

Метаболическая терапия и её влияние на респираторную функцию лёгких у пациентов с тяжёлым течением COVID-19

А.Ю. Яковлев^{1*}, А.А. Певнев², М.В. Дудорова¹, Ю.В. Ильин¹, М.С. Белоус¹

¹Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко,
г. Нижний Новгород, Россия;

²Городская клиническая больница №30, г. Нижний Новгород, Россия

Реферат

Актуальность. Метаболические расстройства, часто выявляемые у пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции COVID-19, указывают на тяжесть инфекционного процесса и играют важную роль в патогенезе заболевания. Изменения в метаболизме мышц приводят к слабости и снижению подвижности диафрагмы, что усугубляет прогрессирование дыхательной недостаточности.

Цель. Изучить влияние 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината на динамику метаболических показателей крови и респираторную функцию лёгких у пациентов с COVID-19.

Материал и методы исследования. В наблюдательное проспективное исследование включены 105 пациентов с тяжёлым течением COVID-19, получающих лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В качестве инфузионной терапии пациенты контрольной группы (n=54) получали раствор Рингера, в основной группе (n=51) — 1,5% раствор меглюмина натрия сукцината. Инфузионную терапию проводили 11 сут. Всем пациентам назначали стандартные лабораторные исследования. С помощью ультразвукового сканера оценивали подвижность диафрагмы. Межгрупповые сравнения проведены при помощи критерия Манна–Уитни, оценка внутригрупповой динамики — с помощью критерия Краскела–Уоллиса.

Результаты. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии у 36,2% пациентов развитие дыхательной недостаточности сопровождалось снижением экскурсии правого купола диафрагмы менее 1,7 см, у 92,4% пациентов — развитием гипергликемии и гиперлактатемии. На фоне проводимого лечения к 11-м суткам гипергликемия сохранялась у 16,7% пациентов контрольной группы и 3,9% пациентов основной, гиперлактатемия — у 53,7 и 9,8% пациентов соответственно. Зарегистрированы подержание, а затем и постепенное восстановление экскурсии диафрагмы у пациентов основной группы, снижение гиперкапнии и постепенный рост индекса pO_2/FiO_2 . Терапия раствором меглюмина натрия сукцината достоверно сократила сроки лечения в стационаре после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии ($p=0,007$).

Вывод. Включение 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината в состав терапии у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 позволяет сократить продолжительность метаболических нарушений, что оказывает положительное влияние на степень респираторной дисфункции, депрессии экскурсии диафрагмы и сроки лечения после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, лактат, глюкоза, меглюмина натрия сукцинат, УЗИ, диафрагма.

Для цитирования: Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Дудорова М.В., Ильин Ю.В., Белоус М.С. Метаболическая терапия и её влияние на респираторную функцию лёгких у пациентов с тяжёлым течением COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):364–372. DOI: 10.17816/KMJ2022-364.

*Для переписки: aritnru@list.ru

Поступила 03.02.2022; принята в печать 15.03.2022;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: aritnru@list.ru

Submitted 03.02.2022; accepted 15.03.2022;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-364

Metabolic therapy and its impact on lung respiratory function in patients with severe COVID-19A.Yu. Yakovlev^{1*}, A.A. Pevnev², M.V. Dudorova¹, Yu.V. Ilyin¹, M.S. Belous¹¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia;²City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russia**Abstract**

Background. Metabolic disorders, often detected in patients with severe COVID-19 infection, indicate the severity of the infection process and play an important role in the pathogenesis of the disease. Changes in muscle metabolism lead to weakness and reduced mobility of the diaphragm, which exacerbates the progression of respiratory failure.

Aim. To evaluate the effect of a meglumine sodium succinate 1.5% solution on the dynamics of metabolic blood parameters and respiratory function of the lungs in patients with COVID-19.

Material and methods. The observational prospective study included 105 patients with severe COVID-19 treated in the intensive care unit. As an infusion therapy, patients in the control group (n=54) received Ringer's solution, in the main group (n=51) — 1.5% solution of meglumine sodium succinate. Infusion therapy was carried out for 11 days. All patients underwent standard laboratory tests. Diaphragm mobility was assessed using an ultrasound scanner. Intergroup comparisons were performed using the Mann–Whitney test, and intragroup dynamics were assessed using the Kruskal–Wallis test.

