течения COVID-19.

Заключение. Исследования взаимосвязи эндотелиальных повреждений и выраженности синдрома системной воспалительной реакции могут иметь фундаментальное значение для объяснения патофизиологических механизмов течения COVID-19 и разработки новых методов лечения таких пациентов, в том числе совершенствования экстракорпоральной мембранной оксигенации при указанной патологии.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-COV-2, экстракорпоральная мембранная оксигенация, эндотелий, окислительный стресс, воспаление

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Клычникова Е.В., Журавель С.В., Иванов И.В., Никитина О.В., Тазина Е.В., Буланов А.Ю. и др. Взаимосвязь показателей эндогенной сосудистой регуляции, окислительного стресса с маркерами воспалительной реакции у пациентов с COVID-19 при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации. *Трансплантология*. 2023;15(1):10–22. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-1-10-22>

Interrelation between the parameters of endogenous vascular regulation, oxidative stress and the markers of inflammatory response in COVID-19 patients while on extracorporeal membrane oxygenation

E.V. Klychnikova[✉], S.V. Zhuravel, I.V. Ivanov, O.V. Nikitina, E.V. Tazina, A.Yu. Bulanov, A.M. Talyzin, K.A. Popugaev, V.V. Vladimirov, S.S. Petrikov, A.S. Bogdanova
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

[✉]Corresponding author: Elena V. Klychnikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Investigation Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, KlychnikovaEV@sklif.mos.ru

Abstract

Introduction. Extracorporeal membrane oxygenation has found wide application in clinical practice during the COVID-19 pandemic. Oxidative stress, endothelial dysfunction, and systemic inflammatory response syndrome play an important role in the pathogenesis of COVID-19. Our research was designed to study correlations in-between those factors and the impact of extracorporeal membrane oxygenation on them.

Aim. The study of systemic inflammatory response and endothelial function in patients with COVID-19 during extracorporeal membrane oxygenation.

Material and methods. In the course of a prospective study, we examined 100 COVID-19 patients aged 26 to 75 years, median 55 years [47;60], who were treated at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, using extracorporeal membrane oxygenation. As a control group (normal), 25 practically healthy people whose median age was 32 years [25;39] were examined. The function of the vascular endothelium was assessed by the content of nitric oxide stable metabolites in the blood serum and the level of angiotensin-converting enzyme. Next, the ratio of nitric oxide metabolite to angiotensin-converting enzyme level was calculated, reflecting the imbalance between endothelium-dependent vasodilation and vasoconstriction. To assess the severity of oxidative stress in blood serum, malondialdehyde was determined as a marker of lipid peroxidation. The state of the antioxidant system was assessed in terms of total antioxidant status of blood serum. The presence of an imbalance in the system of lipid peroxidation and the antioxidant system total antioxidant status was judged by the oxidative stress coefficient, i.e. the ratio of malondialdehyde to the total antioxidant activity.

Results. The analysis showed the presence and progression of endothelial dysfunction, impaired vascular regulation, activation of free radical processes, the presence of an imbalance in the prooxidant/antioxidant system, as well as the progression of the inflammatory process with a decrease in the level of markers of the COVID-19 severity.

Conclusion. Further studies of the correlation between endothelial damage and the severity of the systemic inflammatory response syndrome may be of fundamental importance for explaining the pathophysiological mechanisms of COVID-19 course and developing new treatments for such patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, extracorporeal membrane oxygenation, endothelium, oxidative stress, inflammation

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Klychnikova EV, Zhuravel SV, Ivanov IV, Nikitina OV, Tazina EV, Bulanov AYU, et al. Interrelation between the parameters of endogenous vascular regulation, oxidative stress and the markers of inflammatory response in COVID-19 patients while on extracorporeal membrane oxygenation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(1):10–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-1-10-22>

АОС – антиоксидантная система
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АФК – активная форма кислорода
ВВ – вено-венозная
МДА – малоновый диальдегид
НЛС – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов
ОАА – общая антиоксидантная активность

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОС – окислительный стресс
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ТЛС – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
СРБ – С-реактивный белок
NOx – оксид азота

Введение

Окислительный стресс (ОС) и эндотелиальная дисфункция играют важную роль в патогенезе ряда сосудистых и метаболических заболеваний человека, например, таких как инсульт, болезни сердца и диабет [1]. Отличительной чертой инфекции SARS-CoV-2 является поражение сосудов с тяжелым повреждением эндотелия, которое приводит к распространенным тромбозам и микроангиопатиям. Кроме того, активация и дисфункция легочного эндотелия являются основными причинами развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Методика вено-венозной (ВВ) экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) способна поддерживать системную оксигенацию у пациентов с дыхательной недостаточностью и используется в качестве моста к восстановлению при COVID-19-ассоциированном ОРДС [2]. Глобальный масштаб распространения COVID-19 привел к увеличению частоты использования ЭКМО, несмотря на поступающие данные о достаточно низкой выживаемости пациентов – так в начале пандемии менее 10% пациентов удавалось отлучить от экстракорпорального контура [3–5]. Одной из причин высокой летальности у данной категории пациентов является выраженный системный воспалительный ответ на генерализацию SARS-CoV-2 и внутрибольничной инфекции, что затрудняет оценку эффективности процедуры ЭКМО [6]. Патогенетическим следствием септических проявлений новой коронавирусной инфекции выступает повреждение эндотелия, что приводит к развитию полиорганной недостаточности и ухудшению прогноза [7]. Однако в отсутствие эффективности механической вентиляции легких у критически тяжелых пациентов проведение процедуры ЭКМО становится неизбежным [8]. По этой причине оценка системной воспалительной реакции и состояния эндотелия является важным звеном в формировании взгляда на клиническую картину и может позволить должным образом корректировать тактику ведения пациентов с COVID-19 в условиях ЭКМО.

