

Купирование токсических эффектов кислорода сукцинатами у пациентов с COVID-19 при высокопоточной оксигенотерапии

Н. В. ГОВОРОВА¹, С. В. ЦИЛИНА², И. А. ХИЛЕНКО², В. В. РЕЗВЫХ¹, *Ю. П. ОРЛОВ¹

¹ ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

² Бюджетное Учреждение Здравоохранения Омской области Городская клиническая больница № 11, Омск, Россия

Relief from Toxic Effects of Oxygen Using Succinates in Patients with COVID-19 Undergoing High-Flow Oxygen Therapy

NATALY V. GOVOROVA¹, SVETLANA V. TSILINA¹, IRINA A. KHILENKO²,
VIKTOR V. REZVYKH¹, *YURI P. ORLOV¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² City Hospital No. 11, Omsk, Russia [Omsk Region City Clinical Hospital No. 11]

Резюме

Либеральная кислородная терапия при COVID-19 вызывает гипероксемию у большинства пациентов и снижает их выживаемость. Даже умеренная гипероксемия снижает доставку кислорода, а высокие уровни кислорода в центральной венозной крови увеличивают смертность у пациентов с COVID-19. Указанные факты обусловлены проявлением токсических эффектов кислорода (вазоконстрикция, бронхоконстрикция), требующих использования медикаментов, снижающих токсические эффекты. *Цель исследования:* оценить возможность устранения препаратами сукцинатами токсических эффектов кислорода, влияющих на центральную гемодинамику и показатели оксигенации крови у пациентов с COVID-19. *Материал и методы.* В ретроспективном исследовании 51 выжившего пациента с новой коронавирусной инфекцией, получавших высокопоточную оксигенотерапию (ВПО), проанализирован эффект препаратов, содержащих сукцинатами (Цитофлавин и Реамберин), по купированию проявлений гипероксии. *Результаты.* Мониторинг ЧСС, ЧДД, SpO₂, PaO₂ и PaO₂/FiO₂ в процессе проведения ВПО в течение 12 ч от начала оксигенотерапии показал косвенный, но статистически достоверный эффект купирования токсических эффектов кислорода. Это выразилось в уменьшении тахикардии и тахипноэ [до 86,7–115,0 (при $p < 0,001$) и 22–24 ($p < 0,001$)], соответственно, на фоне вводимых параллельно препаратов сукцинатами, которые обеспечивали эффективное усвоение кислорода и способствовали эффективному устранению гипоксии и гипоксемии (увеличение PaO₂/FiO₂ до 196,0 [(184,2–249,0) при $p < 0,001$], что подтверждалось динамичным снижением уровня лактата (до 2,6±0,8 ммоль/л при $p < 0,001$). *Заключение.* Полученные результаты косвенно подтверждают защитный эффект сукцинатами, более выраженный у Цитофлавина, но требуют дополнительного подтверждения гипотезы эффективности использования сукцинатами для купирования токсических эффектов кислорода в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: COVID-19; гипоксия; гипероксия; сукцинатами

Для цитирования: Говорова Н. В., Цилина С. В., Хиленко И. А., Резвых В. В., Орлов Ю. П. Купирование токсических эффектов кислорода сукцинатами у пациентов с COVID-19 при высокопоточной оксигенотерапии. *Антибиотики и химиотерапия.* 2023; 68: 7–8: 42–52. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-42-52>.

Abstract

Liberal oxygen therapy for COVID-19 causes hyperoxemia in most patients and reduces their survival rate. Even moderate hyperoxemia reduces oxygen delivery, and high levels of oxygen in central venous blood increase mortality in COVID-19 patients. These facts occur due to the manifestation of toxic effects of oxygen (vasoconstriction, bronchoconstriction) requiring the use of medications that reduce toxic effects. *The aim of the study* was to assess the ability of succinate preparations to eliminate the toxic effects of oxygen affecting central hemodynamics and blood oxygenation in patients with COVID-19. *Material and methods.* The effect of medicines containing succinates (Cytoflavin and Reamberin) in stopping the manifestations of hyperoxia in 51 surviving patients with the novel coronavirus infection who received high-flow oxygen therapy (HFOT) was analyzed in a retrospective study. *Results.* Monitoring of heart rate, respiratory rate, SpO₂, PaO₂ and PaO₂/FiO₂ during HFOT within 12 hours from the start of oxygen therapy showed an indirect, but statistically significant effect of stopping the toxic effects of oxygen. This was expressed in a decrease in tachycardia and tachypnea [to 86.7–115.0 (at $P < 0.001$) and 22–24 ($P < 0.001$), respectively] against the background of concomitantly administered succinate preparations, that provided effective oxygen absorption and contributed to the effective elimination of hypoxia and hypoxemia (an increase in PaO₂/FiO₂ to 196.0 [(184.2–249.0) at $P < 0.001$], which was confirmed by a dynamic decrease in the level of

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Ленина, д. 12, Омский ГМУ, Омск, Россия, 644099. E-mail: orlov-up@mail.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 12 Lenina str., Omsk State Medical University, Omsk, 644099 Russia. E-mail: orlov-up@mail.ru

lactate (to 2.6 ± 0.8 mmol/l at $P < 0.001$). **Conclusion.** The results obtained indirectly confirm the protective effect of succinates, which are more pronounced in Citoflavin, but require additional confirmation of the hypothesis of succinate effectiveness in stopping the toxic effects of oxygen in further studies.

Keywords: COVID-19; hypoxia; hyperoxia; succinates

For citation: Govorova N. V., Tsilina S. V., Khilenko I. A., Rezvykh V. V., Orlov Yu. P. Relief from toxic effects of oxygen using succinates in patients with COVID-19 undergoing high-flow oxygen therapy. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68: 7–8: 42–52. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-42-52>.

Введение

Проблемы, связанные с токсичностью кислорода в реанимации, были отмечены ещё в 1960-х годах, когда описывался «респираторно-лёгочный синдром», наблюдаемый у пациентов с искусственной вентиляцией лёгких, подвергшихся воздействию высоких концентраций кислорода [1]. Тем не менее, терапевтическое окно для дополнительной кислородотерапии, оптимальная доза, как и способ доставки кислорода, до сих пор остаются значительным научным пробелом в контексте различных рекомендаций международных обществ интенсивной терапии [2].

Общей чертой большинства пациентов, поступивших с коронавирусной болезнью в период 2019–2022 гг. (COVID-19), являлось наличие пневмонии (пневмонит), протекавшей с симптомами поражения нижних дыхательных путей, что приводило к гипоксимической дыхательной недостаточности с высокой потребностью в дополнительном кислороде [3]. Добавление кислорода в том или ином варианте являлось спасительным методом в комплексе лечения COVID-19, но, как показывают многие публикации, также гипероксия была связана и с побочными эффектами [4].

