

А.А. Зайцев, И.В. Лещенко, А.Г. Малявин

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Методические рекомендации



МЕДКОНГРЕСС

Москва
2023

ISBN 978-5-6047194-0-4
УДК 616.98
ББК 55.142

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Методические рекомендации. М.: ГВКГ имени Н.Н. Бурденко, 2023. 44 с.

Авторы:

Зайцев А.А., д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный пульмонолог Минобороны России, главный пульмонолог ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, заведующий кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», президент Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины (МАСРМ)

Лещенко И.В., д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области

Малявин А.Г., д-р мед. наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, заместитель начальника Управления науки ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Центрального федерального округа РФ, генеральный секретарь Российского научного медицинского общества терапевтов

Рецензенты:

Авдеев С.Н., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный специалист-пульмонолог Минздрава России

Малеев В.В., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, советник директора ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по научной работе

Методические рекомендации посвящены вопросам ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Рассмотрены современные данные о терминологии поражения легких при COVID-19, дифференциальная диагностика и направления рациональной фармакотерапии. Авторами приводится подробная характеристика лекарственных препаратов для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией и показания к их применению в клинической практике. Отдельная глава посвящена респираторной поддержке. В рекомендациях, посвященных постковидному периоду, рассматриваются современные данные по ведению больных, направления медикаментозной коррекции у больных с сохраняющимися респираторными симптомами.

ISBN 978-5-6047194-0-4
УДК 616.98
ББК 55.142

Оглавление

| | |
|--|-----------|
| Список сокращений | 4 |
| Введение | 5 |
| Фармакотерапия COVID-19 | 6 |
| Противовирусные препараты | 6 |
| Патогенетическая противовоспалительная терапия | 8 |
| Антикоагулянтная терапия | 11 |
| Симптоматическое лечение | 16 |
| Антибактериальная терапия | 19 |
| Оксигенотерапия и методы респираторной поддержки | 20 |
| Оксигенотерапия | 21 |
| Высокопоточная оксигенация | 22 |
| Неинвазивная вентиляция легких | 23 |
| Инвазивная вентиляция легких | 24 |
| Экстракорпоральная мембранная оксигенация | 26 |
| Ингаляционное применение iNO | 26 |
| Продолжающийся симптоматический COVID-19 (long COVID) | 27 |
| Термины и определения | 27 |
| Клинические проявления лонг-ковида | 28 |
| Алгоритм обследования пациентов | 29 |
| Лечение пациентов с лонг-ковидом | 34 |
| Литература | 37 |

Список сокращений

ВПО – высокопоточная оксигенотерапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ОГК – органы грудной клетки

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОАК – пероральные антикоагулянты

СРБ – С-реактивный белок

СТ – стандартная терапия

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) до настоящего времени является актуальной проблемой практического здравоохранения. Следует признать, что основная сложность в ведении больных COVID-19 состоит в отсутствии четкого понимания сути заболевания врачами, четких и понятных алгоритмов фармакотерапии, что, впрочем, объясняется объективными причинами (нет серьезной доказательной базы по целым направлениям патогенетической фармакотерапии, не отработаны критерии назначения данных лекарственных средств и пр.), что и послужило поводом для создания настоящих кратких методических рекомендаций.

Известно, что в основе COVID-19 лежит вирусная инфекция с поражением альвеолоцитов II типа, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы. В результате в разные временные промежутки времени от дебюта инфекции разворачивается вирусное, цитокиновое, микрососудистое повреждение, протекающее с нарушением газообменной функции легких [1–3]. Его клинико-морфологическая характеристика существенно отличается от пневмонических изменений в традиционном понимании этого патологического процесса. В связи с этим целесообразно выделять формы заболевания без поражения и с поражением основного органа-мишени – легких, используя при этом термин не «пневмония», а «повреждение» или «вирусное поражение» [2–4]. Это дает возможность дистанцировать изменения легких у пациентов с COVID-19 от тех, которые имеются при «классической» пневмонии. Такие состояния, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), тромбозы и тромбоземболии, стоит рассматривать как осложнения заболевания. В этом случае нозокомиальная бактериальная пневмония находит свое законное место в осложнениях болезни, и именно это состояние является единственным показанием к назначению антимикробной терапии. И конечно, сепсис, септический шок развиваются вследствие присоединения бактериальной инфекции.

В итоге сформулированный диагноз в полной мере отражает клиническое представление о больном, становится основой для рационального выбора диагностических и лечебных решений.

Клинические варианты COVID-19:

- инаппарантная (субклиническая) форма;
- острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;
- вирусное поражение легких;
- вирусное поражение других органов и систем.

Осложнения: острая дыхательная недостаточность (ОДН), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), нозокомиальная пневмония, тромбозы/тромбоэмболии артерий и/или вен, ДВС-синдром и др.

Пример формулировки диагноза

Основное заболевание

- Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ-ДН 0–1) (шифр U07.1).
- Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вероятная), тяжелая форма. Двустороннее поражение легких (КТ 3), ОРДС, ОДН (шифр U07.2).
- Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная¹), тяжелое течение. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ 3, 60%) (шифр U07.1).

Осложнения: ОРДС, ОДН. Нозокомиальная пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, тяжелое течение.

Такая формулировка диагноза дает полное представление о заболевании, а специалист получает достаточно информации для обоснования и начала стартовой терапии. Она складывается из нескольких направлений:

- 1) противовирусное лечение, если сроки заболевания не превышают 5–7 суток;
- 2) противовоспалительная терапия (глюкокортикостероиды (ГКС) и ингибиторы рецепторов к интерлейкину-6 (ИЛ-6) при наличии показаний – цитокиновый шторм);
- 3) антикоагулянтная терапия;
- 4) симптоматическое лечение.

Фармакотерапия COVID-19

Противовирусные препараты

Препаратами прямого противовирусного действия, рекомендуемыми при COVID-19, являются: 1) молнупиравир; 2) нирматрелвир + ритонавир; 3) ремдесивир [1].

Молнупиравир является пролекарством на основе синтетического нуклеозидного производного N4-гидроксицитидина и проявляет свое

¹ Подтвержденный случай COVID-19 – положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений.

противовирусное действие за счет внесения ошибок копирования во время репликации вирусной РНК. В рамках исследований молнупиравир продемонстрировал достоверное снижение риска госпитализации или смерти по сравнению с группой плацебо [5], а также благоприятный профиль безопасности.

В основе механизма действия препарата нирматрелвир лежит блокирование активности протеазы SARS-CoV-2-3CL и предотвращение репликации вируса. Ритонавир выступает в качестве фармакокинетического бустера, помогает замедлить метаболизм или распад нирматрелвира с целью сохранения его активности в течение более длительного времени и в более высоких концентрациях.

Результаты исследований демонстрируют, что применение препарата нирматрелвир + ритонавир снижает риск госпитализации и смерти на 89% (в течение 3 дней от появления симптомов) и на 88% (в течение 5 дней от появления симптомов) по сравнению с плацебо [6]. Не было зарегистрировано случаев смерти по сравнению с плацебо у негоспитализированных пациентов высокого риска с COVID-19.

Лечение противовирусными препаратами молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

Ремдесивир доступен в форме для внутривенного введения, в связи с чем может использоваться в стационарных условиях. Курс лечения: пять дней по 200 мг внутривенно в первый день, затем по 100 мг внутривенно в каждый последующий день перед выпиской в течение максимум четырех дополнительных дней [7]. *В клинических исследованиях ремдесивир характеризовался снижением частоты привлечения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [8], снижением смертности у пациентов, которым не проводилась ИВЛ [7].*

Рекомендации

- Пациентам с инфекцией COVID-19, имеющим факторы риска тяжелого течения², как можно раньше (в течение 5 дней) после появления первых симптомов заболевания рекомендуется назначение противовирусной терапии молнупиравиром или препаратом нирматрелвир + ритонавир.

² Факторы риска тяжелого течения COVID-19: пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и др.).

- Госпитализированным пациентам с инфекцией COVID-19, не нуждающимся в ИВЛ, как можно раньше (в течение первых 7 дней) после появления первых симптомов заболевания рекомендуется назначение терапии ремдесивиром.

Патогенетическая противовоспалительная терапия

Глюкокортикостероиды

Одной из наиболее серьезных проблем ведения пациентов в стационаре является развитие инициируемой коронавирусом гипериммунной реакции организма (цитокиновый шторм), которая приводит к прогрессированию поражения легких. Системные ГКС обладают мощным противовоспалительным эффектом, который позволяет остановить гипериммунную реакцию организма и стабилизировать состояние пациента на исходном уровне оксигенации.

Рекомендация

- Госпитализированным пациентам с COVID-19 с поражением легких и явлениями ОДН ($SpO_2 < 90\%$) рекомендовано назначение системных ГКС (дексаметазон, метилпреднизолон).

Комментарий

ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с цитокиновым штормом, они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС [9–13].

Не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения при лечении легких форм COVID-19, в том числе в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях. Профилактическое применение ГКС, равно как и раннее назначение (в первые 5 суток заболевания при отсутствии показаний), также не рекомендовано.

Режимы применения ГКС

Для терапии среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 с поражением легких и дыхательной недостаточностью могут применяться различные схемы введения ГКС: дексаметазон в дозе 6–20 мг в сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за одно-два введения; метилпреднизолон 125 мг на одно введение внутривенно каждые 12 часов или 250–500 мг на одно введение внутривенно одномоментно.

Максимальная доза ГКС применяется в течение 3–4 суток, а затем снижается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), активности аланинаминотрансферазы и/или аспаратаминотрансферазы, лактат-

дегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови) на 20–25% на введение в сутки в первые 2 суток, далее – на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены.

Терапия ГКС более 10 суток не рекомендована.

Пациенты, получающие ГКС, должны находиться под наблюдением на предмет возникновения побочных эффектов. К ним относятся гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

ГКС необходимо применять с осторожностью при сахарном диабете, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ожирении, признаках активной бактериальной инфекции, тромботических нарушениях.

Ингибиторы ИЛ-6-рецепторов

В патогенезе системной гипервоспалительной реакции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (цитокиновый шторм), важная роль принадлежит интерлейкину-6. ИЛ-6 – это плеiotропный цитокин, который является одним из лабораторных маркеров активности воспалительной реакции при COVID-19. Учитывая это, препараты, воздействующие на систему ИЛ-6, могут рассматриваться как ключевые в терапии тяжелых и среднетяжелых форм новой коронавирусной инфекции.