Цель

Изучение течения системной воспалительной реакции и функции эндотелия у пациентов с COVID-19 при проведении ЭКМО.

Материал и методы

В ходе проспективного исследования были обследованы 100 пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», с применением ЭКМО.

Критерии включения пациентов в исследование: проведение ЭКМО, подтвержденный диагноз COVID-19, возраст старше 18 лет. Критерии исключения: отсутствие мониторинга параметров гемостаза, индекс SOFA на момент подключения ЭКМО более 12, индекс массы тела более 40, срок подключения ЭКМО с момента начала искусственной вентиляции легких более 7 суток.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошли 100 пациентов: 72 мужчины и 28 женщин в возрасте от 26 до 75 лет, медиана 55 лет [47;60]. Во всех наблюдениях проводили ВВ ЭКМО. Причиной развития дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения ВВ ЭКМО, являлась COVID-19-ассоциированная пневмония в 100 наблюдениях (100%).

ЭКМО использовали при тяжелой дыхательной недостаточности, рефрактерной к проводимой интенсивной терапии. Принцип ведения соответствовал временным методическим рекомендациям министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальным на момент проводимого лечения. ЭКМО выполняли на аппаратах RotaFlow ("Maquet", Германия), Cardiohelp ("Maquet", Германия), DeltaStream ("Medos", Германия) и Stockert ("Sorin", США). Для проведения ВВ ЭКМО выполняли канюляцию правой или левой бедренной вены (использовали канюли размерами 21, 23 и 25 Fr) для забора крови из бассейна нижней полой вены и правой или левой яремной вены (применяли канюли размерами 15, 17, 19, 21 и 23 Fr) для возврата крови.

Пациентам проводили антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином, дозу которого подбирали под контролем активированного частичного тромбопластинового времени каждые 6–8 часов.

В качестве контрольной группы (норма) обследовали 25 практически здоровых людей, медиана возраста которых составила 32 [25;39] года, а соотношение мужчины/женщины – 17/8.

Исследования состояния системы гемостаза выполняли на автоматическом коагулометре

"ACL Top 700", Instrumentation laboratory (США). Общий (клинический) анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе "ADVIA 2120i", "Bayer". Рассчитывали коэффициенты, отражающие выраженность воспалительного процесса: НЛС – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов (Нейтр. абс. / Лимф. абс.); ТЛС – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (Тромб. / Лимф. абс.); индекс системного воспаления – отношение произведения абсолютного числа тромбоцитов и нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов (Тромб. × Нейтр. абс. / Лимф. абс.).

Функцию эндотелия сосудов оценивали по содержанию в сыворотке крови стабильных метаболитов оксида азота (NOx) и уровню ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Определение NOx проводили по методу, согласно которому кадмий в присутствии цинка восстанавливает нитрат до нитрита. Концентрацию АПФ оценивали фотометрическим методом на биохимическом анализаторе "Olympus AU2700" (Beckman Coulter, США) с применением реактивов фирмы "Audit Diagnostics" (Ирландия). Далее рассчитывали коэффициент NOx/АПФ, отражающий дисбаланс между эндотелий-зависимой вазодилатацией и вазоконстрикцией по формуле:

$$\frac{NOx_n / NOx_k}{АПФ_n / АПФ_k}$$

где NOx_n , $АПФ_n$ – значения показателей NOx и АПФ у обследованных пациентов; NOx_k , $АПФ_k$ – средние значения показателей NOx и АПФ в контрольной группе.

Для оценки выраженности ОС в сыворотке крови определяли малоновый диальдегид (МДА) как маркер перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9]. Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивали по показателю общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови, которую измеряли спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе "Olympus AU2700" (Beckman Coulter, США) с использованием набора реактивов TAS kit (Randox, Великобритания). О наличии дисбаланса в системе ПОЛ/АОС судили по коэффициенту окислительного стресса МДА/ОАА, который рассчитывали по формуле:

$$\frac{МДА_n / МДА_k}{ОАА_n / ОАА_k}$$

где $МДА_n$, $ОАА_n$ – значения показателей МДА и ОАА у обследованных пациентов; $МДА_k$, $ОАА_k$ – средние значения показателей МДА и ОАА в контрольной группе.

Исследование продолжалось в течение первых 7 суток проведения ЭКМО или меньше – в случаях, если ЭКМО прекращали раньше или наступал смертельный исход.

Статистический анализ полученных в ходе исследования данных проводили с помощью персонального компьютера на операционной системе Windows 10 при помощи программы "Microsoft Excel 2007". Статистическую обработку данных производили с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и пакета lme4 1.1–21, а также пакета STATISTICA 12 (Starsoft, США). Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как большинство данных в проведенном исследовании не соответствуют нормальному распределению, для сравнительного анализа количественных признаков использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Результаты статистического анализа количественных данных представлены в виде медианы (М) и квартилей (25%; 75%). Анализ различий в группах для качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 . Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции (r) Спирмена. Также для анализа полученных данных был использован метод смешанных линейных и смешанных обобщенных линейных моделей (Generalized Estimating Equation – GEE, Generalized Linear Model – GLM). Рассчитывали коэффициенты Δ – градиент изменения или Fold Change (FC) – кратность изменения. Отрицательное значение коэффициента Δ указывает на ежесуточное среднее снижение величины исследуемого параметра на соответствующее число единиц его измерения, положительное значение – на ежесуточное возращание [10, 11]. Для сравнения групп использовали смешанные линейные регрессионные модели. Проверка статистических гипотез и наличие статистической значимости устанавливались при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика маркеров повреждения эндотелия и ОС представлена в табл. 1 и 2. При исследовании выявлено статистически значимое снижение уровня NOx относительно нормы во все сроки наблюдения ($p_{N-1} < 0,00001$, $p_{N-3} = 0,0002$, $p_{N-7} = 0,0214$) (табл. 1).

