



Новый взгляд на коррекцию COVID-19-опосредованных нарушений лёгочного газообмена

Ионас Стасио Симутис^{1*}, Геннадий Андреевич Бояринов¹,
Михаил Юрьевич Юрьев², Дмитрий Семёнович Петровский²,
Алексей Леонидович Коваленко³, Кирилл Викторович Сапожников⁴

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия;

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

³Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴Северо-Западный институт управления — филиал Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Оценить влияние меглюмина натрия сукцината на эффективность базовой терапии в коррекции нарушений газообмена у пациентов с тяжёлой формой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнённой двусторонней внебольничной пневмонией.

Методы. Проведён анализ эффективности терапии 12 пациентов с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтверждённая), тяжёлая форма U07.1. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония». Пациенты были поделены на две группы: 7 получили в составе стандартной терапии раствор меглюмина натрия сукцината в суточной дозе 5 мл/кг в течение всего срока нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии; 5 пациентов получили аналогичный объём раствора Рингера и составили группу контроля. В артериальной и венозной крови всех пациентов измеряли показатели кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, гликемии и лактатемии на нескольких этапах: (1) при поступлении в отделение реанимации, (2) через 2–4 ч от начала интенсивной терапии, (3) через 8–12 ч, (4) через 24 ч. На 28-й день наблюдения оценивали летальность, длительность лечения в отделении реанимации и частоту тромботических осложнений в группах. Для оценки внутригрупповой динамики использован непараметрический дисперсионный анализ с критерием Фридмана, для межгрупповых сравнений — непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Результаты. В группе пациентов, получивших меглюмина натрия сукцинат, отмечено достоверное снижение частоты тромбозомболических событий в течение 28 сут лечения: эпизодов ишемии миокарда с 0,89 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–1,16] в контрольной группе до 0,55 (95% ДИ 0,06–0,81) в исследуемой при $p=0,043$; тромбозомболии лёгочной артерии с 0,50 (95% ДИ 0–1,0) в контрольной группе до 0,28 (95% ДИ 0–1,0) в исследуемой при $p=0,041$. Также зарегистрировано сокращение сроков лечения в отделении реанимации до $6,1\pm 1,1$ сут в исследуемой группе — против $8,9\pm 1,3$ сут в контрольной.

Вывод. Применение меглюмина натрия сукцината по сравнению со стандартной инфузионной терапией приводит к более быстрой нормализации вентиляционно-перфузионных соотношений у пациентов с тяжёлой формой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, эндотелий, меглюмина натрия сукцинат.

Для цитирования: Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В. Новый взгляд на коррекцию COVID-19-опосредованных нарушений лёгочного газообмена. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 362–372. DOI: 10.17816/KMJ2021-362.

A new look at the correction of COVID-19-mediated pulmonary gas exchange disordersI.S. Simutis¹, G.A. Boyarinov¹, M.Yu. Yuriev², D.S. Petrovsky², A.L. Kovalenko³, K.V. Sapozhnikov⁴¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;²Municipal Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russia;³Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia;⁴The North-West Institute of management branch of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia**Abstract**

Aim. To assess the effect of meglumine sodium succinate on the effectiveness of basic therapy in correcting gas exchange abnormalities in patients with severe COVID-19 infection complicated by bilateral community-acquired pneumonia.

Methods. The analysis of the effectiveness of therapy of 12 patients with a diagnosis of “New coronavirus infection COVID-19 (confirmed), severe form U07.1. Complication: bilateral multifocal pneumonia” was carried out. The patients were divided into two groups: 7 received, as part of standard therapy, a solution of meglumine sodium succinate in a daily dose of 5 ml/kg during stay in the intensive care unit; 5 patients received a similar volume of Ringer's solution and formed the control group. In the arterial and venous blood of all patients, the indicators of acid-base state and water-electrolyte balance, glycemia and lactatemia were measured at several stages: (1) at admission to the intensive care unit, (2) 2–4 hours after the start of intensive therapy, (3) after 8–12 hours, (4) after 24 hours. On the 28th day of observation, mortality, the duration of treatment in the intensive care unit and the incidence of thrombotic complications in the groups were assessed. The Friedman nonparametric hypothesis test was used to assess intragroup dynamics, and the nonparametric Mann–hitney U test for intergroup comparisons.

Results. In the group of patients who received meglumine sodium succinate, there was a significant decrease in the incidence of thromboembolic events during 28 days of treatment: myocardial ischemia event rate ratio from 0.89 [95% confidence interval (CI) 0.19–1.16] in the control group to 0.55 (95% CI 0.06–0.81) in the study group at $p=0.043$; pulmonary embolism event from 0.50 (95% CI 0–1.0) in the control group to 0.28 (95% CI 0–1.0) in the study group at $p=0.041$. There was also a decrease in the duration of intensive care unit length of stay to 6.1 ± 1.1 days in the study group versus 8.9 ± 1.3 days in the control group.

Conclusion. Compared with standard infusion therapy, the use of meglumine sodium succinate leads to a faster normalization of ventilation-perfusion ratios in patients with severe coronavirus infection.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, endothelium, meglumine sodium succinate.

For citation: Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuriev M.Yu., Petrovsky D.S., Kovalenko A.L., Sapozhnikov K.V. A new look at the correction of COVID-19-mediated pulmonary gas exchange disorders. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 362–372. DOI: 10.17816/KMJ2021-362.