В настоящее время известны результаты многочисленных сравнительных исследований, которые продемонстрировали, что применение ингибитора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба сопровождается снижением потребности в ИВЛ и лучшей выживаемостью больных с тяжелым течением COVID-19 [14–17]. В исследовании STOP-COVID [17] изучалась эффективность тоцилизумаба (3924 пациента с COVID-19 в ОРПТ, из которых 433 получили тоцилизумаб в течение первых 2 дней после госпитализации). Отмечено, что общая летальность во всех группах составила 39,3%; 28,9% в группе тоцилизумаба и 40,6% в группе сравнения. Лечение ингибитором ИЛ-6 ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти по сравнению с контролем. В плацебо-контролируемом исследовании EMPACTA, включившем 379 больных с тяжелым течением COVID-19, отмечено снижение риска перевода пациентов на ИВЛ или смерти на 44% по сравнению с группой плацебо. В то же время летальность через 28 дней существенно не отличалась между группами (10,4 и 8,6% соответственно) [18]. Таким образом, это исследование показало, что тоцилизумаб позволяет избежать перевода на ИВЛ у определенной части больных с COVID-19, но не снижает летальность.

Таким образом, ориентируясь в первую очередь на результаты сравнительных исследований и реальную клиническую практику, можно рекомендовать использование ингибитора рецепторов к ИЛ-6 тоцилизумаба при ведении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 с целью купирования явлений цитокинового шторма.

Другим представителем данной группы является левелимаб – рекомбинантное оригинальное моноклональное антитело к α -субъединице рецептора ИЛ-6. Препарат блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6, что позволяет купировать развитие провоспалительного каскада, препятствуя активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании CORONA была доказана эффективность и безопасность левелимаба у тяжелобольных пациентов с COVID-19, не требующих ИВЛ. По данным исследования, было зафиксировано достижение клинического улучшения на 14-й день наблюдения у 63,1% пациентов с диагнозом коронавирусного поражения легких тяжелого течения, получавших левелимаб однократно подкожно в дозе 324 мг в комбинации со стандартной терапией (СТ) ($n = 103$), по сравнению с 42,7% пациентов в группе СТ и плацебо ($n = 103$). Кроме того, у пациентов из группы левелимаба начиная с 13-го дня отметили более высокую частоту выписки из стационара, составившую 53,9% по сравнению с 39,1% в группе плацебо. При этом частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами [19].

Таким образом, использование моноклональных антител ингибиторов рецептора ИЛ-6 рассматривается как потенциальный метод лечения и предупреждения осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19.

При консолидированном анализе применения левелимаба в реальной практике целого ряда учреждений разных регионов России у 438 пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19, которым введение препарата осуществлялось в дозе 324 мг подкожно или внутривенно, доля выписанных пациентов варьировала от 93,8 до 100%. Выявлено, что внутривенное введение оказывает более быстрый и выраженный клинический эффект. По мере применения препарата наблюдалось снижение потребности в оксигенотерапии и переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и сокращение длительности госпитализации при раннем введении вне зависимости от степени поражения легких. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности левелимаба, вводимого внутривенно и подкожно. Для пациентов, у которых имеются ограничения по применению ГКС, важны выводы, что монотерапия левелимабом по эффективности сопоставима с комбинацией левелимаб + ГКС, но характеризуется лучшей переносимостью и безопасностью. Отмечено, что при раннем применении левелимаба у пациентов с КТ 1–3, получивших терапию в первые 2 суток госпитализации, наблюдалось снижение риска неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ/летальный исход/поздняя выписка из стационара) более чем на 80% [20].

Таким образом, в актуальные схемы патогенетической терапии коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных со среднетяжелым течением COVID-19 и имеющих факторы риска тяжелого течения, при наличии патологических изменений в легких по результатам компьютерной томографии (КТ) возможно включение блокатора рецептора ИЛ-6 [20, 21].

Рекомендация 1

- Госпитализированным пациентам с среднетяжелой и тяжелой инфекцией COVID-19, с признаками дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии и/или иных методов респираторной поддержки, в дополнение к противовоспалительной терапии (ГКС) рекомендуется внутривенное введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 – левилимаба или тоцилизумаба.

Условная рекомендация 2

- Госпитализированным пациентам с COVID-19 с лихорадкой выше 38 °С более 5 суток, в случае наличия у пациента факторов риска прогрессирующего течения COVID-19, при уровне СРБ более 30 мг/л и/или уровне ИЛ-6 более 30 пк/мл может быть рассмотрено введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 левилимаба внутримышечно или внутривенно.

Антикоагулянтная терапия

Патогенез гиперкоагуляции и тромбообразования при COVID-19 включает в себя [1]:

- 1) повреждение сосудов, которое может быть обусловлено инвазией вируса в клетки эндотелия (системный эндотелиит играет центральную роль в патогенезе ОРДС и органной недостаточности у пациентов с тяжелой формой COVID-19) и действием цитокинов воспаления (в частности, ИЛ-6);
- 2) замедление кровотока, связанное с длительной иммобилизацией пациентов с тяжелым течением заболевания;
- 3) гиперкоагуляция вследствие увеличения концентрации протромботических факторов (VIII фактор, фибриноген и др.).

Наблюдаемый высокий уровень D-димера прямо коррелирует с тяжестью заболевания [1]. Повышенный уровень D-димера свидетельствует об активности распада фибрина под действием плазминогена, что происходит практически одновременно с образованием тромбов. Повышенное образование тромбина инициирует активацию тромбоцитов, их агрегацию и, как следствие, секрецию ими провоспалительных и прочих агентов (например, тромбоксана), которые дополнительно стимулируют процессы тромбообразования.

В метаанализе М.В. Malas и соавт. (2020), включившем 8271 пациента, частота тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) в сочетании с тромбозом глубоких вен (ТГВ) составила 21% среди всех госпитализированных больных с COVID-19, а в ОРИТ – 31%. Исключительно ТГВ наблюдался в 20% случаев (28% в ОРИТ), ТЭЛА – в 13% случаев (19% в ОРИТ), а по данным аутопсий у умерших пациентов – в 22% случаев. Частота встречаемости артериальных тромбозов в ОРИТ составила 5%, общая – 2%, а структура представлена инсультом в 1% случаев, инфарктом миокарда в 0,5% случаев, тромбозами периферических и мезентериальных артерий в 0,4% случаев [33].

Тактика антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе

Пациентам с факторами риска тяжелого течения (пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и др.)), а также больным с поражением легких по данным КТ органов грудной клетки (ОГК), получающим лечение в амбулаторных условиях, которые имеют высокий риск венозных тромбозмоблических осложнений³, в отсутствие противопоказаний рекомендована антикоагулянтная терапия с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ) или фондапаринукса натрия [1].

При отсутствии НМГ/НФГ/фондапаринукса (НФГ – низкофракционированный гепарин) натрия и невозможности их применения в амбулаторных условиях рекомендовано применение профилактических доз прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК): ривароксабан в дозе 10–20 мг 1 раз в сутки, аписксабан в дозе 2,5–5 мг 2 раза в сутки, дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки (для больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин – 75 мг 2 раза в сутки). Режим дозирования и применения равароксабана и аписксабана индивидуальный, в зависимости от показаний и индивидуальных особенностей пациента.

При амбулаторном назначении антикоагулянтов особое внимание должно быть уделено анализу противопоказаний (почечная недостаточность, риск кровотечений и пр.).

Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 до настоящего времени является предметом дискуссий. Терапия может продолжаться вплоть до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности. У пациентов, имеющих высокий риск венозных тромбозмоблических осложнений, оцениваются показания по долго-

³ Больные с ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром, фактор V Лейдена, мутация гена протромбина G-20210A).

срочной антикоагулянтной терапии (например, с целью профилактики рецидива ТГВ и/или ТЭЛА рекомендован прием не менее 6 месяцев).

Антикоагулянтная терапия в стационаре

Всем госпитализированным пациентам с COVID-19 рекомендовано назначение НМГ/фондапаринукса натрия как минимум в профилактических дозах [1] (рис. 1). Режим дозирования и применения НМГ индивидуальный, в зависимости от показаний и индивидуальных особенностей пациента. У больных с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%.

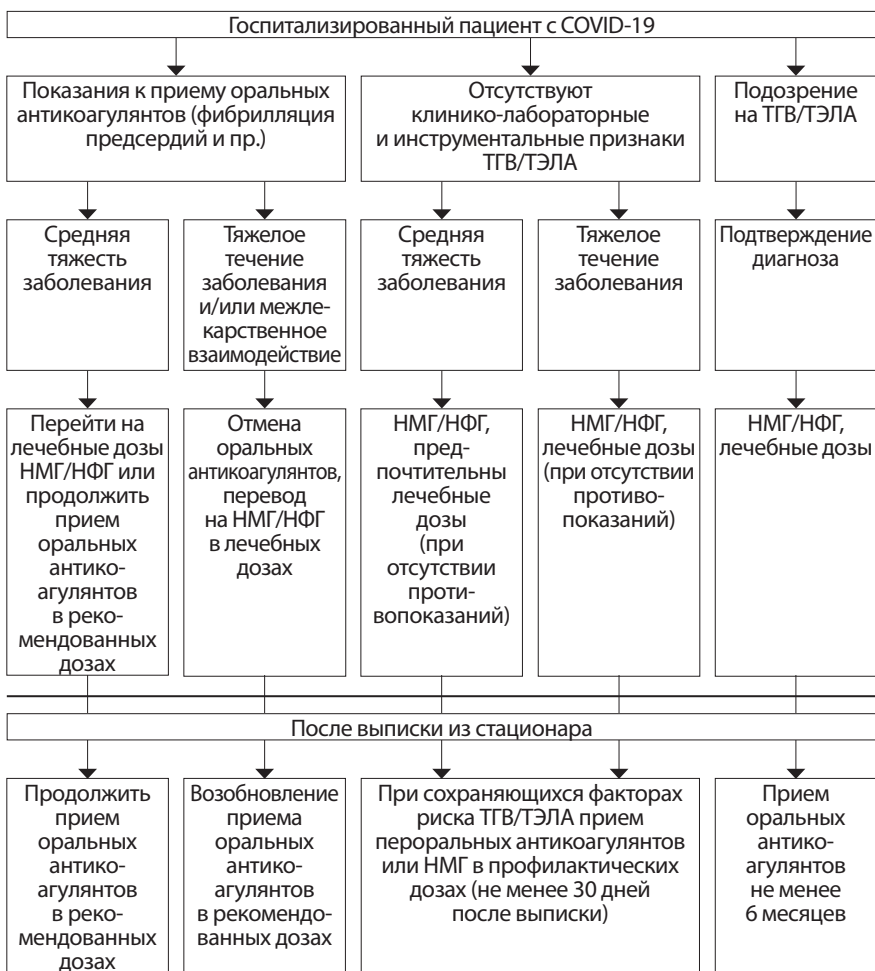


Рис. 1. Алгоритм применения антикоагулянтов для лечения COVID-19 в условиях стационара (по [1], с изменениями)

Доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими в настоящее время нет. При недоступности НМГ/фондапаринукса натрия или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ.