При использовании смешанных линейных и смешанных обобщенных линейных моделей (GEE, GLM) был получен коэффициент $\Delta = -0,85 [-2,89; 1,19]$, $p = 0,0173$, который указывал на среднее ежесуточное снижение уровня NOx на 0,85 мкмоль/л (табл. 2) [10]. Это свидетельствовало о развитии эндотелиальной дисфункции.

Концентрация АПФ также была статистически значимо ниже нормы во все сроки наблюдения ($p_{N-1} = 0,0035$, $p_{N-3} = 0,0002$, $p_{N-7} = 0,0004$). Между уровнем NOx и АПФ существует обратная связь, что играет важную физиологическую и патофизиологическую роль в регуляции сосудистого тонуса. Для оценки развития дисбаланса между эндотелий-зависимой вазодилатацией и вазоконстрикцией рассчитывали коэффициент NOx/АПФ. Соотношение NOx/АПФ по сравнению с нормой было статистически значимо ниже в 1-е и 3-и сутки наблюдения ($p = 0,0446$), что свидетельствовало о нарушении сосудистой регуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нарушении регуляторной функции между вазодилататором NOx и вазоконстриктором АПФ в 1-е и 3-и сутки наблюдения, что, вероятно, является одним из патогенетических механизмов, приводящих к изменению микроциркуляции, а в дальнейшем к развитию полиорганной недо-

статочности у пациентов с тяжелым течением с COVID-19 при проведении ЭКМО.

При исследовании выраженности ОС было выявлено, что в течение всего периода наблюдения содержание в крови МДА статистически значимо превышало значения нормы во все сроки наблюдения ($p_{N-1} < 0,00001$, $p_{N-3} < 0,00001$, $p_{N-7} < 0,00001$) (табл. 1).

ОАА (TAS – Total antioxidant status), отражающая одновременно возможность ферментов, белков и витаминов подавлять негативное действие свободных радикалов на клеточном уровне, статистически значимо снижалась на 3-и и 7-е сутки исследования (табл. 1).

Также методом смешанных линейных и смешанных обобщенных линейных моделей (GEE, GLM) был получен коэффициент $\Delta = -0,16 [-0,30; 0,03]$, $p = 0,0053$, который демонстрировал, что ежесуточно показатель ОАА снижался на величину 0,16 ммоль/л, $p = 0,0053$ (табл. 2), что свидетельствовало об активации свободно-радикальных процессов. Более того, коэффициент окислительного стресса МДА/ОАА, отражающий баланс в системе прооксиданты/антиоксиданты, более чем в 2 раза ($p < 0,00001$) превышал нормальные значения на протяжении всего срока исследования. Полученные данные свидетельствуют о наличии дисбаланса в системе прооксиданты/антиоксиданты у больных с тяжелым

Таблица 1. Динамика маркеров повреждения эндотелия и окислительного стресса

Table 1. Dynamics of endothelial damage and oxidative stress markers

Показатель	Контрольная группа	Сутки			p
		1-е	3-и	7-е	
NOx, мкмоль/л	18,61 [17,70;23,62]	8,01 [4,82;14,38] *	9,31 [5,08;19,98] *	13,70 [6,38;21,40] *	$p_{N-1} < 0,00001$ $p_{N-3} = 0,0002$ $p_{N-7} = 0,0214$
АПФ, мкмоль/л	45,0 [36,5;55,2]	32,2 [20,9;49,4] *	27,6 [18,8;38,8] *	26,6 [16,4;39,5] *	$p_{N-1} = 0,0035$ $p_{N-3} = 0,0002$ $p_{N-7} = 0,0004$
Коэф. NOx/АПФ	1,02 [0,85;1,25]	0,59 [0,27;1,02] *	0,72 [0,39;1,19] *	0,84 [0,50;2,01]	$p_{N-1} = 0,0024$ $p_{N-3} = 0,0148$
МДА, мкмоль/л	2,27 [2,11;2,47]	3,87 [3,47;4,24] *	3,91 [3,44;4,33] *	3,78 [3,30;4,30] *	$p_{N-1} < 0,00001$ $p_{N-3} < 0,00001$ $p_{N-7} < 0,00001$
ОАА, ммоль/л	1,61 [1,56;1,68]	1,46 [0,98;1,75]	1,32 [0,85;1,58] *	1,47 [1,17;1,71] *	$p_{N-3} = 0,0016$ $p_{N-7} = 0,0451$
Коэф. МДА/ОАА	0,96 [0,91;1,11]	2,01 [1,69;2,49] *	2,16 [1,85;3,47] *	2,16 [1,52;2,71] *	$p_{N-1} < 0,00001$ $p_{N-3} < 0,00001$ $p_{N-7} < 0,00001$

Примечания: NOx – оксид азота, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, МДА – малоновый диальдегид, ОАА – общая антиоксидантная активность; * – уровень значимости различий по отношению к норме: p_{N-1} – на 1-е сутки после ЭКМО, p_{N-3} – на 3-и сутки после ЭКМО, p_{N-7} – на 7-е сутки после ЭКМО.

