

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ
И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Функция учредителя – Главное
военно-медицинское управле-
ние МО РФ

Издается с 1823 года

 **РЕДАКЦИОННАЯ
КОЛЛЕГИЯ:**

М.В.Поддубный (*главный редактор*)
И.И.Азаров
А.Н.Бельских
Л.К.Брижань
Л.Л.Галин (*заместитель главного редактора*)
С.В.Долгих
В.В.Иванов
О.В.Калачёв
Б.Н.Котив
Е.В.Крюков
М.Г.Куандыков
Ю.В.Мирошниченко
М.Б.Паценко
А.А.Серговец
А.Г.Ставила
Д.В.Тришкин
А.Я.Фисун
В.Н.Цыган
А.П.Чуприна
В.К.Шамрей
А.М.Шелепов

 **РЕДАКЦИОННЫЙ
СОВЕТ:**

А.Б.Бальжинимаяев (Хабаровск)
П.Г.Брюсов (Москва)
А.А.Будко (С.-Петербург)
И.Ю.Быков (Москва)
С.Ф.Гончаров (Москва)
Д.В.Давыдов (Москва)
В.В.Добржанский (Москва)
А.В.Есипов (Красногорск)
В.Б.Каминский (Екатеринбург)
П.Е.Крайнюков (Москва)
И.Г.Мосягин (С.-Петербург)
Э.А.Нечаев (Москва)
О.М.Овчаров (С.-Петербург)
С.В.Папко (Ростов-на-Дону)
П.В.Пинчук (Москва)
В.Б.Симоненко (Москва)
И.М.Чиж (Москва)
В.В.Шаппо (Москва)

Почтовый адрес редакции:

119160, Москва,
Фрунзенская набережная, д. 22,
редакция «Военно-медицинского
журнала»

Тел./факс (495) 656-33-41

Тел. в Санкт-Петербурге
+7 (911) 149-01-43

Non scholae, sed vitae discimus!

ВОЕННО- МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2022 * АВГУСТ
Т. 343 * № 8

- *«Военно-медицинскому журналу» – 200 лет: достояние российской военной медицины*
- *Двадцать «начал» военно-полевой хирургии Н.И.Пирогова, их развитие и актуальность сегодня*
- *Практические подходы к лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)*
- *Мультимодальная методика жидкостного замещения у обожженных*
- *Значимость человеческого фактора в аварийности беспилотных летательных аппаратов*
- *Безопасность военной службы как гигиеническая проблема*
- *«Военно-медицинский журнал» в начале XX века*

МОСКВА
ФГБУ «РИЦ «Красная звезда»
Минобороны России



Организация медицинского обеспечения Вооруженных Сил

Organization of medical support of the Armed Forces

Тришкин Д.В., Куандыков М.Г., Поддубный М.В. – Достояние российской военной медицины («Военно-медицинскому журналу» – 200 лет)

4

Trishkin D.V., Kuandykov M.G., Poddubny M.V. – The property of Russian military medicine («Military Medical Journal» – 200 years)

Самохвалов И.М., Крюков Е.В., Маркевич В.Ю., Бадалов В.И., Петров А.Н., Гончаров А.В., Рева В.А., Жабин А.В. – Двадцать «начал» военно-полевой хирургии Н.И.Пирогова, их актуальность и развитие

11

Samokhvalov I.M., Kryukov E.V., Markevich V.Yu., Badalov V.I., Petrov A.N., Goncharov A.V., Reva V.A., Zhabin A.V. – Twenty «beginnings» of N.I.Pirogov's military field surgery, their relevance and development



Лечебно-профилактические вопросы

Prophylaxis and treatment

Пащенко М.Б., Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Кудряшов О.И., Давыдов Д.В., Чернецов В.А., Крюков Е.В. – Практические подходы к лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

20

Patsenko M.B., Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V., Kudryashov O.I., Davydov D.V., Chernetsov V.A., Kryukov E.V. – Practical approaches to the treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19)

Матвеев А.В., Тарасенко М.Ю., Самарев А.В. – Мультимодальная методика жидкостного замещения у обожженных

28

Matveenko A.V., Tarasenko M.Yu., Samarev A.V. – Multimodal fluid replacement technique in burned patients

