



Использование экзогенного фосфокреатина в процессе реанимационной реабилитации пациентов с COVID-19 (пилотное исследование)

Д. А. КРАПИВИНА¹, С. В. ВОЕВОДИН¹, А. В. ЧЕРНЯК⁴, Е. В. ГРИГОРЬЕВ^{2,3}

¹Городская клиническая больница № 1, г. Новокузнецк, РФ

²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

³Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, РФ

⁴Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения препарата экзогенного фосфокреатина как компонента фармакологической поддержки в составе реанимационного этапа реабилитационных мероприятий у пациентов в критическом состоянии с COVID-19.

Материал и методы. В ходе рандомизированного исследования пациенты с диагнозом COVID-19 ($n = 21$) были разделены на две группы: 1-я группа (в составе интенсивной терапии пациенты получали инфузию экзогенного фосфокреатина), 2-я группа (пациенты получали стандарт интенсивной терапии) на фоне реабилитационных мероприятий. У пациентов оценивали мышечную силу по шкале MRC, переносимость физической нагрузки по шкале Борга, параметры оксигенации, показатели рутинного клинического лабораторного исследования крови, зависимость от респираторной поддержки, исход на 10-й день терапии и госпитальный исход.

Результаты. Использование экзогенного фосфокреатина сопровождалось увеличением силы мышц (данные шкалы MRC в группе с экзогенным фосфокреатином на 10-й день на 0,5 балла выше) и повышением переносимости физической нагрузки (данные шкалы Борга в группе с экзогенным фосфокреатином на 10-й день на 1,5 балла выше), значимым нарастанием показателей оксигенации по данным сатурации артериальной крови, значимым ростом количества лимфоцитов на 25%.

Заключение. Экзогенный фосфокреатин – кандидатный препарат для фармакологической поддержки реанимационного этапа реабилитации пациента в критическом состоянии с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, пациенты в критическом состоянии, реабилитация, ОПИТ-ассоциированная мышечная слабость, экзогенный фосфокреатин

Для цитирования: Крапивина Д. А., Воеводин С. В., Черняк А. В., Григорьев Е. В. Использование экзогенного фосфокреатина в процессе реанимационной реабилитации пациентов с COVID-19 (пилотное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 22-29. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-22-29

Use of Exogenic Phosphocreatine in ICU Rehabilitation of Patients with COVID-19 (pilot study)

D. A. KRAPIVINA¹, S. V. VOEVODIN¹, A. V. CHERNYAK⁴, E. V. GRIGORIEV^{2,3}

¹City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, Russia

²Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

⁴Pulmonology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to establish the possible effectiveness of exogenous phosphocreatine as a component of pharmacological support during the resuscitation stage of rehabilitation measures in critically ill patients with COVID-19.

Subjects and Methods. Within a randomized study, 21 patients diagnosed with COVID-19 were divided into two groups: Group 1 (patients received the infusion of exogenous phosphocreatine as part of intensive care) and Group 2 (patients received standard intensive care) against the background of rehabilitation measures. Patients were assessed for muscle strength using the MRC scale, exercise tolerance by Borg rating, oxygenation parameters, routine clinical laboratory blood tests, dependence on respiratory support, outcome on day 10 of therapy, and hospital outcome.

Results. The effectiveness of the use of the exogenous phosphocreatine as a component of pharmacological support during the resuscitation stage of rehabilitation measures in critical patients has been confirmed by positive dynamics: an increase in muscle strength (the MRC score in the group receiving exogenous phosphocreatine on day 10 was 0.5 points higher) and an increase in exercise tolerance (Borg rating in the group receiving exogenous phosphocreatine on day 10 was 1.5 points higher), significant increase in oxygenation based on arterial blood saturation data, and significant increase in lymphocyte count by 25% in the group receiving exogenous phosphocreatine.

Conclusion. Exogenous phosphocreatine is a candidate drug for pharmacological support during resuscitation stage of rehabilitation of critical patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, critical patients, rehabilitation, ICU-associated muscle weakness, exogenous phosphocreatine

For citations: Krapivina D.A., Voevodin S.V., Chernyak A.V., Grigoriev E.V. Use of exogenic phosphocreatine in ICU rehabilitation of patients with COVID-19 (pilot study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 22-29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-22-29

Для корреспонденции:
Григорьев Евгений Валерьевич
E-mail: grigev@kemcardio.ru

Correspondence:
Evgeny V. Grigoriev
Email: grigev@kemcardio.ru

С декабря 2019 г. миру стал известен новый тип вируса под названием коронавирус острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), вызывающий заболевание COVID-19 [27]. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ2). Связываясь с АПФ2, вирус активирует S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [18]. Рецепторы АПФ2 и ТСП2 представлены на поверхности клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, гипоталамуса и гипофиза, эндотелия и макрофагов, что несет в себе разнообразие клинической картины новой инфекции [5]. Повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит, имеет как специфическую вирусную, так и вызванную цитокиновым штормом природу и является основой микроангиопатии при COVID-19 [13, 25, 26]. Дисфункция эндотелиальных клеток в микроциркуляторном русле приводит к развитию тромбовоспалительных процессов и в итоге к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения с развитием ОРДС-подобного течения, имеющего специфический фенотип [7, 23]. На фоне гипоксемии в мелких сосудах усугубляется тромбовоспалительный каскад с тромбозами даже за пределами пораженной капиллярной сети [19]. При генерализации эндотелиальной дисфункции, затрагивающей весь макроорганизм, развивается воспалительно-метаболический комплекс с блокадой митохондриальной функции [12, 15].