Results. Upon admission to the intensive care unit, in 36.2% of patients, the development of respiratory failure was accompanied by a decrease in the excursion of the right dome of the diaphragm to less than 1.7 cm, in 92.4% of patients — the development of hyperglycemia and hyperlactatemia. By the 11th day of ongoing treatment, hyperglycemia persisted in 16.7% of patients in the control group and 3.9% of patients in the main group, hyperlactatemia — in 53.7 and 9.8% of patients, respectively. Maintenance and then gradual restoration of diaphragm excursion in patients of the main group, a decrease in hypercapnia and a gradual increase in the pO_2/FiO_2 index were registered. Therapy with a solution of meglumine sodium succinate significantly reduced the duration of hospital treatment after transfer from the intensive care unit ($p=0.007$).

Conclusion. The inclusion of a 1.5% solution of meglumine sodium succinate in the therapy of patients with severe COVID-19 can reduce the duration of metabolic disorders, which has a positive effect on the degree of respiratory dysfunction, diaphragmatic excursion depression and the treatment duration after transfer from the intensive care unit.

Keywords: COVID-19, lactate, glucose, meglumine sodium succinate, ultrasound, diaphragm.

For citation: Yakovlev AYu, Pevnev AA, Dudorova MV, Ilyin YuV, Belous MS. Metabolic therapy and its impact on lung respiratory function in patients with severe COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):364–372. DOI: 10.17816/KMJ2022-364.

Актуальность

Дыхательная недостаточность и синдром системного воспалительного ответа при тяжёлом течении новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 сопровождаются неспецифическими метаболическими расстройствами, которые проявляются нарушением катаболизма глюкозы, накоплением лактата, различными нарушениями кислотно-основного состояния [1–5].

Гипергликемия бывает частым нарушением, выявляемым у пациентов с COVID-19. При этом установлено, что пациенты с гипергликемией имеют более длительные сроки госпитализации и повышенный риск неблагоприятного исхода [1, 2]. Повышение концентрации лактата в крови при COVID-19 служит маркером нарастания тяжести заболевания. Показано, что уровень лактата крови был значительно выше у госпитализированных пациентов, чем у амбулаторных, а среди госпитализированных самые

высокие уровни лактата были у пациентов с неблагоприятным исходом [3, 6].

Согласно результатам ретроспективного исследования [5], у большинства пациентов, госпитализированных с COVID-19, развиваются расстройства кислотно-основного состояния. В зависимости от тяжести состояния и сопутствующих заболеваний возможны все виды кислотно-основных нарушений, при этом пациенты с метаболическим ацидозом имеют самый высокий риск неблагоприятного исхода [5]. Метаболические сдвиги, выявляемые у пациентов с COVID-19, с одной стороны, указывают на тяжесть инфекционного процесса, с другой — могут играть самостоятельную роль в патогенезе заболевания, создавая дополнительную нагрузку на компенсаторные возможности организма и повышая риск развития синдрома полиорганной недостаточности.

Реамберин (1,5% раствор меглюмина натрия сукцината) — сбалансированный полиионный

раствор для инфузий с осмолярностью, приближенной к нормальной осмолярности плазмы крови человека, обладающий антигипоксическим и дезинтоксикационным действием. Есть работы, свидетельствующие об эффективности раствора меглюмина натрия сукцината при различных критических состояниях при инфекционной патологии [7] и сепсисе [8].

Применение раствора меглюмина натрия сукцината у пациентов с высоким риском развития синдрома полиорганной недостаточности различной этиологии сопровождалось улучшением микроциркуляции, нормализацией гликемии, снижением суточной дозы инсулина для поддержания оптимальных значений глюкозы в крови, снижением концентрации лактата, лактат-пируватного и катаболического индексов [9].

Считают, что антигипоксический эффект раствора меглюмина натрия сукцината связан с его способностью восстанавливать функционирование дыхательной цепи митохондрий и устранять митохондриальную дисфункцию за счёт участия сукцината в реакциях цикла Кребса и как субстрата второго митохондриального комплекса [10]. Показания к назначению раствора меглюмина натрия сукцината у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 — интоксикационный синдром и метаболические нарушения, вызванные гипоксией, маркёром которых может служить уровень лактата крови [10].

Основная причина перевода пациентов с COVID-19 в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН). При этом одной из причин ОДН и гипоксии при НКИ бывает прогрессирующая дисфункция диафрагмы — основной дыхательной мышцы, от которой зависит эффективность вдоха [10]. Изучение фактора влияния дисфункции диафрагмы на прогрессирование ОДН при НКИ проводится активно, но разработка методов фармакологической коррекции этого феномена пока не нашла должного отражения в литературе [11]. Патолофизиологические механизмы, ответственные за развитие дисфункции диафрагмы, прямо связаны с изменениями в метаболизме мышц [10]. В данной работе изучали влияние терапии раствора меглюмина натрия сукцината на функцию диафрагмы. Предполагают, что вышеописанное метаболическое действие препарата способствует восстановлению сократительной функции миоцитов.

