

DOI: <https://10.34883/Pl.2022.25.1.010>

Саливончик Д.П.<sup>1</sup>, Худяков И.А.<sup>2</sup>, Меньшакова М.Н.<sup>2</sup>, Гавриленко Н.И.<sup>2</sup>, Саливончик С.Д.<sup>2</sup>,  
Пригожая О.С.<sup>2</sup>, Саливончик Е.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельская городская клиническая больница № 3, Гомель, Беларусь

## Тиотриазолин у пациентов со среднетяжелой клинической формой инфекции COVID-19 и высоким уровнем лактатдегидрогеназы: эффективность и безопасность\*

Подана: 13.02.2022

Принята: 23.02.2022

Контакты: [recipe@recipe.by](mailto:recipe@recipe.by)

### Резюме

Использование Тиотриазолина у пациентов со среднетяжелой пневмонией при инфекции COVID-19 на стационарном этапе позволило уменьшить повреждение клетки со снижением уровня ЛДГ в основной группе с  $1106,9 \pm 376,0$  до  $659,5 \pm 277,6$  Ед/л ( $-447,4 \pm 460,9$  Ед/л) против динамики от  $845,4 \pm 271,9$  до  $744,8 \pm 313,4$  Ед/л ( $-100,6 \pm 487,9$  Ед/л) в контрольной группе ( $p=0,025$ ) при отсутствии побочных эффектов либо осложнений.

Применение лекарственного средства Тиотриазолин у пациентов со среднетяжелой пневмонией позволило достоверно улучшить качество жизни пациентов: интегральные показатели физического здоровья (IPH) – в основной группе  $68,5 \pm 20,1$  балла против  $49,5 \pm 24,1$  балла в контрольной группе, и психического здоровья (IMH) –  $72,7 \pm 18,2$  балла в основной группе против  $52,8 \pm 23,3$  балла в контрольной группе соответственно,  $p=0,001$ .

**Ключевые слова:** пневмония, COVID-19, Тиотриазолин, лактат, эффективность, безопасность, качество жизни

\* На правах рекламы.

Salivonchik D.<sup>1</sup>, Khudyakov I.<sup>2</sup>, Menshakova M.<sup>2</sup>, Gavrilenko N.<sup>2</sup>, Salivonchik S.<sup>2</sup>,  
Prigozhaya O.<sup>2</sup>, Salivonchik E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup> Gomel City Clinical Hospital No. 3, Gomel, Belarus

## Thiotriazoline in Patients with Moderate Clinical COVID-19 Infection and High Levels of Lactate Dehydrogenase: Efficiency and Safety

Submitted: 13.02.2022

Accepted: 23.02.2022

Contacts: recipe@recipe.by

### Abstract

---

The use of Thiotriazoline in patients with moderate pneumonia with COVID-19 infection at the inpatient stage made it possible to reduce cell damage with a decrease in LDH levels in the main group from  $1106.9 \pm 376.0$  to  $659.5 \pm 277.6$  U/l ( $-447.4 \pm 460.9$  U/l) versus dynamics from  $845.4 \pm 271.9$  to  $744.8 \pm 313.4$  U/l ( $-100.6 \pm 487.9$  U/l) in the control group ( $p=0.025$ ) with no side effects or complications.

The use of the drug Thiotriazolin in patients with moderate pneumonia made it possible to significantly improve the quality of life of patients - integral indicators of physical health (IPH) in the main group  $68.5 \pm 20.1$  points versus  $49.5 \pm 24.1$  points in the control group, and mental health (IMH)  $72.7 \pm 18.2$  points in the main group versus  $52.8 \pm 23.3$  points in the control group, respectively,  $p=0.001$ .

**Keywords:** pneumonia, COVID-19, thiotriazoline, lactate, efficacy, safety, quality of life

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Дельта-штамм коронавирусной инфекции в конце 2021 г. привел к увеличению заболеваемости и смертности во многих странах земного шара. Особенности произошедших мутаций привели к укорочению инкубационного периода, увеличению контагиозности, стремительному поражению легочной ткани, выраженной иммуносупрессии, повышенному уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и выходу на острый респираторный дистресс-синдром [1].

Важнейшим популяционным фактором, позволяющим защитить население, продолжает оставаться вакцинация. Противовирусная терапия ремдесивиром в ряде стран позволила увеличить выживаемость пациентов со среднетяжелой и тяжелой клинической формой заболевания. Применение препаратов молнупиравир, паксловид, МИР-19 предстоит оценить в ближайшей перспективе. Возможность использования барицитиниба позволила в ранние сроки уменьшить гипериммунные реакции у заболевших. Комбинация данного лекарственного средства с дексаметазоном и ремдесивиром уменьшает число летальных исходов в стационаре. Антикоагулянтная терапия на протяжении всего периода госпитализации остается краеугольным фактором в лечении протромботических состояний, возникающих при прогрессировании данного заболевания [2].

Полученные новые научные изыскания на уровне клетки открыли некоторые закономерности протекания патологического процесса на метаболическом уровне: для увеличения скорости репликации вирус активирует реакции гликолиза внутри клеток и, учитывая развитие васкулита с тромбозом в мелких и средних сосудах организма, приводит к выраженной гипоксемии, резкому снижению выработки энергии митохондриями, глубоким нарушениям функции клеток любого органа. Перегрузка гликолитического пути образования энергии, чрезмерная активация ЛДГ, гиперпродукция лактата, резкое снижение образования энергии приводят к замедлению (остановке) биохимических процессов в клетке, невозможности реализации собственного иммунного ответа, развитию апоптотических реакций, нарушению ее функции с последующим фиброзом, дальнейшей репликации вируса в соседних клетках, стремительному повреждению легочной ткани [3, 4].

Оценка одного из наиболее важных маркеров повреждения, уровня ЛДГ, представляется весьма актуальной в клинической практике. Рост уровня данного показателя свидетельствует о выраженных нарушениях аэробного типа выработки энергии с окислением жирных кислот и глюкозы, переходе на экстренный тип энергопродукции – анаэробное окисление глюкозы, более затратное и менее выгодное, физиологически закрепленное как временный этап, сохраняющий жизнедеятельность клетки [5]. Фермент может катализировать обратимое превращение лактата в пируват, присутствует повсеместно во всех тканях организма, представляет собой целевую мишень для лекарственной терапии и служит важной контрольной точкой для оценки глюконеогенеза и метаболизма ДНК [5]. Высокий уровень ЛДГ при развитии пневмонии на фоне инфекции COVID-19 многими исследователями ассоциируется с худшим течением заболевания и неблагоприятными исходами [6–10]. Другие исследователи отмечают его рост с самого начала заболевания при способности классифицировать тяжесть заболевания пневмонией при инфекции COVID-19, превосходящий другие биохимические параметры, даже предсказывая вероятность развития острого респираторного дистресс-синдрома [11, 12]. Кроме того, уровень динамики ЛДГ является маркером различных воспалительных и онкологических заболеваний (инфекции, инфаркт миокарда, раковые заболевания, сепсис, сердечно-легочная недостаточность) [13–18].