Лечение ТГВ/ТЭЛА

В случае развития ТГВ/ТЭЛА у пациента с COVID-19 необходимо использовать лечебные дозы НМГ/НФГ/фондапаринукса натрия. Применение лечебных доз НМГ/НФГ/фондапаринукса натрия может рассматриваться также у больных с клиническим подозрением на тромботические осложнения, когда нет возможности верифицировать диагноз.

После выписки из стационара рекомендовано использовать прямые ПОАК в общепринятых дозах (при отсутствии противопоказаний) не менее 6 месяцев.

Алгоритм применения антикоагулянтов для лечения COVID-19 у взрослых пациентов в условиях стационара

Госпитализированным пациентам со среднетяжелым течением COVID-19 (коечное отделение) при наличии показаний к приему ПОАК (фибрилляция предсердий, протезирование клапанов сердца и др.) рекомендован переход на лечебные дозы НМГ/НФГ или продолжение терапии ПОАК в рекомендованных дозах. После выписки необходимо продолжить прием ПОАК в рекомендованных дозах.

Пациентам с тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ, больным с дыхательной недостаточностью, требующей более высоких уровней респираторной поддержки (высокопоточная оксигенотерапия (ВПО), неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ)), при наличии показаний к приему ПОАК (фибрилляция предсердий, протезирование клапанов сердца) рекомендованы отмена ПОАК и переход на лечебные дозы НМГ/НФГ. После выписки необходимо возобновить прием ПОАК в рекомендованных дозах.

У госпитализированных пациентов с COVID-19 при подтверждении диагноза ТЭЛА/ТГВ необходимо начать терапию НМГ/НФГ в лечебных дозах. После выписки рекомендован прием ПОАК в течение не менее 6 месяцев в соответствии с актуальными схемами профилактики рецидива ТЭЛА/ТГВ.

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА

Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки рекомендуется при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбозных осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям.

В рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрирована возможность продления профилактики ТГВ/ТЭЛА у больных с COVID-19 при применении ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение не менее 30 дней после выписки. Для отбора больных для продленного использования профилактических доз антикоагулянтов разумно использовать шкалу IMPROVE (IMPROVEDD)⁴ с учетом уровня D-димера во время госпитализации.

Антиагреганты

Применение антиагрегантов для лечения COVID-19 нецелесообразно.

Больные, получающие данную терапию по поводу соответствующих показаний (например, ацетилсалициловая кислота, назначенная ранее с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий), должны продолжать ее во время болезни. При назначении таким пациентам антикоагулянтной терапии должны быть тщательно оценены факторы риска осложнений (риск кровотечений).

Если пациент получает два антиагреганта, решение об антикоагулянтной терапии должно приниматься индивидуально с учетом риска тромботических осложнений и кровотечений, особенно во время использования высоких доз антикоагулянтов.

Экзогенный сурфактант

Одним из перспективных методов лечения ОРДС вследствие новой коронавирусной инфекции является применение препаратов экзогенного сурфактанта [1, 34]. Легочный сурфактант способен снижать поверхностное натяжение в альвеолах, участвует в барьерной и защитной функциях легких, влияя на врожденный и адаптивный местный иммунитет. При ОРДС наблюдается повреждение альвеолоцитов 2-го типа, что приводит к нарушению синтеза легочного сурфактанта, а появление протеинов плазмы крови в альвеолярном пространстве в свою очередь приводит к его повреждению. В данном контексте стоит упомянуть и о феномене «вымывания» сурфактанта из альвеол в капиллярное русло, что может быть связано с использованием нерациональных режимов ИВЛ, ведущих к повреждению легких, применению смеси с высоким содержанием кислорода.

⁴ Шкала IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism/Международный реестр медицинской профилактики венозной тромбоземболии, IMPROVE Risk Score) используется для оценки риска ТГВ и/или ТЭЛА у нехирургических больных. Шкала IMPROVEDD используется для прогноза риска венозной тромбоземболии у пациентов во время госпитализации. Является модификацией шкалы IMPROVE (добавлен дополнительный показатель – D-димер).

В России для лечения ОРДС у взрослых пациентов разрешено использование природного препарата Сурфактант-БЛ. Согласно результатам исследований, применение ингаляций сурфактанта у больных с тяжелым течением COVID-19 сопровождалось улучшением уровня оксигенации и уменьшением риска использования инвазивной респираторной поддержки.

*Препарат **рекомендовано** назначать при $SpO_2 \leq 92\%$ у неинтубированных пациентов с помощью небулайзера (преимущество имеют меш-небулайзеры) в дозе 75–150 мг 2 раза в сутки в течение 3–5 суток.*

Симптоматическое лечение

Жаропонижающие препараты

Рекомендация

- Рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) пациентам с гипертермией выше 38 °С, мышечными и суставными болями с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью.

Комментарий

Применение НПВП может быть рекомендовано только с симптоматической целью для достижения жаропонижающего и анальгетического эффектов. Назначение их длительным курсом нецелесообразно. Кроме того, с практической точки зрения следует помнить о том, что назначение НПВП может дезориентировать врача в оценке эффективности проводимой терапии.

Рекомендованы к применению: парацетамол 325–500 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1500 мг), ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1200 мг), комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол/ибупрофен, парацетамол и ибупрофен [22].

Данные препараты лишены ряда побочных эффектов, свойственных остальным НПВП (эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, бронхоспазм, нарушение картины периферической крови и пр.). Не рекомендуется назначение селективных НПВП вследствие возможных побочных явлений.

Противокашлевые препараты

Условная рекомендация

- У больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с жалобами на непродуктивный (сухой) мучительный кашель, значительно нарушающий качество жизни (болевого синдром, нарушение сна), рекомендовано назначение противокашлевого средства

с симптоматической целью (бутамират, леводропропизин, комбинация антител к брадикинину, морфину и гистамину – Ренгалин).

Комментарий

Кашель у пациентов с COVID-19 встречается более чем в 60% случаев [1, 23, 27, 28]. Кашель, как правило, непродуктивный (сухой), причем как у больных с легким течением, так и у пациентов с поражением легких и дыхательной недостаточностью. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 кашель приводил к серьезным, а порой и фатальным последствиям. Нередкими являлись случаи развития пневмоторакса, эпизодов десатурации на фоне кашля. В настоящее время известно, что развитие кашля при SARS-CoV-2-инфекции обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое, как правило, не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления [23–25]. Под воздействием повреждающего действия вируса эпителиальные клетки дыхательных путей синтезируют и высвобождают множество факторов роста, цитокинов, медиаторов воспаления, включая брадикинин и гистамин. Они в свою очередь могут действовать на рецепторы и ионные каналы на окончаниях чувствительных нервов в дыхательных путях, вызывая формирование потенциала действия и повышая возбудимость этих нервов к последующему действию раздражителя [23–25]. Учитывая, что большое количество сенсорных окончаний блуждающего нерва начинаются в эпителии и субэпителиальной слизистой оболочке дыхательных путей, их раздражение приводит к появлению сухого кашля [25, 26].

Это крайне важный вопрос. Так, данные о реальной практике избивают назначением мукоактивных средств, тогда как, учитывая механизм действия, целесообразность их применения при COVID-19 представляется сомнительной [27, 28, 79] ввиду практически полного отсутствия продукции бронхиального секрета, что подтверждается морфологическими изменениями в бронхолегочной системе при данной инфекции. И только лишь при тяжелом течении COVID-19, развитии геморрагических инфарктов легких и тромбозов легочных сосудов при минимальных десквамативных поражениях трахеи и бронхов иногда может возникать выделение серозно-гнойного экссудата, обусловленное в подавляющем числе случаев присоединением внутрибольничной инфекции у пациентов, находящихся на инвазивной ИВЛ [23, 27].

Напротив, в отношении противокашлевых средств существует целый ряд исследований их эффективности в купировании кашля у пациентов с COVID-19 [28, 29, 79]. Например, в одной из работ применение Ренгалина сопровождалось клиническим эффектом (купирование кашля) на 4-е сутки у подавляющего числа пациентов [79].

Мукоактивные препараты

Условная рекомендация

- У больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с жалобами на продуктивный кашель (пациенты с сопутствующей патологией – хронический бронхит/хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктазы, больные с внутрибольничной бактериальной инфекцией – нозокомиальная, как правило, вентилятор-ассоциированная пневмония) рекомендовано применение мукоактивных препаратов (амброксол, ацетилцистеин, эрдостеин, комбинированные препараты, содержащие бромгексин/амброксол + гвайфенезин + сальбутамол).

Комментарий

Как правило, наиболее частой клинической ситуацией, сопровождающейся продуктивным кашлем у пациента с новой коронавирусной инфекцией, является присоединение бактериального процесса [23]. В большинстве случаев речь идет о нозокомиальной пневмонии, нередко вентилятор-ассоциированной. В то же время подобного рода случаи могут наблюдаться у значительного количества пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией (хронический бронхит, ХОБЛ, бронхиальная астма, бронхоэктазы). Очевидно, что в данной ситуации также оправдано назначение мукоактивных средств [27].

В отношении нозокомиальной пневмонии необходимо отметить, что продуктивный кашель служит одним из наиболее частых клинических симптомов заболевания и его разрешение является важной задачей клинициста, так как, помимо улучшения качества жизни больного, такое лечение, если оно эффективно, может сопровождаться более быстрым выздоровлением [27]. Впрочем, следует признать, что с доказательной точки зрения результатов исследований, посвященных влиянию мукоактивных препаратов на выживаемость больных с пневмонией, нет⁵. Однако реальная клиническая практика изобилует достаточным количеством очевидных примеров того, что эффективное применение мукоактивных средств способно положительным образом повлиять на течение болезни [27]. Речь идет о том, что адекватное дренирование очага инфекции способствует более быстрому разрешению заболевания. Напротив, гнойные пробки, приводящие к закупорке бронхов, способны привести к значительному ухудшению состояния больного с необходимостью привлечения респираторной поддержки, сопровождаются прогрессированием процесса, требующего в таких ситуациях усиления антибактериальной терапии. Длитель-

⁵ Справедливости ради в данном контексте стоит упомянуть исследования, посвященные применению N-ацетилцистеина (НАС) при ОРДС вирусной природы [27], но в данном случае НАС рассматривается не как муколитик, а как препарат, оказывающий антиоксидантный и противовоспалительный эффект.