Пашаев Аф.Ал., Долгих Р.Н., Нариманов М.Н., Пашаев Ал.Аф. – Современные возможности комбинированного лечения распространенного рака желудка

35

Pashaev Af.Al., Dolgikh R.N., Narimanov M.N., Pashaev Al.Af. – Modern possibilities of combined treatment of advanced gastric cancer



Гигиена и физиология военного труда

Military physiology and hygiene

Цуциев С.А., Юдин А.Б. – Безопасность военной службы как гигиеническая проблема

40

Tsutsiev S.A., Yudin A.B. – Safety of military service as a hygienic problem



Авиационная и военно-морская медицина

Air and navy medicine

Иванов И.В., Бурмистров В.И. – Значимость человеческого фактора в аварийности беспилотных летательных аппаратов при высоких уровнях их технического совершенства и автоматизации полета

48

Ivanov I.V., Burmistrov V.I. – The importance of the human factor in the accident rate of unmanned aerial vehicles at high levels of their technical excellence and flight automation



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022
DOI: 10.52424/00269050_2022_343_8_20

Практические подходы к лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

ПАЦЕНКО М.Б., заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы¹
ЗАЙЦЕВ А.А., заслуженный врач РФ, профессор, полковник медицинской службы²
ЧЕРНОВ С.А., заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, полковник медицинской службы запаса (chernov.s.a@mail.ru)²
СТЕЦ В.В., заслуженный врач РФ, полковник медицинской службы²
КУДРЯШОВ О.И., заслуженный врач РФ, полковник медицинской службы запаса²
ДАВЫДОВ Д.В., заслуженный врач РФ, профессор, полковник медицинской службы²
ЧЕРНЕЦОВ В.А., заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, полковник медицинской службы²
КРЮКОВ Е.В., заслуженный врач РФ, академик РАН, профессор, генерал-майор медицинской службы³

¹Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва, Россия; ²ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» МО РФ, Москва, Россия; ³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Проанализирован более чем двухлетний опыт лечения 467 пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в частности клинические варианты, показания, содержание и последовательность противовирусного и противовоспалительного лечения. Обоснованы показания к использованию антибактериальной терапии. Предложены собственные классификационные подходы к заболеванию и формулированию диагноза. Исходы лечения тяжелых и осложненных случаев COVID-19 дополнительно изучены у 463 больных: достичь благоприятного результата лечения удалось у 66,7%, что соответствует данным ведущих отечественных и зарубежных лечебных учреждений. Сформулированы единые и индивидуализированные подходы к формированию лечебных программ для пациентов с тяжелым течением заболевания.

К л ю ч е в ы е с л о в а: новая коронавирусная инфекция COVID-19, фавипиравир, ремдесивир, глюкокортикостероиды, антицитоклиновые препараты, тоцилизумаб, С-реактивный белок, прокальцитонин, D-димер.

Patsenko M.B.¹, Zaitsev A.A.², Chernov S.A.², Stets V.V.², Kudryashov O.I.², Davydov D.V.², Chernetsov V.A.², Kryukov E.V.³ – Practical approaches to the treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19).

¹Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; ²The N.N.Burdenko Main military clinical hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; ³The S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Over two years of experience in the treatment of 467 patients with a new coronavirus infection (COVID-19) was analyzed, in particular, clinical options, indications, content and sequence of antiviral and anti-inflammatory treatment. The indications for the use of antibiotic therapy are substantiated. Proposed own classification approaches to the disease and the formulation of the diagnosis. Treatment outcomes for severe and complicated cases of COVID-19 were additionally studied in 463 patients: a favorable treatment outcome was achieved in 66.7%, which corresponds to the data of leading domestic and foreign medical institutions. Uniform and individualized approaches to the formation of treatment programs for patients with a severe course of the disease are planned.

К е у о р д s: new coronavirus infection COVID-19, favipiravir, remdesivir, glucocorticosteroids, anticytokine drugs, tocilizumab, C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer.



Более двух лет на планете продолжается пандемия COVID-19, по своим масштабам сравнимая только с пандемией «испанки» в начале XX в. Современный мир, впервые столкнувшись с этой инфекцией, оказался к ней не готовым. Высокая контагиозность, быстрая изменчивость вируса SARS-CoV-2, непредсказуемость перехода болезни в тяжелые формы, отсутствие этиотропных средств лечения и на первом этапе – вакцинации определили те сложности в организации медицинской помощи больным с *новой коронавирусной инфекцией* (НКИ), с которыми встретились медицинские работники во всем мире [1, 6].