Таблица 2. Динамика маркеров повреждения эндотелия и окислительного стресса

Table 2. Dynamics of markers of endothelial damage and oxidative stress

Показатель	Δ/FC [95% ДИ]	p
МДА [Δ]	-0,03 [-0,20;0,14]	0,8654
ОАА [Δ]	-0,16 [-0,30;-0,03]	0,0053
NOx [Δ]	-0,85 [-2,89;1,19]	0,0173
АПФ [Δ]	-5,70 [-11,86;0,46]	0,2178

Примечания: NOx – оксид азота, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, МДА – малоновый диальдегид, ОАА – общая антиоксидантная активность, Δ – градиент изменения, FC – кратность изменения, p – уровень значимости различий.

течением COVID-19, которым потребовалась ЭКМО.

ОС представляет собой системный дисбаланс между скоростью образования оксидантов и уровнем антиоксидантов. В исследованиях сообщается, что ОС играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции через снижение биодоступности оксида азота. Оксид азота как активная форма кислорода реагирует с супероксидным анионом с образованием сильного окислителя пероксинитрита, который участвует в нитровании остатков тирозина в белках. Снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота, недостаток субстратов для нее, ее инактивация и повышенная деградация оксида азота могут вызывать снижение его биодоступности [12].

В физиологических условиях производство активных форм кислорода (АФК) контролируется эффективной системой антиоксидантов – молекул, которые способны нейтрализовать АФК, тем самым предотвращая ОС. В нашем исследовании отмечается статистически значимое снижение ОАА и повышение уровня в крови МДА, что свидетельствует об активации свободно-радикальных процессов у данной категории больных и является одной из причин развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

По данным С. Yan et al. (2003), ангиотензин II регулирует экспрессию синтазы оксида азота и его продукцию, тогда как оксид азота по обратному механизму регулирует уровень ангиотензина II через рецепторы ангиотензина II типа 1. Обратная связь между оксидом азота и ангиотензином II является основой для сохранения нормальной сосудистой регуляции и вазотонической функции [13]. Нарушение данной взаимосвязи является причиной многих сосудистых забо-

леваний [14]. В ранее проведенном исследовании взаимосвязи уровня NOx с концентрацией АПФ у доноров нами была получена статистически значимая положительная корреляция между NOx и АПФ ($r=0,655$, $p=0,0007$) [15]. В данном исследовании не выявлено взаимосвязи уровня NOx с концентрацией АПФ у пациентов на ЭКМО с тяжелым течением COVID-19 (табл. 3). Таким образом, все приведенные выше результаты указывают на нарушение сопряженной регуляторной функции между вазодилататором NOx и вазоконстриктором АПФ, которое может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению микроциркуляции.

Таблица 3. Корреляция показателей оксида азота и ангиотензинпревращающего фермента

Table 3. Correlation of the nitric oxide and angiotensin-converting enzyme parameters

Показатель	Сутки	АПФ
NOx	1-е	-0,12 [-0,34;0,11] $p=0,4247$
	3-и	-0,003 [-0,21;0,20] $p=0,9808$
	7-е	-0,08 [-0,37;0,21] $p=0,6238$

Примечания: NOx – оксид азота, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, p – уровень значимости различий.

Для оценки выраженности воспалительного ответа был проведен анализ динамики уровня в крови С-реактивного белка (СРБ), числа лейкоцитов, лимфоцитов, НЛС, Тромб./Лимф. абс., ТЛС, а также индекса системного воспаления (табл. 4).

У пациентов, подключенных к ЭКМО, уровень СРБ был статистически значимо повышен во все сроки наблюдения, при этом значение данного показателя увеличивалось к 7-м суткам наблюдения (см. табл. 4). Возможно, причинами повышения уровня СРБ могут служить как активация системного воспалительного ответа в результате контакта крови с неэндотелизированной поверхностью магистралей ЭКМО, давление сдвига на разных участках контура и механическое разрушение форменных элементов подвижной частью центрифужного насоса, так и присоединение вторичной бактериальной инфекции у некоторых пациентов.

Как видно из табл. 4, общее количество лейкоцитов было статистически значимо повышено во все сроки наблюдения ($p<0,05$). Также у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся на ЭКМО, оказалось статистически значимо повышенным абсолютное количество нейтрофилов и статистически значимо сниженным абсо-