Таким образом, высокий уровень ЛДГ свидетельствует о высоком уровне повреждения тканей, метаболической несостоятельности клеток (тканей, органов), аварийной выработке энергии в бескислородной среде с выраженным развитием лактат-ацидоза, последующим апоптозом, гибелью клетки, органа, развитием ОРДС-синдрома, высоким уровнем летальности [12].

Возможность снижения уровня ЛДГ (лактата) представляется важным инструментом снижения уровня повреждения тканей, восстановления энергетического баланса клетки (органа), уровня качества жизни пациентов, возможно, выживаемости [3, 11].

Попытка восстановить энергопродукцию клетки и восстановить защитные свойства клетки, уменьшить количество образуемого лактата (ЛДГ) требует детального анализа и использования метаболических препаратов, на данный момент еще не включенных во временные рекомендации по лечению коронавирусной инфекции [4, 19, 20].

Из всех представленных на отечественном рынке метаболических препаратов триметазидин и мельдоний переключают окисление жирных кислот на увеличенное

окисление глюкозы, гипотетически (исходя из механизма действия препаратов) потенцируя активацию гликолиза, увеличение уровня ЛДГ и лактата, может способствовать прогрессированию инфекции COVID-19.

Использование лекарственного препарата Тиотриазолин, наоборот, имеет возможность уменьшить количество конечных продуктов гликолиза, увеличив потребление лактата, усилить работу цикла Кребса при минимальном поступлении кислорода в клетку, активировать работу малат-аспартатного шунта, цитохрома C, позволяя возобновить выработку энергии как в условиях гипоксии (при тяжелом повреждении легочной ткани), так и в условиях ограниченного поступления кислорода. Кроме того, учитывая мощные гепатопротекторные, антиоксидантные и антигипоксантами, мембраностабилизирующие свойства данного препарата, назначение его у пациентов со среднетяжелой формой клинического течения инфекции COVID-19 представляется наиболее актуальным [19, 20].

Кроме эффективности метаболической терапии, важнейшим компонентом достигаемых показателей является оценка уровня качества жизни (КЖ) пациентов, возможность его улучшения на фоне проводимой терапии. В терапевтической практике наиболее изученным является общий валидный опросник SF-36, широко используемый как в медицинских, так и социологических исследованиях. Данный опросник позволяет оценивать интегральные показатели физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека [21, 22]. Исследование КЖ является общепринятым в международной практике, высокоинформативным, чувствительным методом оценки здоровья, тонко реагирующим на минимальные изменения в состоянии клинического благополучия человека.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата Тиотриазолин у пациентов со среднетяжелой клинической формой инфекции COVID-19 на стационарном этапе.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Организовано проспективное рандомизированное одноцентровое исследование 104 пациентов на базе учреждения «Гомельская городская клиническая больница № 3» в октябре – декабре 2021 г. (ГГКБ № 3). Этическим комитетом учреждения «ГГКБ № 3» не найдено нарушений, противоречащих этике и морали, в проведении исследования. Лечение пациентов, оценка тяжести состояния осуществлялись согласно временным протоколам диагностики и лечения инфекции COVID-19, утвержденным МЗ Республики Беларусь [2]. Подтверждение диагноза производилось путем проведения полимеразной цепной реакции на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой оболочки носа. Средний возраст пациентов составил 60,3 (53,5; 68,8) года в основной группе, 38,9% мужчин в основной группе; 56,3 (45,0; 58,0) года, 27% в контрольной (возраст,  $\chi^2=0,59$ ,  $p=0,443$ ; пол,  $\chi^2=1,163$ ,  $p=0,326$ ). Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана и 25%, 75% процентиля). Количественные данные между группами сравнивались с использованием критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при  $p<0,05$ . В работе использовался статистический пакет SPSS 17,5.

После включения в исследование проведен опрос пациентов врачом-ординатором с заполнением опросника качества жизни SF-36.

За время наблюдения пациенты обеих групп были дважды интервьюированы с использованием опросника SF-36, после рандомизации и через 10 дней после использования лекарственного средства Тиотриазолин с целью оценки изменения уровня КЖ у пациентов со среднетяжелой клинической формой инфекции COVID-19. Выделены контрольные параметры оценки КЖ: определение физического функционирования (PF), ролевого физического функционирования (RP), ролевого эмоционального функционирования (RE), жизненной активности (VT), психического здоровья (MH), социального функционирования (SF), интенсивности боли (BP), общего здоровья (GH), интегрального показателя физического компонента здоровья (IPH), интегрального показателя психологического компонента здоровья (IMH) [21].

Интегральные показатели КЖ (IPH и IMH) рассчитывались путем анализа (суммирования баллов) контрольных параметров, приведенных выше по существующим «ключам» данного опросника [21]. Цифровые результаты могут колебаться от 0 (максимальное нарушение функции) до 100 (максимальное здоровье).

В день госпитализации пациентов с пневмонией на фоне инфекции COVID-19 произведена оценка уровня ЛДГ. При превышении его уровня более 600 Ед/л пациент оценивался по критериям включения в исследование, при согласии на участие в нем.

После рандомизации с использованием таблицы случайных чисел пациенты были распределены на две группы: основную, где к протокольной терапии согласно дизайну исследования после стабилизации общего состояния (3–5 суток) назначался Тиотриазолин 2,5–4,0% внутривенно на 100 мл физиологического раствора на курс из 10 инфузий, и контрольную, без инфузии Тиотриазолина. После стабилизации клинического состояния пациентов (3–5-е сутки) в обеих группах определялся ЛДГ повторно (ЛДГ2) как исходный уровень данного маркера.

Некоторое количество пациентов основной и контрольной группы отказались от продолжения исследований из-за тяжести состояния на этапе рандомизации (12 пациентов в основной группе, 14 – в контрольной) и в ближайшие 2 суток после нее (6 пациентов в основной группе, 4 в контрольной), всего 36, из-за нежелания отвечать на опросники, определяющие уровень КЖ, и согласно критериям исключения были выведены из проспективного исследования.