Учитывая развитие цитокинового шторма, мультиорганность поражения при COVID-19, более длительное проведение пациентам респираторной поддержки и вынужденную иммобилизацию, у значительной доли пациентов возникают цитокин-опосредованная кахексия и мышечная слабость, что сопровождается выраженной мышечной атрофией как дыхательной, так и скелетной мускулатуры [23].

Согласно данным литературы, изменения мышц, оцененные в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), являются предикторами развития приобретенной в ОРИТ миопатии, что значительно снижает качество жизни и отражается в том числе на дыхательной функции [1, 3, 11].

Реабилитация включает в себя четыре компонента – фармакологический, психологический, физический и физиотерапевтический. Возможности физической реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией в ОРИТ, особенно в раннем периоде нахождения пациента, ограничены, так как на фоне активизации больного нарастает нарушение соотношения доставки и потребления кислорода, усугубляется тканевая гипоксия, что диктует целесообразность применения методов, позволяющих адаптировать потребности пациента и сохранение реабилитационного потенциала [16]. В этом плане перспективным представляется использование препаратов с антиоксидантным и антигипоксическим эффектом и с возможностью восполнять

энергодефицит. Эндотелиопатия и митохондриальный дистресс-синдром диктуют целесообразность использования препаратов, непосредственно корригирующих энергодефицит клетки. К подобным препаратам относится экзогенный фосфокреатин, являющийся основным переносчиком энергии в мышечном волокне, снабжая его необходимыми для сокращения молекулами АТФ [9, 15, 17].

Цель исследования: в ходе пилотного исследования оценить эффективность применения препарата экзогенного фосфокреатина как компонента фармакологической поддержки в составе реанимационного этапа реабилитационных мероприятий у пациентов в критическом состоянии с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ КО «Городская клиническая больница № 1», г. Новокузнецк. Все пациенты или их законные представители подписали информированное добровольное согласие на включение в исследование. Одобрение исследования проведено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). В ходе рандомизированного проспективного исследования (рандомизация методом конвертов) все пациенты разделены на две группы: 1-я группа – пациенты, которые в составе комплексной интенсивной терапии получали инфузию экзогенного фосфокреатина (Неотон, ООО «АльфаСигма Рус», Россия), 2-я группа – пациенты, которым проводили стандартную интенсивную терапию согласно временным рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции в варианте версии, актуальной на период набора.

Дозировка препарата «Неотон» составила 4,0 г/сут, препарат вводили внутривенно, курс составил 10 сут. Пациенты до момента начала реанимационного этапа реабилитации получали стандартную интенсивную терапию и не рандомизировались по группам. Терапию препаратом и исследование проводили вне красной зоны.

Критерии включения: 1) возраст от 18 до 75 лет включительно; 2) венозная сатурация (SvO₂) 60% и менее при уровне гемоглобина ≥ 100 г/л; 3) шкала NEWS более 7 баллов за счет «респираторных» компонентов или p/F < 200 на атмосферном воздухе; 4) потребность в неинвазивной вентиляции легких для обеспечения оксигенации; 5) COVID-19 как основное заболевание.

Критерии исключения: 1) масса тела менее 50 и более 120 кг; 2) наличие полиорганной недостаточности (ПОН); 3) онкопатология в анамнезе.

Характеристика пациентов в группах (общая группа и разделение по группам исследования) представлена в табл. 1 и 2.

Всем пациентам, наряду со стандартными клиническими и лабораторными исследованиями, прово-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, принявших участие в исследовании ($n = 21$)Table 1. Baseline characteristics of patients enrolled in the study ($n = 21$)

Показатель	Значения в группах	
	группа с экзогенным фосфокреатином ($n = 12$)	группа сравнения ($n = 9$)
Возраст, лет	66,5 (60,5–71,5)	67,0 (60,0–72,0)
Пол, n мужчин/женщин	5/7	4/5
Индекс коморбидности по CIRS, баллы	3,1 (2,6–3,7)	3,0 (2,7–3,8)
Тяжесть поражения легких по данным компьютерной томографии, КТ2 абс., % КТ3, абс., %	6 (50) 6 (50)	4 (44) 5 (56)
Индекс массы тела	27 (26–36)	28,5 (27,0–33,6)
Среднее время с момента начала заболеваний до момента начала включения в исследование, сутки	6,5 (4,6–8,7)	6,0 (5,7–6,9)

Примечание: данные представлены как медиана (нижний квартиль – верхний квартиль) или как количество пациентов (n) для категориальных переменных, шкала CIRS – Cumulative Inness Rating Scale (кумуляционная шкала коморбидности). По всем переменным $p < 0,5$

