

Методические рекомендации
«ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ
ВИРУСНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ SARS COV-2 ИНФЕКЦИИ»

Под редакцией С.Н.Авдеева, А.Г.Малявина

Состав рабочей группы по подготовке Методических рекомендаций

Российское респираторное общество

Авдеев С.Н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии, директор НМИЦ по пульмонологии Первого ГМУ им. И.М.Сеченова, главный внештатный пульмонолог МЗ РФ;

Демко И.В., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Красноярского ГМУ, главный внештатный пульмонолог СФО

Зайцев А.А., профессор, главный пульмонолог Министерства обороны РФ;

Лещенко И.В., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии УрМУ, главный внештатный пульмонолог Свердловской области;

Карчевская Н.А., к.м.н., научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Макарьянц Н.Н., д.м.н., ведущий научный сотрудник ЦНИИ туберкулеза

Рачина С.А., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии №2 Первого ГМУ им. И.М.Сеченова

Синопальников А.И., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии РМАНПО

Эсаулова Н.А. к.м.н., заведующая отделением пульмонологии «Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург, Россия; доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»

Российское научное медицинское общество терапевтов:

Адашева Т.В., профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Президиума РНМОТ

Болиева Л.З., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, член Президиума РНМОТ

Малявин А.Г., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный внештатный пульмонолог ЦФО, Генеральный секретарь РНМОТ

Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского

Горелов А.В., академик РАН, профессор, заместитель директора ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, заведующий кафедрой инфекционных болезней МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Председатель Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского

Пшеничная Н.Ю., профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Эсауленко Е.В., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Российское общество патологоанатомов

Зайратьянц О.В., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии МГМСУ им. А.И.Евдокимова, вице-президент РОП

Самсонова М.В., д.м.н., заведующая лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России

Черняев А.Л., профессор, руководитель отдела фундаментальной пульмонологии, «НИИ пульмонологии» ФМБА России

Российское общество рентгенологов и радиологов

Тюрин И.Е., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии РМАНПО, вице-президент Российского общества рентгенологов и радиологов, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава РФ

Оглавление

Введение

1. Поражение легких в остром периоде SARS-COV-2
 - 1.1. Клиническое определение (С.Н.Авдеев, А.А.Зайцев, А.Г.Малявин)
 - 1.1.1. Клинические варианты COVID-19
 - 1.1.2. Пример формулировки диагноза
 - 1.2. Патоморфология острого повреждения легких (О.В.Зайратьянц, М.В. Самсонова, А.Л.Черняев)
 - 1.3. Инструментальная диагностика (И.Е.Тюрин)
 - 1.4. Формулировка диагноза (С.Н.Авдеев, А.А.Зайцев, И.В.Лещенко, А.Г.Малявин)
 - 1.5. Критерии развития острого респираторного дистресс-синдрома и тактика ведения пациентов (С.Н.Авдеев)
- 1.6. Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых, ассоциированный с COVID-19 (Л.З.Болиева)
 - 1.7. Критерии бактериальной коинфекции при COVID-19 (С.А. Рачина, А.И. Синопальников)
- 1.8. Маршрутизация пациентов в остром периоде (И.В.Демко)
- 1.9. Лечебная тактика
 - 1.9.1. Препараты прямого противовирусного действия (С.Н.Авдеев)
 - 1.9.2. Глюкокортикостероиды (А.А.Зайцев)
 - 1.9.3. Применение антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов в терапии коронавирусной инфекции (И.В.Демко)
 - 1.9.4. Нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол (А.А.Зайцев, А.Г.Малявин)
 - 1.9.5. Ингибиторы ИЛ-6 рецепторов (А.А.Зайцев)
 - 1.9.6. Ингибиторы янус-киназ (С.Н.Авдеев)
 - 1.9.7. Антибактериальная терапия (А.А.Зайцев)
 - 1.9.8. Вентиляционная поддержка (С.Н.Авдеев, С.Л.Бабак, А.Г.Малявин)
 - 1.9.9. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (С.Н.Авдеев)
 - 1.9.10. Ингаляции сурфактанта (С.Н.Авдеев)
 - 1.9.11. Симптоматическая терапия (А.А.Зайцев, А.Г.Малявин)
 - 1.9.12. Методы немедикаментозной терапии (А.Г.Малявин)

1.10. Формулировка посмертного эпикриза и патологоанатомического заключения (О.В.Зайратьянц, М.В.Самонова, А.Л.Черняев)

2. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА SARS-COV-2

2.1. Постковидный синдром: определение, критерии, тактика ведения пациента (С.Н.Авдеев)

2.2. Патоморфология повреждения легких после острого периода SARS-Cov-2 (О.В.Зайратьянц, М.В. Самсонова, А.Л.Черняев)

2.3. Оценка изменений после перенесенного COVID-19 по данным лучевой диагностики (И.Е.Тюрин)

2.4. Небактериальные инфекции при COVID-19

2.4.1. Инвазивный кандидоз у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (Л.З. Болиева, А.Г. Малявин)

2.4.2. Мукормикоз, ассоциированный с COVID-19 (Н.А.Карчевская)

2.4.3. Ковид ассоциированный аспергиллез (Н.А.Карчевская)

2.5. Критерии развития пневмофиброза (И.В.Лещенко)

2.6. Лечебная тактика

2.6.1. Целесообразность назначения противовирусной и иммуномодулирующей терапии (А.В.Горелов, Н.Ю.Пшеничная, Е.В.Эсауленко)

2.6.2. Ингаляции сурфактанта (С.Н.Авдеев)

2.6.3. Антисклеротическая и антифибротическая терапия (И.В.Лещенко, А.Г.Малявин)

2.6.4. Продолженная антитромботическая и дезагрегантная терапия (Т.В.Адашева)