Сегодня растёт понимание того, что кислород, помимо незначительных побочных эффектов, таких как сухость слизистой оболочки дыхательных путей, гипероксия, также представляет риски из-за образования активных форм кислорода (АФК), проявлений лёгочной токсичности, сужения коронарных и церебральных сосудов, что во многих случаях усугубляло как тяжесть общего состояния пациентов, так и исход заболевания [5]. Что касается лёгочной токсичности кислорода, то она известна с тех пор, как была продемонстрирована на мышинной модели Лоррейном Смитом ещё в 1899 г. [6]. Недавно метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием 16037 остро больных пациентов, госпитализированных в больницу, показал повышенную летальность, связанную с либеральным кислородным лечением, по сравнению с консервативной кислородной тактикой [7].

Но в доступной литературе есть и совершенно противоположные данные. Так, исследование 152000 пациентов, находящихся в условиях ИВЛ, не выявило связи между гипероксией и

смертностью в течение первых 24 ч в отделении интенсивной терапии, [8], а другое исследование, проведённое на 14000 пациентов отделения интенсивной терапии, показало, что PaO_2 около 135 мм рт. ст. приводит к наименьшему уровню летальности [9]. Наконец, недавнее исследование рандомизировало 2928 пациентов отделения интенсивной терапии с низким или высоким целевым артериальным давлением кислорода (определяемым как 60 против 90 мм рт. ст.) в течение максимум 90 дней и не обнаружило различий в летальности [10]. Таким образом, нормоксемия сегодня представляет собой хрупкую «золотую середину» между двумя состояниями, из которых мы знаем, что одно из них (гипоксия) вредно, и опасаемся, что другое (гипероксия) также может быть вредно.

Тем не менее, вопрос о том, может ли популяция пациентов с COVID-19 получить пользу от более строгого подхода к дополнительной кислородной терапии, чем это рекомендовано действующими российскими рекомендациями [11], представляет собой большой и важный интерес.

Постоянный приток кислорода необходим для жизнеспособности и функционирования сердца. Однако роль кислорода и связанных с кислородом процессов в сердце сложна, и они могут быть либо полезными, либо способствовать сердечной дисфункции и смерти. Поскольку кислород является основным фактором, определяющим экспрессию сердечных генов, и критически важным участником образования АФК и многих других клеточных процессов, то рассмотрение отрицательного влияния кислорода на центральную гемодинамику имеет важное значение для понимания патогенеза сердечной дисфункции. Тахикардия, как известно, регистрируемая уже через 1 ч после начала высокопоточной оксигенотерапии (ВПО), связана с токсическими эффектами кислорода, за счёт синтеза АФК [12], оказывающих влияние и на сердечно-сосудистую систему за счёт вазоконстрикции лёгочных капилляров, повышения их проницаемости, увеличения воды в лёгких, а также бронхоспазма за счёт вымывания оксида азота (NO), снижения транспорта мокроты и развития обструкции [13]. Более того, гипероксия также может привести к снижению сердечного выброса [14] коронарного кровотока и потребления кислорода миокардом

за счёт вазоконстрикции [15] и вызывать повреждение, опосредованные свободными радикалами в различных органах [16].

Цель исследования — оценить возможность устранения препаратами сукцинатов токсических эффектов кислорода, влияющих на центральную гемодинамику и показатели оксигенации крови у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены данные историй болезни выжившего 51 пациента с новой коронавирусной инфекцией, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии в период 2020–2021 гг. Исследуемые были разделены на 2 группы. Первая (I) группа — пациенты ($n=17$) с новой коронавирусной инфекцией средне-тяжёлого или тяжёлого течения, получавшие кислород в виде ВПО с потоком 20–40 л/мин при FiO_2 30–60% без использования в программе интенсивной терапии препаратов, содержащих сукцинаты. Вторая (II) группа — пациенты ($n=34$) с новой коронавирусной инфекцией среднетяжёлого или тяжёлого течения, получавшие кислород аналогичным методом (20–40 л/мин при FiO_2 30–60%), но с использованием в программе интенсивной терапии препаратов, содержащих сукцинаты (цитофлавин или реамберин). Цитофлавин вводили из расчёта 0,25 мг/кг/ч в расчёте на сукцинат, 1,5% раствор реамберина вводили в виде длительной инфузии (3–4 ч) из расчёта 0,3–1,5 мг/кг/мин.

ВПО проводили с помощью увлажнителя с интегрированным генератором потока AirO2 (PT101) с возможностью проградирентной регуляции скорости потока газа и его температуры, точной установки содержания кислорода во вдыхаемой смеси. Основными регулируемыми параметрами используемого аппарата являются скорость потока газа (от 10 до 60 л/мин), стартовая скорость потока (10–40 л/мин), различная величина подаваемого уровня FiO_2 (21–100%), достаточная для обеспечения адекватных PaO_2 и сатурации кислорода, а также возможность регуляции температуры воздушно-газовой смеси (от 35 до 38°C).

В обеих группах тактика оксигенотерапии заключалась в пошаговом увеличении концентрации кислорода при стартовой концентрации — FiO_2 30%. При отсутствии эффекта ($SaO_2 < 90\%$) через 1 ч — увеличивали FiO_2 до 40%. Через 2 ч при отсутствии эффекта — увеличивали FiO_2 до 50%, и через 3 ч при отсутствии эффекта — FiO_2 увеличивали до 60%. Критериями прекращения оксигенотерапии являлась: возможность перевода пациента на низкотоочную оксигенотерапию (при скорости потока газа менее 20 л/мин и FiO_2 менее 40%), удовлетворительные показатели газов крови (PaO_2 90 мм рт. ст. и $SaO_2 > 90\%$). При этом максимальный поток кислорода не превышал 60 л/мин.

Оценка тяжести общего состояния и базовая терапия всех пациентов проводилась с учётом рекомендаций Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» по упрощённой шкале оценки острых функциональных изменений SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) и по шкале NEWS (National Early Warning Score) [17]. Всем пациентам проводили стандартные лабораторные исследования. Определение газов крови осуществляли на автоматическом анализаторе ABL815 Flex (Radiometer, Дания). Уровень гликемии измеряли глюкозооксидазным методом. Лактат венозной крови определяли с помощью биохимического анализатора StatFax 1904+ (Awareness Technology, США).

Критерии включения: возраст 18–45 лет; пациенты с новой коронавирусной инфекцией среднетяжёлого или тяжёлого течения (наличие подтверждённой на КТ инфильтрации лёгочной ткани (КТ — 1, 2, 3) + 2 и более признаков лихорадка

более 38,5°C, ЧДД более 30 в минуту, SaO_2 менее 90% (при дыхании атмосферным воздухом), обязательного последующего подтверждения наличия РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции; длительность от начала заболевания до 5 сут; первичное поступление в отделение реанимации или перевод в отделение реанимации из линейного отделения (не более 24 ч назад); отсутствие на момент включения, а также на протяжении всего исследования тяжёлых сопутствующих терапевтических, иммунологических и хирургических заболеваний и/или осложнений, беременности, концентрация общего гемоглобина не более 150 г/л и не менее 110 г/л.