Таблица 2. Динамика показателей в группах сравнения

Table 2. Changes in the parameters in comparison groups

Показатель	Группа с экзогенным фосфокреатином ($n = 12$)		Группа сравнения ($n = 9$)	
	исходно	на 10-й день	исходно	на 10-й день
Возраст, лет	66,5 (60,5–71,5)		67,0 (60,0–72,0)	
Пол, М/Ж	5/7		4/5	
НИВЛ с РЕЕР, n	8	1	8	6
Высокопоточный кислород, n	3	6	0	0
Спонтанное дыхание, n	0	5	0	1
Мышечная сила, шкала MRC, баллы	2,5 (2,0–3,0)	4,0 (3,5–4,5) **	3,0 (2,0–3,0)	3,0 (3,0–4,0) *
Переносимость физической нагрузки по шкале Борга, баллы	15,0 (13,0–15,0)	11,0 (9,0–13,5) *	15,0 (13,0–15,0)	11,0 (11,0–13,0)
SO ₂ артериальная, %	94,0 (93,5–94,0)	96,5 (96,0–97,0) *	94,0 (93,0–96,0)	95,0 (94,0–96,0)
SO ₂ венозная, %	51,9 (47,7–53,5)	70,0 (61,0–73,5) ***	53,0 (50,2–54,9)	70,5 (59,0–72,7) *
СРБ, мг/л	9,9 (2,8–77,0)	15,4 (3,1–61,3)	37,0 (21,0–175,0)	6,0 (2,9–41,0)
ПКТ, нг/мл	0,20 (0,10–0,30)	0,10 (0,10–0,30)	0,0 (0,0–0,50)	0,0 (0,0–0,10)
Д-димер*, нг/мл	805 (578–2 919)	618 (376–822)	–	–
Фибриноген**, г/л	2,5 (1,3–3,6)	4,3 (3,6–4,9)	6,6 (5,7–6,7)	3,1 (2,4–4,1)**
Альбумин, г/л	28,7 (26,7–33,9)	31,0 (25,2–34,0)	31,0 (26,5–32,5)	27,0 (25,0–28,0)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	11,0 (4,5–11,5)	24,0 (16,3–26,5)***	5,3 (3,4–11,1)	6,2 (4,2–15,4)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	168 (118–215)	184 (144–266)	234 (175–279)	185 (163–224)
SO ₂ /FiO ₂	162 (138–198)	244 (191–279)*	109 (93–118)	179 (112–225)*
Окружность плеча, см	28,5 (26,5–34,0)	28,0 (24,5–32,0)*	31,0 (29,0–32,0)	28,5 (28,0–30,0)*
Окружность бедра, см	46,5 (37,0–50,0)	45,5 (35,5–47,5)*	49,0 (45,0–53,0)	47,0 (44,0–50,0)*

Примечание: данные представлены как медиана (нижний квартиль – верхний квартиль) или как количество пациентов (n) для категориальных переменных. Д-димер измеряли только в группе неонот ($n = 9$), фибриноген измеряли в группе сравнения и у двух человек группы неонот ($n = 11$);

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$ при сравнении исходных показателей и на 10-й день исследования.

СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, РЕЕР – положительное давление в конце выдоха, SaO₂ – SO₂ артериальная и венозная – сатурация гемоглобина кислородом по данным анализа газового состава крови, FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

дили в динамике оценку мышечной силы по MRC (Medical Research Council) и оценку переносимости физической нагрузки по шкале Борга.

Стандарт терапии пациента соответствовал обеспечению следующих мероприятий [3].

1. Нутриционная поддержка энтеральная: расчетные 1,3–1,5 ккал/кг в сутки + белок 1,5 г/кг массы тела.

2. Микроэлементы: витамин С 1 000 мг/сут + цинк + полиненасыщенные жирные кислоты + витамин D до 10 000 МЕ/сут.

3. Мелатонин на ночь.

4. Препараты железа внутривенно до целевых значений сывороточного железа выше 10 мкг/л в крови с учетом противопоказаний.

Для оценки мышечной силы использована шкала MRC (табл. 2), для оценки переносимости физической нагрузки – шкала Борга (табл. 3).

Статистическую обработку результатов выполняли методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные анализировали на соответствие распределения значений изучаемого показателя закону нормального распределения (W-тест Шапиро – Уилка). Данные представлены как медианы (Me) (нижний квартиль; верхний квартиль). Количество пациентов (*n*) использовали для категориальных переменных. Категориальные переменные сравнивали с использованием точного критерия Фишера, непрерывные переменные – с помощью U-критерия Манна – Уитни для независимых групп (группа экзогенного фосфокреатина и группа сравнения) или с помощью критерия Вилкоксона парных сравнений для зависимых выборок (динамика показателей в группе экзогенного фосфокреатина и в группе сравнения). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты оценки мышечной силы по шкале MRC представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, исходно не выявлено статистически значимых различий между двумя группами, за исключением показателя SO_2/FiO_2 ; в группе пациентов с включением экзогенного фосфокреатина этот показатель значимо выше при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,005$).