2.6.5. Тактика ведения пациентов с легочными кистами и развитием осложнений (пневмоторакс, пневмомедиастинум и др.) (А.Г.Малявин)

3. Респираторная реабилитация (И.В.Лещенко, А.Г.Малявин, Н.А.Эсаулова, Н.Н.Макарьянц)

Приложения

1. Маршрутизация пациентов (Н.Э.Костина)

2. Таблица. Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ)

3. Шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council)

4. Примерный комплекс упражнений ЛФК N 1

5. Методика Шкала Бека

6. Краткий опросник Королевского колледжа о состоянии здоровья при интерстициальных заболеваниях легких

ВВЕДЕНИЕ

1. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ SARS-COV-2

1.1. Клиническое определение *(С.Н.Авдеев, А.А.Зайцев, А.Г.Малявин)*

В основе патогенеза заболевания лежит вирусная инфекция 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 [1-3].

Его клинико-морфологическая характеристика существенно отличается от пневмонических изменений в традиционном понимании этого патологического процесса. По морфологической сущности это поражение весьма сходно с обычной интерстициальной пневмонией, но обязательное присутствие тромбгеморрагического компонента придает ему специфические черты.

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 ОРДС, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии стоит рассматривать как осложнения заболевания. В этом случае и 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 обоснованного рационального выбора диагностических и лечебных решений.

1.1.1. Клинические варианты COVID-19

Инаппарантная (субклиническая) форма

Острая респираторная вирусная инфекция легкого течения

Вирусное поражение легких

Вирусное поражение других органов и систем

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

1.1.2. Пример формулировки диагноза:

Основное заболевание:

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ-3, 60%). U07.1

Осложнения: ОРДС, ОДН. Нозокомиальная 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 суток, противовоспалительная, антикоагулянтная и симптоматическая терапия.

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.

Список литературы

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

Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). Лечащий врач 2020, N6, 76-80.

Зайцев А.А. Письмо в редакцию. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22(2):84-86. [10.36488/смач.2020.2.84-86](https://doi.org/10.36488/смач.2020.2.84-86).

Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Паценко М.Б., Кудряшов О.И., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. методические рекомендации. Consilium Medicum. 2020. Т. 22. № 11. С. 91-97.

1.2. Патоморфология острого повреждения легких (О.В.Зайратьянц, М.В. Самсонова, А.Л.Черняев)

Легкие, как правило, заполняют весь объем грудной полости. Масса легких составила 1450 (700-3200) г. Макроскопически имеет место типичная картина «шоковых легких»: лаковый вид темно-вишневой поверхности легких, резиновая плотность ткани, на разрезе от темно-вишневого до коричневатого-красного цвета при наличии маловоздушности, с поверхностью разрезов стекала малиновая непрозрачная густая жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Как правило, в передних отделах наблюдаются участки острого вздутия, встречались ателектазы (дистелектазы), геморрагические инфаркты, а также и кровоизлияния, местами сливающиеся между собой различных размеров, иногда захватывая целые доли. У части пациентов были обнаружены обтурирующие тромбы в ветвях легочных артерий и вен. На поздних сроках легкие были уплотнены, на разрезе в этих зонах ткань была сероватого или серовато-желтого цвета.

При гистологическом исследовании в экссудативной фазе диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) в легочной ткани наблюдаются выраженный внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков, альвеол в виде полосок разной толщины. Одним из обязательных морфологических признаков при вирусным воздействием является повреждение эпителия в виде десквамации бронхиального и значительной степени альвеолярного эпителия (альвеолоцитов I и II типа) с одновременной пролиферацией альвеолоцитов II типа. Кроме того, имеет место цитопатическое повреждение эпителия с появлением уродливых альвеолоцитов, характеризующихся разнообразием форм, изменением ядра с появлением ядрышек, атипических митозов, в части клеток обнаруживали просветления вокруг ядра в виде гало, а также округлые частицы в цитоплазме клеток. В просветах альвеол нередко встречались небольшие симпласты, а в части наблюдений многоядерные альвеолоциты и макрофаги. В десквамированном бронхиальном эпителии наблюдали эпителиоциты с укрупненными ядрами. В части наблюдений в просветах бронхов и бронхиол был обнаружен фибрин. У большинства пациентов имело место полнокровие ветвей легочных артерий и вен, капилляров межальвеолярных перегородок с повреждением и десквамацией эндотелиоцитов, при наличии сладжей эритроцитов, организуемых и фибриновыми тромбами, очагами периваскулярных кровоизлияний, внутрибронхиальное и внутриальвеолярное скопление эритроцитов. В эндотелии сосудов у пациентов с COVID-19 обнаружена выраженная экспрессия FVIII. Интерстициальное воспаление в эту фазу представлено лимфоидной инфильтрацией межальвеолярных перегородок и довольно выраженным внутриальвеолярным скоплением лимфоцитов и макрофагов. В редких наблюдениях в цитоплазме альвеолярных макрофагов наблюдали фагоцитированные фрагменты клеток и эритроциты.

В пролиферативную фазу ДАП выявлена у умерших с продолжительностью заболевания 17 (9-23) суток, наблюдали внутриальвеолярные скопления фибрина разной степени зрелости, отек межальвеолярных перегородок разной степени выраженности с инфильтрацией их лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, единичными нейтрофилами, у части пациентов обнаружили миксоидный отек межальвеолярных перегородок и периваскулярной соединительной ткани; имели место пролиферация фибробластов, а также выраженное интерстициальное воспаление и отложения коллагена в стенках альвеол, что проявлялось выраженным утолщением межальвеолярных перегородок. В просветах альвеол наблюдали организацию фибрина с появлением разрозненных фибробластов, разрастания фибробластической полиповидной ткани в просветах альвеол и респираторных бронхиол. У части пациентов были обнаружены очаговые участки молодой соединительной ткани в виде «клубочков» Наряду с вышеописанными изменениями наблюдаются репаративные изменения бронхиолярного и альвеолярного эпителия в виде пролиферации альвеолоцитов 2 типа и плоскоклеточной метаплазии. Кроме того, встречаются участки фиброателектазов, состоящих из нежной соединительной ткани с небольшим количеством коллагеновых волокон и пролиферацией гладких мышц. В 13% наблюдений в пролиферативной фазе ДАП в полостях альвеол были обнаружены фрагменты костной ткани.