По данным КТ все 104 пациента имели признаки двухсторонней вирусной пневмонии, классифицируемой в рамках среднетяжелой клинической формы инфекции COVID-19. Компьютерная томография выполнялась на Somatom Emotio 6 (Siemens) со спиральным типом сканирования. Первичной конечной точкой исследования явилась оценка эффективности и безопасности (отсутствие осложнений) метаболической терапии Тиотриазолином 2,5–4,0% внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора на курс из 10 инфузий по его влиянию на уровень ЛДГ в динамике у пациентов с высоким уровнем лактата (лактатдегидрогеназы (>600 Ед/л)) у пациентов с пневмонией со среднетяжелой клинической формой инфекции COVID-19 по решению консилиумов при согласии пациентов на участие в исследовании.

Вторичной конечной точкой исследования являлась оценка уровня КЖ по опроснику SF-36 у пациентов с пневмонией со среднетяжелой клинической формой инфекции COVID-19.

Выдвигаемая научная нулевая гипотеза: основываясь на известных метаболических эффектах Тиотриазолина по одновременному увеличению выработки энергии даже в бескислородной среде и параллельному увеличению утилизации лактата, снижению уровня ЛДГ, мощных гепатопротекторных и антиоксидантных свойствах препарата в терапии острой и хронической сердечно-сосудистой патологии, сохранению энергообеспеченности в наиболее пораженных клетках, предполагается высокая клиническая эффективность препарата в условиях терапии пациентов со среднетяжелой формой пневмонии при инфекции COVID-19.

Пациентов включали в обсервационное наблюдение при соблюдении всех правил GCP – Good Clinical Practice (качественной клинической практики), если они добровольно подписали информированное согласие, соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Исследование проводилось в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный диагноз COVID-19-пневмонии, информированное согласие пациента на участие в исследовании, уровень ЛДГ к началу исследования >600 Ед/л, назначение метаболического препарата Тиотриазолин с 3–5-х суток госпитализации (7–10-й день заболевания) в дозе 2,5–4,0% на 100 мл физраствора на курс лечения из 10 дней в основной группе.

Критериями исключения из исследования являлись нежелание участвовать в исследовании, нестабильная гемодинамика, прием других метаболических препаратов в последние 2 недели до госпитализации, ХБП 4–5, диализные пациенты с пересаженной почкой, на гемодиализе.

Клиническая характеристика пациентов со среднетяжелой формой течения инфекции COVID-19 представлена в табл. 1.

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика пациентов с инфекцией COVID-19**  
**Table 1**  
**Clinical characteristics of patients with COVID-19 infection**

| Общие характеристики                | Основная группа, n=36 | Контрольная группа, n=36 | Уровень достоверности |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| Возраст, лет*                       | 60,3 [53,5; 68,8]     | 56,3 [45,0; 58,0]        | 0,443                 |
| Мужчины, n (%)                      | 14 (38,9%)            | 10 (27,0%)               | 0,326                 |
| Артериальная гипертензия, n (%)     | 21 (58,3%)            | 19 (52,8%)               | 0,472                 |
| ИБС, n (%)                          | 24 (66,7%)            | 23 (63,9%)               | 1,0                   |
| Сахарный диабет, n (%)              | 8 (22,2%)             | 7 (19,4%)                | 0,987                 |
| ХОБЛ, бронхиальная астма, n (%)     | 2 (5,5%)              | 2 (5,5%)                 | 1,0                   |
| Онкологические заболевания, n (%)   | 4 (11,1%)             | 3 (8,3%)                 | 0,24                  |
| <b>Клинические характеристики</b>   |                       |                          |                       |
| Температура тела, °С*               | 36,8 [36,6; 37,5]     | 36,8 [36,6; 37,4]        | 0,542                 |
| ЧСС, уд/мин*                        | 81 [75,0; 88,0]       | 79 [76,0; 90,0]          | 0,259                 |
| SpO <sub>2</sub> кислород, %*       | 95 [94,0; 97,0]       | 96 [93,0; 98,0]          | 0,96                  |
| Любая кислородная поддержка, n (%)  | 29 (82,9%)            | 19 (51,4%)               | 0,006                 |
| Температура, дни*                   | 4 [1,0; 5,0]          | 3 [2,0; 6,0]             | 0,018                 |
| <b>Биохимические характеристики</b> |                       |                          |                       |
| СРБ, мг/дл*                         | 78,0 [20,5; 96,1]     | 56,0 [12,1; 81,0]        | 0,203                 |
| D-димер, мкг/мл*                    | 363,0 [110; 316]      | 262,5 [106; 260]         | 0,528                 |