На 10-й день исследования по сравнению с начальными данными отмечалась статистически значимая динамика в 1-й группе таких показателей, как сила мышц (оцененная по шкале MRC) и переносимость физической нагрузки (оцененная по шкале Борга), сатурация кислорода (SO_2 артериальная и SO_2 венозная), SO_2/F , количество лимфоцитов и окружность плеча/бедр (табл. 3), во 2-й группе – оценка мышечной силы (по шкале MRC), сатурация кислорода (SO_2 венозная), SO_2/FiO_2 , количество фибриногена и окружности плеча/бедр (табл. 2). Динамика показателя оценки мышечной силы и переносимости физической нагрузки во время исследования в группе с экзогенным фосфокреатином и в группе сравнения представлена на рис. 1 и 2.

При сравнении разницы между исходными показателями и их значениями на 10-й день исследования выявлены статистически значимые межгрупповые различия по динамике таких показателей, как сила мышц (по шкале MRC), сатурация кислорода и количество лимфоцитов (табл. 3).

В группе с использованием экзогенного фосфокреатина умер один пациент через 10 дней после завершения исследования, 2 пациента оставались в ОРИТ на момент десятидневного follow up, у них отмечалась медленная положительная динамика, 9 пациентов переведены в терапевтические отделения.

Таблица 3. Сопоставление показателей между группами экзогенного фосфокреатина и сравнения на этапе 10-дневного follow up

Table 3. Comparison of parameters between the group receiving exogenous phosphocreatine and comparison groups during 10-day follow-up

Показатель	Группа экзогенного фосфокреатина (<i>n</i> = 12)	Группа сравнения (<i>n</i> = 9)	<i>p</i>
Δ Мышечная сила, шкала MRC, баллы	1,5 (1,0–2,0)	1,0 (0,0–1,0)	< 0,04
Δ Переносимость физической нагрузки, шкала Борга, баллы	-3,5 (-4,0...-0,5)	-2,0 (-4,0...-2,0)	< 0,500
Δ SO_2 артериальная, %	2,5 (2,0–4,0)	0,0 (-1,0–1,0)	0,005
Δ SO_2 венозная, %	18,5 (11,7–23,3)	17,6 (6,7–19,7)	< 0,5
Δ СРБ, мг/л	7,1 (-28,4–29,6)	-26,0 (-173,5...-11,1)	< 0,05
Δ ПКТ, нг/мл	0,0 (-0,2–0,1)	0,0 (-0,5–0,0)	< 0,5
Δ Альбумин, г/л	-0,9 (-3,7–4,3)	-3,0 (-5,5–0,5)	< 0,5
Δ Лимфоциты, $10^9/л$	12,8 (7,5–15,0)	2,1 (-1,7–5,9)	< 0,5
Δ Тромбоциты, $10^9/л$	9,0 (-33,0–113,0)	-79,0 (-110,0–134,0)	< 0,5
Δ SO_2/FiO_2	74,0 (19,5–116,3)	85,0 (19,0–145,0)	< 0,5
Δ Окружность плеча, см	-1,5 (-2,0–0,0)	-1,0 (-3,0...-1,0)	< 0,5
Δ Окружность бедра, см	-1,0 (-2,0–0,0)	-2,0 (-3,0...-1,0)	< 0,5

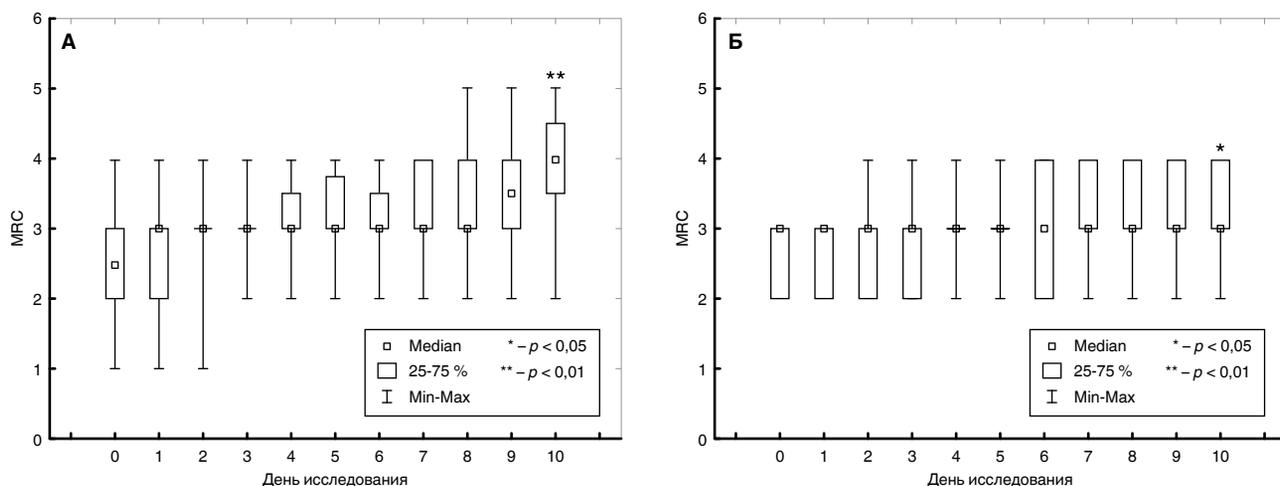


Рис. 1. Изменение силы мышц по шкале MRC во время исследования в 1-й группе (А) и 2-й группе (Б). Сила мышц в баллах