Гистологические изменения, косвенно свидетельствующие в пользу нарушения коагуляции, а именно появление внутриальвеолярных кровоизлияний, тромбов в ветвях легочных артерий и вен были обнаружены при всех фазах заболевания. В 18,5% наблюдений имели место признаки иммунного васкулита в виде лимфоидной инфильтрации стенок сосудов. При этом лейкоцитарный васкулит и эндотелиит был обнаружен при присоединении в 24,4% наблюдений бактериальной пневмонии. В капиллярах межальвеолярных перегородок более чем в трети наблюдений обнаруживали мегакариоциты. При этом в капиллярах межальвеолярных перегородок были обнаружены сладжи эритроцитов, а в ветвях легочных артерий и вен – фибриново-эритроцитарные микротромбы и сладжи эритроцитов с частичным их лизисом.

Изменения в плевре были выявлены в единичных наблюдениях в виде очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрации, соответствовавшие мелким белесоватым высыпаниям, определявшимся на висцеральной плевре при макроскопическом исследовании.

При long COVID изменения в легких соответствовали пролиферативной фазе ДАП.

Таблица . Частота встречаемости гистологических признаков.

Отек	104 (84,55%)
Крахмальные тельца	9 (7,32%)
Гиалиновые мембраны	99 (80,49%)
Цитотоксический эффект	63 (51,22%)
Десквамация бронхов	92 (74,80%)
Метаплазия эпителия бронхов	35 (28,45%)
Десквамация эпителия альвеол	91 (73,98%)
Метаплазия эпителия альвеол	60 (48,78%)
Мегакариоциты	37 (30,08%)
Макрофаги в альвеолах	89 (72,36%)

Плазматические клетки в альвеолах	73 (53,35%)
Нейтрофилы	40 (32,52%)
Эритроциты в альвеолах	93 (75,6%)
Эритроциты в бронхах	15 (12,2%)
Сидерофаги и гемосидерин в альвеолах	46 (37,36)
Инфаркты/кровоизлияния	51 (41,46%)
Тромбы в артериях	60 (42,78%)
Тромбы в венах	31 (25,20%)
Микротромбы (в капиллярах, артериолах, венах)	12 (9,76%)
Отечная миксоидная строма	11 (8,94%)
Интерстициальное воспаление	69 (56,1%)
Фибрин в альвеолах	80 (65,04%)
Фибрин в бронхах	6 (4,9%)
Фибробластическая ткань	61 (49,59%)
Фиброз межальвеолярных перегородок	16 (13,01%)
Полнокровие межальвеолярных перегородок	17 (13,82%)
Острое вздутие	15 (12,20%)
Аспирация	3 (2,44%)
Костные балки в альвеолах	7 (5,69%)
Васкулит/микроваскулит	10 (8,13)
Бактериальная пневмония	30 (24,39%)

1.3. Инструментальная диагностика (И.Е.Тюрин)

Методы визуализации (лучевой диагностики) применяют для выявления поражения в легких при COVID-19, их осложнений, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких, а также для определения степени выраженности и динамики изменений, оценки эффективности проводимой терапии.

Методы визуализации также необходимы для выявления и оценки характера патологических изменений в других анатомических областях и как средства контроля для инвазивных (интервенционных) медицинских вмешательств.

К методам визуализации патологии органов грудной полости пациентов с предполагаемой/установленной COVID-19 пневмонией относят:

обзорную рентгенографию легких (РГ),
компьютерную томографию легких (КТ),
ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей (УЗИ).

Стандартная РГ имеет низкую чувствительность в выявлении начальных изменений в первые дни заболевания и не может применяться для ранней диагностики. Рентгенография также недостаточно эффективна в выявлении ограниченных изменений в легких по типу матового стекла небольшого объема. Чувствительность РГ повышается

с увеличением длительности течения заболевания и становится наибольшей к концу первой недели в связи с нарастанием изменений по типу консолидации. Рентгенография позволяет уверенно выявлять распространенные изменения в легких, которые требуют госпитализации, в том числе направления в отделение реанимации и интенсивной терапии. Рентгенография с использованием передвижных (палатных) аппаратов является основным методом визуализации патологии органов грудной полости в отделениях реанимации/интенсивной терапии. Применение передвижного (палатного) аппарата оправдано и для проведения исследований в рентгеновском кабинете/отделении. Важным преимуществом РГ в сравнении с КТ являются большая пропускная способность и меньшее время для противоэпидемических мероприятий в кабинете.

Компьютерная томография имеет высокую чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для COVID-19. Применение КТ целесообразно для первичной оценки органов грудной полости в целях медицинской сортировки, у пациентов с тяжелыми прогрессирующими формами заболевания, а также для дифференциальной диагностики выявленных изменений и оценки динамики процесса.

У пациентов с COVID-19 применение КТ легких может выявлять характерные изменения в легких без/до положительных лабораторных тестов на инфекцию, что определяет клиническое значение данного метода.