В начале пандемии в дебюте заболевания часто встречались потеря обоняния (более 50%), кашель (50%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%) [1, 6]. Одышка, как правило, возникала на 6–8-е сутки от момента заражения. Снижение сатурации (SpO_2) менее 88% регистрировалось более чем у 30% пациентов. Средний возраст больных составлял около 41 года, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов старше 60 лет [1, 6]. По мере появления новых мутаций SARS-CoV-2 изменялись клинические проявления и исходы болезни. «Уханьский» и альфа-штамм вируса существенно не меняли симптомов заболевания и лечебных подходов. Лица, инфицированные дельта-штаммом, практически не жаловались на отсутствие обоняния, у них преобладали ощущения першения или боли в горле, выраженная интоксикация, непродолжительный насморк, раньше на 2–3 дня выявлялись изменения в легких. Для инфицированных штаммом омикрон характерна картина ОРВИ нетяжелого течения.

В основе патогенеза заболевания лежит вирусная инвазия с поражением альвеолоцитов II типа, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы. В результате в разные временные промежутки от дебюта инфекции разворачивается вирусное, цитокиновое, микрососудистое повреждение, протекающее с нарушением газообменной функции легких [1, 4, 6]. Его клинико-морфологическая характеристика существенно отличается от пневмонических изменений в традиционном

понимании этого патологического процесса. Однако выделяемые формы НКИ, представленные во временных методических рекомендациях МЗ РФ всех редакций, не отражают клинико-патогенетических особенностей заболевания, а включают состояния, которые не имеют нозологичности. В результате сложно сформулировать и структурировать диагноз, отвечающий современным требованиям к его построению [4, 6, 7]. Затруднительно и формирование диагностической и лечебной программ для этих пациентов.

Цель исследования

На основе анализа опыта лечения пациентов с COVID-19 определить классификационные подходы к заболеванию и формулированию диагноза, уточнить состав, последовательность противовирусного и противовоспалительного лечения, показания к антибактериальной терапии.

Материал и методы

Клинические варианты НКИ, показания, содержание и последовательность противовирусного, противовоспалительного, антимикробного лечения изучены на 467 пациентах. Среди наблюдаемых нами больных COVID-19 ($n=467$), независимо от штамма возбудителя регистрировались следующие сопутствующие заболевания: ожирение (49,5%), артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания (31%), сахарный диабет (11,7%), ХОБЛ и бронхиальная астма (7,7%), онкогематологические заболевания (7,5%). Подавляющее число заболевших – лица младше 65 лет. Легкое течение COVID-19 наблюдалось у 80% больных, среднетяжелое – у 15% (поражение респираторных отделов легких), тяжелое и осложненное течение – у 5% (*острая дыхательная недостаточность* – ОДН, *острый респираторный дистресс-синдром* – ОРДС, септический шок, синдром полиорганной недостаточности) [1].

Исходы лечения тяжелых и осложненных случаев НКИ, структура основных причин летальных исходов дополнительно изучены у 463 больных (средний возраст $57,8 \pm 12,3$ года).



Результаты и обсуждение

Клинические варианты COVID-19

Рекомендации Минздрава России предлагают следующие клинические варианты болезни [1]:

- острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с ОДН;
- ОРДС, сепсис, септический шок, тромбозы, тромбоэмболии.

Нам представляется оправданным выделять формы заболевания без поражения и с поражением основного органа-мишени – легких, используя при этом термин не пневмония, а «повреждение» или «вирусное поражение» [4, 6, 7]. Это дает возможность осуществить главное – дистанцировать изменения легких у пациентов с COVID-19 от тех, которые имеются при «классической» пневмонии. Такие состояния, как ОРДС, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии, следует рассматривать как осложнения заболевания. В этом случае и нозокомиальная бактериальная/грибковая 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 обоснованного рационального выбора диагностических и лечебных решений.

Инаппарантная (субклиническая) форма. Острая респираторная вирусная инфекция легкого течения. Вирусное поражение легких (с указанием площади изменений по визуальной шкале) без дыхательной недостаточности. Вирусное поражение легких с дыхательной недостаточностью. Вирусное поражение других органов и систем.