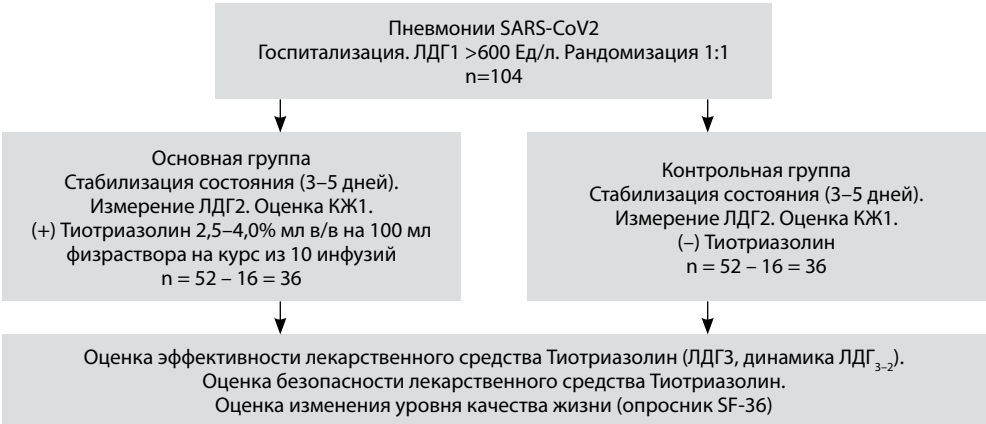
Окончание таблицы

| Общие характеристики                       | Основная группа,<br>n=36 | Контрольная группа,<br>n=36 | Уровень<br>достоверности |
|--------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Биохимические характеристики</b>        |                          |                             |                          |
| Фибриноген, г/л*                           | 5,2 [3,7; 6,1]           | 5,0 [4,1; 9,9]              | 0,617                    |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л*             | 5,42 [4,6; 6,2]          | 5,8 [4,1; 6,9]              | 0,256                    |
| Лимфоциты, %*                              | 21,8 [11,3; 30,8]        | 21,4 [12,0; 29,5]           | 0,965                    |
| Глюкоза, ммоль/л*                          | 6,3 [4,9; 6,8]           | 6,1 [4,9; 6,3]              | 0,873                    |
| Креатинин, мкмоль/л*                       | 92,0 [81,0; 100,0]       | 89,7 [78,5; 97,0]           | 0,363                    |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (CKD-EPI)* | 69,3 [63,7; 86,0]        | 72,2 [61,9; 88,7]           | 0,342                    |
| ЛДГ, Ед/л*                                 | 1106,9 [799,5; 1298,5]   | 845,4 [601,3; 1096,3]       | 0,002                    |
| <b>Поражение легких</b>                    |                          |                             |                          |
| 1–4-я стадия по КТ (среднее)               | 2,6 [2,0; 2,75]          | 1,86 [2,0; 2,0]             | 0,25                     |
| <b>Лечение</b>                             |                          |                             |                          |
| Доза дексаметазона*                        | 8 [8,0; 8,0]             | 8 [7,0; 8,0]                | 0,53                     |
| Длительность лечения ГКС, дни (%)          | 9 [6,0; 12,0]            | 9 [6,0; 11,0]               | 0,208                    |
| Использование статинов, n (%)              | 14 (38,9)                | 13 (36,1)                   | 0,87                     |
| Использование аспирина, n (%)              | 17 (47,2)                | 17 (47,2)                   | 1,0                      |

Примечание: \* медиана [25%; 75%].

Дизайн исследования представлен на рис. 1.  
**Оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата Тиотриазолин у пациентов со среднетяжелой клинической формой инфекции COVID-19 на стационарном этапе**

Идея исследования эффективности препаратов метаболической направленности у тяжелых пациентов с пневмонией при лечении инфекции COVID-19 в последний год



**Рис. 1. Дизайн исследования**  
**Fig. 1. Study design**

Примечания: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КЖ – качество жизни.

стала одним из важнейших направлений мировой науки, учитывая большое количество осложнений у пациентов как на стационарном этапе, так и в постковиде. Если в конце 2019 – начале 2020 г. первыми исследователями с удивлением воспринимались высокие уровни лактатдегидрогеназы (лактата) в периферической (артериальной) крови, то к концу 2021 г. сложилось устойчивое научное мнение, что ковид – это васкулотромбоз артериальных и венозных сосудов мелкого и среднего диаметра, с повреждением практически всех тканей и органов, лактат-ацидозом, иммунным воспалением легочной ткани и других органов, ведущими к гипоксемии, острому дистресс-синдрому, нарастающему ацидозу, повреждению эритроцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, макрофагов, декомпенсации работы органов и систем.

Первым и важным звеном обороны стала вакцинация населения как наиболее мощный метод профилактики заболеваемости и увеличения выживаемости населения планеты. Вторым пунктом явились использование противовирусных препаратов (ремдесивир), разработка новых средств (молнупиравир, паксловид, МИР-19), позволяющих влиять на выживаемость. Использование иммунной плазмы и созданных на ее основе моноклональных антиковидных антител явилось следующим пунктом эволюции разработки специфической терапии против новой коронавирусной инфекции. При четвертой волне ковидной инфекции с превалированием дельта-штамма коронавируса (текущее исследование) увеличилась смертность, укоротился инкубационный период заболевания, период между заболеванием и развитием кислородозависимости, выявились проблемы с развитием состояния гипериммунности у пациентов, состояния с отсутствием собственного ответа организма и последующим стремительным развитием гипоксемии и большим количеством осложнений. Использование ремдесивира, барицитиниба, дексаметазона в комбинации позволило достоверно снизить летальность и стабилизировать состояние тяжелых пациентов. Параллельное назначение антикоагулянтов в различных дозах в зависимости от веса пациента и риска неблагоприятного прогноза с первого дня госпитализации позволило внести свою лепту в контроль течения заболевания [1, 7, 23]. Дополнительные возможности расширения лекарственной терапии предусматривают посиндромальную терапию, дальнейший поиск лекарственных средств, способствующих патогенетической стабилизации общего состояния, уменьшению клинических проявлений болезни на стационарном этапе и после выписки. Необходимость проведения новых исследований в свете доказательной медицины, получение и накопление новых данных, оценка эффективности лекарственных средств, снижающих проявления инфекции COVID-19 в организме, позволяют рекомендовать их к включению в последующие протоколы лечения данной патологии.

Последние полученные данные свидетельствуют о метаболической «выгоде» для коронавирусной инфекции в чрезмерной активации реакций гликолиза внутри клетки, значимом увеличении уровня ЛДГ (лактата), ацидоза и прекращении функционирования цикла Кребса с резким уменьшением выработки энергии на уровне клетки [3, 11]. Происходящие изменения не дают возможности клетке обеспечивать свою жизнедеятельность, подчиняясь новым «правилам» сохранения гемостаза под управлением коронавирусной инфекции. ЛДГ – стабильный цитоплазматический фермент, содержащийся во всех клетках, при повреждении массивно высвобождается в цитозоль, затем – в периферический кровоток, что является ключевой особенностью клеток. Достаточно точное количественное определение этого маркера





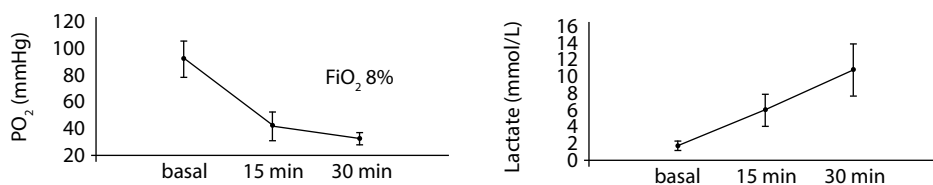
позволяет мониторировать данный показатель, его взаимосвязь как с тяжестью состояния, так и клинической эффективностью используемых лекарственных средств [24].

Возникающий лактатацидоз, перегруженность печени высоким уровнем лактата, обездвиженность пациентов, низкое количество энергии ведут к гибели клетки и уменьшению объема функционирующих альвеол в целом. Повреждение эритроцитов происходит в большей мере, учитывая, что в норме образование энергии в них происходит только за счет реакций гликолиза. Сладж эритроцитов, их функциональная несостоятельность, васкулит с тромбозом приводят к грубому срыву соотношения вентиляции альвеол, нарастающей гипоксемии, невозможности полноценного переноса кислорода деформированными эритроцитами, перегрузке печени и почек чрезмерными уровнями лактата, последующим осложнениям. Гиперкоагуляция, гипериммунный статус, острые воспалительные реакции при инфекции COVID-19, дегрануляция тромбоцитов, активация каскада комплемента, множество метаболических реакций, включая метаболизм липидов, убиквитинирование белка, ферментация пирувата на фоне глубокой гипоксемии приводят к большому числу клинических осложнений, увеличению летальности (рис. 2).