Критерии исключения: пациенты в терминальной стадии неизлечимых заболеваний; тяжёлый неврологический дефицит (по шкале комы Глазго ≤ 8); первичный и/или вторичный иммунодефицит (в случае ВИЧ-инфекции — без антиретровирусной терапии); длительность приёма кортикостероидов; беременность; тяжёлое хроническое заболевание лёгких; исходно хроническое интерстициальное заболевание лёгких с постоянной интерстициальной инфильтрацией на рентгенограмме; документированная хроническая задержка $CO_2 > 50$ мм Hg и/или хроническая гипоксемия ($PaO_2 < 55$ мм рт. ст., $FiO_2 = 0,21$); хронические рестриктивные, обструктивные, нервно-мышечные заболевания, заболевания грудной стенки или лёгочные васкулиты); морбидное ожирение; проведение искусственной вентиляции лёгких на протяжении последних 6 мес.; вакцинация от гриппа в последние 6 мес.; наличие тяжёлых эндокринных заболеваний, в том числе сахарный диабет I и II типов; концентрация общего гемоглобина более 150 г/л и менее 110 г/л, тяжёлый физический труд, профессиональный спорт, профессиональные вредности.

Оценку эффективности использования сукцинатов для уменьшения степени токсичности кислорода оценивали по изменению параметров ЧСС, ЧДД, SaO_2 , pO_2 , которые оценивались по данным листов интенсивного наблюдения на момент поступления в ОРИТ и в интервале через 3, 6, 12 ч в зависимости от концентрации подаваемого кислорода на фоне проводимой терапии. Индекс оксигенации (индекс Горовица), определяли по формуле PaO_2/FiO_2 (Oxygenation index calculated with the PaO_2/FiO_2 ratio). В дальнейшем, для определения преимуществ используемых препаратов, группа пациентов, получавших сукцинаты, была разделена на подгруппы, II_1 получавшие Цитофлавин ($n=18$) и подгруппа II_2 ($n=16$), где с целью купирования токсических эффектов кислорода использовали Реамберин.

Количественные показатели оценивались статистически на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок (медианы Me и нижнего и верхнего квартилей $Q1$ – $Q3$). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна–Уитни. При сравнении трёх и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма.

Конечной точкой исследования являлась необходимость/или отсутствие в проведении интубации по истечении 3, 6 и 12 ч оксигенотерапии.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, исследуемые группы были репрезентативными по тяжести общего состояния, стартовым параметрам гемодинамики (тенденция к гипотензии и тахикардия) и рас-

Таблица 1. Сравнительные исходные показатели пациентов при поступлении в ОРИТ

Table 1. Comparative baseline parameters of patients upon admission to the ICU

Показатели	Группа I (n=17)	Группа II (n=34)	p
Возраст	26,4 [19,3–38,1]	29,4 [31,2–36,4]	0,766
SAPS II	9,0 [8,0–10,0]	8,0 [8,0–10,5]	0,812
Шкала NEWS	5,2 [4–6]	5,5 [4–6]	0,881
FiO ₂ , %	54 (50–60)	54 (48–60)	1,0
SaO ₂ , %	86 [86,3–88,2]	87 [84,3–87,2]	0,645
SvO ₂	61 (52–66)	62 (52–67)	0,855
ЧДД, мин	30 [28–34]	30 [28–32]	0,903
АДс мм рт. ст.	70 [59–75]	72 [60–78]	1,0
ЧСС, мин	134 [146–152]	138 [138–144]	0,890
PaO ₂ , мм рт. ст.	56 [54–61]	54 [53–60]	0,940
PaCO ₂	53,70 [48,5–59,8]	54,15 [50,3–59,3]	0,690
PaO ₂ /FiO ₂	99,00 [90,2–110,0]	103,0 [91,6–114,3]	0,892
Лактат, ммоль/л	2,2 [1,9–2,7]	2,3 [2,1–2,8]	0,910
Глюкоза, ммоль/л	7,90 [6,47–9,65]	8,80 [6,40–10,50]	0,789
ИМТ, кг/м ²	28,5 [27,7–31,95]	30,0 [25,7–33,1]	0,484
Поток, л/мин	18 [16–22]	19 [15–20]	0,890

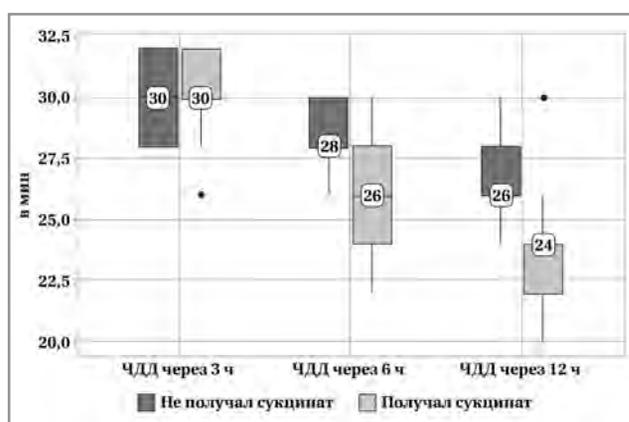


Рис. 1. Динамика ЧДД у пациентов в зависимости от проводимой терапии.

Примечание. Статистически значимые изменения ($p < 0,001$); используемый метод: критерий Фридмана.

Fig. 1. Dynamics of respiratory rate in patients depending on the therapy performed.

Note. Statistically significant changes ($P < 0.001$); method used: Friedman test.

стройству функции дыхания, которая оценивалась по частоте дыхательных движений (тахипноэ), уровню напряжения кислорода в артериальной крови, показателю сатурации артериальной крови и по рассчитанному респираторному индексу. Показатели функции дыхания соответствовали тяжёлой гипоксической дыхательной недостаточности (гипоксемия и гиперкапния), что являлось показанием для инсуффляции дополнительного кислорода.

Оксигенотерапию при потоке кислорода 20–40 литров в минуту (что соответствует 30–60% концентрации кислорода) начинали при поступлении и диагностики гипоксической дыхательной недостаточности под контролем ЧСС, ЧДД, SpO₂, PaO₂ и PaO₂/FiO₂.

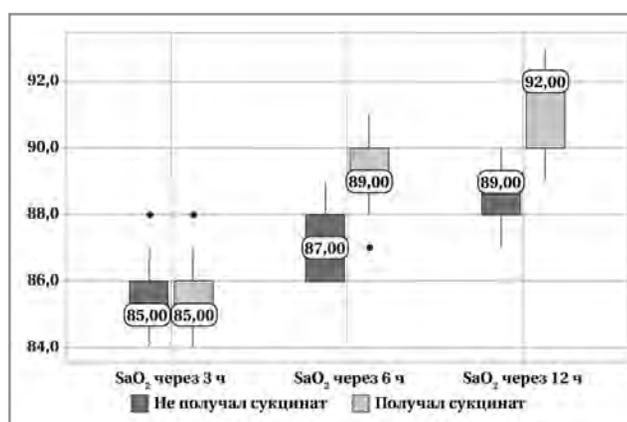


Рис. 2. Анализ динамики SaO₂ в зависимости от проводимой терапии.

