

С.В. Щекурина – студент

Г.Г. Сепиашвили – главный врач ГБУ “КООД”

Н.С. Фертикова – старший преподаватель кафедры биохимии

В.А. Лукаш - кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии

#### **Information about the authors**

A.D. Sharypova – student

S.V. Shecurina – student

G.G. Sepiashvili – chief medical officer of State Budgetary Institution «Kurgan Regional Oncological Dispensary».

N.S. Fertikova – Senior Lecturer at the Department of Biochemistry

V.A. Lukash – Doctor of Science (Biology), Associate Professor at the Department of Biochemistry

УДК616-03

### **ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ COVID-19 ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ СУРФАКТАНТ-БЛ**

Широкалова Е.В.<sup>1</sup>, Кондратюк К.С.<sup>2</sup>, Каминская Л.А.<sup>3</sup>, Фертикова Н.С.<sup>4</sup>

<sup>1-4</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>1</sup>chester2511@mail.ru

#### **Аннотация**

**Введение.** Инфекция COVID-19 («Coronavirus disease 2019») вызывает тяжёлый острый респираторный синдром. Патогенетическим обоснованием применения препарата сурфактанта является его биохимическая роль в легких. **Цель исследования** - изучить влияние препарата Сурфактант-БЛ на изменение показателей оксигенации артериальной крови у больных с подтвержденным диагнозом Covid-19. **Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ показателей крови 10 анонимных историй болезни 10 пациентов, получавших комплексное лечение, с подтвержденным Covid-19, развившемся на его фоне ОРДС, до и после применения препарата Сурфактант-БЛ. Определены значения pH, pCO<sub>2</sub>, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, VE, содержание гидрокарбоната (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), проведен расчет индекса оксигенации (ИО). Статистическая обработка результатов с использованием пакета компьютерных программ Excel -10 (MS), использован корреляционный анализ. Достоверность различий между значениями показателей принята при p < 0,05. **Результаты и их обсуждение.** В статье рассмотрены изменения показателей оксигенации артериальной крови у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) вследствие заболевания COVID-19 до и после лечения Сурфактантом-БЛ. Показатели pH, VE, концентрация гидрокарбоната были в пределах референсных значений. **Выводы.** Показатели оксигенации крови SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, индекс оксигенации (p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), используемые для оценки функции обмена кислорода в легких, после лечения пациентов с ОРДС препаратом Сурфактант-БЛ, находятся в пределах референтных значений и достоверно отличаются от показателей до лечения.

**Ключевые слова:** сурфактант, Covid-19, кровь, оксигенация.

## **CHANGES IN BLOOD OXYGENATION INDICES IN COVID-19 PATIENTS TREATED WITH SURFACTANT-BL**

Shirokalova E.V. <sup>1</sup>, Kondratiuk K.S. <sup>2</sup>, Kaminskaia L.A. <sup>3</sup>, Fertikova N.S. <sup>4</sup>

<sup>1-4</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>1</sup>chester2511@mail.ru

### **Abstract**

**Introduction.** COVID-19 infection ("Coronavirus disease 2019") causes severe acute respiratory syndrome. The pathogenetic rationale for the use of surfactant preparation is its biochemical role in the lungs. **The aim of the study** - to study the effect of surfactant-BL preparation on the change of arterial blood oxygenation indices in patients with the confirmed diagnosis of Cochrlea-19. **Materials and Methods.** The retrospective analysis of blood parameters was carried out in 10 anonymous case histories of 10 patients treated for complex treatment, with confirmed CoVID-19, ARDS developed on its background, before and after application of surfactant - BL. We determined pH, pCO<sub>2</sub>, paO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, BE values, hydrogen carbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) content, and calculated the oxygenation index (AI). The results were statistically processed using Exœl-10 (MS) computer program package and correlation analysis. The reliability of differences between the index values was accepted at  $p < 0,05$ . **Discussion of the results.** The changes of arterial blood oxygenation indexes in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19 before and after treatment with Surfactant-BL were considered in the article. pH, HF, and hydrogen carbonate concentration were within the reference values. **Conclusions.** Blood oxygenation indices SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, oxygenation index (raO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), used to assess lung oxygen exchange function. after treatment of patients with ARDS with surfactant-BL were within the reference values and reliably differed from the pre-treatment values.