Обратная взаимосвязь ЛДГ с тяжестью осложнений и неблагоприятных исходов может быть следствием гипоксии и повреждения тканей, вызванных воспалением, повреждением, апоптозом, фиброзом [7, 11].

Зарубежными и отечественными авторами высказывается идея о медикаментозном уменьшении уровня ЛДГ (лактата) в крови, восстановления путей образования энергии в клетки, способствующих на метаболическом уровне значимой стабилизации ситуации, уменьшению возможности репликации вируса. В реальной практике препаратом выбора оказался Тиотриазолин – препарат с выраженными гепатопротекторными, антиоксидантными, антигипоксантами свойствами, увеличивающий утилизацию лактата, снижение ЛДГ (в сторону образования лактата), восстанавливающий частично/полностью работу цикла Кребса, сохраняющий выработку энергии из двух источников (глюкозы и окисления жирных кислот). Восстановление энергообеспечения клетки на стационарном этапе позволяет ускорить стабилизацию, восстановление функции печени, сердца, легких, повысить уровень качества жизни и уменьшить проявления коронавирусной инфекции у пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией (рис. 3).

Исходный уровень ЛДГ до рандомизации в обеих группах оказался сопоставимым (основная группа –  $825,2 \pm 262,3$  Ед/л против  $754,8 \pm 216,8$  Ед/л в контрольной группе,  $p=0,218$ ).



**Рис. 2. Выживаемость в соотношении гипоксемии и превышения базального уровня лактата в эксперименте [25]**

**Fig. 2. Survival in the ratio of hypoxemia and excess of the basal level of lactate in the experiment [25]**

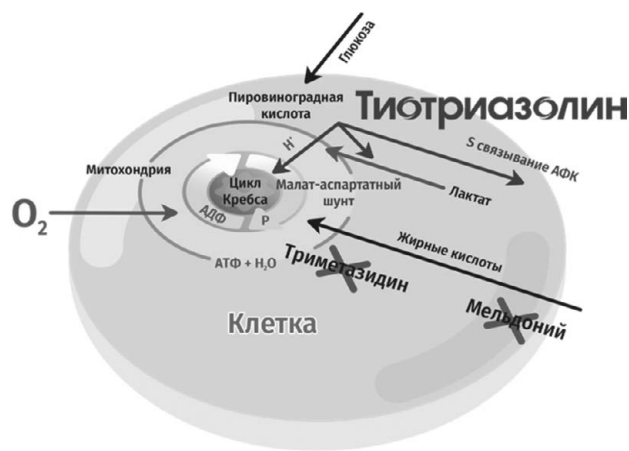


Рис. 3. Механизм действия Тиотриазолина по сравнению с другими метаболическими препаратами [4, 19, 20]

Fig. 3. The mechanism of action of Thiotriazoline compared with other metabolic drugs [4, 19, 20]

В дизайне исследования было предусмотрено включение пациента в исследование после стабилизации клинического состояния пациента на 3–5-й день от госпитализации и исключение его из исследования при нарастании кислородозависимости и нестабильном состоянии.

ЛДГ2 определялась фактически перед назначением в основной группе Тиотриазолина либо продолжением протокольной терапии в контрольной группе. Динамика изменения уровня ЛДГ на фоне приема Тиотриазолина определялась между 2-м и 3-м измерениями (рис. 4).

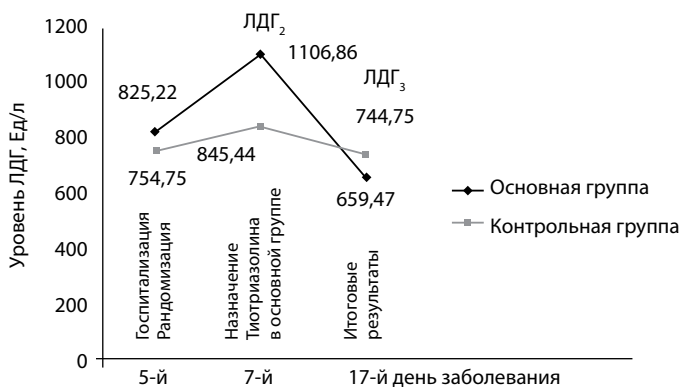


Рис. 4. Эффективность Тиотриазолина в метаболическом формате по уровню лактатдегидрогеназы у пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией с COVID-19

Fig. 4. Efficacy of Metabolic Thiotriazoline in Lactate Dehydrogenase Level in Patients with Moderate to Severe Pneumonia with COVID-19

Исходный уровень ЛДГ<sub>1</sub> у пациентов обеих групп был сопоставим. После проведения скрининга (ЛДГ >600 Ед/л, норма для лаборатории 250 Ед/л) 104 пациента были отобраны как возможные кандидаты для включения в проспективное исследование (рис. 4). В основной группе до назначения Тиотриазолина уровень ЛДГ<sub>1</sub> был достоверно выше. Количество кислородзависимых пациентов оказалось также выше в основной группе (табл. 1) – 82,9% против 51,4% в контрольной группе ( $p=0,006$ ) с большим количеством дней с температурой тела >37,5 °С (4 против 3) в контрольной группе,  $p=0,018$ .

Определение показателя ЛДГ<sub>2</sub> осуществлялось перед началом исследования оценки эффективности Тиотриазолина по выдвигаемой научной гипотезе. Показатель ЛДГ<sub>2</sub> в основной группе после стабилизации клинического состояния к 3–5-му дню от госпитализации (согласно дизайну исследования) оказался достоверно выше, чем в контрольной группе (1106,9±376,0 против 845,4±271,9 Ед/л,  $p=0,002$ ). Возможно, произошедшие изменения, достоверное увеличение уровня ЛДГ в основной группе до назначения Тиотриазолина оказались даже «выгодными» в плане обсуждения дальнейших результатов проспективного исследования. Согласно гипотезе исследования, если Тиотриазолин в клинической практике и эксперименте значительно снижал повреждение клетки (при инфаркте миокарда, ишемии, аритмиях, выраженных поражениях печени), уменьшал уровень ЛДГ, увеличивал энергопродукцию клетки, то в случившейся ситуации должен был привести к значимому снижению ЛДГ [26, 27].