В то же время КТ позволяет обнаружить изменения легких у значительного числа пациентов с бессимптомной и легкой формами заболевания, которым не требуется госпитализация. Результаты КТ в этих случаях не влияют на тактику лечения и прогноз заболевания, особенно при наличии лабораторного подтверждения COVID-19. *Поэтому применение КТ для скрининга бессимптомных и легких форм болезни не рекомендуется.*

Ограничениями КТ в сравнении с РГ являются меньшая доступность метода в отдельных медицинских организациях, городах и регионах; недоступность исследования для части пациентов, находящихся на ИВЛ; необходимость проведения в большем объеме противоэпидемических мероприятий в кабинетах; высокая потребность в КТ-исследованиях для диагностики других заболеваний. В связи с этим КТ может быть исследованием «первой линии» в тех медицинских организациях/территориях и в тех клинических ситуациях, когда имеется достаточное количество аппаратов и есть кадровое обеспечение для выполнения требуемого объема исследований без ущерба для своевременной диагностики других болезней (онкологических, неврологических и т.д.) у наиболее нуждающихся в этом исследовании пациентов.

Ультразвуковое исследование легких у пациентов с предполагаемой/известной COVID-19 пневмонией является дополнительным методом визуализации, который не заменяет и не исключает проведение РГ и КТ. При соблюдении правильной методики и выборе правильных показаний это исследование отличается высокой чувствительностью в выявлении интерстициальных изменений и консолидаций в легочной ткани, но только при субплевральном их расположении. Данные УЗИ не

позволяют однозначно определить причину возникновения и/или действительную распространенность изменений в легочной ткани.

Следует учитывать, что УЗИ не является стандартной процедурой в диагностике пневмоний, оно не включено в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. В связи с этим результативность исследований в значительной степени зависит от имеющегося опыта и квалификации врача, проводящего исследование, в конкретном медицинском учреждении.

Другие методы визуализации, такие как МРТ и радионуклидные исследования, включая ПЭТ, не имеют значения в диагностике и оценке динамики изменений в легких при COVID-19, но могут быть использованы по другим клиническим показаниям (онкологические заболевания, нарушения мозгового кровообращения и проч.)

Рекомендации:

1. Рекомендовано выбирать методы визуализации при известной/предполагаемой COVID-19 инфекции дифференцированно, в соответствии с имеющимся оборудованием и кадровыми ресурсами медицинской организации, а также структурой и количеством обследуемых пациентов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

2. Данные любого метода визуализации не заменяют результаты обследования на РНК или антиген SARS-CoV-2. Отсутствие изменений при КТ не исключают наличие COVID-19 и возможность развития изменений в легких после проведения исследования.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

3. Все выявляемые при визуализации признаки, включая КТ симптомы, не являются специфичными для какого-либо вида инфекции и не позволяют установить этиологический диагноз. Вне клинической (эпидемической) ситуации они не позволяют отнести выявленные изменения к COVID-19 и дифференцировать их с внебольничной пневмонией и не воспалительными заболеваниями.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

4. Не рекомендовано применение методов визуализации при отсутствии симптомов респираторной инфекции у пациентов с положительными ПЦР тестами на COVID-19 инфекцию, а также при наличии эпидемиологические данных, указывающие на ее возможность.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии. В доступных на данный период времени клинических рекомендациях указано, что применение РГ, КТ и УЗИ для скрининга (выявления патологии при отсутствии клинических симптомов) изменений в легких при COVID-19 инфекции не целесообразно. Это положение относится также к неэффективности и нецелесообразности применения КТ при госпитализации бессимптомных в отношении COVID-19 пациентов, при обследовании лиц без клинических симптомов заболевания в организованных коллективах при выявлении в них больных COVID-19.

5. Применение визуализации, включая КТ, у пациентов с симптомами ОРВИ при легкой степени тяжести течения заболевания и стабильном состоянии пациента не рекомендуется.

Комментарии: Проведение КТ в этой группе пациентов возможно только по конкретным клиническим показаниям, при наличии существенных факторов риска прогрессирования болезни, при условии достаточных технических и организационных возможностей. Методом выбора в этом случае является КТ легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования или РГ при ограниченной доступности КТ. Использование УЗИ в этих случаях не целесообразно.

Применение КТ в сроки ранее 4-6 дней с момента появления симптомов заболевания нецелесообразно.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

6. Рекомендовано проведение РГ или КТ исследования пациентам с клинической картиной среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой респираторной инфекции, признаками дыхательной недостаточности с целью медицинской сортировки, оценки объема поражения легких и выявления осложнений:

- показано выполнение КТ легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования в стационарных условиях;

- показано выполнение РГ легких в двух проекциях, если проведение КТ в данной медицинской организации/клинической ситуации невозможно.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии. При проведении КТ возможно использование низкодозного протокола сканирования с целью экономии ресурсов аппарата и снижения лучевой нагрузки на пациентов.

Внутривенное контрастирование при КТ у пациентов с известной/предполагаемой COVID-19 пневмонией проводится при подозрении на заболевания и патологические состояния (ТЭЛА, онкологические заболевания др.), диагностика которых невозможна без использования контрастных средств. Решение о внутривенном контрастировании принимает врач-рентгенолог

совместно с врачом, направляющим пациента на КТ. Введение контрастного средства выполняется в соответствии с общими правилами проведения рентгеноконтрастных исследований.