Актуальность. С момента получения первой информации о новой коронавирусной инфекции COVID-19 и до настоящего времени преимущественное поражение дыхательных путей вирусом SARS-CoV-2 остаётся главным звеном патогенеза заболевания [1]. Прежде всего это обусловлено наиболее распространённым путём инвазии вируса через связывание с ангиотензин-превращающим ферментом 2, который экспрессируется на эпителиальных, эндотелиальных клетках дыхательных путей и некоторых других видах клеток, в силу присутствия у SARS-CoV-2 двух важных участков S-белка (S1 и S2), определяющих контагиозность вируса [2].

Вышеуказанные данные подтверждаются патологоанатомически. Большинство авторов в своих работах демонстрируют двустороннее диффузное альвеолярное поражение лёгких с экссудацией, десквамацию пневмоцитов и гиалиновых мембран, отёк, интерстициаль-

ные лимфоцитарные воспалительные инфильтраты, а также данные о сосудистом поражении лёгких в виде распространённых микротромбов в лёгочных капиллярах [3–5].

Столь быстрое и массивное повреждение структур альвеолокапиллярной мембраны и эндотелия лёгочных сосудов в тяжёлых случаях приводит к низкой эффективности различных стратегий искусственной вентиляции лёгких и зачастую требует экстракорпоральной оксигенации. При этом взаимосвязь между нарастающей выраженностью нарушений газообмена, кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного баланса (ВЭБ) и выживаемостью у больных с новой коронавирусной инфекцией была продемонстрирована в ряде работ [6–8].

Как показывают исследователи, своевременное применение противовирусной, противовоспалительной, антикоагулянтной терапии

новой коронавирусной инфекции способствует уменьшению выраженности вышеуказанных явлений. Вместе с тем, результативность данных лечебных мероприятий в разрезе оптимизации нарушенного газообмена, особенно в тяжёлых случаях, ещё далека от совершенства, что требует дальнейшего поиска новых стратегий органопротекции, способных предотвращать или же существенно снижать выраженность COVID-обусловленных эндотелиопатий.

Ранее применение меглюмина натрия сукцината (реамберина) при различных видах респираторных гипоксий продемонстрировало оптимистичные результаты. В частности, было установлено значительное улучшение газообмена у пациентов с инфекционной деструкцией лёгких [9], при дыхательной недостаточности у пациенток с послеродовым сепсисом [10], у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне острых отравлений лекарственными препаратами, такими как метадон, азалептин [11, 12], а также быстрое и значительное влияние препарата на нормализацию функционального состояния лёгких при выраженных эндотоксикозах на фоне тяжёлого панкреатита в эксперименте [13].

Авторы в клинике и эксперименте показали, что независимо от превалирующего этиологического фактора в результате увеличения энергетического потенциала, прежде всего клеток эндотелия, непосредственно контактирующих с антигипоксантом после его парентерального применения, нормализуется проницаемость их мембран, снижается активность некробиотических процессов, что в целом уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции при различных критических состояниях [14–16]. Исследований, в которых проводили коррекцию интенсивности COVID-опосредованных нарушений газообмена, КОС и ВЭБ путём инфузионного введения антигипоксанта, нами не обнаружено.

Цель исследования — оценить влияние меглюмина натрия сукцината на эффективность базовой терапии в коррекции нарушений газообмена у пациентов с тяжёлой формой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнённой двусторонней внебольничной пневмонией.

Материал и методы исследования. Проведено пилотное исследование с участием 12 пациентов с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19 (подтверждённая ПЦР)¹, тяжёлая форма U07.1. Осложнение: двусторонняя

полисегментарная пневмония», проходивших лечение в ГБУЗ НО «ГКБ №30» (г. Нижний Новгород) в период с апреля по сентябрь 2020 г. Все пациенты при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имели исходную тяжесть состояния (4–6 баллов по шкале NEWS — от англ. National Early Warning Score) без потребности в инвазивной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

Группа контроля была сформирована из 5 пациентов, получавших стандартную терапию. Исследуемую группу составили 7 пациентов, которым с одобрения врачебной комиссии ГБУЗ НО «ГКБ №30» с целью коррекции ВЭБ и дезинтоксикации в комплекс стандартной терапии включали 1,5% раствор меглюмина натрия сукцината в дозе 5 мл/кг внутривенно капельно в течение 2 ч однократно ежедневно в течение всего срока нахождения в ОРИТ.

Рандомизацию осуществляли в соответствии с заранее сгенерированной таблицей случайных чисел, привязанных к номеру медицинской карты.

В контрольной группе объём 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 включённым в исследование пациентам не потребовалась.

С целью профилактики тромботических осложнений всем обследованным пациентам в течение всего срока госпитализации в ОРИТ назначали нефракционированный гепарин 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, нестероидные противовоспалительные препараты по показаниям, левофлоксацин, а также препараты для терапии сопутствующих заболеваний (в соответствии с показаниями).

Критерии включения в исследование:

- 1) коронавирусная инфекция COVID-19 (диагноз установлен на основании клинических данных, в последующем подтверждён методом ПЦР), тяжёлая форма, осложнённая развитием двусторонней внебольничной пневмонии (по данным компьютерной томографии);
- 2) продолжительность заболевания не более 3 сут;
- 3) госпитализация в ОРИТ в течение первых 4 ч после поступления;

¹ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Таблица 1. Демографические и клинические данные групп лечения