Цель

Цель исследования — изучить влияние 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината на

динамику метаболических показателей крови и респираторную функцию лёгких у больных с тяжёлым течением НКИ COVID-19.

Материал и методы исследования

В наблюдательное проспективное исследование включены 105 пациентов с тяжёлым течением НКИ, получивших лечение в ОРИТ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» в период с 01.12.2020 по 31.01.2021 (протокол локального этического комитета №5 от 12 ноября 2020 г.).

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст 18–70 лет;
- 2) диагноз НКИ SARS-CoV-2 подтверждён лабораторно;
- 3) объём поражения лёгких при компьютерной томографии (КТ) значительный или субтотальный — КТ 3–4;
- 4) начало инфузионной терапии в 1-е сутки после поступления пациента в ОРИТ меглюмина натрия сукцинатом (реамберином) или раствором Рингера.

Критерии не включения больного в исследование:

- 1) наличие на момент скрининга исходных показаний к переводу на инвазивную искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ);
- 2) непереносимость реамбериона в анамнезе;
- 3) применение других полиэлектролитных растворов с носителями резервной щёлочности;
- 4) беременность и послеродовой период;
- 5) тяжёлая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии;
- 6) цирроз печени и тяжёлая печёночная недостаточность (класс В и выше по Чайлд-Пью);
- 7) сахарный диабет;
- 8) терминальная стадия других хронических инкурабельных заболеваний;
- 9) индекс массы тела ≥ 35 кг/м²;
- 10) хроническая сердечная недостаточность;
- 11) сепсис.

Критерии исключения пациента из исследования:

- 1) смерть пациента ранее 5-х суток после включения в исследование;
- 2) перевод пациента на инвазивную ИВЛ ранее 3-х суток после включения в исследование.

В зависимости от лечебной тактики больные были распределены на две группы лечения. В контрольную группу вошли 54 пациента, которые с момента перевода в ОРИТ в качестве основного инфузионного раствора получали раствор Рингера в средней суточной дозе 8,1 мл/кг в сутки. В основной группе 51 пациент

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов

| Показатель | | Основная группа (n=51) | Контрольная группа (n=54) | p |
|---|------|------------------------|---------------------------|-------|
| Возраст, годы | | 64,50 (56,25; 69,00) | 63,00 (52,00; 69,00) | 0,463 |
| Мужчины/женщины, % | | 51/49 | 63/37 | 0,466 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | | 28,64 (27,46; 30,49) | 28,74 (27,10; 31,96) | 0,577 |
| Сопутствующая патология, % | ИБС | 37,3 | 31,5 | 0,545 |
| | ГБ | 74,5 | 63,0 | 0,216 |
| | ХОБЛ | 7,8 | 5,6 | 0,711 |
| Продолжительность болезни до включения в исследование, сут | | 12,00 (10,00; 15,25) | 12,00 (9,00; 15,00) | 0,476 |
| Продолжительность лечения до перевода в ОРИТ, сут | | 2,00 (0,00; 5,25) | 3,00 (0,00; 7,00) | 0,680 |
| Объём поражения лёгочной ткани по данным КТ на момент госпитализации, % | | 65,00 (55,00; 70,00) | 60,00 (55,00; 70,00) | 0,576 |
| Ферритин, мкг/л | | 378,0 (296,8; 600,5) | 385,85 (287,25; 640,50) | 0,834 |
| С-реактивный белок, мг/л | | 63,30 (21,45; 90,30) | 66,60 (28,40; 99,80) | 0,406 |
| Лактатдегидрогеназа, ЕД/л | | 824,0 (624,0; 1233,0) | 807,50 (588,75; 1086,50) | 0,327 |

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; КТ — компьютерная томография.

с той же целью получал 1,5% раствор меглюмина натрия сукцината (реамберина) в средней суточной дозе 8,3 мл/кг в сутки.

При поступлении в отделение реанимации инфузионный препарат, как и другие лекарственные средства, назначал дежурный реаниматолог. В этот же день проводили необходимые лабораторные и инструментальные исследования пациента. Все назначения и исследования соответствовали временным методическим рекомендациям по лечению больных с НКИ.

На следующие день из потока поступивших за сутки в отделение реанимации ковид-госпиталя пациентов (до 10–12 пациентов в сутки) выбирали пациентов, отвечающих критериям включения и получивших по назначению дежурного реаниматолога раствор Рингера или реамберина, а не другие инфузионные препараты. Инфузионную терапию выбранными препаратами в каждой группе проводили в течение 11 сут.

Как видно из табл. 1, пациенты обеих групп значимо не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, основной сопутствующей патологии, продолжительности болезни и лечения в стационаре до перевода в ОРИТ, объёму поражения лёгочной ткани по результатам КТ и выраженности воспалительных изменений по лабораторным показателям.