Осложнения: ОРДС, нозокомиальная пневмония, тромбозы/тромбоэмболии артерий и/или вен, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др.

Новая коронавирусная инфекция подтвержденная или неподтвержденная. По тяжести: легкая, средней тяжести, тяжелая.

Диагноз. Основное заболевание: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ-3, 60%). U07.1. Осложнения: ОРДС, ОДН 2 ст. Нозокомиальная деструктивная пневмония, вызванная *K. pneumoniae*.

Такая формулировка диагноза дает полное представление о заболевании, а специалист получает достаточно информации для обоснования и начала стартовой терапии. Она складывается из нескольких направлений. Это противовирусное лечение, если сроки заболевания не превышают 5 сут, противовоспалительная, антикоагулянтная и симптоматическая терапия.

Противовирусное лечение

Согласно современным представлениям о патогенезе заболевания, этиотропное лечение рекомендуется использовать в инкубационный и виремический периоды инфекции. Очевидно, что в инкубационный период начать противовирусную терапию практически маловероятно, тогда как этап виремии (собственно первые 5–7 дней от начала заболевания) – это оптимальное время использования средств, обладающих активностью против вируса SARS-CoV-2.

В настоящее время к применению рекомендован ряд препаратов с противовирусным действием против SARS-CoV-2: фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир, паксловид. Также в нашем арсенале появились лекарственные средства, по сути не являющиеся противовирусными, но обладающие способностью предотвращать клеточную инвазию вируса путем специфической антительной блокады вирусных доменов, ответственных за проникновение вируса в клетку, – сотровимаб, кансивимаб и др.

На наш взгляд, возможности антиковидной плазмы как от переболевших, так и от привитых НКВИ доноров, а также антиковидного гамма-глобулина в лечении этих пациентов выглядят крайне ограниченными [9, 11, 13].



При использовании фавипиравира в первые 5 сут заболевания у больных с факторами риска тяжелого течения (АГ, ожирение, сахарный диабет) в ряде исследований наблюдалось более быстрое купирование проявлений COVID-19 по сравнению со стандартной терапией, клиническое улучшение наступало на 3 дня раньше [10, 14–16]. Однако ряд других работ не продемонстрировал существенного эффекта от применения данного препарата. Возможно, это связано с более поздними сроками применения фавипиравира в этих исследованиях. В настоящее время фавипиравир применяется в России и Индии [1, 16]. Еще одной особенностью, ограничивающей применение фавипиравира, является необходимость назначения больших доз препарата – на грани субъективной и физической переносимости. Кроме того, имеются данные, что даже такие дозы не гарантируют достижения его вирицидной концентрации в плазме крови.

Ремдесивир по сравнению с плацебо не показал статистически значимых преимуществ у больных с тяжелыми формами заболевания, но продемонстрировал сокращение среднего интервала времени до клинического улучшения у пациентов с легкой и среднетяжелой формами [22]. Это также связано со сроками применения препарата, т. к. очевидно, что в случае наличия поражения легких применение противовирусных средств будет малоэффективным. В стационаре у пациентов без необходимости кислородной поддержки (сатурация $SpO_2 > 94\%$) он никак не влияет на общую летальность. У пациентов с необходимостью кислородной поддержки (сатурация $SpO_2 \leq 94\%$) ремдесивир при 5-дневном курсе лечения, если не было другого противовирусного лечения, снижал риск смерти у пациентов, которые получали кислородную, но не вентиляционную поддержку [12, 22]. Поэтому все наши усилия должны быть сосредоточены на возможности применения препарата в ранние сроки – на этапе оказания амбулаторной помощи больным с факторами риска, в дневных стационарах.

Молнупиравир – противовирусный препарат, активный при приеме внутрь,

свое противовирусное действие проявляется за счет внесения ошибок при копировании вирусной РНК. Предварительные данные клинических исследований 2–3 фазы для амбулаторных (MOVE-OUT) и госпитализированных (MOVE-IN) больных показали обнадеживающие результаты. В амбулаторных условиях при приеме препарата в течение 7 дней от начала симптомов отрицательный результат ПЦР на 5-й день наблюдался во всех случаях группы молнупиравира и в 24% группы плацебо [19].