Критерий	Контрольная группа, [min; max]	Исследуемая группа, [min; max]	p
Количество пациентов	5	7	—
Мужской пол, абс. (%)	3 (60,0)	5 (71,4)	0,75
Средний возраст, годы	61 [40; 73]	57 [38; 70]	0,89
Исходный балл по шкале NEWS [размах]	5,2 [4; 6]	5,5 [4; 6]	0,88
Сердечная недостаточность (NYHA), медиана [размах]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	0,89
Аритмии, абс. (%)	1 (20,0)	2 (28,6)	0,81
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	2 (40,0)	3 (42,9)	0,74
Сопутствующая хроническая обструктивная болезнь лёгких, абс. (%)	1 (20,0)	1 (14,3)	0,87
Индекс массы тела более 30,0 кг/м ² , абс. (%)	2 (40,0)	3 (42,9)	0,74
Объём поражения лёгких по данным компьютерной томографии, баллы (%)	3 (80), 4 (20)	3 (85,7), 4 (14,3%)	0,81

Примечание: NEWS (от англ. National Early Warning Score) — шкала оценки тяжести состояния; NYHA (от англ. New York Heart Association) — классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

4) время от момента установки диагноза до включения в исследование не более 24 ч;

5) возраст 18–75 лет;

6) исходная тяжесть состояния по шкале NEWS 4–6 баллов;

7) отсутствие фактов одновременного приёма препаратов антиоксидантного и антигипоксического действия.

Критерии не включения в исследование:

1) наличие установленных ранее онкологических заболеваний;

2) инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека;

3) беременность;

4) наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерии исключения из исследования:

1) непереносимость препарата;

2) нежелание пациента оставаться в исследовании;

3) ятрогенные осложнения интенсивной терапии;

4) отсутствие подтверждения возбудителя после 2-кратного исследования ПЦР.

Исследуемая и контрольная группы были сравнимы по половому и возрастному признакам, исходной тяжести состояния, а также наличию в анамнезе таких заболеваний, как нарушение ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь (табл. 1).

Суточный мониторинг проводили в соответствии с требованиями гарвардского стандарта. Исследования показателей КОС и ВЭБ, а также глюкозы и лактата выполняли на анализаторе

автоматическом КОС и ВЭБ GEM Premier 3000 (Китай), исследование проводили в течение 15 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 следующие показатели: водородный показатель (pH), напряжение углекислого газа (pCO₂) и кислорода (pO₂), дефицит оснований (ДО), а также уровни глюкозы, натрия, калия и лактата, рассчитывали артериовенозную разницу показателей напряжения углекислого газа и кислорода.

Забор артериальной и венозной крови производили в 4 этапа: 1-й этап — при поступлении в ОРИТ из приёмного покоя при дыхании атмосферным воздухом; 2-й этап — через 2–4 ч после завершения первичной инфузионной терапии и введения первой дозы гепарина; 3-й этап — через 8–12 ч после завершения первичной инфузионной терапии и введения повторной дозы гепарина; 4-й этап — через 24 ч после начала интенсивной терапии.

В исследовании оценивали быстроту коррекции коагулопатии на фоне проводимой антикоагулянтной терапии в режиме профилактических доз (достижение уровня активированного частичного тромбопластинового времени +50% от нормы, снижение концентрации D-димеров, коррекция гиперфибриногемии, нормализация уровня тромбоцитов).

Первичная конечная точка — количество неблагоприятных тромботических осложнений, сроки нахождения в ОРИТ и 28-дневная

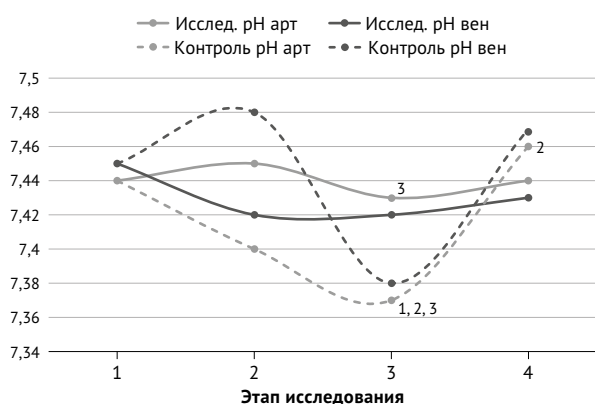


Рис. 1. Водородный показатель (pH) артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии, $-\log_{10}$; 1 — достоверное различие относительно исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа; арт — артериальная кровь; вен — венозная кровь

летальность. Неблагоприятными тромбоэмболическими осложнениями считали инсульт (согласно ACS-NSQIP — от англ. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program), артериальный тромбоз, диагностированный в соответствии со стандартными критериями, случаи тромбоэмболии лёгочной артерии, инфаркт миокарда. Данные собирали в течение 24 ч от поступления (перевода) в ОРИТ COVID-госпиталя в четырёх фиксированных точках, определённых в исследовании, а также на 28-е сутки лечения в стационаре.

Статистическая обработка данных выполнена в среде IBM SPSS v. 23. Шкала анализируемых данных — абсолютная. Для оценки значимости сдвигов функционального состояния операторов с учётом деления на группы выбраны следующие параметры анализа. Для оценки внутригрупповой динамики использован непараметрический дисперсионный анализ с критерием Фридмана (4 связанных выборки: 1 — исходно, 2 — 2–4 ч, 3 — 8–12 ч, 4 — 24 ч). Апостериорное сравнение проводили с применением критерия Tukey 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) применена поправка Бенджамини–Гохберга на множественные сравнения. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза, выбран $p < 0,05$.

При значении $0,05 \leq p \leq 0,1$ говорили о статистической тенденции. Описание данных и их дисперсии имело вид $Me (Q_{25}; Q_{75})$, где Me — медиана, Q_{25} и Q_{75} — 25% и 75% квантили соответственно.