В основной группе после регистрации ЛДГ<sub>2</sub> в периферической крови в основной группе был назначен Тиотриазолин с 3–5-х суток госпитализации (7–10-й день заболевания) в дозе 2,5–4,0% на 100 мл физраствора ежедневно на курс лечения из 10 дней. В основной группе после использования Тиотриазолина уровень ЛДГ<sub>3</sub> на фоне протокольной терапии составил 659,5±277,6 Ед/л против 744,8±313,4 Ед/л в контрольной группе,  $p=0,313$ . С точки зрения итогового результата достоверных изменений нет. Однако, если сравнить разницу в каждой из групп от исходного уровня (ЛДГ<sub>2</sub>), то возникает совершенно другой результат (данные представлены в табл. 2).

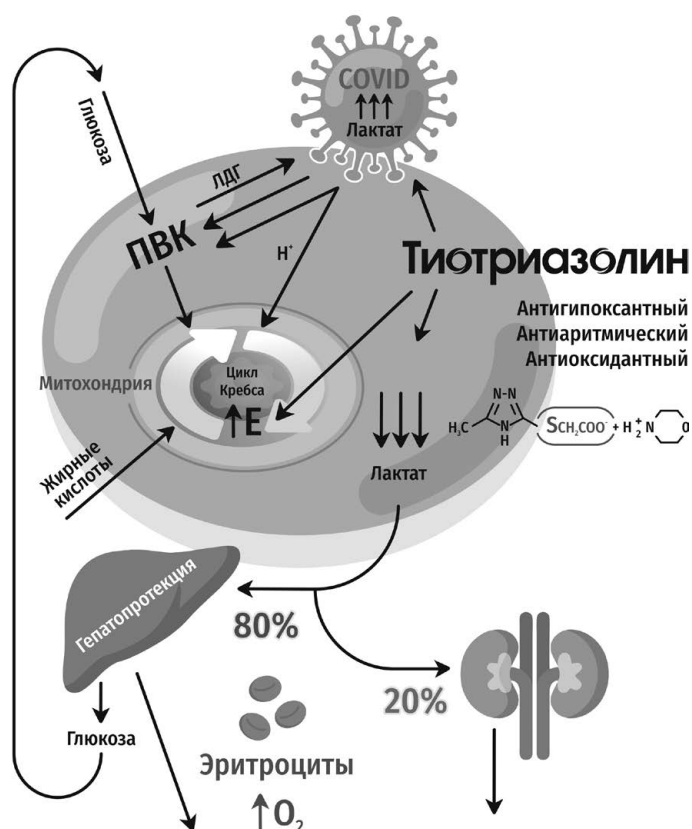
**Таблица 2**  
**Эффективность использования Тиотриазолина в снижении повреждения тканей (динамика ЛДГ<sub>3-2</sub>) у пациентов со среднетяжелой, тяжелой клинической формой инфекции COVID-19 на стационарном этапе**

**Table 2**  
**Efficacy of using Thiotriazoline in reducing tissue damage (LDH3–2 dynamics) in patients with moderate, severe clinical form of COVID-19 infection at the hospital stage**

| Группы исследования               | Исходная ЛДГ <sub>2</sub> , Ед/л | Конечная ЛДГ <sub>3</sub> через 10 дней терапии, Ед/л | Динамика ЛДГ <sub>3-2</sub> , Ед/л | Уровень достоверности, p |
|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Основная (n=36) + Тиотриазолин    | 1106,9±376,0*                    | 659,5±277,6                                           | -447,4±460,9 <sup>1-2</sup>        | 0,025 <sup>1-2</sup>     |
| Контрольная (n=36) – Тиотриазолин | 845,4±271,9                      | 744,8±313,4                                           | -100,6±487,9 <sup>1-2</sup>        |                          |

Примечания: ЛДГ – лактатдегидрогеназа; \* достоверность различий между основной и контрольной группой по исходным данным,  $p=0,002$ , <sup>1-2</sup> – достоверность различий между основной и контрольной группой в динамике между конечной и исходной ЛДГ,  $p=0,025$ ; ЛДГ<sub>3-2</sub> – динамика изменений ЛДГ между итоговым измерением ЛДГ<sub>3</sub> и исходным ЛДГ<sub>2</sub>.

Эффективность использования Тиотриазолина у пациентов со среднетяжелой клинической формой инфекции COVID-19 (пневмонией) имеет достоверное подтверждение при оценке динамики ЛДГ (табл. 2) между конечным и исходным измерением данного фермента (ЛДГ<sub>3-2</sub>). Отмечено достоверное снижение ЛДГ на  $-447,4 \pm 460,9$  Ед/л в основной группе с использованием уникального метаболического препарата Тиотриазолин по сравнению с контрольной группой ( $-100,6 \pm 487,9$  Ед/л),  $p=0,025$ . Данные исходной научной гипотезы подтверждены, препарат Тиотриазолин уменьшает проявления гликолиза в поврежденных органах с уменьшением уровня ЛДГ в периферической крови. Учитывая, что в клинической практике это единственный препарат, напрямую снижающий явления чрезмерной выработки лактата (ЛДГ), сохраняющий выработку по двум путям окисления глюкозы и жирных кислот, образование энергии даже в бескислородной среде, полученные результаты исследования позволяют говорить о препарате выбора среди метаболических препаратов на стационарном этапе лечения среднетяжелой пневмонии в условиях течения инфекции COVID-19 с высоким уровнем повреждения тканей (уровень ЛДГ), рис. 5.



**Рис. 5. Эффективность использования Тиотриазолина у пациента со среднетяжелой пневмонией при инфекции COVID-19 и высоким уровнем лактата**  
**Fig. 5. Efficacy of using Thiotriazoline in a patient with moderate pneumonia due to COVID-19 infection and high lactate levels**

### Безопасность использования Тиотриазолина у пациентов со среднетяжелой, тяжелой клинической формой инфекции COVID-19

За время проведения проспективного исследования не зарегистрировано ни одного побочного эффекта препарата, что свидетельствует о высоком уровне безопасности.

### Оценка уровня КЖ у пациентов со среднетяжелой клинической формой инфекции COVID-19

В табл. 3 приведены результаты динамики показателей уровня КЖ у пациентов с пневмонией при инфекции COVID-19.