Примечание. Статистически значимые изменения ($p < 0,001$); используемый метод: критерий Фридмана.

Fig. 2. Analysis of the dynamics of SaO₂ depending on the therapy performed.

Note. Statistically significant changes ($P < 0.001$); (method used: Friedman test).

При проведении ретроспективной оценки ЧДД (рис. 1), в зависимости от проводимой коррекции гипероксии, эффективность сукцината отмечалась уже через 6 ч, что сопровождалось достоверным снижением частоты дыхания и стойким эффектом к 12 ч лечения.

При ретроспективной оценке динамики показателя SaO₂ (рис. 2) в первые 3 ч проводимой терапии не отмечалось статистически значимых изменений между данными сравниваемых групп. Но в период с 6 ч проводимой терапии отмечалась положительная динамика в группе пациентов, получавших для коррекции гипероксии сукцинаты, что позволило уже через 12 ч завершить проведение ВПО при значении SaO₂ 92% [(95% ДИ 90–92) при $p < 0,001$].

При анализе показателя «ЧСС ч/з 3 ч» в зависимости от метода лечения, не удалось установить статистически значимых различий между группами ($p=0,160$) (используемый метод U -критерий Манна–Уитни). Однако уже через 6 ч высокопоточной оксигенотерапии в группе пациентов, получавших сукцинаты, были отмечены статистически значимые изменения ЧСС ($p=0,010$) (используемый метод: t -критерий Уэлча), отраженные на рис. 3.

Дальнейший анализ ЧСС статистически достоверно прогрессировал в интервале 12 ч проводимого лечения с динамичным уменьшением тахикардии, в отличие от пациентов, не получавших сукцинат, что отражено на рис. 4, где отмечается существенное снижение ЧСС в зависимости от вариантов проводимой терапии. Сохранение тахикардии у пациентов I группы в период 12 ч проводимой ВПО, по всей видимости, связано с уменьшением сердечного выброса на фоне поддержания вазоконстрикции коронарных артерий.

Мониторинг купирования гипоксемии (табл. 2) по уровню PaO_2 , проводимый в течение наблюдаемого периода показал, что в 3-часовом интервале отмечались статистически достоверные отличия между группами пациентов, где у пациентов I группы преобладала гипероксия на фоне ВПО. В последующие временные интервалы сохранялась достоверная статистическая значимость — явления гипоксемии у пациентов II группы, были устранены в период 6-часового проведения терапии [62 ± 3 мм рт. ст., (95% ДИ 61–63 при $p < 0,001$)] с дальнейшей положительной динамикой к 12 ч наблюдения [69 ± 4 мм рт. ст., (95% ДИ 67–70 при $p < 0,001$)]. Это явилось ещё одним критерием, наряду с SaO_2 , что позволило через 12 ч завершить проведение ВПО и избежать интубации трахеи у всех пациентов II группы, которые достигли положительной динамики, по данным индекса PaO_2/FiO_2 , в диапазоне 196,0 (184,2–249,0) при $p < 0,001$ к 12 ч проведения ВПО, в противоположность к данным I группы, где явления острой гипоксимической дыхательной недостаточности

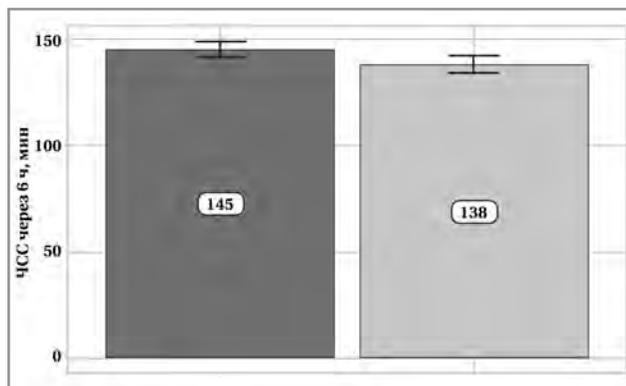


Рис. 3. Анализ показателя «ЧСС ч/з 6 ч» в зависимости от проводимой терапии ($p=0,01$) (используемый метод — t -критерий Уэлча).

Fig. 3. Analysis of the «heart rate after 6 hours» indicator depending on the therapy ($P=0.01$) (method used — Welch's t -test).

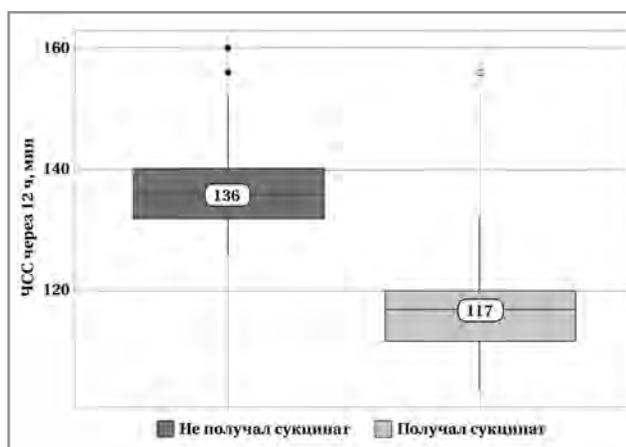


Рис. 4. Анализ показателя «ЧСС ч/з 12 ч» в зависимости от проводимой терапии.

Примечание. Существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод — U -критерий Манна–Уитни).

Fig. 4. Analysis of the «heart rate after 12 hours» indicator depending on the therapy performed.

Note. Significant differences ($P < 0.001$) (method used — Mann-Whitney U -test).

Таблица 2. Динамика PaO_2 (мм рт. ст.) и SvO_2 (%) в зависимости от методов лечения

Table 2. Dynamics of PaO_2 (mm Hg) and SvO_2 (%) depending on treatment methods

Группы	PaO_2 мм рт. ст. через 3 ч		SvO_2 % через 3 ч		p
	$M \pm SD$	95% ДИ	$M \pm SD$	95% ДИ	
I	177 ± 22	185–65	56 ± 6	50–58	0,003*
II	52 ± 5	50–54	68 ± 5	62–70	
	PaO_2 мм рт. ст. через 6 ч		SvO_2 % через 6 ч		<0,001*
I	166 ± 32	144–188	58 ± 4	52–64	
II	62 ± 3	61–63	70 ± 2	68–74	
	PaO_2 мм рт. ст. через 12 часов		SvO_2 % через 12 ч		<0,001*
I	172 ± 38	181–201	72 ± 4	68–74	
II	69 ± 4	67–70	62 ± 4	58–64	

Примечание. * — $p < 0,001$; используемый метод — t -критерий Стьюдента

Note. * — $P < 0.001$; method used — Student's t -test

Таблица 3. Динамика напряжения PaCO_2 в зависимости от методов леченияTable 3. Dynamics of PaO_2 pressure depending on treatment methods

Группы	PaCO_2 мм рт. ст. через 3 ч			<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95% ДИ	<i>n</i>	
I	53,4±4,2	(49,9–60,0)	17	0,349
II	52,20±3,8	(49,0–55,2)	34	
PaCO_2 мм рт. ст. через 6 ч				
I	54,15±3,6	(50,3–59,3)	17	<0,04*
II	49,45±3,3	(46,4–52,1)	34	
PaCO_2 мм рт. ст. через 12 ч				
I	54,45±3,2	(49,0–55,8)	17	<0,001*.#
II	47,30±3,7	(42,8–49,5)	34	

Примечание. * — статистическая значимость отличий относительно исходных значений; # — статистическая значимость отличий относительно сравниваемых групп.