Результаты и обсуждение. Обобщённый анализ динамики лабораторных показателей, характеризующих КОС и ВЭБ, свидетельствует о том, что артериальная кровь реагирует на применение инфузионного антигипоксанта более выражено и быстро, чем венозная. Так, при отсутствии значимой динамики pH в венозной крови пациентов на фоне различной инфузионной терапии анализ аналогичного показателя в артериальной крови продемонстрировал, что на фоне начала стандартной инфузионной терапии исходно повышенный показатель снижается. При этом на 3-м этапе исследования (через 8–12 ч после начала терапии) pH в артериальной крови у больных контрольной группы определялся значимо ниже как исходных показателей, так и аналогичных в исследуемой группе ($U=0$, $Z=-2,87$, $p_{\text{корр.}}=0,016$) (рис. 1). Таким образом, применение меглюмина натрия сукцината позволило избежать эпизода инициального реперфузионного ацидоза в артериальной крови на всех этапах наблюдения.

Таким образом, предполагаемый эффект от применения инфузионного антигипоксанта заключается главным образом в стабилизации pH в артериальной крови на фоне начала базисного лечения, инициировавшего эпизод повышения кислотности в сравнении с традиционной терапией.

Изменения ДО венозной и артериальной крови на фоне различных схем инфузионной терапии повторяют динамику описанных выше изменений КОС, однако носят более выраженный характер, изменяясь на всех этапах исследования (рис. 2).

Исходно повышенный уровень ДО снижается в обеих группах на фоне начала базисной терапии. Вместе с тем, если инфузия меглюмина натрия сукцината, сопровождавшаяся стабилизацией pH, в раннем постинфузионном периоде привела также и к устойчивой нормализации показателя ДО, то стандартная инфузионная терапия потребовала компенсации нарастающих ацидотических изменений в плазме крови, особенно к 3-му этапу исследования. Это сопровождалось нарастающим ДО, характеризующим как направленность динамики изменения КОС, так и степень их компенсации на фоне стандартной инфузионной терапии. При этом наиболее существенная межгрупповая разница уровня ДО на 3-м этапе исследования была

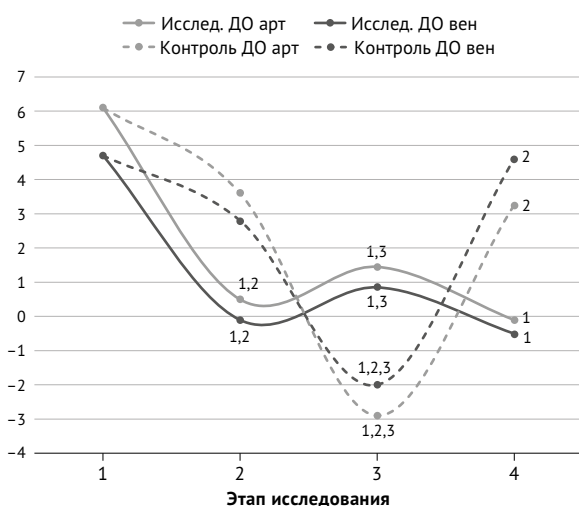


Рис. 2. Дефицит оснований (ДО, ммоль/л) артериальной (арт) и венозной (вен) крови на фоне различных схем инфузионной терапии; 1 — достоверное различие относительно исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа

отмечена в артериальной крови, где она достигала $U_{8-12 \text{ ч}} = 2,0$, $Z = -2,52$, $p_{\text{корр.}} = 0,024$; $U_{24 \text{ ч}} = 0$, $Z = -2,84$, $p_{\text{корр.}} = 0,018$.

Таким образом, эффект от инфузии меглюмина натрия сукцината главным образом заключается в устойчивости коррекции изменений показателя ДО по сравнению с традиционной инфузионной терапией.

Считаем, что, кроме респираторных причин, возможными дополнительными факторами, способствовавшими формированию вышеуказанного феномена метаболического алкалоза на фоне гиперкапнии у исследованных пациентов, может быть описанный ранее феномен гиперкомпенсации лактатацидоза, а также исходного кетоза у пациентов с сахарным диабетом (также входивших в состав групп).

Наличие выраженного алкалоза при поступлении, с низкими цифрами растворенного кислорода, высокой углекислоты лактата у пациентов с новой коронавирусной инфекцией фиксировалось также и в других исследованиях. При этом выраженность исходного алкалоза коррелировала с летальностью [6].

Динамика показателя pO_2 соответствует тенденциям в изменениях КОС на фоне различных схем инфузионной терапии (рис.3).

Исходно крайне низкие значения показателя, как в артериальной, так и венозной крови, с минимальной артериовенозной разницей характеризуют исходную тяжесть нарушения лёгочного газообмена на фоне выраженного

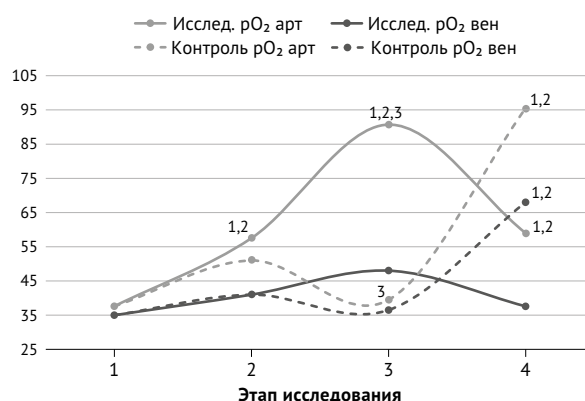


Рис. 3. Напряжение кислорода артериальной крови (pO_2) артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии (мм рт.ст.); 1 — достоверное отличие от исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа; арт — артериальная кровь; вен — венозная кровь