Таблица 4. Динамика маркеров воспалительного ответа

Table 4. Dynamics of inflammatory response markers

Показатель	Контрольная группа	Сутки			p
		1-е	3-и	7-е	
СРБ, мг/л	0,7 [0,4;1,7]	11,5 [2,1;49,5]*	44,4 [5,3;90,8]*	76,3 [25,3;162,5]**	$p_{N-1}<0,0001$ $p_{N-3}<0,0001$ $p_{N-7}<0,0001$ $p_{1-7}<0,0001$
Лейкоциты, 10^9 /л	5,58 [5,18;6,29]	14,90 [8,65;19,88]*	13,13 [8,34;18,18]*	13,75 [8,64;18,38]*	$p_{N-1}<0,0001$ $p_{N-3}<0,0001$ $p_{N-7}<0,0001$
Нейтрофилы, 10^9 /л	3,30 [2,80;4,18]	12,79 [7,85;17,73]*	11,35 [7,70;16,04]*	11,60 [6,58;16,06]*	$p_{N-1}<0,0001$ $p_{N-3}<0,0001$ $p_{N-7}<0,0001$
Эозинофилы, 10^9 /л	0,13 [0,10;0,19]	0,04 [0,01;0,10]*	0,06 [0,02; 0,17]*	0,06 [0,02;0,15]*	$p_{N-1}<0,0001$ $p_{N-3}=0,0310$ $p_{N-7}=0,0071$
Лимфоциты, 10^9 /л	1,80 [1,60;1,98]	0,48 [0,30;0,86]*	0,54 [0,27;0,89]*	0,68 [0,41;0,92]*	$p_{N-1}<0,0001$ $p_{N-3}<0,0001$ $p_{N-7}<0,0001$
Тромбоциты, 10^9 /л	248 [228;274]	149 [104;226]*	96 [65;138]**	83 [40;103]**	$p_{N-1}<0,0001$ $p_{N-3}<0,0001$ $p_{N-7}<0,0001$ $p_{1-3}=0,0002$ $p_{1-7}<0,0001$
НЛС (Нейтр. абс. / Лимф. абс.)	1,94 [1,43;2,38]	21,96 [13,27;38,43]*	16,78 [11,27;32,85]*	15,93 [10,04;27,03]*	$p_{N-1}<0,0001$ $p_{N-3}<0,0001$ $p_{N-7}<0,0001$
ТЛС (Тромб. / Лимф. абс.)	146,58 [112,89;168,59]	317,95 [159,96;499,55]*	182,00 [96,97;304,17]**	109,17 [82,48;165,99]**	$p_{N-1}<0,0001$ $p_{1-3}=0,0030$ $p_{1-7}<0,0001$
Индекс систем- ного воспаления (Тромб. × Нейтр. абс. / Лимф. абс.)	484,56 [381,95;577,46]	3836,00 [1880,71;6383,49]*	2099,25 [905,88;3393,44]**	1256,41 [682,44;2716,95]**	$p_{N-1}<0,0001$ $p_{N-3}<0,0001$ $p_{N-7}<0,0001$ $p_{1-3}=0,0117$ $p_{1-7}<0,0001$

Примечания: * – $p<0,05$ относительно нормы; ** – $p<0,017$ относительно 1-х суток (внутригрупповое сравнение по трем точкам); уровень значимости различий по отношению к норме: p_{N-1} – на 1-е сутки после ЭКМО, p_{N-3} – на 3-и сутки после ЭКМО; p_{N-5} – на 5-е сутки после ЭКМО; p_{N-7} – на 7-е сутки после ЭКМО; p_{1-3} – разница между показателями на 1-е и 3-и сутки после ЭКМО; p_{1-7} – разница между показателями на 1-е и 7-е сутки после ЭКМО.

лутное количество лимфоцитов. Таким образом, у пациентов данной группы наблюдалось развитие воспалительной реакции.

При изучении данных расчетных гематологических индексов, получивших широкое распространение для оценки течения и прогноза исхода коронавирусной инфекции, было установлено их статистически значимое повышение во все сроки исследования ($p<0,05$). В различных исследованиях отмечалось, что более высокое значение НЛС и ТЛС имеет прогностически неблагоприятное значение [16, 17].

В метаанализе S.A. Chan 2020 года, включавшем 19 исследований и 3478 наблюдений, при тяжелом течении COVID-19 средние значения индекса НЛС составили 3,8–15,0, а при нетяжелом – от 1,9 до 4,1 [18]. S. Kazancioglu et al. предложили оптимальную точку отсечения индекса НЛС – 2,47 [19]. В исследовании M. Rokni et al. (2020) индекс НЛС выше 5,0 отмечался у 93% умерших пациентов [20].

Полученные данные в нашем исследовании указывали на крайне тяжелое течение заболевания и на неблагоприятный прогноз. Аналогичные результаты были получены при изучении индек-

са ТЛС. М. Rokni et al. (2020) установили, что индекс системного воспаления выше 500 отмечался у 92,9% умерших пациентов, среднее значение индекса у умерших пациентов составило $3532,9 \pm 565,3$, а у выживших – $1163,5 \pm 102,9$ [20]. Полученные данные в нашем исследовании полностью согласуются с данными зарубежных коллег. Также необходимо отметить, что при внутригрупповом сравнении ТЛС и индекс системного воспаления на 7-е сутки наблюдения были статистически значимо ниже по сравнению с 1-ми сутками ($p_{1-7} < 0,0001$), что указывало на эффективность проводимой терапии (см. табл. 4).

Согласно литературным данным, порочный круг, связанный с гипертрофическим и повреждением эндотелия микрососудов, может быть ключевым фактором полиорганной недостаточности и даже смерти у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [21]. В связи с этим в ходе исследования была изучена взаимосвязь воспалительного ответа с повреждением эндотелия у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (табл. 5).

Как видно из табл. 5, была выявлена статистически значимая слабая положительная корреляция между концентрацией СРБ и NOx на

1-е сутки: $R=0,28$ (95% ДИ 0,02;0,51), $p=0,036$, $n=52$. Таким образом, выявлена зависимость между уровнем NOx и выраженностью воспалительной реакции, что подтверждает взаимосвязь между развитием эндотелиальной дисфункции и системным воспалением у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Статистически значимая отрицательная корреляция между концентрацией NOx и индексом ТЛС (см. табл. 5) была отмечена на 7-е сутки: $R=-0,45$ (95% ДИ -0,68;-0,15), $p=0,0059$, $n=49$ и свидетельствует о том, что низким значениям NOx соответствуют более высокие показатели индекса ТЛС, то есть снижение протективной функции NOx ассоциировалось с более тяжелым течением коронавирусного заболевания, что соответствует данным литературы [22].

Выявление данной корреляции у пациентов с ЭКМО на 7-е сутки может указывать на возрастающую роль ЭКМО в этот период для подавления оксидативного стресса и поддержания вазотонической функции.