но сохраняющийся продуктивный кашель у больного с нозокомиальной пневмонией может сопровождаться реинфицированием с решением вопроса о возобновлении или усилении антимикробного лечения.

Итак, целями проводимой мукоактивной терапии являются разжижение и стимуляция выведения мокроты [27]. Среди мукоактивных средств (мукокинетики, муколитики, мукорегуляторы и стимуляторы мукоцилиарного клиренса) наибольшее распространение в клинической практике ведения больных с пневмонией получили муколитические препараты [27]. Стоит отметить, что каких-либо исследований, свидетельствующих о преимуществах применения того или иного препарата при внутрибольничной пневмонии, не проводилось. Однако, обладая знаниями о фармакологическом действии различных мукоактивных препаратов, можно предположить, что в данной ситуации наиболее эффективным может быть сочетание различных препаратов, например муколитика и мукокинетики, так как такой подход существенно расширяет возможности эффективного влияния на мукоцилиарный клиренс [27]. Например, известно, что использование в фиксированной комбинации (бромгексин/амброксол + гвайфенезин + сальбутамол) фармакологических соединений, одновременно влияющих на мукоцилиарный клиренс, тонус гладких мышц бронхов, количественные и качественные показатели гель- и золь-слоев бронхиального секрета, позволяет значительно уменьшить разовые дозы препаратов, что способствует значительному повышению безопасности и эффективности комбинированной фармакотерапии по сравнению с применением монопрепаратов. Преимущество комбинации по сравнению с монокомпонентными препаратами амброксола было подтверждено результатами целого ряда клинических исследований при остром бронхите и обострении хронического бронхита/ХОБЛ, у пациентов с бронхоэктазами [27]. Примерами такой комбинации могут служить препараты Джосет (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол) и Джосет Актив (амброксол + гвайфенезин + сальбутамол).

Антибактериальная терапия

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков [30]. В патогенезе поражения легких при COVID-19 лежат иммунные механизмы – синдром активации макрофагов с развитием цитокинового шторма, на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия.

Бактериальные инфекции нечасто осложняют течение COVID-19. Известно, что вторичная инфекция у больных COVID-19 развивается в среднем в 17,6% случаев [31]. Как правило, это тяжелые пациенты, которым проводится ИВЛ. Среднее время до появления вторичных инфекций составляет порядка 17 дней. В метаанализе 24 исследований, включавших 3338 пациентов, частота бактериальной ко-инфекции

на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5%; вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов; в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9%; бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [32].

Рекомендация

- Назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции – появление гнойной мокроты, повышение прокальцитонина крови более 0,5 нг/мл, повышение уровня лейкоцитов крови более 10 тыс/мкл с повышением количества палочкоядерных нейтрофилов более 10% (необходимо учитывать, что лейкоцитоз может быть обусловлен терапией ГКС, а не бактериальной инфекцией). *Таким образом, наиболее оправданным, если не единственным показанием к назначению антибиотиков у больных COVID-19 является нозокомиальная инфекция.*

Применение антибиотиков у пациентов с нозокомиальной пневмонией на фоне течения COVID-19 проводится по общим правилам – с учетом тяжести состояния пациента, преморбидного фона, факторов риска инфекции, вызванной резистентными бактериями, результатов этиологической диагностики и, конечно, на основании результатов микробиологического исследования.

В терапии могут использоваться следующие антибактериальные препараты: имипенем/циластатин, меропенем, биापенем, дорипенем, пиперациллин/тазобактам, полимиксин В или полимиксин Е (только в комбинации), ванкомицин, линезолид, тигециклин, фосфомицин (только в комбинации), цефтазидим/авибактам, цефепим/сульбактам, азтреонам (в комбинации с цефтазидимом/авибактамом), амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим, левофлоксацин, моксифлоксацин, амикацин и др.

Оксигенотерапия и методы респираторной поддержки

Предотвращение гипоксемии, влекущей за собой поражение органов и систем, за счет подачи повышенных относительно атмосферного воздуха концентраций кислорода (оксигенотерапия) и мероприятия, направленные на улучшения газообмена за счет респираторной поддержки в виде инвазивной и неинвазивной вентиляции легких, являются базисом терапии новой коронавирусной инфекции [1, 35]. Более длительное поддержание газообмена в безопасных рамках позволяет выиграть время для других (в основном патогенетических) методов терапии. Несвоевременно

начатая или избыточная практика респираторной поддержки (токсическое действие кислорода на организм), несомненно, ухудшает исходы, удорожает лечение и расходует большее количество ресурсов, крайне необходимых в условиях массового поступления больных с гипоксемической дыхательной недостаточностью [35]. Рекомендована ступенчатая стратегия терапии дыхательной недостаточности (рис. 2) [1].

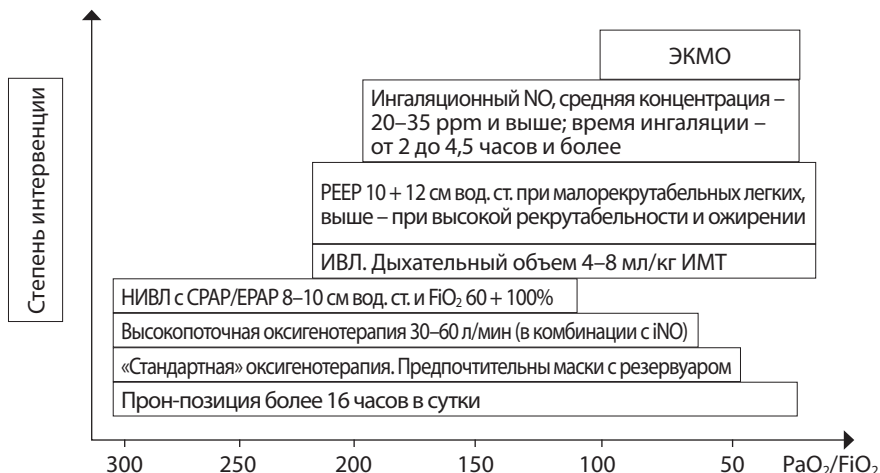


Рис. 2. Пошаговый подход в выборе респираторной терапии COVID-19 (по [1], с изменениями)

Оксигенотерапия

Под термином «стандартная оксигенотерапия» в настоящее время понимается целый ряд методик, позволяющих эффективно справиться с явлениями гипоксемии. Методы проведения оксигенации пациентов разделяют на две группы – методы, позволяющие доставлять смесь с фиксированной⁶ фракцией кислорода (маски Вентури), и нефиксированные (назальные канюли, лицевые маски) [35]. В таблице 1 представлены основные характеристики средств доставки кислорода.

Таблица 1. Основные характеристики средств доставки кислорода [35]

| Средство доставки O ₂ | Поток O ₂ (смеси) | Объем резервуара | Фракция O ₂ |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------|------------------------|
| Низкопоточные канюли | 1–10 л/мин | Нет | 24–40% |
| Лицевые маски | 5 – 10 л/мин | 100–200 мл | 35–50% |
| Маски с резервуаром реверсивные | > 10 л/мин | 600–1000 мл | 40–70% |
| Маски с резервуаром нереверсивные | > 10 л/мин | 600–1000 мл | 60–80% |
| Маски Вентури | > 40 л/мин | 100–200 мл | 24–50% |
| Высокопоточная оксигенация | 30–80 л/мин | Нет | 21–100% |

⁶ Фиксированная фракция кислорода – понятие условное, так как реально вдыхаемая пациентом фракция во многом зависит от минутной вентиляции легких и от инспираторного потока пациента.

Важно понимать, что пиковый инспираторный поток пациентов с COVID-19 зависит в том числе от выраженности дыхательной недостаточности [36]. Чем выше степень дыхательной недостаточности пациента, тем выше его инспираторный поток, тем выше степень примешивания окружающего воздуха, тем ниже получаемая фракция кислорода.

Стандартные низкопоточные канюли

Использование стандартных низкопоточных канюль является наиболее простым и дешевым средством доставки кислорода пациентам. Они могут быть использованы лишь у больных с легкой степенью тяжести течения заболевания ввиду невозможности доставки высоких концентраций кислорода.

Стандартные лицевые маски

Лицевая маска является следующим по эффективности этапом проведения оксигенотерапии. Сама по себе маска представляет собой своеобразный резервуар для свежей дыхательной смеси. Создаваемые фракции кислорода на вдохе составляют до 35–50% при потоке кислорода от 5 до 10 л/мин.

Маски с резервуаром (реверсивные и нереверсивные)

Маски с резервуаром бывают двух типов: реверсивные и нереверсивные. Отличие заключается в потоке выдыхаемой смеси. Нереверсивные маски оборудованы обратным клапаном для недопущения рециркуляции дыхательной смеси. Реверсивные маски допускают частичную рециркуляцию дыхательной смеси. Фракция кислорода в дыхательной смеси при данной методике составляет от 40 до 70% в зависимости от входящего потока кислорода и инспираторного потока пациента. Маска с резервуаром (нереверсивная) предназначена для доставки пациенту высоких фракций кислорода и требует достаточного входного потока кислорода для наполнения резервуарного мешка в фазу выдоха пациента.

Данная методика является наиболее эффективной при гипоксемической дыхательной недостаточности при COVID-19, на относительно ранних стадиях заболевания, когда у пациента нет вентиляционных нарушений и повышенной работы дыхания и не требуется проведение респираторной поддержки (инвазивной и неинвазивной вентиляции легких) [35].

Высокопоточная оксигенация

Под ВПО понимают метод кислородной терапии, при использовании которого обеспечивается доставка подогретой и увлажненной

кислородо-воздушной смеси через специальные носовые канюли при высоких скоростях потока (до 60 л/мин) [1, 25]. ВПО эффективна при тяжелой степени гипоксемической ОДН – с индексом $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 150 мм рт. ст. Одним из важных физиологических свойств высоко-го потока для пациентов с COVID-19 является эффект промывания анатомического мертвого пространства, что приводит к улучшению элиминации углекислого газа.

Канюли для ВПО отличаются более широким просветом в сравнении со стандартными назальными низкопоточными канюлями. Это свойство позволяет значительно уменьшить сопротивление для высокопоточной смеси и обеспечить доставку пациенту потока кислорода до 60 л/мин и выше. В качестве альтернативы могут быть использованы так называемые канюльные маски, или назальные подушечки. Через эти маски возможно проводить как ВПО, так и сеансы неинвазивной вентиляции легких в режиме СРАР или с умеренной поддержкой давлением в случае подключения к аппарату ИВЛ. Высокопоточные канюли и канюльные маски достаточно комфортны для пациентов и хорошо ими переносятся. В этом большое преимущество этих устройств перед масками для неинвазивной вентиляции легких, требующих достаточной фиксации к лицу пациента с частым развитием пролежней в месте прилегания маски [35].