Паксловид – двухкомпонентный препарат (нирматрелвир и ритонавир) для перорального применения. Механизм действия заключается в угнетении вирусной протеазы и размножения вируса. Ритонавир в комбинации используется для более длительного поддержания концентрации действующего вещества (нирматрелвир) в плазме крови. Применяли препарат не позднее 3–5 дней от начала симптомов амбулаторным больным с НКИ и с не менее одним фактором риска тяжелого течения [20]. Спустя 28 дней в сравнении с плацебо показана высокая эффективность (до 89%) против госпитализации и смерти. В экспериментальной группе летальных исходов не было, в контрольной – скончались 10 человек.

Противовоспалительное лечение

Высокая степень иммунологической активности болезни уже в ее начале, при относительно быстром уменьшении роли непосредственно вирусного повреждения легких, является основой для использования противовоспалительных средств и прежде всего *глюкокортико-стероидов* (ГКС). Скорость и выраженность воспалительного ответа организма обуславливают применение этих средств в некоторых клинических случаях, в высоких дозах, в виде пульс-терапии. Наши исследования показали, что пульс-терапия ГКС в ранние сроки у пациентов с COVID-19 не только позволяет снизить активность *системного воспалительного ответа* (СВО), но и способствует восстановлению оксигенирующей функции легких, не вызывает тяжелых бактериальных осложнений, уменьшает степень выраженности коагуляционных расстройств [5].



При тяжелых формах болезни иммунологическая реакция организма приобретает избыточный, патологический характер и сама становится фактором повреждения («цитокиновый шторм»). Единственной возможностью остановить, подавить этот иммунологический всплеск является применение антицитокиновых препаратов, в т. ч. сочетая между собой антицитокиновые средства с разными путями реализации механизмов подавления выработки провоспалительных цитокинов. Часто они используются в комбинации с ГКС.

Для выбора варианта противовоспалительного лечения необходимы не только объективная оценка функции внешнего дыхания, клинических и рентгенологических (КТ) данных, но и анализ результатов лабораторных исследований.

В качестве биологических маркеров НКИ рассматриваются: лейкопения (33,7%), лимфопения (82,1%), тромбоцитопения (36,2%), повышение *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) более 250 У/л (41,5%), высокие концентрации *C-реактивного белка* (СРБ), *прокальцитонина* (ПКТ), *интерлейкина-6* (ИЛ-6), ферритина, D-димера [1, 4, 6, 7]. Высокий уровень ИЛ-6 в плазме крови сопряжен с более тяжелыми структурными изменениями в легких, увеличением потребности в механической вентиляции и необходимостью в интенсивной терапии, высокой летальностью при COVID-19. Максимальная концентрация ИЛ-6 характерна для пациентов с ОРДС [1].

СРБ является основным лабораторным маркером активности системного воспаления, инициированного коронавирусной инфекцией. Его повышение коррелирует с тяжестью течения заболевания и, по нашим данным, с высоким уровнем D-димера [1, 4, 6, 7]. Повышение уровня СРБ выше 50 мг/л наряду с другими критериями служит основанием для привлечения противовоспалительной терапии (ГКС, тоцилизумаб), но не является критерием для назначения антимикробных лекарственных средств. Напротив, уровень ПКТ при COVID-19 с поражением респираторных отделов легких находится в пределах референсных значений [1, 4, 6, 7]. Повышение ПКТ свидетельствует о присоединении бактериальной ко-инфекции и отра-

жает распространенность воспалительной инфильтрации, тяжесть течения и прогноз заболевания при бактериальных осложнениях. В нашем исследовании, включавшем 103 пациента с НКИ, уровень СРБ при поступлении в стационар составил в среднем $84,7 \pm 51,1$ мг/л, причем наблюдалась его прямая связь с высоким уровнем D-димера. При этом уровень ПКТ у всех поступивших в стационар с COVID-19 и вовлечением легких, вне зависимости от объема поражения легочной ткани (от 25 и более 75%) на первоначальном этапе, составил менее 0,5 нг/мл.