Всем пациентам проводили стандартные лабораторные исследования. Определение газов крови осуществляли на автоматическом анализаторе ABL815 Flex (Radiometer, Дания)

амперометрическим методом с использованием концентрационного кислородного гальванического элемента с твёрдым электролитом. Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе ADVIA 60 (Siemens, Германия) с реагентным картриджем TimePac, метод детекции — импедансный (метод измерения по Культеру). Уровень гликемии измеряли глюкозооксидазным методом. Лактат венозной крови определяли методом ферментативного теста (лактатдегидрогеназного) с определением скорости ферментативной реакции по конечной точке с использованием универсальных реагентов для открытых систем (Dirui, Китай). В качестве средств измерения использовали автоматический биохимический анализатор Dirui CS-T240 (Китай).

Подвижность диафрагмы оценивали ультразвуковым сканером General Electric Ligiq e R8 (General Electric, США) у больных с самостоятельным дыханием без аппаратной поддержки на основании определения её экскурсии при дыхании [12]. Оценку экскурсии диафрагмы проводили справа в положение пациента лёжа на спине с использованием низкочастотных датчиков — конвекса или фазированной решётки. Датчик располагали между среднеключичной и переднеаксиллярной линиями, при этом луч сканирования ориентировали медиально в дорсокраниальном направлении, то есть ультразвуковой луч пересекал диафрагму под прямым углом.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей крови у пациентов исследуемых групп

| Показатель | Группа | Значения показателя на этапах исследования | | | | |
|---|-------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | | исходно | 2-е сутки | 3-и сутки | 5-е сутки | 11-е сутки |
| Глюкоза | Основная | 8,80 (6,40; 10,50) | 7,30 (6,40; 10,20) [#] | 6,90 (6,20; 9,10) [#] | 6,85 (5,55; 8,18) [#] | 5,80 (5,20; 6,20) ^{*#} |
| | Контрольная | 7,90 (6,47; 9,65) | 9,30 (7,95; 10,50) | 10,40 (7,65; 11,78) [*] | 10,00 (7,68; 13,28) [*] | 6,90 (6,10; 8,40) [*] |
| Лактат | Основная | 4,90 (3,90; 6,03) | 3,80 (3,50; 4,45) ^{*#} | 3,70 (3,00; 4,05) ^{*#} | 3,30 (2,90; 4,00) ^{*#} | 2,20 (1,70; 3,00) ^{*#} |
| | Контрольная | 4,70 (3,70; 5,58) | 5,00 (4,30; 5,69) | 5,30 (4,80; 6,20) | 5,10 (4,50; 6,30) | 4,15 (3,58; 4,85) |
| pH | Основная | 7,31 (7,26; 7,36) | 7,34 (7,30; 7,38) | 7,37 (7,30; 7,39) | 7,37 (7,34; 7,40) ^{*#} | 7,42 (7,40; 7,43) ^{*#} |
| | Контрольная | 7,30 (7,25; 7,37) | 7,31 (7,29; 7,36) | 7,33 (7,27; 7,36) | 7,32 (7,28; 7,38) | 7,38 (7,34; 7,39) [*] |
| BE | Основная | -2,00 (-3,30; 0,60) | 0,40 (-2,70; 1,60) | 1,00 (-0,70; 2,20) ^{*#} | 1,30 (-0,43; 2,15) ^{*#} | 1,55 (0,65; 2,28) ^{*#} |
| | Контрольная | -2,10 (-4,00; 1,00) | -1,40 (-3,50; 1,90) | -1,50 (-3,80; 1,90) | -1,50 (-3,35; 1,20) | -0,85 (-2,83; 1,35) |
| pCO ₂ , мм рт.ст. | Основная | 53,70 (48,5; 59,8) | 53,70 (48,4; 57,4) | 52,60 (49,4; 59,1) | 52,20 (49,0; 55,2) | 47,30 (42,8; 49,5) ^{*#} |
| | Контрольная | 53,4 (49,9; 60,0) | 54,15 (50,3; 59,3) | 55,45 (52,4; 60,1) | 54,50 (48,4; 60,5) | 50,45 (48,0; 53,8) [*] |
| Индекс pO ₂ /FiO ₂ | Основная | 103,0 (91,6; 114,3) | — | 98,0 (84,0; 112,3) ^{*#} | 104,0 (86,7; 115,0) [#] | 186,0 (154,2; 229,0) ^{*#} |
| | Контрольная | 99,00 (90,2; 110,0) | — | 92,0 (81,0; 105,0) [*] | 93,00 (82,0; 103,00) [*] | 174,0 (140,0; 235,0) [*] |