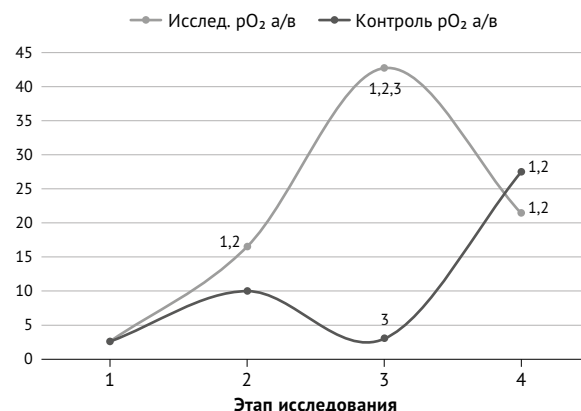


Рис. 4. Артериовенозная разница напряжения кислорода (pO_2) крови на фоне различных схем инфузионной терапии (мм рт.ст.); 1 — достоверное отличие от исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа; а/в — артериальная/венозная кровь

шунтирования, актуализированные минимальным бескислородным дыхательным интервалом. Выраженная кислородная задолженность не позволяет полностью стабилизировать данную ситуацию, даже на фоне 2-часовой высокопоточной ингаляции.

Вместе с тем, на фоне инфузии меглюмина натрия сукцината было обнаружено значимое повышение данного показателя, начиная со 2-го этапа исследования ($\chi^2 = 15,86$, $p_{\text{корр.}} < 0,01$), что вкупе со стабильным его уровнем в венозной крови на всех этапах исследования привело к значимому приросту показателя артериовенозной разницы на 2-м и 3-м этапах исследования (рис.4).

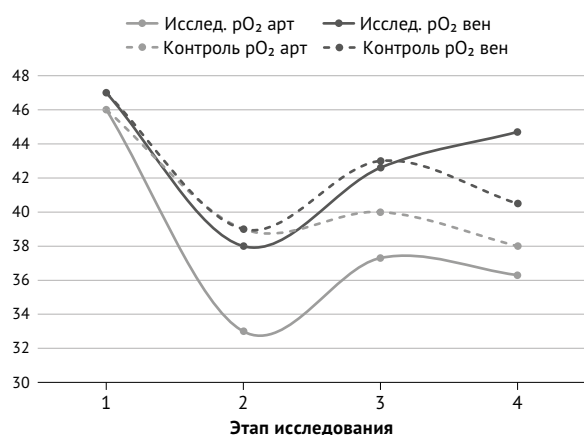


Рис. 5. Напряжение углекислого газа (pCO_2) артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии (мм рт.ст.); 1 — достоверное отличие от исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа; арт — артериальная кровь; вен — венозная кровь

На фоне проведения стандартной инфузионной терапии нами также был отмечен прирост показателя напряжения кислорода, однако он происходил более отсрочено (на 4-м этапе), сопровождался синхронным повышением его венозного содержания без прироста уровня экстракции, а также при суммарной оценке имел значительно меньшую выраженность по сравнению с динамикой контрольной группы ($\chi^2=9,24$, $p_{\text{корр.}}=0,092$).

Следует отметить, что значимых межгрупповых различий на момент окончания исследования не выявлено, в то время как на 3-м этапе показатель артериальной крови в исследуемой группе на фоне применения меглюмина натрия сукцината был значимо выше ($U=0$, $Z=-2,84$, $p_{\text{корр.}}=0,018$).

Улучшение лёгочного газообмена, а также активизация метаболических процессов в тканях на фоне применения инфузии субстратного антигипоксанта закономерно отразились на изменении показателя артериовенозной разницы напряжения кислорода на этапах лечения, представленного на рис. 4. Несмотря на однонаправленность изменений, достижение такого значимого антигипоксического эффекта, как увеличение насыщения кислородом артериальной крови, совместно с ускорением его утилизации быстрее и выраженнее происходило в исследуемой группе, уже начиная со 2-го этапа исследования. Таким образом, влияние применения меглюмина натрия сукцината на уровень pO_2 в плазме крови главным образом заключается в скорости наступления эффекта

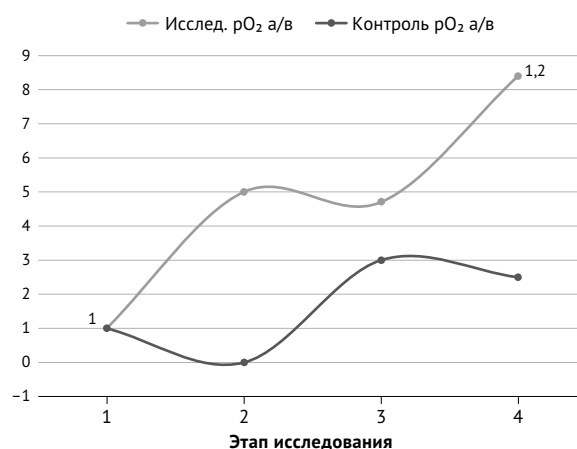


Рис. 6. Артериовенозная разница напряжения углекислого газа (pCO_2) крови на фоне различных схем инфузионной терапии (мм рт.ст.); 1 — достоверное отличие от исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа; а/в — артериальная/венозная кровь

от проводимого базисного лечения по сравнению со стандартной терапией.