7. Методы визуализации рекомендованы пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением респираторной инфекции в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии:

- выполнение экстренного КТ исследования легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования, если возможна транспортировка пациента в кабинет КТ из отделения реанимации и интенсивной терапии;

- выполнение экстренной РГ легких в отделении реанимации/интенсивной терапии с использованием передвижного (палатного) аппарата;

- выполнение УЗИ для оценки состояния легких и плевральных полостей по клиническим показаниям вне зависимости от результатов РГ или КТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии. Применение РГ и КТ позволяет объективно оценивать динамику изменений в легких и возникающие осложнения. Частота и вид проводимых исследований определяется клиническими показаниями

Применение УЗИ легких возможно только при наличии технических возможностей и подготовленного персонала, имеющего опыт проведения исследований легких. Данные УЗИ дополняют, но не заменяют РГ и КТ легких. Подробная информация о применении УЗИ легких при COVID-19 пневмонии размещена на сайте <http://www.rasudm.org>

8. Оценка динамики течения выявленной пневмонии COVID-19 проводится по клиническим показаниям с применением следующих методов визуализации:

- выполнение КТ легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования;

- РГ в двух проекциях в рентгеновском кабинете;

- выполнение УЗИ легких в дополнении к РГ и КТ при наличии клинических показаний, первоначальной информации об истинном объеме и причине поражения легких и подготовленного врачебного персонала.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: кратность повторения КТ, РГ или УЗИ зависит от клинических показаний, диктующих необходимость оценки динамики. Следует избегать частых (более 1 раза за период госпитализации) РГ и КТ исследований при отсутствии

клинических показаний, отсутствия признаков прогрессирования болезни или возникновения осложнений.

Повторное выполнение КТ или РГ перед выпиской пациента из стационара не является обязательным при благоприятной клинической картине заболевания, отсутствии признаков ухудшения состояния пациента и развития осложнений.

Объективная оценка динамики возможна только при сопоставлении данных одного вида исследования, например КТ и КТ или РГ и РГ. Сравнение визуальной картины пневмонии при использовании различных методов визуализации затруднено и, как правило, субъективно.

9. Оценка динамики пневмонии COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии проводится по клиническим показаниям:

- выполнение КТ исследования легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования при наличии технической возможности транспортировки пациентов в кабинет КТ;

- выполнение РГ с помощью передвижного (палатного) рентгеновского аппарата;

- выполнение РГ легких при возможности транспортировки пациентов в рентгеновский кабинет и при невозможности КТ;

- выполнение УЗИ легких и плевральных полостей по клиническим показаниям вне зависимости от данных КТ и РГ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: следует учитывать ограниченную информативность РГ в отделении реанимации и интенсивной терапии с использованием передвижного (палатного) рентгеновского аппарата, в том числе из-за обычной практики исследования в одной прямой проекции. Выполнение УЗИ легких и плевральных полостей может быть альтернативным исследованием при невозможности проведения КТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

10. Рекомендовано использовать специальные меры по ограничению доз облучения при обследовании беременных, новорожденных и детей младшего возраста при возможности развития у них COVID-19 пневмонии. Не рекомендовано проведение КТ беременным без снижения уровня сатурации ниже 95%.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии. Обследование беременных женщин с известной/предполагаемой COVID-19 пневмонией осуществляется с использованием

стандартных методик РГ, КТ. Необходимо использовать предустановленные программы по ограничению доз облучения, нужна защита радиочувствительных органов и плода (области живота и таза) с применением стандартных защитных средств (фартуки, воротники), имеющихся в кабинетах. При невозможности и отказе от проведения КТ и РГ применяется УЗИ легких при наличии подготовленного врачебного персонала.

Обследование новорожденных и детей младшего возраста с известной/предполагаемой COVID-19 пневмонией по возможности начинается с применения УЗИ легких, плевральных полостей и средостения, при наличии клинических показаний продолжается с использованием РГ и/или КТ органов грудной полости.

11. При всех лучевых исследованиях должны быть обеспечены эпидемическая безопасность и защита персонала и пациентов согласно временным рекомендациям МЗ РФ для работы медучреждений в условиях эпидемии COVID-19.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Компендации. Основными компонентами защиты персонала являются зонирование кабинетов лучевой диагностики, ограничение контактов между потоками потенциально инфицированных и неинфицированных пациентов, ограничение контактов персонала отделения/кабинетов лучевой диагностики, сменная работа персонала, обязательное применение средств индивидуальной защиты.

Уборка помещений кабинетов РГ, КТ и УЗИ, стерилизация оборудования и мебели кабинетов выполняются согласно настоящим временным методическим рекомендациям МЗ РФ

12. Работа кабинетов/отделений рентгенологических, рентгенодиагностических, лучевой диагностики организуется в круглосуточном режиме (смены по 6, 12 или 24 часа в сутки в зависимости от штатного расписания и загрузки конкретной медицинской организации). Рекомендуется создание в медицинских организациях системы дистанционного описания изображений дежурными врачами-рентгенологами.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии. Возможны следующие модели работы кабинетов/отделений лучевой диагностики медицинской организации:

А. Врач-рентгенолог и рентгенолаборант (лучше два рентгенолаборанта – в зависимости от их наличия и клинической потребности) проводят исследования в кабинете КТ или РГ, имея контакт с потенциально инфицированными пациентами. Персонал одет в комплекты СИЗ согласно настоящим временным методическим рекомендациям МЗ РФ. Другие врачи (их число зависит от нагрузки и потребности в описаниях исследований) работают дистанционно в «чистой» зоне.

Б. Рентгенолаборант (лучше два рентгенолаборанта – в зависимости от их наличия и клинической потребности) проводит исследования в кабинете КТ или РГ, имея контакт с потенциально инфицированными пациентами. Персонал одет в комплекты СИЗ согласно настоящим временным рекомендациям МЗ РФ. Дежурные врачи (их число зависит от нагрузки и потребности в описаниях исследований) работают дистанционно в «чистой» зоне. При необходимости дежурный врач-рентгенолог надевает комплект СИЗ и перемещается в диагностический кабинет – потенциально инфицированную зону.

В. Врачи ультразвуковой диагностики проводят исследования, имея непосредственный контакт с инфицированными и потенциально инфицированными пациентами. Рекомендовано использование комплектов СИЗ согласно настоящим временным методическим рекомендациям МЗ РФ.

13. Рекомендации по формированию описаний и оценке изменений в легких и органах грудной полости при имеющейся/подозреваемой COVID-19 пневмонии представлены в Приложении 1.