ВПО рекомендовано сочетать с подачей ингаляционного оксида азота (NO).

Шлемы с клапаном Вентури

Использование шлема с клапаном Вентури позволяет проводить СРАР-терапию пациентам с дыхательной недостаточностью без необходимости использования аппарата неинвазивной вентиляции легких [35]. Для функционирования шлема необходимо наличие двух источников кислорода.

Неинвазивная вентиляция легких

Стартовым режимом НИВЛ является СРАР (ЕРАР) 8–10 см вод. ст. и инспираторной фракцией кислорода 0,6 [1]. При сохранении на этом фоне выраженной работы дыхательных мышц шеи следует переключить аппарат на режим с поддержкой давлением (S, S/T, Pressure Support, VIPAP) с уровнем давления IPAP 14–22 см вод. ст., подбирая минимальное инспираторное давление, при котором сохраняется комфорт пациента и нет видимой работы дыхания пациента. Уровень FiO_2 следует подбирать на основе целевого значения оксигенации. При проведении НИВЛ необходимо следить за величиной выдыхаемого дыхательного объема,

которая не должна превышать при ороназальной и полнолицевой маске 9 мл/кг ИМТ, а при шлеме может быть на 50–75% выше ввиду высокой податливости и большого объема мертвого пространства шлема.

Инвазивная вентиляция легких

При неэффективности НИВЛ рекомендованы неотложная интубация трахеи и проведение ИВЛ, так как отсрочка инициации данного метода ухудшает прогноз [1].

Показания для интубации трахеи (достаточно одного критерия):

- гипоксемия ($SpO_2 < 92\%$), несмотря на ВПО или НИВЛ в положении лежа на животе с FiO_2 100%;
- усталость пациента на фоне ВПО или НИВЛ в прон-позиции с FiO_2 1,0;
- нарастание видимых экскурсий грудной клетки и/или участие вспомогательных дыхательных мышц, несмотря на ВПО или НИВЛ в положении лежа на животе с FiO_2 1,0;
- угнетение сознания или возбуждение;
- остановка дыхания;
- нестабильная гемодинамика.

Сроки трахеостомии

Рекомендована ранняя трахеостомия (в первые 3 суток после интубации) ввиду длительности проведения респираторной поддержки и высокой вероятности осложнений оротрахеальной интубации (дислокация трубки и непреднамеренная экстубация при повороте в прон-позицию, нарушение проходимости трубки, риск нозокомиальной пневмонии).

Прон-позиция

На всех ступенях ведения пациента с дыхательной недостаточностью вследствие COVID-19 рекомендовано использование прон-позиции.

Основные механизмы действия прон-позиции: расправление гравитационно-зависимых ателектазов; улучшение вентиляционно-перфузионных соотношений; улучшение дренажа секрета дыхательных путей; на фоне респираторной поддержки (CPAP) вентиляция распределяется более равномерно [1].

У пациентов с выраженным ожирением вместо прон-позиции предпочтительнее использовать положение лежа на боку со сменой стороны несколько раз в сутки. Прон-позиция проводится не реже двух раз в сутки (оптимальное общее время на животе – 12–16 часов в сутки). Раннее применение прон-позиции

в сочетании с кислородотерапией или НИВЛ помогает избежать интубации у многих пациентов.

Алгоритм респираторной поддержки

При ведении пациента с COVID-19 и дыхательной недостаточностью достаточно трудно выделить один «оптимальный» метод оксигенотерапии и респираторной поддержки. Каждому пациенту необходим индивидуальный подход в зависимости от его особенностей и потребностей, а также от степени дыхательной недостаточности.

При поступлении пациента с дыхательной недостаточностью на самостоятельном дыхании необходимо предусмотреть одну из трех методик проведения респираторной поддержки: нереверсивную маску с резервуаром, ВПО, НИВЛ [1, 35].

Нереверсивные маски с резервуаром являются очень эффективным средством борьбы с гипоксемической дыхательной недостаточностью. В значительной мере данное относительно простое и недорогое устройство может избавить от необходимости использования более сложных устройств.

Пациентам, у которых не удается добиться улучшения газообмена использованием нереверсивной маски с резервуаром, целесообразно инициировать проведение ВПО с потоком 30–60 л/мин. Обязательным условием правильного проведения ВПО является использование специализированных высокопоточных канюль для доставки свежей дыхательной смеси напрямую в верхние дыхательные пути и дыхание пациента через нос с закрытым ртом. Таким способом реализуются все положительные свойства ВПО («вымывание» мертвого пространства, снижение сопротивления дыхательных путей и уменьшение работы дыхания пациента, создание незначительного положительного давления при выдохе пациента).

При неэффективности ВПО рекомендован переход на НИВЛ в режиме CPAP 7–10 см вод. ст., а при сохранении видимой работы дыхания и участии вспомогательных дыхательных мышц – НИВЛ в режимах с заданным уровнем инспираторного давления (S, S/T, Pressure Support, VIPAP) 14–24 см вод. ст. (минимальный уровень при сохранении комфорта пациента) и минимальной инспираторной фракцией кислорода (как правило, 0,6–1,0) для поддержания целевого значения SpO_2 (как правило, 60–100%).

При сохранении гипоксемии ($SpO_2 < 92\%$), признаках повышенной работы дыхания (участие вспомогательной мускулатуры, частое глубокое дыхание), усталости пациента, нарушении сознания, нестабильной динамике рекомендованы неотложная интубация трахеи и инвазивная ИВЛ в сочетании с прона-позицией [1].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация

При доступности технического оборудования и опыта персонала, у больных с крайне тяжелой гипоксемией может использоваться экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

Потенциальные показания к ЭКМО [1, 37–39]: рефрактерная гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ мм рт. ст.), персистирующая⁷ несмотря на $\text{FiO}_2 > 80\% + \text{PEEP} (\leq 20$ см вод. ст.) при $\text{Pplat} = 32$ см вод. ст. + прональная позиция \pm ингаляционный NO; давление плато ≥ 35 см вод. ст., несмотря на снижение PEEP до 5 см вод. ст. и снижение VT до минимального значения (4 мл/кг) и $\text{pH} \geq 7,15$.

Противопоказания к ЭКМО: тяжелые сопутствующие заболевания с предсказанной продолжительностью жизни больного не более 5 лет; полиорганная недостаточность и SAPS II > 90 баллов или SOFA > 15 баллов; немедикаментозная кома (вследствие инсульта); техническая невозможность венозного или артериального доступа; ИМТ > 40 кг/м².

Ингаляционное применение iNO

Перспективным методом улучшения оксигенации у больных с ОРДС вирусной этиологии является применение ингаляционного NO. В настоящее время возможность его применения связана с появлением новых устройств «Тианокс» Российского федерального ядерного центра, Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики, устройств LungFit компании Beyond Air и INOpulse компании Bellerophon Pulse Technologies. Пандемия COVID-19 в свою очередь сопровождалась неуклонным интересом к NO, в связи с чем было проведено достаточное количество исследований. Так, известно, что при ОРДС применение NO сопровождается снижением давления в легочных сосудах, селективной вазодилатацией легочного сосудистого русла и ведет к улучшению оксигенации [40, 41]. Однако применение NO у пациентов с острым повреждением легких не сопровождалось снижением продолжительности пребывания пациентов на ИВЛ или уровня смертности [42, 43]. При COVID-19 применение NO улучшает оксигенацию, но также не оказывает влияния на снижение смертности [44–47]. Известно, что лучше всего на NO реагируют пациенты с дисфункцией правого желудочка, тяжелой гипоксемией и повышенными уровнями мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного сердечного тропонина [45–47]. Также использование NO может быть более эффективным у больных с большим дыхательным объемом и высоким комплаенсом.

⁷ Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и до 48 часов в случае стабилизации).

Режим применения iNO

Подача газа осуществляется в инспираторный контур у пациентов с ИВЛ или синхронно с инсуффляцией (ВПО) у спонтанно дышащих пациентов. Начальная доза NO – 5 ppm, средняя концентрация – 20–35 ppm, время ингаляции – от 2 до 4,5 часов и более.

Необходимо контролировать уровень метгемоглобина в крови и содержание NO₂ в выдыхаемом воздухе.

Продолжающийся симптоматический COVID-19 (long COVID)

Термины и определения

Постковидный период включает продолжающийся COVID-19 (долгий COVID-19) и постковидный синдром [48–51]. Термин «долгий COVID» впервые начали использовать сами пациенты, впоследствии он закрепился в СМИ и социальных сетях, а уже несколько позже плотно вошел и во врачебную практику. В октябре 2020 г. Национальный институт здоровья Великобритании (NICE) предложил классификацию, которую мы используем в настоящее время [48–51]:

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 недель);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

По мнению большинства авторов, именно под определение лонгковида, или продолжающегося симптоматического COVID-19, следует относить случаи, когда клинические проявления заболевания, длятся более 4, но менее 12 недель с начала заболевания [48–51]. Сохраняющиеся нарушения органов и систем более 12 недель от острой фазы COVID-19, не объяснимые альтернативным диагнозом, относятся к постковидному синдрому.

Среди всех проявлений продолжающегося COVID-19 наиболее проблемными и приводящими не только к нарушению качества жизни, но и инвалидизации пациента являются респираторные нарушения (табл. 2) [52–54]. Отдельного внимания заслуживают пациенты с астеническим синдромом, так как общая слабость, усталость регистрируются более чем в 50% случаев и сохраняются на протяжении длительного периода времени.