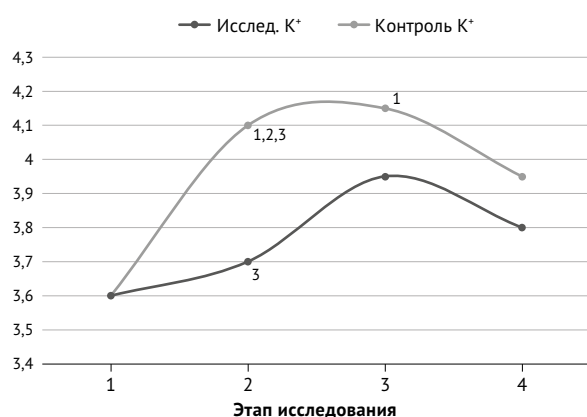
Динамика pCO_2 на этапах лечения представлена на рис. 5. На фоне инфузии меглюмина натрия сукцината отмечено быстрое и значительное снижение исходно повышенного показателя pCO_2 в артериальной крови, начиная со 2-го этапа исследования ($\chi^2=13,14$, $p_{\text{корр.}}=0,021$). Аналогичная тенденция зарегистрирована и на фоне стандартной терапии, однако она была значительно менее выраженной и не достигала достоверных различий вплоть до завершения исследования.

При этом динамика аналогичного показателя в венозной крови в обеих исследуемых группах значимо не различалась, что закономерно привело к разнонаправленным изменениям артериовенозной разницы в контрольной и исследуемой группах (рис. 6). Применение меглюмина натрия сукцината, оказав положительное влияние на динамику показателей парциального давления кислорода в артериальной крови, рассмотренную выше, а также на его утилизацию, закономерно привело к значимому приросту артериовенозной разницы pCO_2 в плазме крови, превышающую исходный уровень в среднем на 12,4% уже через 1 сут интенсивной терапии, в то время как на фоне стандартной инфузионной терапии изменения данного показателя за время проведения исследования не отмечено.

Наиболее выраженный эффект инфузии меглюмина натрия сукцината в отношении электролитного баланса был отмечен при анализе

Таблица 2. Динамика концентрации глюкозы, натрия и лактата в венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии

Группа	Показатель, ммоль/л	Время от окончания инфузии меглюмина натрия сукцината			
		Исходно	2 ч	8 ч	24 ч
Контрольная	Глюкоза	10,5±1,46	10,8±0,81	12±1,31	14,8±4,27
	Na ⁺	142±3,38	142±1,03	140±3,65	142,6±1,66
	Лактат	1,8±0,21	1,8±0,78	2±0,16	1,82±0,27
Исследуемая	Глюкоза	10,5±1,46	7,6±2,45	8,7±1,82	10,0±2,05
	Na ⁺	142±3,38	139,7±1,57	142,7±3,29	140,8±3,56
	Лактат	1,8±0,21	1,9±0,62	1,6±0,29	1,6±0,40

**Рис. 7.** Динамика концентрации калия в венозной крови (ммоль/л) на фоне различных схем инфузионной терапии; 1 — достоверное отличие от исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа

межгрупповых различий плазменной концентрации калия венозной крови (рис. 7). Применение инфузионного антигипоксанта по сравнению с традиционной инфузионной терапией позволяет избежать постинфузионного прироста гиперкалиемии, а обобщенный анализ динамики данного показателя демонстрирует значимость межгрупповых различий, достигающих максимальных значений на 2-м этапе исследования. Вместе с тем, с учётом размера выборки апостериорные тесты снижают значимость различий на данном этапе до $\chi^2=8,75$, $p_{\text{корр.}}=0,077$.

Антигипоксический характер воздействия применяемой инфузии в исследуемой группе подтверждается межгрупповыми различиями в плазменной динамике лактата и глюкозы. Так, исходно повышенный уровень гликемии в группах, составлявший в среднем $10,5 \pm 1,46$ ммоль/л, на фоне применения инфузии антигипоксанта быстро корригировался и составлял на этапе 2-часового наблюдения $7,6 \pm 2,45$ ммоль/л, тогда как на фоне стандартной терапии была прямо противоположная тен-

денция в виде увеличения данного показателя до $10,8 \pm 0,81$ ммоль/л ($p=0,12$), а к 8-му часу вплоть до $12 \pm 1,31$ ммоль/л ($p=0,11$), с сохранением вышеуказанной тенденции вплоть до 24 ч наблюдения (табл. 2).

Отмеченная выше тенденция коррекции гипергликемии сопровождалась аналогичной динамикой уровня лактата в плазме крови. Так, исходная лактатемия, составлявшая в среднем $1,8 \pm 0,21$ ммоль/л, на фоне применения антигипоксанта быстро корригировалась на этапе 8-часового наблюдения до $1,6 \pm 0,29$ ммоль/л, тогда как на фоне стандартной терапии была прямо противоположная тенденция в виде увеличения данного показателя до $2,0 \pm 0,16$ ммоль/л ($p=0,33$) с сохранением закономерности вплоть до 24 ч наблюдения (см. табл. 2).

Анализ течения заболевания и его исходов на 28-й день участия в исследовании показал, что включение меглюмина натрия сукцината в схему терапии не повысило шансов на благоприятный исход: летальность в исследуемой группе составила 2 (28,6%) пациента, в группе контроля — 1 (20,0%) случай при $p=0,84$. Однако это различие невозможно трактовать в силу малочисленности представленных групп. С другой стороны, применение препарата снизило риск развития тромбоэмболических событий у пациентов в течение 28 сут лечения: эпизодов ишемии миокарда с $0,89$ [95% доверительный интервал (ДИ) $0,19-1,16$] в контрольной до $0,55$ (95% ДИ $0,06-0,81$) в исследуемой при $p=0,043$; тромбоэмболии лёгочной артерии с $0,50$ (95% ДИ $0-1,0$) в контрольной до $0,28$ (95% ДИ $0-1,0$) в исследуемой при $p=0,041$. В группе, получившей меглюмина натрия сукцинат, отмечено снижение длительности пребывания пациентов в ОРИТ: $6,1 \pm 1,1$ сут в исследуемой группе — против $8,9 \pm 1,3$ сут в контрольной.