Note. * — statistical significance of differences relative to the initial values; # — statistical significance of differences relative to the compared groups.

Таблица 4. Изменение концентрации лактата, отражающего эффективность/неэффективность высокопоточной оксигенотерапии

Table 4. Changes in lactate concentration reflecting the effectiveness/ineffectiveness of high-flow oxygen therapy

Группы	Лактат через 3 ч			<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95% ДИ	<i>n</i>	
II	2,4±0,9	[2,2–2,4]	17	0,233
II	2,3±0,7	[2,1–2,4]	34	
Лактат через 6 ч				
I	1,8±0,3	[1,6–1,9]	17	<0,001*
II	2,4±0,3	[2,1–2,5]	34	
Лактат через 12 ч				
I	1,4±0,3	[4,2–5,5]	17	<0,001*
II	2,1±0,4	[2,2–2,4]	34	

Примечание. * — $p < 0,001$ при сравнении с исходными данными, используемый метод — *t*-критерий Стьюдента.

Note. * — $P < 0.001$ when compared with the original data, method used — Student's *t*-test

сохранялись, по данным индекса $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, на уровне 104,0 (86,7–115,0) при $p < 0,001$ на фоне гипероксии 172 ± 38 при 95% доверительном интервале [181–201] и низкой сатурации венозной крови, отражающей уровень гипоксии тканей.

В первой же группе пациентов явления гипероксии и гипоксемии сохранялись на фоне ВПО, что сопровождалось сохранением тахипноэ и тахикардии в течение всего периода исследования, что в общей совокупности потребовало проведение интубации трахеи и перевода на ИВЛ у 5 (29,3%) пациентов в период после 12 ч проведения ВПО.

Коррекция исходной умеренной гиперкапнии (табл. 3) произошла у больных II группы к 6-му часу проведения ВПО, а в группе I гиперкапния на фоне умеренной одышки сохранялась по истечении 12 ч проведения оксигенотерапии.

Комбинированное применение сукцината и ВПО, как терапевтических средств, увеличивало потребление O_2 и потенцировало положительное влияние на кислотно-щелочной статус.

Как видно из табл. 4, динамичное снижение уровня лактата к 12 ч проводимой ВПО является доказательством эффективного восстановления кислотно-щелочного баланса за счёт увеличения

эффективности использования кислорода клетками, увеличения активности ферментов биологического окисления и, в первую очередь, сукцинатдегидрогеназы, окисляющей сукцинат в структуре дыхательной цепи. Это, в целом, восстанавливает привычный механизм окислительного фосфорилирования на уровне митохондрий для синтеза АТФ, что согласуется с данными экспериментальных исследований [18, 19].

Для определения преимущества того или иного препарата в эффективности устранения токсических эффектов кислорода нами был проведён анализ влияния Цитофлавина и Реамберина на основные контролируемые показатели, отраженные в табл. 5.

Как видно из данных приведённых в табл. 5, определённые преимущества в купировании токсических эффектов кислорода отмечались при использовании Цитофлавина, что выражалось в более эффективном росте PaO_2 ($p < 0,004$), уменьшении частоты тахипноэ ($p < 0,02$), купировании лактата ($p < 0,002$) и гипергликемии (при $p < 0,004$) и способствовало более динамичному снижению используемого уровня $\text{FiO}_2\%$ ($p < 0,003$) к 12 ч проводимой ВПО. Преимущества Реамберина выразилось в более эффективном устранении тахи-

Таблица 5. Сравнительные результаты используемых сукцинатов ($M \pm SD$)

Table 5. Comparative results of the succinates used ($M \pm SD$)

Показатели	Группа II ₁ ($n=18$) Цитофлавин			Группа II ₂ ($n=16$) Реамберин			p
	через 3 ч	через 6 ч	через 12 ч	через 3 ч	через 6 ч	через 12 ч	
FiO ₂ , %	56,4±5,4	48,2±4,4	35,5±3,8	55,7±4,9	51,3±4,3	46,3±4,4	0,003*
SaO ₂ , %	86,4±2,3	89,4±1,2	93,2±2,7	86,2±2,2	89,2±3,2	93,2±2,3	0,678
SvO ₂	66,4±4,1	69,4±4,2	73,1±3,7	62,2±3,4	70,4±3,3	73,2±3,3	0,979
ЧДД, в мин	28,4±3,3	24,4±2,4	20,2±1,8	28,8±3,7	25,1±2,7	22,7±2,2	0,02*
ЧСС, в мин	122±8,3	119±6,6	108±8,3	124±4,7	117±5,5	92±4,8	0,003*
PaO ₂ , мм рт. ст.	60,5±4,4	64,2±3,8	68,7±4,0	60,7±3,9	62,4±4,8	64±3,7	0,004*
PaCO ₂ , мм рт. ст.	51,3±4,4	48,3±3,9	46,2±4,1	53,2±3,3	47,4±4,2	45,5±4,2	0,467
PaO ₂ /FiO ₂	168,3±24,2	170,8±20,1	210,2±5,5	170,4±24,7	178,5±25,4	223,4±26,8	0,002*
Лактат, ммоль/л	2,2±0,4	1,8±0,4	1,6±0,3	2,1±0,5	2,1±0,5	2,1±0,7	0,002*
Глюкоза, ммоль/л	7,1±0,9	6,5±1,1	5,5±0,7	7,2±0,7	6,9±0,9	6,2±0,7	0,004*

Примечание. * — в групповом сравнении на 12 ч проводимой ВПО-терапии, используемый метод — t -критерий Стьюдента.

Note. * — in a group comparison for 12 hours of HFOT therapy, method used — Student's t -test

кардии ($p < 0,003$). Анализ динамики показателей рН крови, SaO₂% и PaCO₂ под влиянием Цитофлавина и Реамберина достоверных статистических изменений не выявил.

Обсуждение

Использование высоких концентраций кислорода в ОРИТ, безусловно, частая ситуация, продиктованная необходимостью коррекции гипоксической дыхательной недостаточности. Но недавние исследования показали, что большая часть тяжелобольных пациентов, часто подвергается ненужным и длительным периодам гипероксии [4].