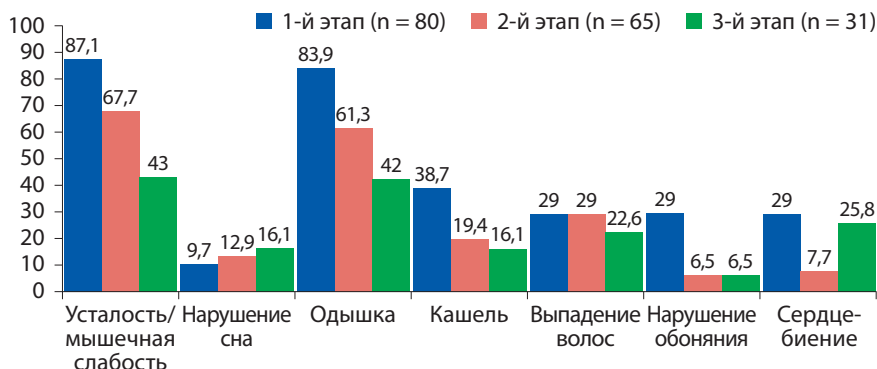
Таблица 2. Признаки и симптомы длительного COVID-19 (> 4 недель, 8 недель, 12 недель) [51–54]

| Признаки и симптомы длительного COVID-19 | | Частота симптомов постострой фазы COVID-19, % | | |
|--|--------------------------|---|------------|-------------|
| | | 4-я неделя | 8-я неделя | 12-я неделя |
| Частота встречаемости | | 13,3 | 4,5 | 2,3 |
| Общие симптомы | Лихорадка | 3 | 3 | – |
| | Озноб | 5 | – | – |
| | Усталость | 45 | 77 | 55 |
| Ревматические проявления | Артралгия | 15 | 27 | – |
| | Миалгия | 15 | 13 | 16 |
| Респираторные симптомы | Одышка | 33 | 63 | 14 |
| | Боль в грудной клетке | 20 | 22 | 11 |
| | Кашель | 43 | 46 | 17 |
| | Отделение мокроты | – | 8 | 2 |
| Отоларингологические | Ринорея | 28 | 15 | – |
| | Боль в горле | 15 | 9 | – |
| | Аносмия | 56 | 25 | 16 |
| | Нарушение вкуса | 50 | 10 | 9 |
| | Аносмия/ нарушение вкуса | 9 | 23 | 7 |

Клинические проявления лонг-ковида

Наиболее частыми респираторными жалобами пациентов с лонг-ковидом являются одышка (60%) и кашель (50%), на боли в грудной клетке предъявляют жалобы 22% больных. Другой серьезной проблемой, на которую указывают подавляющее число пациентов, является усталость (порядка 80% больных), служащая одним из основных признаков астенического синдрома.

Динамика симптомов у больных, перенесших среднетяжелый и тяжелый COVID-19, через 4–8, 12 и 24 недели (1-й, 2-й и 3-й этапы соответственно) представлена на рис. 3 [55].

**Рис. 3.** Динамика жалоб у пациентов, перенесших COVID-19, на всех этапах обследования [55]

Установлено, что через 4–8 недель наиболее частыми жалобами у больных оказались усталость, мышечная слабость и одышка, которые также преобладали у обследованных пациентов через 12 и 24 недели. Статистически значимых различий по оцениваемым жалобам между пациентами с поражением легких КТ 1–2 и КТ 3–4 на всех этапах исследования не получено [55].

В отношении проблемных вопросов, связанных с зависимостью пациентов от кислорода, – дыхательная недостаточность, развитие редких фибротических изменений (легочный фиброз), стойко сохраняющееся длительное время «матовое стекло» по результатам КТ – стоит заметить, что в настоящее время продолжается ряд исследований, направленных на поиск предикторов развития данных патологических состояний. В литературе описаны возраст, тяжесть течения COVID-19, оцениваемая по ряду переменных: режимы оксигенации и вентиляции, ОРДС, радиологические данные и некоторые биологические параметры; уровень D-димера, количество Т-клеток, ЛДГ, ИЛ-6, которые оказываются лучшими предикторами возникновения длительных респираторных нарушений [48–51]. Согласно собственным данным, четко выделить критерии развития лонг-ковида с длительным нарушением газообменной функции легких в настоящее время не представляется возможным [51]. Однако можно выделить основные факторы: во-первых, неэффективность патогнетической противовоспалительной терапии, в том числе с использованием моноклональных антител (ингибиторов рецепторов к ИЛ-6) у пациента, которая требует подключения высоких доз ГКС и длительного их применения; во-вторых, длительное применение высокопоточной кислородотерапии и/или НИВЛ [51]. Из лабораторных маркеров, указывающих на прогнозируемое длительное течение заболевания, протекающее с массивными изменениями на КТ и необходимостью оксигенотерапии, является уровень ферритина. Если его снижение до нормальных значений при еженедельном мониторинге не столь значительное, можно прогнозировать длительный процесс [51].

Алгоритм обследования пациентов

При ведении больного с лонг-ковидом необходимо тщательное изучение анамнеза заболевания. Должны быть проанализированы:

- наличие в анамнезе подтвержденного или вероятного случая острого COVID-19;
- характер и тяжесть предыдущих и текущих симптомов;
- время появления и продолжительность симптомов с момента начала острого COVID-19;
- наличие хронических бронхолегочных заболеваний в анамнезе.

Физическое обследование: необходимо оценить общее состояние больного, измерить температуру тела, провести аускультацию и перкуссию легких, измерить частоту дыхательных движений (ЧДД), определить уровень SpO_2 (по возможности до и после теста с физической нагрузкой).

В случае жалоб пациента на одышку необходимо провести оценку ее выраженности и толерантности к физической нагрузке по шкале Борга, тест с трех- или шестиминутной ходьбой либо одномоментный тест «сесть – встать» в зависимости от возможностей пациента.

Шкала Борга – субъективный способ определения уровня нагрузки. Она включает от 6 до 20 баллов как ориентир по сердечному ритму: при умножении балла Борга на 10 полученное значение приблизительно соответствует частоте сердечных сокращений (ЧСС) для соответствующего уровня активности. Тест с ходьбой выполняется при трех- или шестиминутной ходьбе, до и после теста оцениваются ЧДД, SpO_2 и ЧСС. При появлении неприятных ощущений в грудной клетке и/или снижении SpO_2 до 88% тест прекращается.

Одноминутный тест «сесть – встать» проводится со стулом без подлокотников, установленным у стены. Пациент должен сидеть на стуле вертикально, колени и бедра должны быть согнуты под углом 90° , ступни поставлены на пол на ширине бедер, а руки положены на бедра и оставаться неподвижными. Пациента просят повторить вставание в вертикальном положении, а затем сесть в том же положении с индивидуальной скоростью (безопасной и удобной) как можно больше раз в течение 1 минуты. Пациента необходимо проинструктировать не опираться на руки при вставании или сидении. Разрешается отдыхать в течение одномоментного периода. Регистрируется количество повторов.

Модифицированная шкала Борга (от 0 до 10 баллов) используется для оценки одышки и утомляемости непосредственно до и после теста. Также проводятся пульсоксиметрия, измерение ЧСС до и после теста с шестиминутной шаговой пробой либо одномоментным тестом «сесть – встать». Уровень десатурации $\geq 4\%$ считается клинически значимым для этого исследования.

Очевидно, что всем пациентам с продолжающимся симптоматическим COVID-19 рекомендуется проведение пульсоксиметрии с измерением SpO_2 для выявления признаков дыхательной недостаточности. Пульсоксиметрия рекомендуется в качестве простого и надежного скринингового метода, позволяющего выявлять пациентов с дыхательной недостаточностью. Необходимо проводить измерение в динамике и записывать параметры сатурации не только в покое, но и при нагрузке (ходьба по комнате). По возможности в условиях стационара рекомендуется выполнение суточной пульсоксиметрии с последующей оценкой эпизодов десатурации.

При наличии возможностей все пациенты с персистирующими респираторными симптомами после COVID-19 должны проходить комплексное функциональное обследование легких, включая спирометрию, бодиплетизмографию, измерение диффузионной способности легких [55–59].

Это связано с тем, что наиболее частым функциональным нарушением респираторной системы после COVID-19 является нарушение диффузионной способности легких, что влияет на качество жизни пациентов, служит причиной одышки, а также слабости и утомляемости [55–61].

В одной из цитируемых работ было показано, что через 12 и 24 недели от начала заболевания DLco < 80% отмечалось у 77 и 87% больных соответственно. Из них у 38,5 и 35,5% обследованных, преимущественно перенесших тяжелую форму COVID-19, в эти же сроки установлено DLco < 60% [59]. Падение SpO₂ < 92% после теста с шестиминутной ходьбой у больных с DLco < 60% определялось в 6,5% случаев. Дальнейшее наблюдение показало, что и через 52 недели аналогичные изменения нарушения диффузионной способности легких сохраняются.

Снижение DLco/VA через 6 месяцев у пациентов, перенесших тяжелую форму, отражает тяжесть диффузного альвеолярного повреждения у данной категории больных и позволяет косвенно судить о большем значении повреждения микроциркуляторного русла [62]. Аналогичный вывод эти же авторы приводят при 12-месячном наблюдении, акцентируя внимание на преимущественном нарушении диффузии газов у больных, перенесших тяжелый COVID-19.

Тяжесть диффузного альвеолярного повреждения, микро- и макротромбозы, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в остром периоде заболевания, а также признаки длительно персистирующего воспаления в легочной ткани способствуют нарушению диффузионно-перфузионного соотношения в постковидном периоде и определяют дальнейшее развитие постковидного синдрома [62–65]. Анализ рентгенологической картины по данным КТ легких у больных со снижением DLco < 60% через 24 недели, перенесших тяжелый COVID-19, выявил паттерны «матового стекла» и фиброзоподобные изменения [55].

Другим клиническим моментом, определяющим необходимость проведения диффузионного теста (DLco), является снижение этого показателя у части больных спустя 8 недель после перенесенного COVID-19, но без признаков сохраняющегося поражения легких по данным КТ [51, 55, 66]. В данном случае вероятным патологическим механизмом служат изменения в сосудистом русле – нарушения микроциркуляции, микротромбообразование в легочных сосудах [48, 49, 51].

Таким образом, у пациентов с одышкой при физической нагрузке без признаков поражения легких на КТ через 3–6 месяцев после выписки и с легочными функциональными тестами, документирующими сохраненные легочные объемы и нормальный или сниженный DLco, последующая оценка должна включать эхокардиографию и КТ с контрастным усилением для выявления поражения легочных сосудов.

В ряде случаев КТ с контрастным усилением не может исключить хроническую ТЭЛА, в связи с этим рекомендовано использовать возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и двухэнергетической КТ, по показаниям проведение ангиопульмонографии [48, 51, 67].

Отдельного внимания заслуживает собственно выполнение КТ. Несмотря на то что в настоящее время имеется достаточное количество публикаций и реальная клиническая практика изобилует такими терминами, как фиброз легких или фибротические изменения, этот термин не может быть использован в указанные сроки «продолжающегося симптоматического COVID-19» [51].