Примечание: *статистическая значимость отличий относительно исходных значений; [#]статистическая значимость отличий относительно значений контрольной группы; pH — водородный показатель; BE — дефицит оснований; pCO₂ — парциальное давление углекислого газа; pO₂ — парциальное давление кислорода; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

Анализ данных проведен в среде IBM SPSS v23 и табличном процессоре MS Excel 2016. Данные, измеренные в количественной шкале (непрерывные), обрабатывали при помощи непараметрических методов. Межгрупповые сравнения проведены с использованием критерия Манна–Уитни. Оценка внутригрупповой динамики, с учётом наличия на более поздних этапах пропуска из-за умерших, выполнена при помощи непараметрического дисперсионного анализа по критерию Краскела–Уоллиса. Апостериорные сравнения проведены в зависимости от равенства дисперсий по критерию Ливиня при помощи критерия Тьюки (равенство) либо Геймса–Хоуэлла (отсутствие равенства). Описание количественных данных представлено в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Результат считали значимым, если верхняя граница доверительного интервала была ниже 0,05.

Результаты

Результаты исследования крови пациентов обеих групп представлены в табл. 2. Исходно при

поступлении в ОРИТ гипергликемия зарегистрирована у 47 пациентов основной группы (92,2%) и 50 пациентов контрольной группы (92,6%). Развитие гипергликемии сопровождалось почти двукратным повышением лактата венозной крови. Исходно гиперлактатемия определена у 48 пациентов основной группы (94,1%) и 49 пациентов контрольной группы (90,7%).

Начиная со 2-х суток лечения, у пациентов основной группы, получающих раствор меглюмина натрия сукцината, отмечено постепенное снижение средних значений гликемии, что статистически значимо (p=0,003) отличалось от средних значений в контрольной группе (см. табл. 2). К 11-м суткам только у 2 (3,9%) пациентов зарегистрированы повышенные концентрации глюкозы крови, средние значения были в пределах верхней границы должных величин. Такая же динамика зафиксирована и в отношении лактата венозной крови, к 11-м суткам гиперлактатемия оставалась только у 5 (9,8%) пациентов основной группы.

Таблица 3. Результаты лечения пациентов в исследуемых группах

| Показатель | Основная группа | Контрольная группа | p |
|---|----------------------|----------------------|-------|
| Летальность, % | 43,1 (22 из 51) | 53,7 (29 из 54) | 0,331 |
| Продолжительность лечения в ОРИТ, сут | 7,00 (5,00; 9,50) | 8,00 (5,50; 9,00) | 0,737 |
| Продолжительность лечения после ОРИТ, сут | 11,00 (9,00; 14,50) | 15,00 (13,00; 16,50) | 0,007 |
| Общая продолжительность лечения в стационаре, сут | 24,00 (16,00; 30,00) | 26,00 (21,50; 28,50) | 0,550 |

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

В контрольной группе с 3-х суток отмечено достоверное ($p=0,032$) нарастание гипергликемии, которое сохранялось на 5-е сутки ($p=0,001$). К 11-м суткам гипергликемия сохранялась у 9 (16,7%) пациентов. Лактат венозной крови оставался в пределах исходных значений на протяжении всего периода исследования, статистически значимо отличаясь от значений основной группы со 2-х суток лечения в ОРИТ (см. табл. 2). Повышенные значения лактата к 11-м суткам наблюдения отмечены у 29 (53,7%) пациентов контрольной группы.

Исследование водородного показателя (рН) венозной крови показало компенсированный характер нарушений кислотно-основного состояния у всех больных, вошедших в исследование. В основной группе компенсация ацидоза происходила постепенно, что статистически значимо отличалось от исходных значений на 5-е сутки ($p=0,018$), в контрольной — только на 11-е сутки от начала исследования. Статистически значимые различия между значениями рН основной и контрольной групп зарегистрированы с 3-х суток исследования ($p=0,024$), сохраняясь до 11-х суток наблюдения (см. табл. 2).

Основной вклад в постепенную компенсацию рН у больных основной группы внесли изменения показателя ВЕ (от англ. base excess — избыток оснований) венозной крови, статистически значимый рост которого относительно исходных значений регистрировался с 3-х суток исследования ($p=0,005$). На этом же этапе исследования возникли статистически значимые межгрупповые различия по исследуемому показателю ($p=0,009$), который у пациентов контрольной группы оставался на уровне исходных значений до 5-х суток наблюдения (см. табл. 2).

Коррекция исходной умеренной гиперкапнии произошла у больных обеих групп только на 11-е сутки наблюдения, в большей степени в основной группе ($p=0,002$; см. табл. 2).