Fig. 1. Changes in muscle strength by the MCR scale during the study in Group 1 (A) and Group 2 (B). The muscle strength score

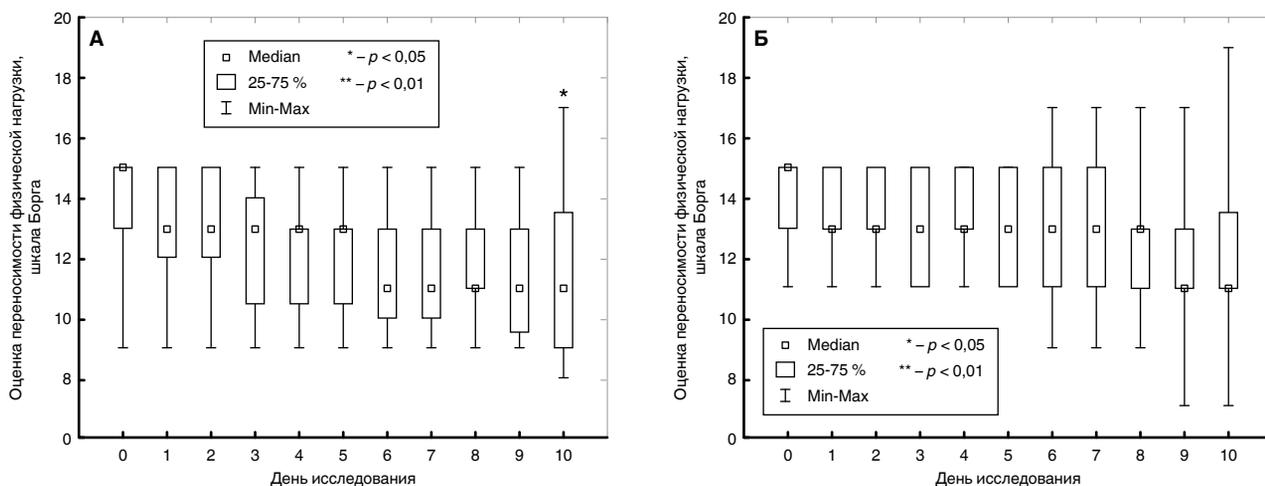


Рис. 2. Изменение субъективной оценки переносимости физической нагрузки (по шкале Борга) во время исследования в 1-й группе (А) и 2-й группе (Б). Переносимость нагрузки в баллах

Fig. 2. Changes assess exercise tolerance (Borg rating) during the study in Group 1 (A) and Group 2 (B). Exercise tolerance in scores

На спонтанное дыхание с отменой НИВЛ/СРАР переведено 5 пациентов.

В группе сравнения одна пациентка умерла в день завершения исследования (10-й день), 4 пациента оставались в ОРИТ на респираторной поддержке через 1 мес. после завершения исследования, 4 пациента переведены в терапевтическое отделение через 2–10 дней после завершения исследования. На спонтанное дыхание переведена пациентка на 9-й день исследования.

Обсуждение результатов

В наиболее тяжелых случаях развития COVID-19 требуется госпитализация в ОРИТ для интенсивной терапии ОРДС, ассоциированного с COVID-19, примерно в 5% всех случаев данного заболевания, в частности для проведения разноплановой респираторной терапии и поддержки [18]. Как непосредственное повреждение легких, так и разнообразные

технологии респираторной и иной органоподдерживающей терапии предполагают формирование патологической цепочки цитокиновая буря – повреждение легких – ОРДС – неинвазивная вентиляция легких – вероятная механическая вентиляция легких – иммобилизация – искусственные дыхательные пути – потребность в седации и/или миорелаксации – ОРИТ-ассоциированная миопатия и нейропатия. Формирование порочного круга, за исключением патогенетически обоснованной коррекции системного воспалительного ответа и респираторной поддержки, будет требовать также и мероприятий по терапии ОРИТ-ассоциированной миопатии и нейропатии, так как отказ от своевременного подобного направления лечения связан с увеличением времени зависимости от вентиляции, повышением вероятности формирования нозокомиальной инфекции, в том числе и пневмонии и дальнейшей ПОН [10]. Дополнительным фактом может служить и то, что периферическая нейро-

патия, ассоциированная непосредственно с вирусной инфекцией, также не редкость, что объясняется связью единых факторов патогенеза инфекции и ОРИТ-ассоциированной мышечной слабости и полинейропатии [13, 14, 20].