Статистически значимая отрицательная корреляция между концентрацией NOx и индексом системного воспаления (табл. 5) была отмечена на

Таблица 5. Корреляция маркеров повреждения эндотелия и маркеров воспалительного ответа (метод Спирмена)
Table 5. Correlation between markers of endothelial damage and markers of inflammatory response (Spearman's method)

Показатель	Сутки	СРБ	Лейк.	НЛС	ТЛС	Индекс системного воспаления
NOx	1-е	0,28 [0,02;0,51] $p=0,0360$	-0,02 [-0,29;0,24] $p=0,8651$	-0,19 [-0,43;0,08] $p=0,1705$	-0,21 [-0,45;0,06] $p=0,1291$	-0,19 [-0,43;0,08] $p=0,1610$
	3-и	0,25 [-0,05;0,51] $p=0,0986$	0,03 [-0,27;0,32] $p=0,8545$	-0,07 [-0,35;0,23] $p=0,6669$	-0,22 [-0,48;0,08] $p=0,1422$	-0,24 [-0,50;0,05] $p=0,1051$
	7-е	0,16 [-0,18;0,46] $p=0,3622$	-0,08 [-0,40;0,25] $p=0,6222$	-0,31 [-0,58;0,02] $p=0,0640$	-0,45 [-0,68;-0,15] $p=0,0059$	-0,41 [-0,65;-0,09] $p=0,0146$
АПФ	1-е	-0,15 [-0,41;0,12] $p=0,2699$	-0,03 [-0,30;0,24] $p=0,8446$	-0,06 [-0,33;0,21] $p=0,6546$	0,04 [-0,24;0,30] $p=0,7889$	0,05 [-0,22;0,32] $p=0,7096$
	3-и	-0,05 [-0,34;0,25] $p=0,7444$	-0,19 [-0,46;0,11] $p=0,2104$	0,02 [-0,27;0,31] $p=0,8907$	0,10 [-0,20;0,38] $p=0,5153$	-0,03 [-0,32;0,26] $p=0,8212$
	7-е	-0,22 [-0,51;0,12] $p=0,2001$	0,19 [-0,15;0,49] $p=0,2658$	0,22 [-0,12;0,51] $p=0,2025$	-0,01 [-0,34;0,32] $p=0,9649$	0,12 [-0,22;0,43] $p=0,4944$
NOx/АПФ	1-е	0,29 [0,03;0,52] $p=0,0323$	-0,03 [-0,30;0,24] $p=0,8266$	-0,05 [-0,32;0,22] $p=0,6967$	-0,14 [-0,40;0,13] $p=0,3126$	-0,16 [-0,41;0,12] $p=0,2591$
	3-и	0,29 [-0,00;0,54] $p=0,0511$	0,14 [-0,16;0,41] $p=0,3757$	-0,04 [-0,33;0,25] $p=0,7823$	-0,30 [-0,54;-0,00] $p=0,0475$	-0,24 [-0,50;0,06] $p=0,1176$
	7-е	0,25 [-0,09;0,53] $p=0,1484$	-0,16 [-0,47;0,18] $p=0,3455$	-0,33 [-0,59;0,00] $p=0,0506$	-0,32 [-0,58;0,01] $p=0,0596$	-0,34 [-0,60;-0,01] $p=0,0435$

Примечания: СРБ – С-реактивный белок, лейк. – лейкоциты, НЛС – отношение Нейтрофилы/Лимфоциты, ТЛС – отношение Тромбоциты/Лимфоциты, Индекс системного воспаления – отношение Тромбоциты х Нейтрофилы/Лимфоциты, NOx – оксид азота, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, p – уровень значимости различий.

7-е сутки: $R=-0,41$ (95% ДИ $-0,65;-0,09$), $p=0,0146$, $n=49$.

Отрицательная корреляция между концентрацией NOx и индексом системного иммунного воспаления означает, что низким значениям оксида азота соответствуют более высокие значения индекса, то есть снижение протективной функции оксида азота ассоциировалось с неблагоприятными исходами [17, 23–25].

Таким образом, исследования взаимосвязи эндотелиальных повреждений и выраженности системной воспалительной реакции могут иметь фундаментальное значение для объяснения патофизиологических механизмов течения COVID-19 и разработки новых методов лечения таких пациентов. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании активность воспалительного процесса продолжала нарастать при снижении уровня маркеров тяжести течения COVID-19, а динамика гематологических показателей свидетельствовала о развивающемся инфекционном процессе. Возможно, причиной тому служит как активация системного воспалительного ответа в результате контакта крови с неэндотелизированной поверхностью магистралей системы ЭКМО, давление сдвига на разных участках контура и механическое разрушение форменных элементов подвижной частью центрифужного насоса, так и присоединение вторичной бактериальной инфекции. Также необходимо отметить, что отсутствие увеличения значений МДА и коэффициента ОС в динамике и улучшение вазотонической функции эндотелия (повышение коэффициента NOx/АПФ в динамике) свидетельствуют об эффективности проводимой терапии, что особенно актуально при выполнении ЭКМО, так как эта методология предусматривает использование повышенных концентраций кислорода, и, соответственно, может способствовать активации окислительного стресса. Таким образом, отсутствие агрессивных тенденций в изменении значений МДА и коэффициента ОС свидетельствует о толерантности показателей гомеостаза к использованию ЭКМО.

Заключение

Полученные данные подтверждают, что провоспалительные медиаторы вызывают дисфункцию эндотелия (в частности, нарушение вазотонической функции), что может явиться пусковым механизмом в развитии полиорганной недостаточности у больных с тяжелым течением COVID-19 и должно учитываться в лечебном процессе.