Как гипоксия, так и гипероксия могут способствовать изменениям гемодинамики у пациентов с лёгочными заболеваниями. Гипоксия, как известно, увеличивает частоту сердечных сокращений за счёт симпатической стимуляции и снижает системное сосудистое сопротивление за счёт тканевого и эндотелиального высвобождения сосудорасширяющих метаболитов. В отличие от периферического кровообращения, гипоксия вызывает сужение сосудов лёгких, опосредованное митохондриями, чувствительными к низкому напряжению кислорода в гладкомышечных клетках лёгочной артерии. Хотя гипоксическая вазоконстрикция лёгких развилась для оптимизации вентилиционно-перфузионного соответствия, она может стать крайне нежелательной при таких синдромах, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), приводя к увеличению постнагрузки на правый желудочек и, как следствие, к правожелудочковой недостаточности.

Гипероксия также связана с несколькими заметными системными эффектами. Как следует из данных обзоров [20, 21], гипероксия вызывает сужение сосудов во многих органах со средним увеличением системного сосудистого сопротивления на 250–550 дин/с/см⁻⁵ и сниже-

нием кровотока в коронарной, мозговой, лёгочной сосудистых системах на 10–30%, главным образом, за счёт снижения выработки и биодоступности оксида азота из-за избыточной выработки АФК.

Токсические эффекты кислорода по отношению к сердечной деятельности описаны уже давно. Сегодня, по данным многочисленных исследований, ясно, что острая гипероксия вызывает вазоконстрикцию, уменьшая при этом локальный кровоток [20], особенно в церебральной и коронарной сосудистой сети [21]. Это вазоконстрикция частично связана со снижением высвобождения оксида азота (NO) из связывания S-нитрозогемоглобина [22]. Вазоконстрикция была показана у пациентов с ишемической болезнью сердца и без неё, где дополнительный O₂ снижал сердечный выброс и кровоток в коронарном синусе [23], что клинически выражалось в потенцировании тахикардии и отсутствии влияния на частоту дыхательных движений. По сравнению с дыханием комнатным воздухом, дыхание 100% кислородом быстро снижало скорость коронарного кровотока на 20% и повышало коронарное сопротивление на 23% без существенного изменения диаметра ёмкостных артерий. Это свидетельствует о том, что острый окислительный стресс вызывает быстрые и существенные изменения коронарного сопротивления и кровотока усугубляя тяжесть дыхательной недостаточности в клинических условиях у пациентов с COVID-19 [23].

Снижение ЧСС у пациентов, получавших ВПО на фоне сукцинатов, по всей видимости, связано с уменьшением выработки АФК, продуцируемых как при гипоксии, так и при гипероксии. Тахипноэ, на фоне гипоксической дыхательной недостаточности, сопровождается увеличением ЧСС, индуцируемой АФК, а поступление сукцинатов блокирует синтез АФК, снижая при этом ЧСС,

уменьшая ЧДД, что способствует устранению синдрома острой гипоксической дыхательной недостаточности и нецелесообразности дальнейшей оксигенотерапии.

Суть происходящих событий можно отразить схематично, что показано на рис. 5.

Увеличение ЧСС, вероятно, является суррогатом симпатического влияния из-за увеличения работы дыхания. Нормальная компенсированная адаптация сердечно-сосудистой системы к острой гипоксемии включает увеличение сердечного выброса, опосредованное преимущественно тахикардией, с умеренным повышением артериального давления. Использование высоких концентраций кислорода при высоком его потоке приводит к вазоспазму не только лёгочных капилляров, бронхиол, бронхов, но и коронарных артерий, потенцирующих недостаток поступления кислорода и снижение сердечного выброса, что, в свою очередь, приводит к снижению SaO_2 и SpO_2 , требующих коррекции подаваемого FiO_2 . Это создаёт «порочный круг гипероксии» и отсутствие положительной динамики в коррекции гипоксии и гипероксии.

Среди патофизиологических процессов, которые развиваются одновременно при COVID-19, существенную роль играют митохондриальная дисфункция и выработка активных форм кислорода (АФК), которые синтезируются в избытке и при гипероксии. АФК представляют собой группу молекул, которые включают кислородные радикалы и нерадикальные окислители, которые легко превращают уже в радикалы. Другим патофизиологическим процессом, описанным при COVID-19, является апоптоз, высокорегулируемый и консервативный механизм гибели клеток, при котором клетка саморазрушается [24]. Оба патофизиологических процесса (выработка АФК и апоптоз) и другие являются причиной синдрома полиорганной недостаточности, наблюдаемого при COVID-19.

Антиоксидантный эффект сукцинатов, на наш взгляд, обусловлен уникальной структурой фермента сукцинатдегидрогеназы, функционирующей на II участке комплекса дыхательной цепи митохондрий (рис. 6), где первый электрон, поступающий к убихинону через [3Fe-4S], может быстро перемещаться вперёд-назад между гемом и связанным убихиноном [18]. Таким образом, гем играет роль стока электронов, предотвращая их взаимодействие с молекулярным кислородом, которое привело бы к образованию АФК, как это происходит на комплексах I и III. Фундаментальная роль сукцината и сукцинатдегидрогеназы в цепи переноса электронов митохондрий делает эту связь жизненно важной для большин-



Рис. 5. Схема связи тактических вариантов оксигенотерапии с патологическими этапами реализации «порочного круга гипероксии».

Fig. 5. The connection between tactical options of oxygen therapy and pathological stages of the implementation of the «vicious circle of hyperoxia».

ства многоклеточных организмов, делеция генов этого фермента из генома летальна. Сукцинатдегидрогеназа — комплекс II дыхательной цепи является единственным комплексом цепи, который не перекачивает протоны через мембрану и который полностью кодируется ядерной ДНК. Более того, сукцинатдегидрогеназа — комплекс II



Рис. 6. Схематичное строение II комплекса дыхательной цепи, встроенного во внутреннюю мембрану (как «калитка»), имеющего в своей структуре 3 железных кластера.

Примечание. Путь электронов показан красными стрелками, перемещение электрона между гемом и связанным убихиноном — зелёными стрелками.

Fig. 6. Schematic structure of complex II of the respiratory chain, built into the inner membrane (like a «gate»), which has 3 iron clusters in its structure.

Note. The path of electrons is shown using red arrows, the movement of an electron between heme and bound ubiquinone are shown using green arrows.

дыхательной цепи является единственным комплексом, который связан с циклом Кребса (получая из него сукцинат) и встроен во внутреннюю мембрану митохондрий. Устранение избытка АФК при его метаболизме — главный «токсический эффект» кислорода, устраняемый сукцинатами.

В данном контексте использование сукцината с целью устранения токсических эффектов кислорода и, в первую очередь, синтеза АФК, патофизиологически обосновано и сегодня подтверждено рядом исследований, где использование сукцината улучшало потребление кислорода мышцами крыс с сепсисом [25], продлевало выживаемость [26], улучшало метаболический профиль печени [27] и снижало уровни АФК [28]. В частности, в исследовании G. V. Hill [29] были продемонстрированы защитные эффекты сукцината при использовании гипербарической оксигенации при экспериментальной гангрене.