Одним из ведущих компонентов ПОН у пациентов с развитием системной воспалительной реакции (СВР) считается формирование катаболизма, что авторы определили как воспалительно-метаболический комплекс, в основе чего лежат механизмы метаболического «шунтирования» и митохондриального дистресс-синдрома, что напрямую связано с реализацией всего спектра сигнальных молекул СВР [22]. Митохондрия в данном комплексе является ключевой точкой сопряжения системного воспаления и метаболической дисфункции; это значит, что, наряду с ограничением собственного выброса воспалительных медиаторов и аларминов, важным является восстановление функции митохондрий. Гипоксические транскрипционные факторы и гипоксия как таковая, имеющаяся у любой категории пациентов с ОРДС, в том числе и у пациентов с COVID-19, также входят в состав данного сопряжения, что патогенетически обуславливает целесообразность использования фармакологических препаратов, направленных на восстановление функции митохондрий (антиоксиданты, микроэлементы, источники энергии – донаторы АТФ) [6, 21].

Мы показали на ограниченном числе пациентов, включенных в исследование, что расширение состава терапии с целью фармакологической поддержки реанимационной реабилитации как этапа общего реабилитационного комплекса приводит к улучшению показателей мышечной силы, переносимости физической нагрузки, повышению количества лимфоцитов как показателя, косвенно свидетельствующего об эффективности нутритивной поддержки на фоне комплекса мероприятий, в том числе и на фоне реабилитации. Наши данные согласуются с данными авторов, показавших, что попытки коррекции функции митохондрий путем донации субстратных источников энергии могут потенциально быть полезными для терапии и/или профилактики ОРИТ-ассоциированной миопатии [8, 16, 19]. Фосфокреатин – синтетическая натриевая соль, играющая важнейшую роль в тканях, характеризующихся повышенной потребностью (особенно это актуально для критических состояний) в энергии, в частности миокарда. Однако в условиях СВР и критического состояния повышенная потребность в энергии возникает во всех тканях и органах [2]. Для поперечно-полосатых мышц (в том числе и для дыхательных мышц) это также актуально, и с этой позиции перенос макроэргических фосфатов в митохондрии путем внешней донации является, ве-

роятно, эффективным способом коррекции энергодефицита. Авторами ранее была установлена связь между дефицитом фосфокреатина и нарушением функции мышц, при этом установлен и факт защиты от оксидативного стресса [2, 9, 21].

Эндотелиопатия и митохондриальный дистресс-синдром диктуют целесообразность использования препаратов, непосредственно корригирующих энергодефицит клетки. К подобным препаратам относится экзогенный фосфокреатин, являющийся основным переносчиком энергии в мышечном волокне, снабжает его необходимым для сокращения миокарда АТФ [4]. Макроэргические фосфаты релоцируются из области их синтеза, то есть из митохондрий, к точке утилизации за счет ряда метаболических реакций, называемых реакциями фосфотрансфераз. В том числе таким образом обеспечивается ресинтез АТФ в мышцах для нормальной их функционирования даже в условиях гипоксии и СВР. Наши данные согласуются с тем, что факт эффективных реабилитационных мероприятий и расширение физической активности и мышечной силы позволяют улучшить результаты респираторной поддержки за счет вероятного улучшения функции митохондрий в поперечно-полосатой мускулатуре, вероятного влияния на регресс и/или стабилизацию ОРИТ-ассоциированной мышечной слабости и нейропатии. J. Whittle et al. в своем кратком сообщении привели пример персистирующего гиперметаболизма и повышения уровня основного обмена у пациентов в критическом состоянии с COVID-19, особенно в период первых 7–10 дней, что ассоциируется с системным воспалением [24].

Ограничения исследования: пилотный дизайн с ограниченным количеством наблюдений, гетерогенность групп (статистически значимо более высокая оксигенация в группе фосфокреатина), потребность в наборе и продолжении исследования для получения доказательств в отношении выживаемости и в отношении оценки влияния на оксигенацию.