Полученные результаты, характеризующиеся ускорением нормализации нарушенных показателей газообмена и КОС, в целом соответствуют опубликованным ранее данным

о применение меглюмина натрия сукцината при гипоксических состояниях различного генеза. В частности, Е.Е.Фуфаева и соавт. (2007) при изучении влияния этого препарата на показатели кислородного гомеостаза (артериовенозная разница напряжения кислорода) у 87 пациентов с дыхательной недостаточностью в результате острой инфекционной деструкции лёгких отметили, что на фоне применения меглюмина натрия сукцината происходила активизация метаболических процессов, о чём свидетельствовало повышение разницы pO_2 в артериальной и венозной крови [9]. Согласно результатам исследования А.Ю. Яковлева и соавт. (2011), пациентки с послеродовым сепсисом, получающие исследуемый препарат, показали прирост индекса оксигенации в более ранние сроки, чем в контрольной группе, а также более раннее завершение ИВЛ [10].

Также меглюмина натрия сукцинат успешно зарекомендовал себя как препарат, уменьшающий признаки гипоксии, острого респираторного дистресс-синдрома, острой дыхательной недостаточности, длительности ИВЛ у пациентов с острыми отравлениями лекарственными препаратами, такими как метадон и азалептин [11,12]. В своей экспериментальной работе А.П.Власова и соавт. (2012) наблюдали стабилизацию газового состава крови и КОС на фоне применения меглюмина натрия сукцината при панкреатите [13]. Авторы показали быстрое и значительное влияние препарата на нормализацию функционального состояния лёгких.

Одним из наиболее вероятных механизмов реализации антигипоксических эффектов сукцинатов авторы называют увеличение энергетического потенциала, прежде всего клеток эндотелия, непосредственно контактирующих с антигипоксантом после его парентерального применения, что нормализует проницаемость их мембран, снижает активность различных некробиотических процессов и в целом уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции при различных критических состояниях [14–16].

Продемонстрированная в данном исследовании тенденция к улучшению показателей лёгочного газообмена на фоне однократной инфузии меглюмина натрия сукцината приводила к закономерным изменениям параметров КОС и ВЭБ, что в свою очередь коррелировало с результатами лечения новой коронавирусной инфекции в целом. И хотя данные о взаимосвязи нарушений КОС и ВЭБ с эффективностью интенсивной терапии и выживаемостью у пациентов с COVID-19 всё ещё ограничены, в ряде источников это также находит своё подтверждение.

Так, М. Bezuidenhout и соавт. (2020) при оценке корреляции показателей КОС и электролитов крови с исходом заболевания отметили, что средние значения pH , pO_2 , HCO_3 и ДО были выше в группе выживших пациентов, но статистически значимые различия отмечены только в отношении pH и pO_2 в артериальной крови. Исследователями определён предиктор выживаемости — повышенный уровень pH . Средние уровни калия, натрия, лактата, креатинина и мочевины в группах выживших и умерших пациентов не имели статистических различий [6].

В небольшом исследовании Li Zhang и соавт. (2020) оценивали данные газов крови 20 пациентов, которым потребовалось проведение ИВЛ. Авторы проводили сравнение показателей до и после ИВЛ. Обнаружено, что у 7 умерших пациентов было статистически значимое повышение содержания лактата по сравнению с выжившими [7].

Заключение. Полученные результаты пилотного исследования, посвящённого коррекции нарушений газообмена, ассоциированных с COVID-19-поражением лёгких, внушают осторожный оптимизм. Отмечено, что применение меглюмина натрия сукцината достоверно снизило риски развития тромбоэмболических событий у пациентов в течение 28 сут лечения, а также привело к снижению длительности пребывания пациентов в ОРИТ. Пациенты данной группы быстрее отвечали на проводимую базовую терапию, что выражалось в более отчётливой положительной динамике нарушенных показателей КОС и ВЭБ, а также маркёров гипоксии: лактатемии и гликемии. В качестве возможного объяснения полученных результатов можно предположить, что метаболический эффект сукцината повышает устойчивость эндотелия и эпителия лёгочной ткани, сосудов лёгких к действию повреждающих факторов, что в целом снижает выраженность изменений в альвеолокапиллярной мембране и приводит к нормализации вентиляционно-перфузионных соотношений.

Пилотный формат исследования (выборка из 12 пациентов) не позволяет делать выводы о влиянии препарата на летальность: группы не имели статистически достоверного различия по данному показателю (28,6 и 20,0%, $p=0,84$).

Данное исследование — первый опыт применения меглюмина натрия сукцината у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, свидетельствующий о том, что инфузия субстратного антигипоксанта у пациентов с этой патологией представляется перспективным. Гипотеза требует проверки в расширенном

клиническом исследовании с дизайном, включающим лабораторную оценку эффективности разных курсовых доз исследуемого препарата, а также дифференцирующим механизм воздействия антигипоксанта на конкретные структуры альвеолокапиллярной мембраны.

ВЫВОД

Применение меглюмина натрия сукцината по сравнению со стандартной инфузионной терапией приводит к более быстрой нормализации вентиляционно-перфузионных соотношений у пациентов с тяжёлой формой коронавирусной инфекции.