Под термином «фиброзоподобные изменения в легких» следует понимать изменения, соответствующие таковым по данным лучевого исследования, но постепенно регрессирующие при динамическом наблюдении, в том числе до полного исчезновения. Фибротическим (фиброзным) соответствуют изменения, не подлежащие регрессу через 6–12 и более месяцев от начала острых симптомов COVID-19, а в отдельных редких случаях прогрессирующие в постковидном периоде, что в свою очередь требует ретроспективного анализа с учетом данных о каких-либо ранее определяемых двусторонних рентгенологических изменениях в легких до заражения COVID-19 [62].

Заслуживает внимания и тот факт, что диффузное альвеолярное повреждение, наблюдаемое при новой коронавирусной инфекции, крайне редко приводит к формированию действительно фибротических изменений, в отличие от очаговой бактериальной пневмонии [51]. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований подтверждают данное утверждение. Так, в одном из исследований, включившем 114 пациентов, которым в течение 6 месяцев выполняли КТ [68], у 35% больных определялись фиброзоподобные изменения (паренхиматозные тяжи, тракционные бронхоэктазы и пр.). Однако вероятно, что большинство этих изменений могут быть обратимыми при более позднем наблюдении [48, 49, 51].

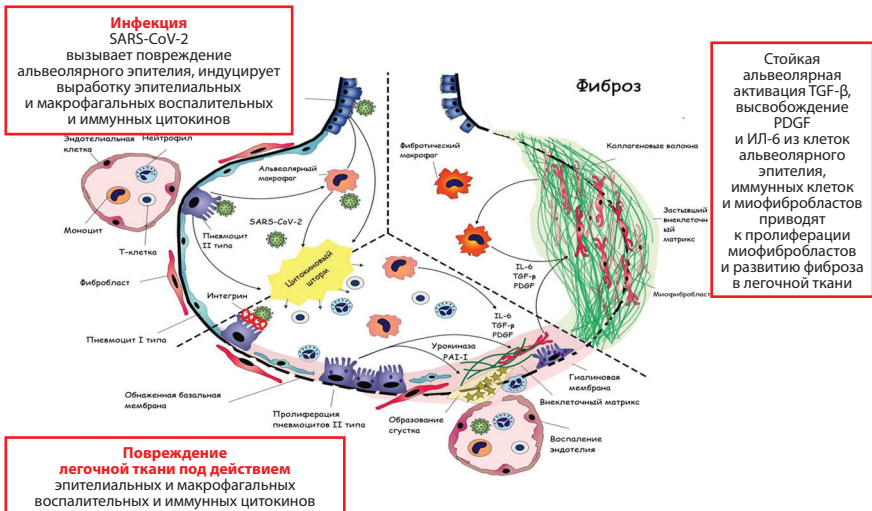
Таким образом, целесообразно повторять КТ через 12 или 24 недели, затем через 52 недели после выписки у пациентов с персистирующими симптомами, сопровождающимися либо десатурацией, либо падением функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и/или DLco [48, 49, 51, 55, 59, 62].

Это связано с тем, что COVID-19 в ряде случаев действительно может способствовать развитию «фибротических» изменений в легких у пациентов с так называемыми скомпрометированным легочным анамнезом за счет следующих механизмов:

- SARS-CoV-2 индуцирует снижение клиренса ангиотензинпревращающего фермента 2 в легких, что приводит к нарушению регуляции TGF- β , CTGF, PDGF, а также выработке провоспалительных цитокинов, участвующих в разнообразных каскадах путей фиброобразования в легких;
- SARS-CoV-2 способен непосредственно усиливать сигнал TGF- β , который является мощным профибротическим стимулом;
- SARS-CoV-2 стимулирует пролиферацию миофиibroбластов и образование плотного внеклеточного матрикса.

Механизм развития SARS-CoV-2-ассоциированного фиброза в легочной ткани представлен на рис. 4 [69].

Сложным является вопрос о необходимости повторного ПЦП-тестирования после острого COVID-19 у пациентов с персистирующими симптомами. Согласно собственным данным, проведение этого исследования нецелесообразно [51]. Однако уместным будет привести в данном контексте рекомендации экспертов ERS, которые советуют проводить тестирование в индивидуальном порядке у пациентов с иммунодефицитом, включая гематологических и онкологических больных, например, 1 раз в неделю из-за высокого риска выделения рецидивирующего вируса [49].



ИЛ-6 – интерлейкины-6, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, TGF- β – трансформирующий фактор роста бета.

Рис. 4. Механизм развития SARS-CoV-2-ассоциированного фиброза в легочной ткани [69]

Лечение пациентов с лонг-ковидом

Респираторная поддержка

При снижении SpO_2 менее 93% рекомендовано начало оксигенотерапии при помощи маски или назальных канюль с потоком кислорода 5–10 л/мин до достижения показателя $SpO_2 > 95\%$. Сочетание оксигенотерапии (стандартной или высокопоточной) с положением пациента лежа на животе в прон-позиции не менее 12–16 часов в сутки приводит к улучшению оксигенации.

Фармакотерапия пациентов с лонг-ковидом

В отношении медикаментозного лечения больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 доказательная база требует продолжения текущих исследований.

Так, для назначения антикоагулянтов, как парентеральных, так и пероральных, в постковидном периоде доказательной базы в настоящее время недостаточно. Однако в случае сохранения повышенных показателей D-димера, РФМК, сохранения массивных изменений на КТ органов грудной клетки, сохранения дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии, целесообразно продолжить применение антикоагулянтов (НМГ подкожно, ПОАК (апиксабан, ривароксабан) в профилактических дозах). В исследовании применялись лечебные дозы эноксапарина, однако каких-либо преимуществ подобного рода терапии от лечебных доз и пероральных антикоагулянтов, по нашему мнению, получено не было [66].

Рекомендация 1

- Пациентам с продолжающимся симптоматическим COVID-19, имеющим факторы риска ТГВ/ТЭЛА, **рекомендован** прием ПОАК или НМГ в профилактических дозах в течение не менее 30 дней после выписки из стационара.

Рекомендация 2

- Пациентам, перенесшим ТГВ/ТЭЛА, рекомендован прием ПОАК в профилактических дозах в течение не менее 6 месяцев (при отсутствии противопоказаний).

Условная рекомендация

- Пациентам с продолжающимся симптоматическим COVID-19 в случае сохранения массивных изменений на КТ ОГК, при наличии дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии, и повышении уровня D-димера **рекомендован** прием ПОАК или НМГ в профилактических дозах в течение не менее 30 дней после выписки из стационара.

Вопрос, требующий ответа, связан с назначением системных ГКС. В настоящее время такой подход существует, есть ряд клинических наблюдений [3] и рекомендаций по их использованию [48, 49]. В нашем исследовании мы подтвердили необходимость включения терапии ГКС у больных с нарушением газообменной функции легких, снижением DLco и сохраняющимися изменениями в легких, которые визуализируются при КТ. Рекомендуемая доза преднизолона или метилпреднизолона составляет 25–35 мг/сут в течение 2–3 недель с последующей отменой препарата (общая продолжительность терапии – 6–7 недель) [3, 66]. В данном контексте необходимо упомянуть рекомендации [54], где подобного рода назначение признается экспертами как основное, если диагностируются организуемая пневмония или бронхолит при сохранении респираторных жалоб, в случае исключения острой инфекции [48, 49, 51]. Применение приводит к повышению SpO₂, увеличению показателя DLco и уменьшению выраженности одышки [66].

Возможные варианты ведения больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 представлены в табл. 3.

Условная рекомендация 1

- Пациентам с продолжающимся симптоматическим COVID-19, сохраняющимися на КТ ОГК изменениями по типу организующейся пневмонии, массивными ретикулярными изменениями, при наличии дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии, рекомендовано рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных ГКС (например, преднизолон в дозе 25 мг по схеме с постепенным снижением дозы в течение 6 недель (см. табл. 3)).

Условная рекомендация 2

У пациентов с сохраняющимися 24 недели и более в постковидном периоде «фибротическими» изменениями в легких (ретикулярные изменения с тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами, с наличием или отсутствием «сотовой перестройки») при сохраняющемся нарушении функциональных показателей (ФЖЕЛ < 70% и/или DLco < 60% от должных величин) рекомендуется рассмотреть возможность назначения антифибротических препаратов (нинтеданиб, пирфенидон).

Условная рекомендация 3

У больных с сохраняющимися от 4 до 12 недель в постковидном периоде нарушениями на КТ ОГК в виде субплевральных ретикулярных изменений, участков по типу «матового стекла» и сохраняющимися патологическими отклонениями от нормы функциональных показателей (ФЖЕЛ, DLco) рекомендовано рассмотреть возможность назначения N-ацетилцистеина 1800 мг/сут в течение 3–6 месяцев.

Таблица 3. Возможная лечебная стратегия при ведении больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19

| Изменения на КТ | Лечебные мероприятия | Медикаментозная терапия |
|--|--|--|
| Типичная картина организуемой пневмонии, сохраняющаяся от 4 до 12 недель в постковидном периоде | Немедикаментозная терапия Симптоматическая терапия, кислородотерапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения средних/ низких доз системных ГКС [70, 71]* | Преднизолон или другой ГКС в эквивалентной дозе: 25 мг/сут – 1 неделя; 20 мг/сут – 1 неделя; 15 мг/сут – 1 неделя; 10 мг/сут – 1 неделя; 5 мг/сут – 1 неделя; 2,5 мг/сут – 1 неделя. Продолжительность – 6 недель |
| «Фибротические» изменения в легких: ретикулярные изменения с тракционными бронхоэктазами/ бронхиолоэктазами, с наличием или отсутствием «сотовой перестройки», сохраняющиеся в течение 24 недель и более в постковидном периоде [72, 73]** | Немедикаментозная терапия Симптоматическая терапия, кислородотерапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения антифибротических препаратов [54, 76, 77] | Нинтеданиб 300 мг/сут или пирфенидон по схеме в течение 6 месяцев и более при сохраняющемся нарушении функциональных показателей (ФЖЕЛ < 70% и/или DLco < 60% от должных величин) |
| Субплевральные ретикулярные изменения, «маховые» уплотнения, сохраняющиеся от 4 до 12 недель в постковидном периоде [74, 75]*** | Немедикаментозная терапия Симптоматическая терапия, кислородотерапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения N-ацетилцистеина | N-ацетилцистеин 1800 мг/сут в течение 3–6 месяцев при сохраняющихся патологических отклонениях от нормы функциональных показателей (ФЖЕЛ, DLco) во время лечения без КТ-признаков фиброобразования |
| «Новые» эмфизематозные или кистозные изменения в легких | Немедикаментозная терапия Симптоматическая терапия, кислородотерапия (по показаниям) | – |

* В зависимости от клинической ситуации по показаниям доза, кратность и продолжительность применения кортикостероидов могут меняться на основе решения врачебного консилиума. Возможно применение низких суточных доз системных ГКС (преднизолон 10 мг/сут) в течение всего лечебного периода [70, 71].