**Keywords:** Surfactant, Covid-19, blood, oxygenation

### **ВВЕДЕНИЕ**

Инфекция COVID-19 («Coronavirus disease 2019») вызывает тяжёлый острый респираторный синдром. Согласно современной концепции поражения легких при Covid-19 и ОРДС, в легких присутствуют несколько типов участков с различным состоянием альвеолярного аппарата, которые участвуют в дыхании или заполнены экссудатом и не участвуют в дыхании. Возможно повреждение легких при ОРДС собственной искусственной вентиляцией. Высокие давления поступающих в легкие дыхательных смесей могут создавать баротравмы на неоднородные зоны; возникает активация нейтрофилов, секреция медиаторов, что усугубляет развитие ОРДС [1]. Патогенетическим обоснованием применения препарата сурфактанта является его биохимическая роль в легких. Сурфактант выстилает поверхность легочных альвеол, предотвращает их слипание, защищает от внешних воздействий. Препарат восстанавливает фосфолипидный слой, присутствие сурфактант-ассоциированных белков повышает активность альвеолярных макрофагов.

Введение сурфактанта при ОРДС улучшает оксигенирующую функцию легких [2]. Рекомендации 2021 г. включают препараты сурфактанта в лечение больных Covid-19[3].

**Цель исследования** – изучить влияние препарата Сурфактант-БЛ на изменение показателей оксигенации артериальной крови у больных с подтвержденным диагнозом Covid-19.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведен ретроспективный анализ показателей крови 10 анонимных историй болезни 10 пациентов, получавших комплексное лечение, с подтвержденным Covid-19, развившемся на его фоне ОРДС, до и после применения препарата Сурфактант-БЛ (г. Нижний Тагил. ГАУЗ Со Городская инфекционная больница, согласие администрации на ретроспективное исследование получено). Группа включения - средняя тяжесть состояния, Препарат Сурфактант-БЛ назначается больным в комплексном лечении с ОРДС в отделении стационара в палате интенсивной терапии на кислородной маске, в качестве ингаляций в дозе 75 мг по 2 раза в день, в течении пяти дней. Анализы артериальной крови до и после получения препарата Сурфактант-БЛ выполнены в клинической биохимической лаборатории больницы. Определены значения рН, рСО<sub>2</sub>, р<sub>а</sub>О<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, BE, содержание гидрокарбоната (НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>), проведен расчет индекса оксигенации (ИО). Статистическая обработка результатов с использованием пакета компьютерных программ Excel -10 (MS), использован корреляционный анализ. Достоверность различий между значениями показателей принята при  $p < 0,05$ . Конфликта интересов нет.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В таблице 1 представлены статистически обработанные результаты лабораторных показателей артериальной крови 10 пациентов. Показатели кислотно-основного состояния, заключающиеся в изменении рН крови, содержании гидрокарбоната (НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>), и показателя BE, как до, так и после лечения, находятся в пределах нормы, в группах нет достоверных отличий. Показатель гидрокарбоната изменяется в пределах 22-26 ммоль/л (до лечения  $25,45 \pm 1,66$ ; после лечения  $24,72 \pm 0,66$ ). Значение BE имеет стандартные границы в пределах  $\pm 2,3$ . До лечения и после лечения у всех пациентов показатель BE изменяется от -1,3 до +2,3, достоверных отличий между группами нет. Применение сурфактанта на фоне стандартного лечения вызывает изменения ряда показателей газов и крови пациентов, которые указывают на его положительное действие. До лечения у 80% пациентов и после лечения у 100% пациентов значения PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови, величина насыщения крови кислородом SpO<sub>2</sub>, количество вдыхаемого кислорода FiO<sub>2</sub>, находятся в пределах нормы (табл.1). Количество вдыхаемого кислорода FiO<sub>2</sub>, не эквивалентно кислороду, который участвует в газообмене на альвеолярном уровне. Альтернативой расчета альвеолярного насыщения кислородом является SpO<sub>2</sub>, т.е. насыщение кислородом, полученное с помощью пульсоксиметрии. FiO<sub>2</sub> влияет на корреляцию между SpO<sub>2</sub> и PaO<sub>2</sub>[4].