Участие авторов. И.С.С. и Г.А.Б проводили исследование и писали текст статьи; М.Ю.Ю. и Д.С.П. осуществляли сбор данных; К.В.С. проводил статистическую обработку данных; А.Л.К. участвовал в разработке дизайна исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10 223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T., Kahn N.C., Schneider M.A., Muley T., Winter H., Meister M., Veith C., Boots A.W., Hennig B.P., Kreuter M., Conrad C., Eils R. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020; 39 (10): e105114. DOI: 10.15252/embj.20105114.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Yao X.H., He Z.C., Li T.Y., Zhang H.R., Wang Y., Mou H., Guo Q., Yu S.C., Ding Y., Liu X., Ping Y.F., Bian X.W. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res.* 2020; 30 (6): 541–543. DOI: 10.1038/s41422-020-0318-5.
- Shao C., Liu H., Meng L., Sun L., Wang Y., Yue Z., Kong H., Li H., Weng H., Lv F., Jin R. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA test results in a patient with fatal coronavirus disease 2019: a case report. *Hum. Pathol.* 2020; 101: 82–88. DOI: 10.1016/j.hum.path.2020.04.015.
- Bezuidenhout M.C., Wiese O.J., Moodley D., Maasdorp E., Davids M.R., Koegenlenberg C.F., Lalla U., Khine-Wamono A.A., Zemlin A.E., Allwood B.W. 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.
- Zhang L., Li J., Zhou M., Chen Z. Summary of 20 tracheal intubation by anesthesiologists for patients with severe COVID-19 pneumonia: retrospective case series. *J. Anesth.* 2020; 34 (4): 599–606. DOI: 10.1007/s00540-020-02778-8.
- Ouyang S.M., Zhu H.Q., Xie Y.N., Zou Z.S., Zuo H.M., Rao Y.W., Liu X.Y., Zhong B., Chen X. Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20: 952. DOI: 10.1186/s12879-020-05678-0.
- Фуфаев Е.Е., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Коррекция реамберином свободнорадикального окисления при деструкциях лёгких. *Вестн. интенсивн. терап.* 2007; (1): 86–90. [Fufaev E.E., Bel'skih A.N., Tulupov A.N. Correction of free radical oxidation in destruction of lung with reamberin. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2007; (1): 86–90. (In Russ.)]
- Яковлев А.Ю., Зайцев Р.М., Зубеев П.С., Мокров К.В., Баландина А.В., Гущина Н.Н., Кучеренко В.Е. Влияние метаболической терапии на лёгочную дисфункцию у больных акушерским сепсисом. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 56 (3–4): 41–45. [Yakovlev A.Y., Zaitsev R.M., Zubeev P.S., Mokrov K.V., Balandina A.V., Gushchina N.N., Kucherenko V.E. Metabolic therapy and pulmonary dysfunction in patients with obstetric sepsis. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2011; 56 (3–4): 41–45. (In Russ.)]
- Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжёлыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматол.* 2013; (2): 18–22. [Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *General reanimatology*. 2013; (2): 18–22. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-18.
- Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Шикалова И.А., Лоладзе А.Т. Особенности клинического течения и опыт использования реамберина в комплексе интенсивной терапии у больных с острыми тяжёлыми отравлениями азалептином. *Мед. новости Грузии*. 2012; 3: 43–49. [Shilov V.V., Batotsyrenov B.V., Vasil'ev S.A., Shikalova I.A., Loladze A.T. Features of clinical course and the experience using of reamberin in complex intensive therapy in patients with acute severe azaleptin poisoning. *Medicinskie novosti Gruzii*. 2012; 3: 43–49. (In Russ.)]
- Власов А.П., Григорьева Т.И., Потянова И.В., Анашкин С.Г., Хаирова О.А., Кульченко Н.Г. Влияние реамберина на эффект фотогемотерапии при эндогенной интоксикации, обусловленной острым панкреатитом, в эксперименте. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2012; 75 (7): 27–31. [Vlasov A.P., Grigorieva T.I., Potjanova I.V., Anashkin S.G., Hairnova O.A., Kulchenko N.G. Influence of reamberin on the photohemotherapy of endogenous intoxication caused by acute experimental pancreatitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75 (7): 27–31. (In Russ.)]
- Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Яковлева Е.И., Зайцев Р.Р., Шумилова А.В., Бугрова М.Л., Бояринова Л.В., Филиппенко Е.С., Соловьёва О.Д. Фармакологическая коррекция микроциркуляции у крыс, перенёвших черепно-мозговую травму. *Цитология*. 2016; 58 (8): 610–617. [Boyarinov G.A., Yakovleva E.I., Zaitsev R.R., Bugrova M.L., Boyarinova L.V., Solov'eva O.D., Deryugi-

na A.V., Shumilova A.V., Filippenko E.S. Pharmacological correction of microcirculation in rats suffering from traumatic brain injury. *Cell and tissue biology*. 2017; 11 (1): 65–72. (In Russ.)] DOI: 10.1134/S1990519X17010023.

15. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Сравнительная оценка влияния атацл, мексидола и тиоктовой кислоты на антитромботическую функцию эндотелия и некоторые показатели состава периферической крови экспериментальных животных на фоне фокальной ишемии головного мозга. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2016; (2): 152. [Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V. Comparative assessment of атацл, mexidol and thioctic acid on endothelial function and antithrombotic some indicators of the peripheral blood of ex-

perimental animals on the background of focal cerebral ischemia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; (2): 152. (In Russ.)]

16. Коновалова Е.Л., 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. *Актуал. пробл. мед.* 2012; 17-1 (4): 175–181. [Konovalova E.L., Chernomortseva E.S., Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Dudina E.N., Lopatin D.V., Denisuk T.A., Kotel'nikova L.V., Lesovaya Z.S. Correction of endothelial dysfunction by combination of L-norvaline and mexidol. *Aktual'nye problemy meditsiny*. 2012; 17-1 (4): 175–181. (In Russ.)]