1.4. Формулировка диагноза (С.Н.Авдеев, А.А.Зайцев, И.В.Лещенко, А.Г.Малявин)

Термин – «пневмония», как осложнение новой коронавирусной инфекции COVID-19 не отражает клинико-рентгенологические и морфологические признаки патологического процесса, наблюдающегося при вирусном поражении легких COVID-19. Логичным является термин «вирусное поражение легких», что и должно быть отражено в диагнозе. Данный факт имеет важное практическое значение, так как термин «пневмония» заставляет врачей ошибочно назначать антимикробную терапию при отсутствии объективных признаков бактериальной инфекции.

Напротив, термин «вирусное поражение легких» позволит практическому врачу правильно оценить ситуацию и назначить противовоспалительную терапию (глюкокортикостероиды и генно-инженерные препараты).

В настоящее время подавляющее большинство пациентов с новой коронавирусной инфекцией, в том числе не имеющих признаков поражения легких, получают антибактериальную терапию даже в амбулаторных условиях, что не приносит никакого клинического эффекта, а лишь ведет к росту антибиотикорезистентности!

Среди лабораторных маркеров, используемых при ведении больных с COVID-19, фигурирует С-реактивный белок (СРБ). До настоящего времени в большинстве публикаций он рассматривался в первую очередь, как маркер присоединения бактериальной инфекции, требующей применения антибиотиков. Однако, очевидно, СРБ в случае COVID-19 является основным лабораторным маркером активности системного процесса, то есть не маркером присоединения бактериального поражения респираторных отделов легких, а маркером активности инициированного коронавирусом вирусного поражения легких. Обращается внимание, что патологические тени в легких, определяемые на компьютерной томографии у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 носят 2-х сторонний характер по типу матового стекла с участками консолидации, являются отражением данного заболевания и свидетельствуют о вирусном поражении легких («вирусный пневмонит»), шифры по МКБ-10: U07.1 и U07.2.

Пневмония – группа самостоятельных, различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся, как правило, односторонним

очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации (шифры по МКБ-10: J12-J16, J18). Новая коронавирусная инфекция COVID-19 с поражением легких и пневмония – разные самостоятельные заболевания!

Примеры формулировки диагнозов:

Пример 1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма. Двустороннее поражение легких (КТ-2). ДН 0-I, (шифр U07.1).

Пример 2. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вероятная), тяжелая форма. Двустороннее поражение легких (КТ-3), ОРДС, ОДН (шифр U07.2).

Пример 3. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вероятная), тяжелая форма. Двустороннее поражение легких (КТ-3) (шифр U07.2). Осложнения: нозокомиальная пневмония, вызванная *K. Pneumoniae*. Синдром полиорганной недостаточности, ОРДС, ОДН.

Пример 4. Правосторонняя нижнедолевая тяжелая пневмония. Осложнения: Синдром полиорганной недостаточности, ОДН (шифр J18.1).

Пример 5. Левосторонняя нетяжелая сегментарная пневмония в нижней доле легкого (S9) (шифр J18.8)

Литература:

Зайцев А.А. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2020; 2: 84-88.

Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре, (Методические рекомендации). М.: ГВКГ имени Н.Н. Бурденко 2020, 16 с.

Письмо Минздрава РФ от 06.03.2020 N 30-4/И/2-2702 – О направлении алгоритма оказания медицинской помощи взрослому населению с внебольничными пневмониями – действующая первая редакция.

1.5. Критерии развития острого респираторного дистресс-синдрома и тактика ведения пациентов (С.Н.Авдеев)

ОРДС – форма острого диффузного повреждения легких, для которого характерно воспаление с повышением проницаемости сосудов и снижением аэрации легочной паренхимы. В указанных документах предлагаются следующие диагностические критерии ОРДС [1]:

1. Временной интервал: возникновение синдрома (новые симптомы или усугубление симптомов поражения легких) в пределах 1 недели от момента действия известного причинного фактора.

2. Данные визуализации органов грудной клетки: наличие двусторонних затемнений, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом, узлами.

3. Механизм отека: дыхательную недостаточность (ДН) нельзя объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Если факторов риска сердечной недостаточности нет, необходимы дополнительные исследования, прежде всего эхокардиография.

4. Нарушение оксигенации:

4.1. Легкая степень: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст. при РЕЕР или CPAP ≥ 5 см вод. ст.

4.2. Средняя степень: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст. при РЕЕР или CPAP ≥ 5 см вод. ст.

4.3. Тяжелая степень: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ мм рт. ст. при РЕЕР или CPAP ≥ 5 см вод. ст.

Тяжесть течения ОРДС является достоверным прогностическим предиктором. Так, летальность при легкой степени синдрома составляет 27% (24–30%), при ОРДС средней степени – 32% (29–34%), а при ОРДС тяжелой степени – 45% (42–48%) [2].

Этиология и патогенез острого респираторного дистресс-синдрома

Вне зависимости от исходных причин поражения и различных начальных механизмов патогенеза в основе ОРДС лежат дисфункция эндотелия капиллярного русла легких и повреждение альвеолярного эпителия с последующим развитием интерстициального и альвеолярного отека легких в сочетании с образованием обширных регионов микроателектазирования [1,3].

Кодирование по МКБ-10

Диагноз в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10):

Синдром респираторного расстройства (дистресса) у взрослого (J80)

Классификация

По типу ведущего этиологического фактора [4,5]:

первичный (прямой, «лёгочный») ОРДС - первичное повреждение лёгких этиологическим агентом;

вторичный (непрямой, «внелёгочный») ОРДС - вторичное повреждение лёгких при исходной внелёгочной патологии.

Морфологические стадии ОРДС [6]:

1. Экссудативная стадия («ранний» ОРДС, 1-5 сутки);

2. Фибропролиферативная стадия (6-10 сутки);

3. Фибротическая стадия (10-15 сутки от развития ОРДС).