Снижение значений индекса оксигенации (pO_2/FiO_2) к 3-м суткам лечения отмечено в обеих группах пациентов, более значимо в кон-

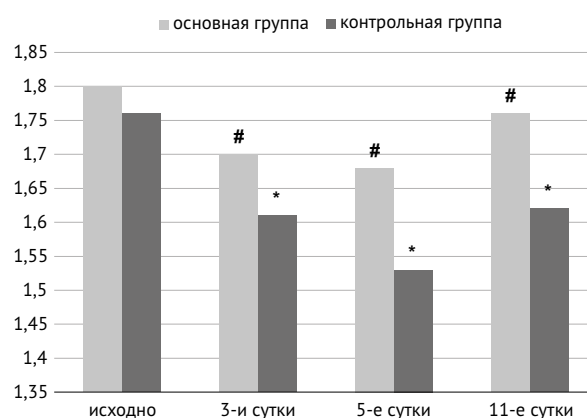


Рис. 1. Динамика экскурсии диафрагмы справа; *статистическая значимость отличий относительно исходных значений; #статистическая значимость отличий относительно значений контрольной группы

трольной группе пациентов, что определило статистически значимую межгрупповую разницу в результатах ($p=0,031$), которая сохранялась и на 5-е сутки наблюдения ($p=0,004$). На 11-е сутки исследования отмечен значительный рост индекса pO_2/FiO_2 в обеих группах исследования без статистически значимых межгрупповых различий (см. табл. 2).

На рис. 1 представлена динамика экскурсии диафрагмы у больных исследуемых групп. При поступлении в ОРИТ снижение экскурсии диафрагмы менее 1,7 см определено у 36,2% пациентов, вошедших в исследование: у 18 пациентов основной группы и 20 пациентов контрольной группы. Исследование экскурсии диафрагмы в динамике определило зависимость поддержания подвижности правого купола диафрагмы от выбранной тактики инфузионной терапии, начиная с 3-х суток наблюдения. На 5-е и 11-е сутки после начала введения раствора меглюмина натрия сукцината статистически значимая межгрупповая разница составила 9,8 и 8,6% соответственно.

Результаты лечения пациентов представлены в табл. 3. Включение раствора меглюмина натрия сукцината в комплекс терапии реанимационных больных с НКИ не оказало стати-

стически значимого влияния на летальность, продолжительность лечения в стационаре и в ОРИТ, но привело к достоверным межгрупповым различиям по продолжительности лечения больных в профильных терапевтических отделениях ковид-госпиталя после перевода из ОРИТ.

Обсуждение

Выявленное в нашем исследовании повышение содержания глюкозы и лактата венозной крови по сравнению с должными величинами отражает активность воспалительных нарушений в лёгких и свидетельствует о распространённости тяжёлых нарушений метаболизма среди пациентов с НКИ, получающих лечение в ОРИТ. Исходно выраженные нарушения метаболических показателей не были связаны с побочным эффектом глюкокортикоидов, так как введение дексаметазона в дозе 16–20 мг/сут у всех пациентов, вошедших в исследование, начиналось только с момента перевода больного в ОРИТ, а продолжительность терапии соответствовала не меняющимся в этом разделе с июля 2020 г. временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению НКИ.

Резистентность выявленных метаболических нарушений у пациентов контрольной группы, несмотря на проводимое этиотропное и патогенетическое лечение, свидетельствует о важности поиска альтернативных путей медикаментозной коррекции последствий тканевой гипоксии. Вместе с тем, несмотря на положительную динамику метаболических показателей при использовании 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината, низкая скорость их коррекции и сохранение на 11-е сутки наблюдения гиперлактатемии и гипергликемии у 3,9 и 9,8% пациентов основной группы соответственно свидетельствует о стойкости нарушений углеводного энергетического обмена. Это требует либо поиска направлений для дополнительного усиления комплекса антигипоксических мероприятий в условиях ОРИТ, либо смещения акцента на профилактику развития метаболических нарушений, то есть использования предлагаемой схемы введения препарата в более ранние сроки — с момента госпитализации в стационар.

Дополнительно следует отметить доказанную ранее связь сохраняющихся или прогрессирующих гиперлактатемии и гипергликемии с дополнительной разбалансировкой между воспалительными и противовоспалительными цитокинами, резким повышением концентрации глюкозы в секрете эпителия дыхательных

путей и прогнозируемой летальностью [3, 13]. Данный факт приобретает особую значимость ввиду большей частоты инфекционных, в первую очередь лёгочных, осложнений [1].