Противовоспалительная терапия (ГКС) должна быть рассмотрена при сохраняющейся лихорадке выше $38-39$ °С в течение 3–5 дней и наличии как минимум одного из следующих критериев:

- появление признаков дыхательной недостаточности (снижение SpO_2 ниже 94% при дыхании атмосферным воздухом и др.);
- массивное (более 50% объема легочной ткани) или быстро прогрессирующее поражение легких по результатам КТ;
- повышение уровня СРБ выше 30 мг/л;
- повышение уровня ИЛ-6 более 30 пк/мл.

Наш опыт применения пульс-терапии у 57 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, которые получали пульс-терапию метилпреднизолоном по 500–1000 мг/сут внутривенно в течение 2–3 дней, показал, что она приводила к улучшению газообмена (средние сроки восстановления SpO_2 составили $3,9 \pm 0,25$ сут), нормализации температуры тела, существенному снижению или нормализации уровня маркеров воспаления – СРБ, D-димера (в среднем в течение $2,1 \pm 0,2$ сут). Усиления респираторной поддержки и/или перевода в ОРИТ не потребовалось ни в одном случае. Пульс-терапия ГКС характеризовалась хорошей переносимостью, невысокой стоимостью и не приводила к развитию бактериальных осложнений [5].

Назначая ГКС, следует иметь в виду, что используются они только при наличии показаний, а их профилактическое применение неэффективно. Раннее назна-



чение ГКС (в фазу репликации) потенциально удлинит срок репликации вируса. Лечение ГКС может сопровождаться дестабилизацией углеводного обмена, артериального давления. Такая терапия должна проводиться в течение короткого промежутка времени: в режиме пульс-терапии – 2–3 дня, если используются высокие дозы метилпреднизолона, и не более 10 сут, если необходимы средние дозы (8–12 мг) метилпреднизолона.

Еще одной возможностью модификации противовоспалительного лечения является использование ингибиторов янус-киназ. В исследовании COV-BARRIER, где критериями отбора были повышенные маркёры воспаления (СРБ, ферритин, D-димер, ЛДГ), сочетание ГКС и барицитиниба достоверно снижало риск смерти на 38,2%. Наиболее существенное снижение смертности (40,5%) было в группе пациентов, нуждавшихся в неинвазивной вентиляции или высокопоточном кислороде [18].

Однако не всегда удастся быстро достичь устранения воспалительной активности и предотвратить прогрессирование процесса. Лихорадка может продолжаться на фоне ГКС или появиться вновь после «светлого» периода. В таких случаях необходим повторный анализ величин СРБ, ферритина, D-димера и, при возможности, ИЛ-6 и ПКТ. Повышение ферритина при снижающемся уровне СРБ, прогрессирующая дыхательная недостаточность являются показаниями для пересмотра терапии в пользу применения левалимаба, тоцилизумаба; увеличение ПКТ более 0,5 нг/мл наряду с клиническими проявлениями бактериальной инфекции – повод для назначения антибиотиков, а рост D-димера заставляет повысить дозу НМГ.

Безусловно, в настоящее время основой противовоспалительного лечения являются антицитокиновые препараты. В исследовании тоцилизумаба EMPACTA (n=379) достигнута первичная конечная точка – кумулятивная доля пациентов с летальным исходом или перевод на ИВЛ через 4 нед [21]. В других исследованиях в группе тоцилизумаба вероятность прогрессирования болезни до перевода больного на ИВЛ или летального исхода была

на 44% меньше по сравнению с плацебо. Монотерапия тоцилизумабом или его комбинация с барицитинибом у 75 больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 привели к нормализации лабораторных показателей при отсутствии серьезных побочных эффектов. Осложнений терапии, повторной госпитализации и смертельных исходов в ближайшие 14 дней не наблюдалось [2, 3].

Итак, как выбрать режим противовоспалительной терапии, если у пациента есть соответствующие показания? Это довольно непростая задача, но основные моменты следующие [1, 4, 6, 7]. Приоритет применения ГКС наступает тогда, когда больной демонстрирует признаки дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии. Если больной в стабильном состоянии, нуждается в потоке кислорода 7–10 л в мин без привлечения высокопоточной оксигенотерапии, целесообразно использовать дексаметазон 8–12 мг/сут. Напротив, быстро прогрессирующее течение заболевания с выраженной дыхательной недостаточностью, требующей более высоких уровней респираторной поддержки, диктует необходимость использования более высоких доз – 250–1000 мг/сут метилпреднизолона в течение 3 последовательных дней в комбинации с левалимабом или тоцилизумабом. Если есть критерии для назначения противовоспалительной терапии, пациент стабилен и может находиться в кожном отделении, но возраст старше 65 лет и/или есть сопутствующие заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия), которые могут сопровождаться ожидаемой декомпенсацией на фоне терапии ГКС, целесообразно выбрать режим терапии с использованием антицитокиновых препаратов – левалимаба. Еще раз стоит отметить, что основным показанием к назначению ГКС служит появление признаков дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки.