Заключение

В ходе пилотного исследования установлена тенденция к эффективности применения препарата экзогенного фосфокреатина как компонента фармакологической поддержки в составе реанимационного этапа реабилитационных мероприятий у пациентов в критическом состоянии с новой коронавирусной инфекцией, что подтверждается статистически значимой положительной динамикой – увеличением силы мышц и повышением переносимости физической нагрузки, ростом количества лимфоцитов, показателя сатурации артериальной крови кислородом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Андрейченко С. А., Бычинин М. В., Коршунов Д. И. и др. Синдром приобретенной в ОРИТ слабости у больных с дыхательной недостаточностью // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12, № 2. – С. 5-13. doi: 10.17816/clinpract72074.
2. Бондарев С. А., Терновой К. С., Ачкасов Е. Е. и др. Перспективы применения натриевой соли фосфокреатина в комплексной терапии при реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 110-116. doi: 10.17116/profmed202023062110.
3. Иванова Г. Е., Баландина И. Н., Бахтина И. С. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 140-189. doi: 10.36425/rehab34231.
4. Козлов И. А. Периоперационная кардиопротекция в некардиальной хирургии: реалии и перспективы // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 4. – С. 100-110. doi: 10.17116/anaesthesiology2020041100.
5. Малинина Д. А., Шлык И. В., Полушин Ю. С. и др. Особенностью течения тяжелых форм COVID-19 является высокий уровень воспаления, требующий применения дополнительных диагностических технологий для уточнения вызывающей его причины // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 31-38. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.
6. Arulkumaran N., Deutschman C. S., Pinsky M. R. et al. ADQI XIV Workgroup. Mitochondrial function in sepsis // Shock. – 2016. – Vol. 45, № 3. – P. 271-281. doi: 10.1097/SHK.0000000000000463.
7. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A. N., de Almeida Monteiro R. A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 1, № 6. – P. 1517-1519. doi: 10.1111/jth.14844.
8. Fredriksson K., Hammarqvist F., Strigard K. et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 291, № 5. – P. E1044- E1050. doi: 10.1152/ajpendo.00218.2006.
9. Gaddi A. V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: A summary of past and present research // Heart Lung Circulat. – 2017. – № 26. – P. 1026-1035. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
10. Herridge M. S., Tansey C. M., Matté A. et al. Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, № 14. – P. 1293-1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802. 11.
11. Kaneki M. Metabolic Inflammatory Complex in sepsis: septic cachexia as a novel potential therapeutic target // Shock. – 2017. – Vol. 48, № 6. – P. 600-609. doi: 10.1097/SHK.0000000000000906 8.
12. Kerget B., Kerget F., Koçak A. O. et al. Are serum interleukin 6 and surfactant protein D levels associated with the clinical course of COVID-19? // Lung. – 2020. – Vol. 198, № 5. – P. 777-784. doi: 10.1007/s00408-020-00393-8.
13. Koch R. M., Kox M., de Jonge M. I. et al. Patterns in bacterial- and viral-induced immunosuppression and secondary infections in the ICU // Shock (Augusta, Ga.). – 2017. – Vol. 47, № 1. – P. 5-12. doi: 10.1097/shk.0000000000000731.
14. Lad H., Saumur T. M., Herridge M. S. et al. Intensive care unit-acquired weakness: not just another muscle atrophying condition // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, № 21. – P. 7840. doi: 10.3390/ijms212178409.
15. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V. V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 637-646. doi: 10.1093/icvts/ivw171.
16. Lang C. H., Frost R. A., Vary T. C. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 293, № 2. – P. E453-459. doi: 10.1152/ajpendo.00204.2007.
17. Li W., Moore M. J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // Nature. – 2003. – Vol. 426, № 6965. – P. 450-454. doi: 10.1038/nature02145.
18. McElvaney O. J., McEvoy N. L., McElvaney O. F. et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 202, № 6. – P. 812-821. doi: 10.1164/rccm.202005-1583OC.7.
19. Mira J. C., Gentile L. F., Mathias B. J. et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome // Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 253-262. doi: 10.1097/CCM.0000000000002074.
20. Sharshar T., Bastuji-Garin S., Stevens R. D. et al. Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies En Réanimation. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37, № 12. – P. 3047-3053. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b027e9.
1. Andreychenko S.A., Bychinin M.V., Korshunov D.I. et al. ICU acquired weakness in patients with respiratory failure. *Klinicheskaya Praktika*, 2021, vol. 12, no. 2, pp. 5-13. (In Russ.) doi: 10.17816/clinpract72074.
2. Bondarev S.A., Ternovoy K.S., Achkasov E.E. et al. Prospects for the use of phosphocreatine sodium salt in complex therapy in the rehabilitation of patients who have undergone a new coronavirus infection. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2020, vol. 23, no. 6, pp. 110-116. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed202023062110.
3. Ivanova G.E., Balandina I.N., Bakhtina I.S. et al. Medical rehabilitation at a new coronavirus infection (COVID-19). *Fizicheskaya i Reabilitatsionnaya Meditsina, Meditsinskaya Reabilitatsiya*, 2020, vol. 2, no. 2, pp. 140-189. (In Russ.) doi: 10.36425/rehab34231.
4. Kozlov I.A. Perioperative cardioprotection in noncardiac surgery: realities and prospects. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2020, no. 4. (In Russ.) pp. 100-110. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology2020041100.
5. Malinina D.A., Shlyk I.V., Polushin Yu.S. et al. The severe course of COVID-19 is characterized by a high level of inflammation which requires the use of additional diagnostic technologies to clarify the cause of it. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 31-38. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.
6. Arulkumaran N., Deutschman C.S., Pinsky M.R. et al. ADQI XIV Workgroup. Mitochondrial function in sepsis. *Shock*, 2016, vol. 45, no. 3, pp. 271-281. doi: 10.1097/SHK.0000000000000463.
7. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 1, no. 6, pp. 1517-1519. doi: 10.1111/jth.14844.
8. Fredriksson K., Hammarqvist F., Strigard K. et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006, vol. 291, no. 5, pp. E1044- E1050. doi: 10.1152/ajpendo.00218.2006.
9. Gaddi A.V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: A summary of past and present research. *Heart Lung Circulat.*, 2017, no. 26, pp. 1026-1035. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
10. Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A. et al. Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 364, no. 14, pp. 1293-1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802. 11.
11. Kaneki M. Metabolic Inflammatory Complex in sepsis: septic cachexia as a novel potential therapeutic target. *Shock*, 2017, vol. 48, no. 6, pp. 600-609. doi: 10.1097/SHK.0000000000000906 8.
12. Kerget B., Kerget F., Koçak A.O. et al. Are serum interleukin 6 and surfactant protein D levels associated with the clinical course of COVID-19? *Lung*. 2020, vol. 198, no. 5, pp. 777-784. doi: 10.1007/s00408-020-00393-8.
13. Koch R.M., Kox M., de Jonge M.I. et al. Patterns in bacterial- and viral-induced immunosuppression and secondary infections in the ICU. *Shock (Augusta, Ga.)*, 2017, vol. 47, no. 1, pp. 5-12. doi: 10.1097/shk.0000000000000731.
14. Lad H., Saumur T.M., Herridge M.S. et al. Intensive care unit-acquired weakness: not just another muscle atrophying condition. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 21, pp. 7840. doi: 10.3390/ijms212178409.
15. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 637-646. doi: 10.1093/icvts/ivw171.
16. Lang C.H., Frost R.A., Vary T.C. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, vol. 293, no. 2, pp. E453-459. doi: 10.1152/ajpendo.00204.2007.
17. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003, vol. 426, no. 6965, pp. 450-454. doi: 10.1038/nature02145.
18. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F. et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, no. 6, pp. 812-821. doi: 10.1164/rccm.202005-1583OC.7.
19. Mira J.C., Gentile L.F., Mathias B.J. et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 2, pp. 253-262. doi: 10.1097/CCM.0000000000002074.
20. Sharshar T., Bastuji-Garin S., Stevens R.D. et al. Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies En Réanimation. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, no. 12, pp. 3047-3053. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b027e9.