Однонаправленность изменений глюкозы и лактата крови у больных с тяжёлым течением НКИ, не имеющих диагноза «сахарный диабет», подчёркивает существование единого универсального механизма нарушения углеводного обмена при НКИ [14], поэтому постепенный содружественный регресс выявленных нарушений на фоне инфузий раствора меглюмина натрия сукцината можно также рассматривать как универсальное средство коррекции, а возможно, и профилактики нарушений углеводного обмена.

Положительная динамика показателей кислотно-основного состояния и газов крови под влиянием изучаемого препарата обусловлена наличием в его составе субстратного антигипоксанта — сукцината, метаболизм которого способствует поддержанию рН крови в первую очередь за счёт коррекции гиперлактатемии и восполнения дефицита буферных оснований. Постепенная коррекция гиперкапнии и гипоксемии может быть связана с уменьшением воспалительных изменений в паренхиме лёгких, прямая связь которых с уровнем лактатемии была показана в ряде исследований [4, 15]. Поддержание более высокого рН за счёт коррекции гиперкапнии и дефицита буферных оснований также могло внести свой вклад в выживание пациентов с НКИ, хотя механизмы реализации этого до сих пор не доказаны [4].

Выявленное поддержание, а затем и постепенное восстановление нарушений экскурсии диафрагмы в группе пациентов, получавших раствор меглюмина натрия сукцината, следует рассматривать как одно из перспективных направлений лечения и профилактики ОДН и тесно связанной с ней гипоксии смешанного генеза при НКИ. Уменьшение этого параметра ниже уровня должных величин (у мужчин 18 ± 3 мм, у женщин 16 ± 3 мм) в настоящее время можно использовать для прогнозирования перевода больного на инвазивную ИВЛ [12], поэтому выявленное при поступлении в ОРИТ снижение экскурсии правого купола диафрагмы ниже 1,7 см у 36,2% пациентов, возможно, стало причиной непредотвратимости у них летального исхода, что требует дальнейшего исследования и анализа.

Спорным вопросом до сих пор остаётся влияние качественного состава инфузионной терапии на исход НКИ при её тяжёлом течении. Однако обнаруженная тенденция к сни-

жению летальности и доказанное уменьшение продолжительности лечения после перевода из ОРИТ на фоне применения сбалансированного полиэлектролитного сукцинат-содержащего раствора внушают сдержанный оптимизм и определяют потребность в расширении объёма исследования.

Выводы

1. Развитие острой дыхательной недостаточности при новой коронавирусной инфекции, требующее продолжения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, сопровождается снижением экскурсии правого купола диафрагмы менее 1,7 см у 36,2% пациентов, развитием гипергликемии и гиперлактаемии — у 92,4% пациентов.

2. Включение сбалансированного полиэлектролитного 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината в комплекс интенсивной терапии пациентов с тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции позволяет сократить продолжительность метаболических нарушений, что оказывает положительное влияние на степень респираторной дисфункции, депрессии экскурсии диафрагмы и сроки лечения после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии.

Участие авторов. А.Ю.Я. — руководство работой, проведение исследования, сбор и анализ результатов; А.А.П., М.В.Д., Ю.В.И. и М.С.Б. — проведение исследования, сбор и анализ результатов

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, Suárez Fernández C, Freire Castro SJ, Luordo D, Pesqueira Fontan PM, Blázquez Encinar JC, Magallanes Gamboa JO, de la Peña Fernández A, Torres Peña JD, Fernández Solà J, Napal Lecumberri JJ, Amorós Martínez F, Guisado Espartero ME, Jorge Ripper C, Gómez Méndez R, Vicente López N, Román Bernal B, Rojano Rivero MG, Ramos Rincón JM, Gómez Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: Data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med*. 2021;53(1):103–116. DOI: 10.1080/07853890.2020.1836566.

2. Mazori AY, Bass IR, Chan L. Hyperglycemia is associated with increased mortality in critically ill patients with COVID-19. *Endocr Pract* 2021;27(2):95–100. DOI: 10.1016/j.eprac.2020.12.015.

3. Velavan TP, Le Thi Kieu Linh, Kreidenweiss A, Gabor J, Krishna S, Kremsner PG. Longitudinal monitoring of

lactate in hospitalized and ambulatory COVID-19 patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(3):1041–1044. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1282.

4. Bezuidenhout MC, Wiese OJ, Moodley D, Maasdorp E, Davids MR, Koegelenberg SF, Lalla U, Khine-Wamono AA, Zemlin AE, Allwood BW. Correlating arterial blood gas, acid-base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients. *Ann Clin Biochem*. 2021;58(2):95–101. DOI: 10.1177/0004563220972539.