Выявлены достоверные отличия показателей SpO<sub>2</sub> и FiO<sub>2</sub> (табл.1) между группами (p<0,05), и снижение FiO<sub>2</sub>, свидетельствующее о увеличении поглощения кислорода и положительном влиянии сурфактанта. Расчет индекса оксигенации (ИО) проводят как соотношение PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> (отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе). Соотношение SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> при поступлении в больницу является показателем раннего развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов из группы риска [5].

Таблица 1

Показатели газов и крови пациентов до и после лечения препаратом  
Сурфактант-БЛ

pH	pCO <sub>2</sub> мм Hg	p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> мм Hg	SpO <sub>2</sub> (%)	FiO <sub>2</sub> (%)	индекс оксигенации p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>
Референсные значения					
7,35-7,45	35-45	80-95	95-99		350-400 мм Hg
Результаты до лечения					
7,4 ± 0,02	40,4 ± 3,71	83,4 ± 6,2	90,4 ± 0,44*	53,5 ± 5,63**	158,5 ±15,0***
Результаты после лечения					
7,38 ± 0,01	35,9 ± 2,09	87,1 ± 3,0	*96,7 ± 1,18*	36,5 ±1,91**	239,2 ± 8,95***

Примечание: (\*), (\*\*), (\*\*\*) - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Выявлены достоверные отличия показателей SpO<sub>2</sub> и FiO<sub>2</sub> (табл.1) между группами (p<0,05). Снижение FiO<sub>2</sub>, свидетельствует об увеличении поглощения кислорода и положительном влиянии сурфактанта. Расчет индекса оксигенации (ИО) проводят как соотношение PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> (отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе). Данный критерий относится к международным шкалам, которые ежедневно используются в рутинной практике анестезиолога. Соотношение SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> при поступлении в больницу является показателем раннего развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов из группы риска [4]. После проведения лечения сурфактантом наблюдали увеличение ИО в 1.5 раза (до лечения 158,5 ± 15,0 и после лечения 239,2 ± 8,95, p< 0.05). Значение меньше 200 мм Hg рассматривается как показатель ОРДС, меньше 300 – острое повреждение легких. У пациентов с ОРДС (ИО 157,7 ± 15,4 мм Hg ) после введения сурфактанта через 6 часов наблюдалось увеличение ИО в 2 раза (314,3 ± 17,3) и [6].

Для выяснения связей между изученными показателями проведен анализ с использованием метода парных корреляций (табл 2). До начала лечения

существуют сильные обратные корреляции ( $r$  от  $-0,7$  до  $-0,8$ ) между показателями  $pH/pCO_2$ ;  $pH/SpO_2$ ;  $pH/FiO_2$ ;  $SpO_2/ИО$ ;  $FiO_2/ИО$ . Сильные прямые связи ( $r$  от  $+0,7$  до  $+0,8$ ) между  $pH/ИО$ ,  $SpO_2/FiO_2$ , указывают на значение кислородной обеспеченности организма. После лечения сурфактантом исчезает высокая зависимость между собой обсуждаемых показателей, остаются средней силы связи, но связь  $FiO_2/ИО$  становится достаточно сильной положительной,  $r=+0,62$ .