21. Tappy L., Chioléro R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35, № 9. – P. S531–S534. doi: 10.1097/01.CCM.0000278062.28122.A4.
22. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patient // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 222, № 6. – P. 894–898. doi: 10.1093/infdis/jiaa349.
23. Ulutaş F.S.N., Öztekin S., Ardiç F. Role of rehabilitation in a COVID-19 survivor with intensive care unit-acquired weakness: A case report // *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2021. – Vol. 67, № 1. – P. 115–119. doi: 10.5606/tftrd.2021.7457.
24. Whittle J., Molinger J., MacLeod D. et al. LEEP-COVID Study Group. Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19 // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 581. doi: 10.1186/s13054-020-03286-7.
25. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
26. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* – 2020. – Vol. 579, № 7798. P. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
27. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – № 382. – P. 727–733.
21. Tappy L., Chioléro R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. *Crit. Care Med.*, 2007, vol. 35, no. 9, pp. S531–S534. doi: 10.1097/01.CCM.0000278062.28122.A4.
22. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patient. *J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 222, no. 6, pp. 894–898. doi: 10.1093/infdis/jiaa349.
23. Ulutaş F.S.N., Öztekin S., Ardiç F. Role of rehabilitation in a COVID-19 survivor with intensive care unit-acquired weakness: A case report. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2021, vol. 67, no. 1, pp. 115–119. doi: 10.5606/tftrd.2021.7457.
24. Whittle J., Molinger J., MacLeod D. et al. LEEP-COVID Study Group. Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 581. doi: 10.1186/s13054-020-03286-7.
25. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
26. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
27. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020, no. 382, pp. 727–733.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Кемеровской области «Городская клиническая больница № 1»,
654028, г. Новокузнецк, ул. Бардина, д. 28.

Крaпивина Дарья Алексеевна
врач – анестезиолог-реаниматолог,
отделение реанимации и интенсивной терапии № 1.
ORCID 0000-0001-5883-8445

Воеводин Сергей Викторович
кандидат медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии.
ORCID 0000-0003-1808-7020

Черняк Александр Владимирович
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
пульмонологии» Федерального медико-биологического
агентства России,
кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией
функциональных и ультразвуковых методов исследования.
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28.
ORCID 0000-0002-2001-5504.

Григорьев Евгений Валерьевич
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский
университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии, реаниматологии,
травматологии и ортопедии.
650000, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
ORCID: 0000-0001-8370-3083

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

City Clinical Hospital no. 1,
28, Bardina St.,
Novokuznetsk, 654028.

Darya A. Krapivina
Anesthesiologist and Emergency Physician,
Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1.
ORCID 0000-0001-5883-8445

Sergey V. Voevodin
Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
ORCID 0000-0003-1808-7020

Aleksandr V. Chernyak
Pulmonology Research Institute by the Federal Medical
Biological Agency,
Candidate of Medical Sciences,
Head of Laboratory for Functional and Ultrasound
Examination Methods.
28, Orekhovy Blv., Moscow, 115682.
ORCID 0000-0002-2001-5504.

Evgeny V. Grigoriev
Kemerovo State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Department of Anesthesiology,
Intensive Care, Traumatology and Orthopedics.
22A, Voroshilova St.,
Kemerovo, 650000.
ORCID: 0000-0001-8370-3083