При анализе исходных данных, представленных в табл. 3, практически все показатели КЖ, в том числе интегральные параметры физического и психического здоровья (IPH, IMH), оказались достоверно не различимы,  $p > 0,05$ . Единственным исключением оказался показатель интенсивности боли (BP), чаще отмечаемый пациентами при кашле и оказавшийся выше у пациентов контрольной группы,  $p = 0,013$ . Через 10 дней после применения Тиотриазолина и достоверного снижения ЛДГ<sub>3-2</sub> в основной группе получены результаты об изменении параметров КЖ при проведении второго анкетирования пациентов со среднетяжелой пневмонией при инфекции COVID-19 на стационарном этапе. Отмечено достоверное улучшение практически

**Таблица 3**  
**Динамика показателей опросника КЖ SF-36 у пациентов со среднетяжелой пневмонией при инфекции COVID-19 в течение 10-дневного наблюдения между основной с использованием Тиотриазолина (A<sup>1</sup>, n=36) и контрольной (B<sup>2</sup>, n=36) группами, баллы (M±σ)**  
**Table 3**

**Dynamics of indicators of the SF-36 QOL questionnaire in patients with moderate pneumonia with COVID-19 infection during a 10-day observation between the main group using Thiotriazoline (A1, n=36) and control (B2, n=36) groups, scores (M±σ)**

| Параметры            | Исходно   | Уровень достоверности, p | 10 дней терапии Тиотриазолином <sup>1</sup> | Уровень достоверности, p |
|----------------------|-----------|--------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| PF (A) <sup>1</sup>  | 36,6±29,3 | 0,053 <sup>1-2</sup>     | 62,6±18,3                                   | 0,225 <sup>1-2</sup>     |
| PF (B) <sup>2</sup>  | 51,3±34,1 |                          | 55,9±27,3                                   |                          |
| RP (A) <sup>1</sup>  | 31,2±37,9 | 0,397 <sup>1-2</sup>     | 70,1±42,5                                   | 0,0001 <sup>1-2</sup>    |
| RP (B) <sup>2</sup>  | 23,6±38,1 |                          | 32,4±45,5                                   |                          |
| RE (A) <sup>1</sup>  | 33,3±32,8 | 0,833 <sup>1-2</sup>     | 71,2±44,4                                   | 0,003 <sup>1-2</sup>     |
| RE (B) <sup>2</sup>  | 31,5±39,2 |                          | 38,7±46,8                                   |                          |
| VT (A) <sup>1</sup>  | 45,8±17,2 | 0,771 <sup>1-2</sup>     | 67,5±17,9                                   | 0,0001 <sup>1-2</sup>    |
| VT (B) <sup>2</sup>  | 44,4±22,5 |                          | 47,5±22,4                                   |                          |
| MH (A) <sup>1</sup>  | 62,5±25,5 | 0,150 <sup>1-2</sup>     | 69,0±15,8                                   | 0,030 <sup>1-2</sup>     |
| MH (B) <sup>2</sup>  | 54,5±20,6 |                          | 59,8±19,6                                   |                          |
| SF (A) <sup>1</sup>  | 62,9±28,9 | 0,583 <sup>1-2</sup>     | 82,9±21,3                                   | 0,001 <sup>1-2</sup>     |
| SF (B) <sup>2</sup>  | 59,3±26,7 |                          | 65,2±23,7                                   |                          |
| BP (A) <sup>1</sup>  | 67,3±29,1 | 0,013 <sup>1-2</sup>     | 76,6±26,4                                   | 0,001 <sup>1-2</sup>     |
| BP (B) <sup>2</sup>  | 50,3±28,1 |                          | 55,8±25,9                                   |                          |
| GH (A) <sup>1</sup>  | 51,6±15,9 | 0,764 <sup>1-2</sup>     | 64,8±18,6                                   | 0,126 <sup>1-2</sup>     |
| GH (B) <sup>2</sup>  | 50,4±19,5 |                          | 57,7±20,7                                   |                          |
| IPH (A) <sup>1</sup> | 46,7±22,5 | 0,653 <sup>1-2</sup>     | 68,5±20,1                                   | 0,0001 <sup>1-2</sup>    |
| IPH (B) <sup>2</sup> | 44,3±23,5 |                          | 49,5±24,1                                   |                          |
| IMH (A) <sup>1</sup> | 51,0±21,8 | 0,488 <sup>1-2</sup>     | 72,7±18,2                                   | 0,0001 <sup>1-2</sup>    |
| IMH (B) <sup>2</sup> | 47,4±22,0 |                          | 52,8±23,3                                   |                          |

Примечания: <sup>1</sup> основная группа; <sup>2</sup> контрольная группа; <sup>1-2</sup> – достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

всех параметров КЖ в основной группе. Так, показатель ролевого функционирования (RP) составил  $70,1 \pm 42,5$  балла против  $32,4 \pm 42,5$  балла, ролевого психического функционирования (RE) –  $71,2 \pm 44,4$  балла против  $38,7 \pm 46,8$  балла, жизненной активности (VT) –  $67,5 \pm 17,9$  балла против  $47,5 \pm 22,4$  балла, психического здоровья (MH) –  $69,0 \pm 15,8$  балла против  $59,8 \pm 19,6$  балла, социального функционирования (SF) –  $82,9 \pm 21,3$  балла против  $65,2 \pm 23,7$  балла, интенсивности боли (BP) –  $76,6 \pm 26,4$  балла против  $55,8 \pm 25,9$  балла в основной и контрольной группах соответственно,  $p < 0,05$ . Возможно, настолько значимое улучшение параметров КЖ связано с многогранными эффектами Тиотриазолина: гепатопротекцией, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антиаритмическим, антигипоксантным на фоне протокольной терапии.

Далее опросник SF-36 позволяет объединить все полученные результаты в два суммарных показателя – интегральные показатели физического (IPN) и психического здоровья (IMN).

Анализ интегральных показателей физического и психического здоровья также претерпел существенные изменения, так, показатель (IPN) составил  $68,5 \pm 20,1$  балла в основной группе против  $49,5 \pm 24,1$  балла в контрольной группе, показатель (IMN) составил  $72,7 \pm 18,2$  балла в основной группе против  $52,8 \pm 23,3$  балла в контрольной группе соответственно,  $p = 0,001$ . Достоверные улучшения в динамике интегральных показателей со значимым улучшением КЖ свидетельствуют об эффективности использования Тиотриазолина на стационарном этапе лечения пациентов.