Острый респираторный дистресс-синдром является полиэтиологическим заболеванием. Основные факторы риска развития ОРДС могут быть разделены на две группы [1,4]:

прямые повреждающие факторы (лёгочная инфекция, аспирационный синдром, утопления, вдыхание токсических веществ, тупая травма груди и др.);

непрямые повреждающие факторы (шок, сепсис, травма, кровопотеря, гемотрансфузии, отравления, искусственное кровообращение и т.д.).

Основные причины ОРДС представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Причины острого респираторного дистресс-синдрома [4]

Оказывающие прямое воздействие на легкие (легочные)	Не оказывающие прямое воздействие на легкие (внелегочные)
<p>Более частые Легочная инфекция (пневмония неаспирационного генеза, вирусные инфекции - грипп, новый коронавирус, цитомегаловирус) Аспирационная пневмония вследствие аспирации жидкостей (желудочный сок, жидкие углеводороды)</p>	<p>Более частые Шок любой этиологии Инфекция (сепсис, перитонит и т. п.) Тяжелая травма Острый панкреатит Массивные гемотрансфузии</p>
<p>Менее частые Ингаляция токсических веществ (высокие концентрации кислорода, дым, едкие химикалии – двуокись азота, соединения аммония, кадмия, хлора, фосген) Ушиб легкого Жировая эмболия Радиационный пневмонит Эмболия легочной артерии Утопление Реперфузионное повреждение легких</p>	<p>Менее частые Искусственное кровообращение Острые отравления Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) Ожоги Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) Уремия Лимфатический карциноматоз Эклампсия Состояние после кардиоверсии Инфаркт кишечника Внутриутробная гибель плода Тепловой удар Гипотермические повреждения Обширные хирургические вмешательства Сердечно-легочная реанимация</p>

Поражения легких при COVID-19 отличаются выраженной артериальной гипоксемией, часто не соответствующей объёму поражения и степени снижения податливости лёгочной ткани, что связано с феноменом избыточной перфузии пораженных альвеол при COVID-19 (расширение сосудов) и несоответствием между вентиляцией и перфузией. При развитии ОРДС у этих пациентов, как правило, нет других причин для интубации трахеи – нарушения сознания, мышечной слабости (дисфункция диафрагмы при полинейромиопатии критических состояний), нестабильной гемодинамики, интраабдоминальной гипертензии, низкой податливости грудной стенки, нарушений биомеханики дыхания, ведущих к повышенной работе дыхания. Вследствие этого у значимой части таких пациентов компенсация гипоксемии и ОДН достигается неинвазивными методами – оксигенотерапией и неинвазивной вентиляцией легких (НВЛ) даже при снижении индекса PaO_2/FiO_2 до 100 мм рт.ст., а у некоторых – и ниже [6-8].

Диффузное повреждение альвеол (ОРДС) при COVID-19 диагностируют в среднем на 8-е сутки от начала болезни, при поступлении в ОРИТ частота ОРДС около 60%, а индекс PaO_2/FiO_2 – 136 (103-234) мм рт.ст. [6].

При ОРДС у пациентов с COVID-19 высока частота гиперкапнии, сохраняющейся даже на фоне инвазивной ИВЛ из-за роста альвеолярного мертвого пространства (микротромбоз легочных капилляров, тромбоэмболия легочной артерии) и/или увеличения шунта (венозного примешивания), что ведет к большой (выше 5 мм рт.ст.) разнице напряжений CO_2 в артериальной крови и в конце выдоха [6-8].

Рекомендации:

У пациента с диагностированным ОРДС рекомендовано ответить на вопрос, какие повреждающие факторы (прямые или не прямые) стали причинами развития ОРДС. Для этого необходимо проанализировать данные анамнеза, выделить ведущий повреждающий фактор (прямой или не прямой) и время от момента начала действия этого фактора.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

У пациентов с острым развитием ОДН (в первую неделю при наличии этиологического фактора) с целью дифференциальной диагностики рекомендовано исключить другие частые причины острого развития ОДН: шок, ателектазы, пневмоторакс, тромбоэмболию легочной артерии, пневмонию, патологию органов грудной стенки, внутрибрюшную гипертензию, обострение хронических заболеваний легких, а также «повреждающие» настройки режимов и параметров респираторной поддержки (при проведении респираторной поддержки).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

У пациентов с ОРДС рекомендовано использовать исследование газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови для лабораторной оценки дыхательной недостаточности: для ОРДС характерно снижение индекса PaO_2/FiO_2 в сочетании с низким $PaCO_2$ и развитием респираторного алкалоза или (при ОРДС тяжелой степени) снижение индекса PaO_2/FiO_2 в сочетании с увеличением $PaCO_2$ и развитием респираторного ацидоза. При наличии этиологических причин развития метаболического ацидоза возможно сочетание респираторного алкалоза или ацидоза с метаболическим ацидозом.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 5).

У пациента с ОРДС рекомендовано проанализировать характер изменений на рентгенограмме (диффузные, очаговые, сливные) с целью дифференциальной диагностики - для ОРДС характерно наличие двусторонних диффузных инфильтратов, а при доступности метода и транспортабельности пациента рекомендовано провести компьютерную томографию легких для определения степени неомогенности повреждения лёгких и наличия участков консолидации и «матового стекла» для оценки ведущего патогенетического механизма и потенциала рекрутабельности альвеол.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным ОРДС рекомендовано мониторировать насыщение гемоглобина кислородом при помощи пульсоксиметра (SpO_2) для оценки степени гипоксемии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

У пациентов с ОРДС рекомендовано оценить примерное соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови к инспираторной фракции кислорода (P_{aO_2}/F_{iO_2}) при помощи пульсоксиметрии и рассчитать коэффициент SpO_2/F_{iO_2} для оценки степени тяжести ОРДС.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

У пациентов с ОРДС рекомендовано использовать Берлинское определение ОРДС для диагностики и оценки степени его тяжести.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Литература:

1. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012; 307: 2526–2533.