Антимикробное лечение

У всех наблюдаемых нами пациентов, поступивших в стационар, отсутствовали объективные критерии для назначения антимикробной терапии [6]. Поэтому в начале заболевания, при любой



его тяжести необходимость в применении антибактериальных средств отсутствует. Назначение антибактериальных препаратов осуществляется только по строгим клиническим и лабораторным маркерам присоединения бактериальной инфекции [1, 4, 6–8]. Следует помнить, что с момента применения антимикробных средств возрастает риск антибиотико-ассоциированных осложнений и присоединения резистентной микробной и/или грибковой флоры, нередко приводящей к фатальным исходам. Напротив, в период осложненного течения болезни (присоединение нозокомиальной инфекции – внутрибольничная пневмония) роль антибактериальной терапии становится определяющей. Так, по имеющимся литературным данным, из 1495 пациентов с серьезными осложнениями 49% умерли. Среди них 85,5% имели высевы грамотрицательной флоры. Частота выделения устойчивых к карбапенемам *A. baumannii* и *K. pneumoniae* составила 91,2 и 75,5% соответственно. Устойчивость к метициллину *S. aureus* наблюдалась в 100% случаев [17].

Изложенное подтверждает крайнюю необходимость формирования **единой лечебной тактики**. В сжатом (концентрированном) виде она может быть представлена следующим образом:

- противовирусная терапия в ранние сроки болезни (в первые 5 сут заболевания);

- антикоагулянты в профилактических или лечебных дозах в зависимости от тяжести заболевания и уровня D-димера;

- применение дексаметазона 8–12 мг в сутки в возможной комбинации с ингибиторами янус-киназы у больного с признаками дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии;

- применение тоцилиумаба или левелимаба в комбинации с ГКС (пульс-терапия) у больного, требующего более высоких уровней респираторной поддержки (ОРИТ);

- применение при наличии показаний левелимаба у пациентов старше 65 лет, у больных с сопутствующими заболеваниями, течение которых может дестабилизироваться на фоне терапии ГКС.

Вне всякого сомнения, разные клинические ситуации требуют разных подходов, но основные выше изложенные принципы должны быть неизменными. Также стоит обратить внимание, что выбор в пользу той или иной терапии должен быть аргументирован и оформлен записью в медицинской документации!

Исходы лечения тяжелых и осложненных случаев COVID-19

Исходы лечения тяжелых пациентов с НКИ ($n=463$, средний возраст $57,8 \pm 12,3$ года) сложно считать полностью удовлетворительными. Перевод на ИВЛ потребовался 179 (38,7%) больным, «сняты» с ИВЛ 26 (14,5%), в т. ч. среди военнослужащих – 53 (23,9%) и 16 (30,2%) человек соответственно. Общая летальность в группе тяжелых больных составила 154 (33,3%) человека.

Структура основных причин летальных исходов представлена следующим образом: прогрессирование дыхательной недостаточности – 63 (40,9%) больных, присоединение бактериальной инфекции легких – 28 (18,2%), сепсис – 11 (7,1%), полиорганная недостаточность – 7 (4,6%), тромбоземболические/тромботические осложнения – 14 (9,1%), кровотечения – 3 (1,9%), инфаркт миокарда – 5 (3,3%), ОНМК – 4 (2,6%), прогрессирование тяжелого сопутствующего заболевания – 19 (12,3%) случаев.