При оценке выраженности системного воспалительного ответа у пациентов с тяжелым течением COVID-19, в том числе на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации, следует дополнительно осуществлять динамический мониторинг гематологических индексов: отношения абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов и системного воспаления.

Выводы

1. В процессе экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечается нарушение вазотонической функции эндотелия, которое в 1-е сутки исследования проявляется статистически значимым снижением уровня в крови оксида азота в 2 раза относительно нормы, а также нарушением сопряженной регуляторной функции между вазодилататором оксидом азота и вазоконстриктором ангиотензинпревращающим ферментом (статистически значимое снижение коэффициента, отражающего отношение уровня метаболита оксида азота к уровню ангиотензинпревращающего фермента в 1,7 раза относительно нормы в 1-е сутки), что способствует развитию эндотелиальной дисфункции.

2. В процессе экстракорпоральной мембранной оксигенации у больных с тяжелым течением COVID-19 обнаружена взаимосвязь между маркерами повреждения эндотелия и выраженностью воспалительной реакции (уровнем в крови С-реактивного белка и концентрацией оксида азота на 1-е сутки: $R=0,28$ (95% ДИ $0,02;0,51$), $p=0,036$, $n=52$; концентрацией в крови оксида азота и отношением абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов на 7-е сутки: $R=-0,45$ (95% ДИ $-0,68;-0,15$), $p=0,0059$, $n=49$; концентрацией в крови оксида азота и индексом системного воспаления на 7-е сутки: $R=-0,41$ (95% ДИ $-0,65;-0,09$), $p=0,0146$, $n=49$).

3. После проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации выявлены статистически значимые снижение общей антиокислительной активности в 1,2 раза к 3-м суткам исследования и повышение уровня в крови малонового диальдегида в 1,7 раза уже в 1-е сутки наблюдения, что свидетельствует об активации свободнорадикальных процессов у данной категории больных и является одной из причин развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым

течением COVID-19. Отсутствие, однако, дальнейшего повышения уровня данных показателей к 7-м суткам исследования свидетельствует против смещения окислительно-восстановительных

процессов в сторону перекисидации и тем самым о возможности безопасного использования экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Список литературы/References

1. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1–19. PMID: 28579545 <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
2. Russ M, Menk M, Graw JA, Skrypnikov V, Hunsicker O, Rudat K, et al. COVID-19 patients require prolonged extracorporeal membrane oxygenation support for survival compared with non-COVID-19 patients. *Crit Care Explor*. 2022;4(4):e0671. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000671>
3. World Health Organization: *Weekly Epidemiological Update on COVID-19–17 August 2021*. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---17-august-2021> [Accessed December 12, 2022].
4. *Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry*. 2021. Available at: <https://www.elso.org/> [Accessed December 12, 2022].
5. Henry BM, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): pooled analysis of early reports. *J Crit Care*. 2020;58:27–28. PMID: 32279018 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.011>
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for C. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. PMID: 32109013 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
7. Levy JH, Iba T, Gardiner EE. Endothelial injury in COVID-19 and acute infections: putting the pieces of the puzzle together. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(5):1774–1776. PMID: 33792345 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316101>
8. Kowalewski M, Fina D, Słomka A, Raffa GM, Martucci G, Coco LV, et al. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation—a narrative review. *Crit Care*. 2020;24(1):205. PMID: 32384917 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02925-3>
9. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.П., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии*. 1987;33(1):118–122. Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul LM. Analysis of the procedures for estimation of lipid peroxidation products using thiobarbituric acid test. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1987;33(1):118–122. (In Russ.).
10. Bell ML, Rabe BA. The mixed model for repeated measures for cluster randomized trials: a simulation study investigating bias and type I error with missing continuous data. *Trials*. 2020;21(1):148. PMID: 32033617 <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4114-9>
11. Feng C, Wang H, Lu N, Chen T, He H, Lu Y, et al. Log-transformation and its implications for data analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014;26(2):105–109. PMID: 25092958 <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.009>
12. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840–844. PMID: 11073878 <https://doi.org/10.1161/01.res.87.10.840>
13. Yan C, Kim D, Aizawa T, Berk BC. Functional interplay between angiotensin II and nitric oxide: cyclic GMP as a key mediator. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(1):26–36. PMID: 12524221 <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000046231.17365.9d>
14. Pueyo ME, Arnal JF, Rami J, Michel JB. Angiotensin II stimulates the production of NO and peroxynitrite in endothelial cells. *Am J Physiol*. 1998;274(1):C214–220. PMID: 9458730 <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1998.274.1.C214>
15. Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Солодов А.А., Петриков С.С., Годков М.А., Крылов В.В. Влияние нормобарической гипероксии на окислительный стресс и факторы эндогенной сосудистой регуляции у больных с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии. *Нейрохимия*. 2013;30(3):264–270. Klychnikova EV, Tazina EV, Solodov AA, Petrikov SS, Godkov MA, Krylov VV. The effects of normobaric hyperoxia on oxidative stress and factors of endogenous vascular regulation in patients who suffered from non-traumatic sub-

arachnoid hemorrhages and remained in critical condition. *Neurochemical Journal*. 2013;30(3):264–270. (In Russ.).

16. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. PMID: 32161940 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

17. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504. PMID: 32304994 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>

18. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):448–453. PMID: 32655740 <https://doi.org/10.14740/jocmr4240>

19. Kazancioglu S, Bastug A, Ozbay BO, Kemirtlek N, Bodur H. The role of haematological parameters in patients with COVID-19 and influenza virus infection. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e272. PMID: 33148349 <https://doi.org/10.1017/S095026882000271X>

20. Rokni, M, Ahmadikia K, Asghari S, Mashaei S, Hassanali F. Comparison of clinical, para-clinical and laboratory findings in survived and deceased patients with COVID-19: diagnostic role of inflammatory indications in determining the severity of illness. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):869. 3 PMID: 33225909 <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05540-3>

21. Colantuoni A, Martini R, Caprari P, Ballestri M, Capecchi PL, Gnasso A, et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front Physiol*. 2020;11:747. PMID: 32676039 <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00747>

22. Yusuff H, Zochios V, Brodie D. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19 patients receiving ECMO: a narrative review of current literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(8 Pt B):3312–3317. PMID: 35577652 <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.03.032>

23. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S,

Hernández-Hernández SN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):527–531. PMID: 33877106 <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000480>

24. Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, Matsushita D, Uchikado Y, Kita Y, et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):672. PMID: 31286873 <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5903-y>

25. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei L-Y, Chen X, Li X-M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533–1541. PMID: 32181903 <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>

Информация об авторах

**Елена Валерьевна
Клычникова**

канд. мед. наук, заведующая научной клинко-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, KlychnikovaEV@sklif.mos.ru
10% – обзор литературы, сбор и обработка материала в соответствии с дизайном исследования, анализ и интерпретация данных

**Сергей Владимирович
Журавель**

д-р мед. наук, заведующий научным отделением анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>, ZhuravelSV@sklif.mos.ru
9% – обзор литературы, анализ и интерпретация данных, курация пациентов

**Иван Валерьевич
Иванов**

младший научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-6648-9385>, IvanovIV@sklif.mos.ru
9% – обзор литературы, анализ и интерпретация данных, сбор материала в соответствии с дизайном исследования, курация пациентов

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ

PROBLEMATIC ASPECTS

Ольга Владимировна Никитина	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-3516-5492 , NikitinaOV@sklif.mos.ru 9% – обзор литературы, анализ и интерпретация данных
Елизавета Владимировна Тазина	канд. фармацевт. наук, старший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-6079-1228 , TazinaEV@sklif.mos.ru 9% – проведение лабораторных исследований, статистическая обработка материала
Андрей Юльевич Буланов	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-6999-8145 , BulanovAY@sklif.mos.ru 9% – обзор литературы, анализ и интерпретация данных
Алексей Михайлович Талызин	заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 3 ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-0830-2313 , TalyzinAM@sklif.mos.ru 9% – анализ и интерпретация данных, курация пациентов
Константин Александрович Попугаев	проф. РАН, д-р мед. наук, заместитель директора, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6240-820X , PopugaevKA@sklif.mos.ru 9% – анализ и интерпретация данных, курация пациентов
Виталий Васильевич Владимиров	канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения неотложной кардиохирургии, вспомогательного кровообращения и трансплантации сердца ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-4026-8082 , VladimirovVV@sklif.mos.ru 9% – анализ и интерпретация данных
Сергей Сергеевич Петриков	член-корр. РАН, проф. РАН, д-р мед. наук, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , PetrikovSS@sklif.mos.ru 9% – анализ и интерпретация данных, курация пациентов
Алина Сергеевна Богданова	младший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6608-8493 , BogdanovaAS@sklif.mos.ru 9% – сбор материала в соответствии с дизайном исследования, проведение лабораторных исследований

Information about the authors

Elena V. Klychnikova	Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Investigation Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-3349-0451 , KlychnikovaEV@sklif.mos.ru 10%, literature review, collection and processing of material in accordance with the study design, data analysis and interpretation
Sergey V. Zhuravel	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-9992-9260 , ZhuravelSV@sklif.mos.ru 9%, literature review, data analysis and interpretation, patient management

Ivan V. Ivanov	Junior Researcher, Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6648-9385 , IvanovIV@sklif.mos.ru 9%, literature review, data analysis and interpretation, collection of material in accordance with the study design, patient management
Olga V. Nikitina	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy, and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-3516-5492 , NikitinaOV@sklif.mos.ru 9%, literature review, data analysis and interpretation
Elizaveta V. Tazina	Cand. Sci. (Pharm.), Senior Researcher of the Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Investigation Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-6079-1228 , TazinaEV@sklif.mos.ru 9%, laboratory investigations, statistical processing of the material
Andrey Yu. Bulanov	Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-6999-8145 , BulanovAY@sklif.mos.ru 9%, literature review, data analysis and interpretation
Aleksey M. Talyzin	Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit No. 3, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-0830-2313 , TalyzinAM@sklif.mos.ru 9%, data analysis and interpretation, patient management
Konstantin A. Popugaev	Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Head of the Regional Vascular Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6240-820X , PopugaevKA@sklif.mos.ru 9%, data analysis and interpretation, patient management
Vitaliy V. Vladimirov	Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Emergency Cardiac Surgery, Assisted Circulation, and Heart Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-4026-8082 , VladimirovVV@sklif.mos.ru 9%, data analysis and interpretation
Sergey S. Petrikov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , PetrikovSS@sklif.mos.ru 9%, data analysis and interpretation, patient management
Alina S. Bogdanova	Junior Researcher, Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Investigation Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6608-8493 , BogdanovaAS@sklif.mos.ru 9%, collection of material in accordance with the study design, laboratory investigations

Статья поступила в редакцию 14.12.2022;
одобрена после рецензирования 23.12.2022;
принята к публикации 28.12.2022

The article was received on December 14, 2022;
approved after reviewing December 23, 2022;
accepted for publication December 28, 2022