** «Фибротические» изменения в легких не менее чем через 24–48 недель и более постковидного синдрома могут быть как не диагностированными до перенесенного COVID-19, так и впервые определяемыми, в единичных случаях [72, 73].

*** КТ-паттерн «махового стекла» может не регрессировать полностью в течение последующих 12 месяцев, коррелирует с нарушением функции внешнего дыхания и связан с персистирующим остаточным или автономным воспалением [74, 75].

Симптоматическая терапия

Симптоматическое лечение у пациентов с сохраняющимися симптомами включает:

- противокашлевые препараты при непродуктивном кашле (у 80% и более больных кашель непродуктивный [23, 27]);
- мукоактивные препараты при продуктивном кашле (у 8–10% пациентов кашель с продукцией мокроты, как правило, это пациенты, перенесшие тяжелый COVID-19 с присоединением внутрибольничной бактериальной инфекции);
- бронхолитические средства (сальбутамол, фенотерол + ипратропия бромид, формотерол, гликопиррония бромид, тиотропия бромид и др.) при наличии сохраняющихся обструктивных изменений;
- парацетамол, ибупрофен и другие НПВП при наличии показаний (болевого синдром, лихорадка).

Кашель у пациентов с продолжающимся симптоматическим COVID-19, как правило, непродуктивный [23–27]. Для его купирования целесообразно назначение противокашлевых препаратов (бутамират, леводропропизин, комбинация антител к брадикинину, морфины и гистамину – Ренгалин) [23, 28, 48, 79].

Если имеются жалобы на продуктивный кашель, что наблюдается, как правило, у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19 с присоединением нозокомиальной бактериальной инфекции, рекомендовано использование мукоактивных препаратов (амброксол, карбоцистеин, N-ацетилцистеин, эрдостеин, комбинированные препараты, содержащие бромгексин или амброксол + гвайфенезин + сальбутамол, и др.) [23, 28].

Литература

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Баранов А.А. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). М., 2023.
2. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). Лечащий врач. 2020; 6: 76–80.
3. Зайцев А.А. Письмо в редакцию. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22 (2): 84–86.
4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 91–97.
5. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M., Musungaie D. et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. N. Engl. J. Med. 2021; 386 (6): 509–520.

6. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A. et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (15): 1397–1408.
7. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: Final results of the WHO solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet.* 2022; 399 (10399): 1941–1953.
8. Ali K., Azher T., Baqi M. et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *Can. Med. Assoc. J.* 2022; 194: E242–E251.
9. Johnson R., Vinetz J. Dexamethasone in the management of COVID-19. *BMJ.* 2020; 370: m2648.
10. Munch M., Myatra S., Vijayaraghavan B.K.T. et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA.* 2021; 326 (18): 1807–1817.
11. Papamanoli A., Yoo J., Grewal P. et al. High-dose methylprednisolone in non-intubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021; 51 (2): e13458.
12. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л. и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и химиотерапия* 2020; 22 (2): 88–91.
13. Webb S., Higgins A., McArthur C. Glucocorticoid dose in COVID-19: lessons for clinical trials during a pandemic. *JAMA.* 2021; 326 (18): 1801–1802.
14. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A. et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: e474–e478.
15. Menzella F, Fontana M., Salvarani C. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit. Care.* 2020; 24: 589.
16. Potere N., Di Nisio M., Cibelli D. et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 80 (2): 1–2.
17. Gupta S., Wang W., Hayek S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181 (1): 41–51.
18. Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. Accessed September 19, 2020. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>.
19. Lomakin N., Bakirov B., Protsenko D. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm. Res.* 2021; 70 (10–12): 1233–1246.

20. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В. и др. Об эффективности профилактической терапии левелимабом при COVID-19. Инфекционные болезни. 2021; 19 (3): 14–23.
21. Тавлуева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А. и др. Применение левелимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. Клиническая фармакология и терапия. 2021; 30 (3): 7–13.
22. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций. Лечащий врач. 2008; 8: 10–13.
23. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии (обзор). Пульмонология. 2022; 32 (2): 232–238.
24. Zaccone E., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. PLoS One. 2016; 11 (5): e0155526.
25. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018; 198 (7): 868–879.
26. Patil M., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. J. Physiol. 2020; 598 (23): 5541–5554.
27. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель. Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2015.
28. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. Практическая пульмонология. 2020; 2: 78–86.
29. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности левопронта в лечении непродуктивного кашля. Практическая пульмонология. 2021; 2: 65–74.
30. Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В. и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Терапевтический архив. 2020; 11: 4.
31. Chedid M., Waked R., Haddad E. et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. J. Infect. Public Health. 2021; 14 (5): 570–576.
32. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J. Infect. 2020; 81 (2): 266–275.
33. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N. et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020; 29: 100639
34. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А. и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (9): 6–12.
35. Давыдов Д.В., Чернецов В.А., Чернов С.А. и др. Проведение оксигенотерапии и респираторной поддержки у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко. Практическая пульмонология. 2021; 1: 3–12.

36. Dysart K., Miller T., Wolfson M., Shaffe T. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir. Med.* 2009. 2009; 103 (10): 1400–1405.
37. <https://www.else.org/Resources/ Guidelines.aspx>
38. <https://sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/ Guidelines/COVID-19>
39. Ramanathan K., Antognini D., Combes A. et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 518–526.
40. Ichinose F., Roberts J., Zapol W. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004; 109 (25): 3106–3111.
41. Steudel W., Hurford W., Zapol W. et al. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology.* 1999; 91 (4): 1090.
42. Taylor R., Zimmerman J., Dellinger R. et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291 (13): 1603–1609.
43. Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J. et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2016 (6): CD002787.
44. Prakash A., Kaur S., Kaur C. et al. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: a systematic review. *Indian J. Pharmacol.* 2021; 53 (3): 236.
45. Beitler J., Thompson B., Baron R. et al. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2021; 10 (1): 107–120.
46. Tavazzi G., Pozzi M., Mongodi S. et al. Inhaled nitric oxide in patients admitted to intensive care unit with COVID-19 pneumonia. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 1–2.
47. DeGrado J., Szumita P., Schuler B. et al. Evaluation of the efficacy and safety of inhaled epoprostenol and inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in patients with coronavirus disease 2019. *Crit. Care Explor.* 2020; 2 (10): e0259.
48. Методические рекомендации «Особенности течения LONG-COVID-инфекции». Доступно по: https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/Therapy_pril_block.pdf.
49. European Respiratory Society statement on long COVID-19 follow-up. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (2): 2102174.
50. Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc. Sci. Med.* 2021; 268: 113426.
51. Зайцев А.А., Лещенко И.В. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – практические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2022; 24 (3): 209–212.
52. Ngai J., Ko F., Ng S. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010; 15 (3): 543–550.

53. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615.
54. Funke-Chambour M., Bridevaux P.-O., Clarenbach C.F. Swiss recommendation for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID. *Respiration.* 2021; 100 (8): 826–841.
55. Глушкова Т.В., Лещенко И.В., Скорняков С.Н., Савельев А.В. Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов с нарушениями диффузионной способности легких в постковидном периоде. *Туберкулез и болезни легких.* 2023; 3: 44–51.
56. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология.* 2021; 31 (5): 580–586.
57. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В. и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Практическая пульмонология.* 2020; 1: 78–81.
58. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Малашенко М.М. и др. Роль функционального исследования системы дыхания в оценке эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. *Медицинский альянс.* 2021; 9 (3): 82–88.
59. Лещенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Пульмонология.* 2021; 31 (5): 653–662.
60. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021; 27 (4): 328–337.
61. Zhao Y., Shang Y., Song W. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinical Medicine.* 2020; 25: 100463.
62. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Глушкова Т.В., Скорняков С.Н. Респираторные нарушения при постковидном синдроме. *Терапевтический архив.* 2023; 95 (3): 203–209.
63. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann. Med.* 2022; 54 (1): 1473–1487.
64. Dhawan R., Gopalan D., Howard L. et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (1): 107–116.
65. Nazerian Y., Ghasemi M., Yassaghi Y. et al. Role of SARS-CoV-2-induced cytokine storm in multi-organ failure: molecular pathways and potential therapeutic options. *Int. Immunopharmacol.* 2022; 113 (Pt. B): 109428.
66. Зайцев А.А., Терновская Н.А., Челан Е.А. и др. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – возможности фармакотерапии. *Вестник современной клинической медицины.* 2022; 15 (1): 26–33.

67. Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D. et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2020; 57 (6): 2002828.
68. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2021; 299 (1): E177–E186.
69. John A.E., Joseph C., Jenkins G., Tatler A.L. COVID-19 and pulmonary fibrosis: a potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol. Rev.* 2021; 302 (1): 228–240.
70. Myall K., Mukherjee B., Castanheira A. et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021;
71. Dhooria S., Chaudhary S., Sehgal I. et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial). *Eur. Respir. J.* 2022; 59: 2102930.
72. Lee H., Choi H., Yang B. et al. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 58: 2004125.
73. Li X., Shen C., Wang L. et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir. Res.* 2021; 22: 203.
74. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754.
75. Frijia-Masson J., Debray M., Boussouar S. et al. Residual ground glass opacities three months after Covid-19 pneumonia correlate to alteration of respiratory function the post Covid M3 study. *Respir. Med.* 2021; 184: 106435.
76. Seifirad S. Pirfenidone: a novel hypothetical treatment for COVID-19. *Med. Hypotheses.* 2020; 144: 110005.
77. Umemura Y., Mitsuyama Y., Minami K. et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: an interventional study. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 108: 454–460.
78. Micheletto C., Izquierdo J., Avdeev S. et al. European review for medical and pharmacological. *Sciences.* 2022; 26: 4872–4880.
79. Зайцев А.А., Визель А.А., Шакирова Г.Р. и др. Клиническая эффективность противокашлевой терапии препаратом ренгалин у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Вестник современной клинической медицины.* 2022; 15 (4): 33–43.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)

Методические рекомендации

А.А. Зайцев, И.В. Лещенко, А.Г. Малявин

ООО «Медконгресс»
107076, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д. 89, стр.1

Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 2,5 п.л.
Подписано в печать 29.08.23. Формат 60×90/16
Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленных материалов в ООО «Фотоэксперт»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42,
корп. 5, эт. 1, пом. I, ком. 6.3-23Н
Тираж 1000 экз. Заказ № ???