Заключение

Анализ более чем двухлетнего опыта лечения больных НКИ показал изменение клинических симптомов актуальных штаммов SARS-CoV-2 и исходов лечения в сторону постепенного формирования более легких форм заболевания, в большей степени соответствующих проявлениям ОРВИ. Но высокий мутагенный потенциал вируса сохраняет в себе угрозу появления новых, более вирулентных и смертоносных вариантов. Необходим объективный анализ собственного опыта применения моноклональных антител, препятствующих инвазии вируса, их роли в предупреждении тяжелого течения заболевания в разных группах населения и при разной степени коморбидности пациентов. Понятны ограниченные возможности патогенетического



лечения в любых его вариантах, но это не исключает поиска оптимальных препаратов и схем их использования. Решение этих вопросов поможет улучшить

исходы у пациентов с COVID-19, изменить негативный тренд лечения при тяжелом и осложненном течении заболевания.

Литература

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 15 (22.02.2022).

2. *Есинов А.В., Павлов А.И., Прохорчик А.А.* и др. Возможности барицитиниба и тоцилизумаба в монотерапии и комбинированном лечении больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Часть I // Госпит. медиц.: наука и практика. – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 61–68.

3. *Есинов А.В., Павлов А.И., Прохорчик А.А.* и др. Возможности барицитиниба и тоцилизумаба в монотерапии и комбинированном лечении больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Часть II // Госпит. медиц.: наука и практика. – 2021. – Т. 4, № 4. – С. 46–51.

4. *Зайцев А.А.* Письмо в редакцию // Клинический журнал. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 84–86. <https://doi.org/10.36488/смас.2020.2.84-86>

5. *Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л.* и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // КМАХ. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 88–91. <https://doi.org/10.36488/смас.2020.2.88-91>

6. *Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В.* и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // Леч. врач. – 2020. – № 6. – С. 76–80. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.41.94.014>

7. *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. – Т. 22, № 11. – С. 91–97. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200520>

8. *Зайцев А.А., Яковлев С.В., Козлов Р.С.* и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Тер. архив. – 2020. – Т. 92, № 11. – С. 4.

9. *Казакос С.П., Давыдова Н.В., Путков С.Б.* и др. Длительность и интенсивность гуморального иммунного ответа у медицинских работников, перенесших COVID-19 // Мед. вестн. ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. – 2021. – № 4 (6). – С. 29–37. [https://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-4\(6\)-29-37](https://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-29-37)

10. *Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А.* и др. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения // Инф. болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 26–38. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38>

11. *Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Чернов С.А.* Использование антиковидной плазмы от здоровых привитых людей в лечении пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией // Воен.-мед. журн. – 2021. – Т. 342, № 2. –

С. 58–60. <https://doi.org/10.17816/RMMJ.3422>

12. *Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E.* et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383, N 19. – P. 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

13. *Chai K.L., Valk S.J., Piechotta V.* et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review // Cochrane Database Syst. Rev. – 2021. – Iss. 5, Art. No.: CD013600. <https://doi.org/10.1002/14651858>

14. *Dabbous H.M., Abd-El salam S., El-Sayed M.H.* et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi center randomized study // Arch. Virol. – 2022. – Vol. 167, N 1. – P. 277. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05307-4>

15. *Ghasemnejad-Berenji M., Pashapour S.* Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary // Drug. Res. – 2021. – Vol. 71, N 3. – P. 166–170. <https://doi.org/10.1055/a-1296-7935>

16. *Joshi S., Pankar J., Ansari A.* et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 // Int. J. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 102. – P. 501–508. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>

17. *Li J., Wang J., Yang Y.* et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis // Antimicrob. Resist. Infect. Control. – 2020. – Vol. 9, N 1. – P. 153. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>

18. *Marconi V.C., Ramanan A.V., de Bono S.* et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet Respir. Med. – 2021. – Vol. 9, N 12. – P. 1407–1418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)

19. *Painter W.P., Holman W., Bush J.A.* et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2 // Antimicrob. Agents Chemother. – 2021. – Vol. 65, N 5. – P. e02428-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02428-20>

20. Pfizer announces additional phase 2/3 study results confirming robust efficacy of novel Covid-19 oral antiviral treatment candidate in reducing risk of hospitalization or death. Available at: <https://www.genengnews.com/covid-19-candidates/pfizer/>

21. *Salama C., Han J., Yau L.* et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia // N. Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 384, N 1. – P. 20–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>

22. *Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J.* et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial // JAMA. – 2020. – Vol. 324, N 11. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>