В данном контексте необходимо подчеркнуть зарегистрированный в нашем исследовании более выраженный эффект Цитофлавина по отношению к гипероксии. Это по всей видимости объясняется более длительным периодом введения препарата, позволяющим поддерживать достаточную концентрацию, а также более широким спектром влияния комбинации веществ (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) в структуре препарата на процессы тканевого дыхания и потребления кислорода. Все указанные ингредиенты Цитофлавина являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание [30], обеспечивая метаболическую энергокоррекцию за счёт антигипоксической и антиоксидантной активности препарата [31], что в целом определяет его фармакологические свойства и лечебную эффективность [32].

Известно, что основным проявлением гипероксии является избыточный синтез АФК и активация процессов перекисного окисления липидов. Более выраженный эффект Реамберина по купированию тахикардии по всей видимости обусловлен не только волевыми свойствами препарата, как сбалансированного кристаллоида, позволяющими купировать и гиповолемию, и

расстройства кислотно-основного состояния (ацидоз), что неоднократно было продемонстрировано в многочисленных исследованиях [33]. По всей видимости улучшение сократительной функции миокарда связано с состоянием перехода сердечной мышцы из условий гипометаболизма (как проявление адаптивного процесса), которое сочетается с состоянием гибернации («бездействия») миокарда в ответ на гипероксию. На фоне же применения Реамберина возвращается к нормальному потреблению кислорода, что уже отмечалось в ряде исследований [34].

Наше исследование имеет ряд ограничений. Исследование проведено по данным историй болезни относительно молодых пациентов (средний возраст 34,2±5,7 лет), не обременённых хроническими заболеваниями, поступавшими в ранний период от начала заболевания. Для подтверждения эффективного купирования сукцинатами токсических эффектов кислорода требуются более широкие исследования с оценкой тонких биохимических исследований (антиоксидантный статус, продукты перекисного окисления липидов), подтверждающих или исключающих положительную роль сукцината в условиях гипероксии.

Заключение

Таким образом, мониторинг ЧСС, ЧДД, SpO₂, SvO₂, pO₂ и PaO₂/FiO₂ в процессе проведения ВПО показал косвенный эффект купирования токсических эффектов кислорода (купирование тахипноэ и тахикардии) на фоне вводимых параллельно препаратов сукцината, которые обеспечивали эффективное усвоение кислорода и способствовали эффективному устранению гипоксии и гипоксемии, что подтверждалось динамичным снижением уровня лактата и, в целом, позволило в короткий период времени избежать длительной ВПО на фоне высоких концентраций кислорода. Полученные результаты требуют дополнительного подтверждения гипотезы эффективности использования сукцината для купирования токсических эффектов кислорода путём дальнейших исследований.

Литература/References

1. Nash G., Blennerhassett J.B., Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med.* 1967; 276 (7): 368–374. doi: 10.1056/NEJM196702162760702.
2. World Health Organization. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2017. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO model list of essential medicines and the 6th WHO Model list of essential medicines for children) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259481/9789241210157-eng.pdf?sequence=1>
3. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment, and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* 2020 Apr 5:102538. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102538.
4. León-Jiménez A., Vázquez-Gandullo E., Montoro-Ballesteros F. Pulmonary toxicity by oxygen and COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2022 Jun; 46 (6): 353. doi: 10.1016/j.medine.2022.04.004.
5. Ухолькина Г.В. Оксигенотерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях и инфекции COVID-19. *PMЖ.* 2020; 11: 14–18. [Ukholkina G.B. Oxygen therapy for cardiovascular disease and COVID-19 infection. *RMJ.* 2020; 11: 14–18 (in Russian)]
6. Зильбер А.П., Тюрин Н.А. Большая медицинская энциклопедия. Под ред. Б.В. Петровского. 3-е изд. М.: Сов. Энциклопедия. 1974–1989; 10. [Zilber A.P., Tyurin N.A. Great medical encyclopedia. Ed. B.V. Petrovsky. 3rd ed. Moscow: Sov Encyclopedia. 1974–1989; 10 (in Russian)]
7. Chu D., Kim L., Young P., Zamiri N. et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy

- (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391 (10131): 1693–705. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.
8. Eastwood G, Bellomo R, Bailey M. et al. Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 91–98. doi: 10.1007/s00134-011-2419-6.
 9. Helmerhorst H.J.E, Arts D.L., Schultz M.J. et al. Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. *Crit Care Med*. 2017; 45: 187–95. doi: 10.1097/CCM.0000000000002084.
 10. Schjørring O.L., Klitgaard T.L., Perner A. et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 1301–1311. doi: 10.1056/NEJMoa2032510.
 11. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2022; 1: 5–140. doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-1-5-140>. [*Zabolotskikh I.B., Kirlov M.YU., Lebedinskij K.M. i dr. Anesthesiological and resuscitation support for patients with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations of the All-Russian public organization «Federation of anesthesiologists and resuscitators». Vestnik Intensivnoj Terapii Imeni A.I. Saltanova. 2022; 1: 5–140. doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-1-5-140>. (in Russian)]*
 12. Frat J.P, Ragot S., Coudroy R., Constantin J.M., Girault C., Prat G. et al. Predictors of intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with a noninvasive oxygenation strategy. *Crit Care Med*. 2018; 46: 208–215. doi: 10.1097/CCM.00000000000002818.
 13. Goh K.J., Chai H.Z., Ong T.H., Sewa D.W., Phua G.C., Tan Q.L. Early prediction of high flow nasal cannula therapy outcomes using a modified ROX index incorporating heart rate. *J Intensive Care*. 2020 Jun 22; 8: 41. doi: 10.1186/s40560-020-00458-z.
 14. Lodato R.F. Decreased O₂ consumption and cardiac output during normobaric hyperoxia in conscious dogs. *J Appl Physiol*. (1985) 1989; 67 (4): 1551–1559. doi: 10.1152/jappl.1989.67.4.1551.
 15. Farquhar H., Weatherall M., Wijesinghe M., Perrin K., Ranchord A., Simmonds M., Beasley R. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J*. 2009; 158 (3): 371–377.
 16. Zwemer C.F., Whitesall S.E., D'Alecy L.G. Hypoxic cardiopulmonary-cerebral resuscitation fails to improve neurological outcome following cardiac arrest in dogs. *Resuscitation*. 1995; 29 (3): 225–236. doi: 10.1016/j.ahj.2009.05.037.
 17. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова 2020; S1: 3–120. doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120>. — EDN BVMRHN. [*Zabolotskikh I.B., Kirlov M.YU., Lebedinskij K.M. i dr. Anesthesiological and resuscitation support for patients with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations of the All-Russian public organization «Federation of anesthesiologists and resuscitators». Vestnik Intensivnoj Terapii Imeni A.I. Saltanova 2020; S1: 3–120. doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120>. — EDN BVMRHN. (in Russian)]*
 18. Магомедова К. М., Арсланова Р. М., Османова П. М., Гаджиева А. К. Со-временные представления о структуре и механизмах функционирования сукцинатдегидрогеназы. Международный студенческий научный вестник. 2020; 3: 146. doi: <https://doi.org/10.17513/msnv.20157>. — EDN KYRJWJ. [*Magomedova K.M., Arslanova R.M., Osmanova P.M., Gadzhieva A.K. Sovremennyye predstavleniya o strukture i mekhanizmah funkcionirovaniya sulkinatdegidrogenazy. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2020; 3: 146. doi: <https://doi.org/10.17513/msnv.20157>. — EDN KYRJWJ.*
 19. Lukanova L., Germanova E., Khmil N., Pavlik L., Mikheeva I., Shigaeva M., Mironova G. Signaling role of mitochondrial enzymes and ultrastructure in the formation of molecular mechanisms of adaptation to hypoxia. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 11; 22 (16): 8636. doi: 10.3390/ijms22168636.
 20. Tsai A., Cabrales P., Winslow R., Intaglietta M. Microvascular oxygen distribution in the awake hamster window chamber model during hyperoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285: H1537–H1545. doi: 10.1152/ajpheart.00176.2003.
 21. Asfar P, Singer M., Radermacher P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. *Intensive Care Med*. 2015; 41 (6): 1118–1121. doi: 10.1007/s00134-015-3670-z.
 22. Stamler J.S., Jia L., Eu J.P., McMahon T.J., Demchenko I.T., Bonaventura J., Gernert K., Piantadosi C.A. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*. 1997; 276 (5321): 2034–2037. doi: 10.1126/science.276.5321.2034.
 23. McNulty P.H., Robertson B.J., Tulli M.A., Hess J., Harach L.A., Scott S., Sinoway L.I. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *J Appl Physiol*. 2007; 102 (5): 2040–2045. doi: 10.1152/jappphysiol.00595.2006.
 24. Muhoberac B.B. What can cellular redox, iron, and reactive oxygen species suggest about the mechanisms and potential therapy of COVID-19? *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Dec 14; 10: 569709. doi: 10.3389/fcimb.2020.569709. PMID: 33381464.
 25. Protti A., Carré J., Frost M.T. et al. Succinate restores mitochondrial oxygen consumption in the skeletal muscle of rats with sepsis. *Crit Care Med*. 2007; 35: 2150–2155. doi: 10.1097 / 01.ccm.0000281448.00095.
 26. Ferreira Florida, Ladière L., Vincent L.L., Malaisse W.J. Prolongation of survival time by infusion of dimethyl ester of succinic acid in a sepsis model with ligation of the cecum and perforation. *Horm Metab Res*. 2000; 32: 335–336. doi: 10.1055/s-2007-978647.
 27. Malaiss W.J., Nadi A.B., Ladrier L., Zhang T.M. Protective effects of infusion of dimethyl ester of succinic acid in experimental endotoxemia. *Nutrition*. 1997; 13: 330–341. PMID: 9178284.
 28. Chapela S.P., Burgos I., Congost C. et al. Parenteral succinate reduces systemic ROS production in rats with sepsis, but does not reduce creatinine levels. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 1928945. doi: 10.1155/2018/1928945.
 29. Hill G. B. Hyperbaric oxygen exposures at 3 and 4 atmospheres absolute pressure for experimental gas gangrene: succinate protection against oxygen toxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1972 Nov; 2 (5): 384–389. doi: 10.1128/AAC.2.5.384.
 30. Ключко Д.А., Корик В.Е., Жидков С.А. Применение цитофлавина в комплексном лечении острого панкреатита. *Новости хирургии*. 2012; 20 (3): 22–27. [*Klyujko D.A., Korik V.E., Zhidkov S.A. The use of cytoflavin in the complex treatment of acute pancreatitis. Novosti khirurgii. 2012; 20 (3): 22–27 (in Russian)]*
 31. Доровских В.А., Симонова Н.В., Панфилов С.В., Моталыгина А.В., Лялина А.А., Махмудова А.М., Штарберг М.А. Влияние цитофлавина и его составных компонентов на перекисное окисление липидов в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022; 85 (3): 8–12. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-3-8-12>. [*Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Panfilov S.V., Motalygina A.V., Lyalina A.A., Makhmudova A.M., Shtarberg M.A. The effect of cytoflavin and its constituent components on lipid peroxidation in the experiment. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2022; 85 (3): 8–12. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-3-8-12>. (in Russian)]*
 32. Салихова К.Ш., Рустамова М.Ш., Салимов Ш.Т., Абдусаматов Б.З. Влияние цитофлавина на эффективность интенсивной терапии новорождённых с некротизирующим энтероколитом. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16 (6): 63–67. doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-63-67>. [*Salikhova K.Sh., Rustatova M.Sh., Salimov Sh.T., Abdusamatov B.Z. Influence of cytoflavin on the effectiveness of intensive care of newborns with necrotizing enterocolitis. Questions of Practical Pediatrics. 2021; 16 (6): 63–67. doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-63-67>. (in Russian)]*
 33. Климов А.Г., Бирюков А.Н., Тарасенко М.Ю., Грицай А.Н., Струков Е.Ю. Использование реамберина при проведении противошоковой терапии у тяжелообожжённых. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; 2: 95–99. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002195>. [*Klimov A.G., Biryukov A.N., Tarasenko M.Yu., Gritsay A.N., Strukov E.Yu. The use of reamberin in antishock therapy in severely burned patients. Pirogov Russian Journal of Surgery – Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2020; (2): 95–99. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002195>. (in Russian)]*
 34. 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; 11 (3): 69–75. [*Tolkach A.B., Dolgikh V.T. Effect of Reamberin on oxygen balance, oxidative stress and pulmonary dysfunction in patients with abdominal sepsis. Byulleten' sibirskoj meditsiny. 2012; 11 (3): 69–75. (in Russian)]*

Информация об авторах

Говорова Наталья Валерьевна — д. м. н., заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии ДПО, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Омск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0495-902X

Цилина Светлана Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Омск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6322-2095

Хиленко Ирина Анатольевна — врач анестезиолог-реаниматолог, высшей категории, БУЗ Омской области Городская клиническая больница № 11, Омск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9666-4463

Резвых Виктор Витальевич — студент 6 курса лечебного факультета «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Омск, Россия. ORCID ID: 0009-0005-3610-4770

Орлов Юрий Петрович — д. м. н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Омск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6747-998X

About the authors

Nataly V. Govorova — D. Sc. in Medicine, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Omsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0495-902X

Svetlana V. Tsilina — Ph. D. in Medicine, Assistant of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Omsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6322-2095

Irina A. Khilenko — anesthesiologist-resuscitator of the highest category, Omsk Region City Clinical Hospital No. 11, Omsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9666-4463

Viktor V. Rezvykh — 6th year student of the Faculty of Medicine, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Omsk, Russia. ORCID ID: 0009-0005-3610-4770

Yurii P. Orlov — D.Sc. in Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Omsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6747-998X