Таким образом, проведенное проспективное исследование свидетельствует об эффективности и безопасности использования лекарственного препарата Тиотриазолин у пациентов со среднетяжелой клинической формой пневмонии при инфекции COVID-19 ввиду наличия у него уникальных свойств. По сути, Тиотриазолин является единственным метаболическим препаратом, уменьшающим в целом явления гликолиза, источником ревозобновления энергопродукции клетки при параллельных эффектах гепатопротекции, антигипоксантного и мембраностабилизирующего эффекта на стационарном этапе у пациентов с пневмониями на фоне инфекции COVID-19.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Использование Тиотриазолина у пациентов со среднетяжелой пневмонией при инфекции COVID-19 на стационарном этапе позволило уменьшить повреждение клетки со снижением уровня ЛДГ в основной группе с  $1106,9 \pm 376,0$  до  $659,5 \pm 277,6$  Ед/л ( $-447,4 \pm 460,9$  Ед/л) против динамики от  $845,4 \pm 271,9$  до  $744,8 \pm 313,4$  Ед/л ( $-100,6 \pm 487,9$  Ед/л) в контрольной группе,  $p = 0,025$ .
2. За период проведения проспективного рандомизированного исследования при использовании лекарственного средства Тиотриазолин побочных эффектов, осложнений не зарегистрировано.
3. Применение лекарственного средства Тиотриазолин у пациентов со среднетяжелой пневмонией позволило улучшить интегральные показатели качества жизни пациентов за 10-дневный период наблюдения. Достоверные изменения зарегистрированы как при анализе интегрального показателя физического здоровья (IPN) в основной группе –  $68,5 \pm 20,1$  балла против  $49,5 \pm 24,1$  балла в контрольной группе, так и при анализе интегрального показателя психического здоровья (IMN) –  $72,7 \pm 18,2$  балла в основной группе против  $52,8 \pm 23,3$  балла в контрольной группе соответственно,  $p = 0,001$ .



4. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования метаболического препарата Тиотриазолин как препарата выбора, достоверно уменьшающего явления чрезмерного гликолиза, возобновляющего выработку энергии у пациентов со среднетяжелой пневмонией при инфекции COVID-19 на стационарном этапе.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Attaway A.H. (2021) Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. doi: 10.1136/bmj.n436.
2. *Recommendations (temporary) on the organization of medical care for patients with COVID-19 infection (Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 11.11.2021 No. 1424)* (in Russian).
3. Krishnan Shuba (2021) Metabolic perturbation associated with COVID-19 disease and SARS-CoV-2 replication. *Mol. Cell Proteomics*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2021.100159>
4. Salivonchik D., Salivonchik E. (2020) Energeticheskij krizis pri COVID-19: diagnostika i lechenie [Energy Crisis in COVID-19: Diagnosis and Treatment]. *Recept*, 5, pp. 680–693.
5. Farhana A., Lappin S.L. (2021) *Biochemistry, lactate dehydrogenase*. Treasure Island (FL): StatPearls.
6. Henry B.M., Aggarwal G., Wong J. (2020) Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: a pooled analysis. *Am J Emerg Med*, 38, pp. 1722–1726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073.
7. Martha J.W., Wibowo A., Pranata R. (2021) Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139542.
8. Martinez-Urbistondo M., Mora-Vargas A., Expósito-Palomo E. (2020) Inflammatory-related clinical and metabolic outcomes in COVID-19 patients. *Mediat Inflamm*, 2020: 2914275. doi: 10.1155/2020/2914275.
9. Shi J., Li Y., Zhou X. (2020) Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Med*, 18: 168. doi: 10.1186/s12916-020-01633-7.
10. Wu M., Yao L., Wang Y. (2020) Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir Res*, 21: 171. doi: 10.1186/s12931-020-01427-8.
11. Yan H., Liang X., Du J. (2021) Proteomic and metabolomic investigation of serum lactate dehydrogenase elevation in COVID-19 patients. *Proteomics*. doi: 10.1002/pmic.202100002.
12. Zhou Y., Ding N., Yang G. (2020) Serum lactate dehydrogenase level may predict acute respiratory distress syndrome of patients with fever infected by SARS-CoV-2. *Ann Transl Med*, 8: 1118. doi: 10.21037/atm-20-2411.
13. Szarpak L. (2021) Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 severity marker. *Am J Emerg Med*, 45, pp. 638–639. doi: 10.1016/j.ajem.2020.11.025.
14. Shi Jichan (2020) Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Med*, 18 (1): 168. doi: 10.1186/s12916-020-01633-7.
15. Poggiali E. (2020) Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta*, 509, pp. 135–138. doi: 10.1016/j.ccca.2020.06.012.
16. Faloppi L., Bianconi M., Giampieri R. (2015) The value of lactate dehydrogenase serum levels as a prognostic and predictive factor for advanced pancreatic cancer patients receiving sorafenib. *Oncotarget*, 6, pp. 35087–35094. doi: 10.18632/oncotarget.5197.
17. Feng Y., Xiong Y., Qiao T., Li X., Jia L., Han Y. (2018) Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. *Cancer Med*, 7 (12), pp. 6124–6136.
18. Liberti M.V., Locasale J.W. (2016) The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci*, 41, pp. 211–218. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001.
19. Salivonchik D., Salivonchik E. (2021) Energy covid-19 collapse: new diagnostic markers, treatment aspects. *Journal of cardiorespiratory research*, vol. 2, issue 2, pp. 68–76.
20. Salivonchik D. (2021) COVID-19: poshagovye strategii lecheniya. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, vol. 18, no 2, pp. 155–162.
21. Jenkinson C., Coulter A., Wright L. (1993) Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *Br. Med. J.*, vol. 306, pp. 1437–1440.
22. The WHOQOL Group (1995) The World Health Organization Quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc. Sci. Med*, vol. 41, pp. 1403–1409.
23. Salivonchik D. (2021) Effektivnost' i bezopasnost' profilakticheskoy antikoagulyacii u pacientov pri COVID-19-pnevmonii. *Kardiologiya v Belarusi*, vol. 13, no 3, pp. 336–353.
24. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P.D. (2018) Analysis of cell viability by the lactate dehydrogenase assay. *Cold Spring Harb Protoc*. doi: 10.1101/pdb.prot095497.
25. Valenza F. (2005) Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis. *Critical Care*, vol. 5, no 6, pp. 588–593.
26. Mazur I. (2005) *Тиотриазолин*. Zaporozh'e. 146 p.
27. Netyazhenko V., Mal'chevskaya T. (2010) Vozmozhnosti metabolicheskoy terapii v lechenii ishemicheskoy bolezni serdca: opyt dvojnogo slepogo randomizirovannogo multitsentrovogo issledovaniya [Possibilities of metabolic therapy in the treatment of coronary heart disease: the experience of a double-blind, randomized, multicenter study]. *Listapad*, no 22 (251), pp. 1–5.