### **ВЫВОДЫ**

Показатели оксигенации крови  $SpO_2$ ,  $FiO_2$ , индекс оксигенации  $p_aO_2/FiO_2$ , используемые для оценки функции обмена кислорода в легких. после лечения пациентов с ОРДС препаратом Сурфактант –БЛ, находятся в пределах референтных значений и достоверно ( $p < 0,05$ ) отличаются от показателей до лечения.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Баутин А.Е. Применение препарата сурфактанта в комплексной терапии острого респираторного дистресс- синдрома. Методические рекомендации. 2021. 41с.
2. Meng H., Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials/ Meng H., Sun Y., Lu J., et al/J Cardiothorac Vasc Anesth.- 2012.-№- 26(5). С.849–856. doi: 10.1053/j.jvca.2011.11.006
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Минздрав РФ, версия 10 от 08.02. 2021. URL: <https://static-minzdrav.gov.ru/system/>
4. Что такое  $FiO_2$ ? ANESN-REAN/ru URL: <https://anest-rean.ru/fraction-of-inspired-oxygen/>
5. Абдукаримов Х.Х. Газы крови и кислотно-основное состояние критерии респираторной поддержки у больных в критических ситуациях при ковид-пневмониях / Х. Х. Абдукаримов Е. М. Миербеков Е. М. Миербеков, и др//Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины.-2021.- №4.(34).- С.9-13.
6. Власенко А.В. Информативность индекса оксигенации при диагностике острого респираторного дистресс-синдрома/ А.В.Власенко, В.В.Мороз, В.Н.Яковлев, В.Г. Алексеев// Общая реаниматология.-2009.- т.5.-С.54-62.

### **Сведения об авторах**

Е.В. Широкалова - студент

К.С. Кондратюк - студент

Л.А. Каминская - кандидат химических наук, доцент

Н.С. Фертикова - Старший преподаватель

### **Information about the authors**

E.V. Shirokalova - student

K.S. Kondratiuk - student

L.A. Kaminskaia - candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

УДК: 57.044

## **ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ - КАНДИДАТОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ SARS-CoV-2, НА МОДЕЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ**

Елизавета Анатольевна Яковлева<sup>1</sup>, Олег Германович Макеев<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup>kepler2202@yandex.ru

### **Аннотация**

**Введение.** В мире зафиксировано более 504 млн случаев заболевания Новой Коронавирусной Инфекцией (COVID-19), возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2. Отсутствие адекватной этиотропной противовирусной терапии представляется значительной проблемой, над которой трудятся исследовательские коллективы различных лабораторий, синтезируя перспективные в данном плане соединения. Синтезируемые вещества нуждаются в комплексной оценке, так как могут обладать значимыми побочными эффектами, опосредованными токсичностью в отношении различных тканей, систем органов человека. основополагающим параметром, нуждающимся в оценке на этапе разработки, синтеза и отбора, является цитотоксичность перспективных веществ-кандидатов *in vitro*. Оптимальным методом является оценка клеточной цитотоксичности на модели культур клеток человека. **Цель исследования** - определение клеточной токсичности предоставленных заказчиком реплик триазавирина под кодовым наименованием T01, T02, и T03 на модели культур клеток человека. **Материалы и методы.** В качестве модельных культур клеток использованы клеточные линии B2. Sp (селезеночная ткань), ЛЭЧ 3/81 (ткани эмбриона человека), MDCK II (почечная ткань), H5 (гепатоцитарная ткань). Оценка цитотоксического эффекта основывалась на витальных тестах. Индекс цитотоксичности (IC50) определяли с использованием колориметрического теста посредством оценки метаболической активности клеток. Статистическую обработку данных проводили в программном пакете Statistica 6.0. **Результаты.** В отношении клеток линии ЛЭЧ 3/81 (легкие эмбриона человека) наибольшей цитотоксичностью обладают соединения T01 (IC50-0.015491 мкг/мл) и T03 (IC50-0.133139 мкг/мл), а наименьшей - T02 (IC50 - 3.588634 мкг/мл). результаты исследования линий клеток B2. Sp и MDCK II характеризуются сходной направленностью: индекс цитотоксичности соединений T01 и T03 по IC50 остается относительно высоким и находится в пределах от 0.017189858 до 0.025085 мкг/мл для B2. Sp и IC50 0.018456 и 0.192311 мкг/мл для MDCK II соответственно. В то же время соответствующее значение токсичности препарата T02 вновь значимо ниже этих значений (IC50-3.451552 мкг/мл и IC50 4,343635 мкг/мл для B2. Sp и MDCK II соответственно). Для H5 - IC50 для T03