5. Alfano G, Fontana F, Mori G, Giaroni F, Ferrari A, Giovanella S, Ligabue G, Ascione E, Cazzato S, Ballestri M, Di Gaetano M, Meschiari M, Menozzi M, Milic J, Andrea B, Franceschini E, Cuomo G, Magistroni R, Musini C, Cappelli G, Guaraldi G; Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). Acid base disorders in patients with COVID-19. *Int Urol Nephrol*. 2021;11:1–6. DOI: 10.1007/s11255-021-02855-1.

6. Vassiliou AG, Jahaj E, Ilias I, Markaki V, Malachias S, Vrettou C, Ischaki E, Mastora Z, Douka E, Keskiniidou C, Tspilis S, Vassiliadi DA, Kotanidou A, Dimopoulou I. Lactate kinetics reflect organ dysfunction and are associated with adverse outcomes in intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary results from a GREEK single-centre study. *Metabolites*. 2020;28;10(10):386. DOI: 10.3390/metabol10100386.

7. Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Сатарова С.А. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):121–127. [Tikhonova EO, Lyapina EP, Shuldyakov AA, Satarova SA. Use of succinate-containing agents in the treatment of infectious diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(11):121–127. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh20168811121-127.

8. Толкач А.Б., Долгих В.Т. Влияние реамберина на кислородный баланс, окислительный стресс и лёгочную дисфункцию у пациентов с абдоминальным сепсисом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;(3):69–75. [Tolkach AB, Dolgikh VT. The influence of reamberin on oxygen balance, oxidative stress and lung dysfunction in patients with abdominal sepsis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;(3):69–75. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2012-3-69-75.

9. Усенко Л.В., Царёв А.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях. *Медицина неотложных состояний*. 2016;(4):72–78. [Usenko LV, Tsariov AV. Modern opportunities of energy protection in critical states. *Medsina neotlozhnyh sostoyaniy*. 2016;(4):72–78. (In Russ.)] DOI: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75820.

10. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачёва О.В., Афанасьев В.В., Хиленко И.А. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021;17(3):78–98. [Orlov YuP, Govorova NV, Korpacheva OV, Afanasyev VV, Khilenko IA. On the possibility of using succinate in hypoxia developing in COVID-19. *General reanimatology*. 2021;17(3):78–98. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-78-98.

11. Guarracino F, Vetrugno L, Forfori F, Corradi F, Orso D, Bertini P, Ortalda A, Federici N, Copetti R, Bove T. Lung, heart, vascular, and diaphragm ultrasound examination of COVID-19 patients: A comprehensive approach. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(6):1866–1874. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.06.013.

12. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):83–92. [Neklyudova GV, Avdeev SN.

Possibilities of ultrasound research of the diaphragm. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(3):86–92. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129.

13. Philips BJ, Meguer JX, Redman J. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med*. 2003;29:2204–2210. DOI: 10.1007/s00134-003-1961-2.

14. Bar-Or D, Rael LT, Madayag RM. Stress hypergly-

cemia in critically ill patients: insight into possible molecular pathways. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:54. DOI: 10.3389/fmed.2019.00054.

15. Turcato G, Panebianco L, Zaboli A, Scheurer C, Ausserhofer D, Wieser A, Pfeifer H. Correlation between arterial blood gas test and CT volumetry in patients with SARS-CoV-2 in the emergency department. *Int J Infect Dis*. 2020;97:233–235. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.033.

Сведения об авторах

Яковлев Алексей Юрьевич, докт. мед. наук, доц., куратор отделений реанимации и интенсивной терапии, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия; aritnru@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4616-5711>

Певнев Алексей Александрович, канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №30», г. Нижний Новгород, Россия; alpevnev@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2293-634X>

Дудорова Марина Витальевна, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия; orit.okbnn@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9263-9738>

Ильин Юрий Владимирович, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия; goldoc@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2296-7805>

Белоус Михаил Сергеевич, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия; belousem@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1869-6144>

Author details

Alexey Yu. Yakovlev, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., intensive care unit supervisor, Nizhny Novgorod regional clinical hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia; aritnru@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4616-5711>

Alexey A. Pevnev, M.D., Cand. Sci. (Med.), anesthesiologist-resuscitator, City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russia; alpevnev@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2293-634X>

Marina V. Dudorova, M.D., anesthesiologist-resuscitator, Nizhny Novgorod regional clinical hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia; orit.okbnn@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9263-9738>

Yuri V. Ilyin, M.D., Cand. Sci. (Med.), anesthesiologist-resuscitator, Nizhny Novgorod regional clinical hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia; goldoc@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2296-7805>

Mikhail S. Belous, M.D., anesthesiologist-resuscitator, Nizhny Novgorod regional clinical hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia; belousem@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1869-6144>