2. Villar J., Sulemanji D., Casmarek R. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? Curr Opin Crit Care 2014; 20: 3–9.

3. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России [Электрон. ресурс]. А.И. Ярошецкий, А.И. Грицан, С.Н. Авдеев [и др.] – 2020. – Режим доступа: <http://www.far.org.ru/recomendation>.

4. Ware L.B., Matthay M.A. The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. Massachusetts Medical Society; 2000;342(18):1334–1349.

5. Gattinoni L., Pelosi P., Suter P.M. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: Different syndromes? Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(1):3–11.

6. Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, et al. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. Eur Respir Rev 2021; 30: 210138 [DOI: 10.1183/16000617.0138-2021].

7. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes. Intensive Care Med 2020; 46: 1099–1102.

8. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. JAMA 2020;

1.6. Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых, ассоциированный с COVID-19 (Л.З.Болиева)

Определение

Мультисистемный синдром взрослых, ассоциированный с COVID-19 (MIS-A) - редкое жизнеугрожающее иммунопатологическое осложнение новой коронавирусной инфекцией COVID-19, развивающееся у лиц старше 21 года в течение 12 недель от начала заболевания и характеризующееся развитием тяжелого поражения ≥ 1 органа или системы, за исключением органов дыхания, и наличием лабораторных признаков системного воспаления.

Точных статистических данных о частоте MIS-A к настоящему времени нет. Согласно имеющимся данным, этот синдром описан у лиц в возрасте до 50 лет и чаще развивается при наличии у больного сопутствующих заболеваний. Также у взрослых отмечается более тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы и более высокая частота тромбозов, чем у детей [1,2].

Патогенез

Патофизиология MIS-A изучена недостаточно.

Известно, что острый период COVID-19 может протекать тяжело с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, при этом триггером быстрого прогрессирования и полиорганной недостаточности является системное воспаление. Развитие MIS-C/A также характеризуется гипериммунной воспалительной реакцией и высвобождением цитокинов, имеющей определенное сходство с синдромом активации макрофагов. Также, возможно, определенную роль играет длительная экстрапульмональная персистенция вируса, который, как известно, обнаруживается во многих органах и тканях, включая сердце, печень, головной мозг, почки, желудочно-кишечный тракт. Важное значение может иметь вызванное вирусом SARS-CoV-2 повреждение эндотелия, тромботическая микроангиопатия, дисрегуляция иммунного ответа и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3].

Эндотелиальная дисфункция определено является одним из основных патогенетических механизмов тяжелого течения острого периода COVID-19 [4]. Повреждение эндотелия, вызванное прямым действием вируса или развивающееся в рамках системного воспаления приводит к гиперкоагуляции, коагулопатии и тромбоэмболическим осложнениям как в остром периоде коронавирусной инфекции, так и в постковидном периоде, в том числе при развитии MIS-A [5-8].

Особенности иммунного ответа у пациентов с MIS-A могут быть связаны с экстрафолликулярной активацией В-лимфоцитов, и агрессивная воспалительная реакция может быть ответственна за опосредованное иммунной системой повреждение тканей [9, 10]. В процессе формирования ответа на SARS-CoV-2 активируются моноциты и натуральные киллеры, продуцирующие большое количество провоспалительных цитокинов, что приводит к «цитокиновому шторму» и дисрегуляции РААС [11-14]

Также известно, что тяжесть течения и смертность при новой коронавирусной инфекции коррелирует с тяжестью лимфопении, при которой снижается число как CD4+, так и CD8+ субпопуляций Т-лимфоцитов. Причина лимфопении до конца неизвестна, возможно определенную роль играет прямое повреждающее действие вируса на Т-лимфоциты, как при MERS-CoV, или это влияние воспаления на секвестрацию Т-лимфоцитов [15-18]. Если индукция Т-клеточного иммунитета является обязательной

для формирования эффективного противовирусного иммунитета, то дисрегуляция Т-клеточного ответа может вносить определенный вклад в развитие гипериммунного воспаления. [19].

По аналогии с мультисистемным воспалительным синдромом у детей, важную роль может играть нарушение интерферонового статуса с гиперпродукцией IFN-с [20]

Клиническая картина и диагностика

Основными клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых являются персистирующая лихорадка (96%), гипотензия и другие нарушения со стороны сердечно сосудистой системы (60%), одышка (52%) и диарея (52%). Наиболее часто поражаются система крови, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт. Тяжелое течение мультисистемного воспалительного синдрома отмечается примерно у 50% больных, летальность составляет около 7% [21].

Что касается лабораторных данных, то в большинстве описанных к настоящему времени случаев у пациентов отмечалось повышение уровней Д-димера (91%) и лимфопения (86%). У большинства больных были повышены маркеры коагулопатии и/или воспаления (90%), такие как интерлейкин 6, ферритин, фибриноген, С-реактивный белок, натрийуретический пептид [21].

Предложены диагностические критерии MIS-A, согласно которым определенным случаем мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых, ассоциированного с COVID-19, можно диагностировать при наличии следующих критериев: возраст от 21 года и старше, персистирующая лихорадка в течение 3 и более дней, ≥ 2 клинических признаков (поражение кожи и слизистых; поражение ЖКТ; шок, гипотензия; неврологические симптомы; миокардит и др.), лабораторные маркеры воспаления и коагулопатии (СРБ, Д-димер, фибриноген, ИЛ-6 и др.), ≥ 2 признаков активности заболевания (повышение уровней НаргоBNP и/или тропонина; нейтрофилия, лимфопения и/или тромбоцитопения; изменения на ЭКГ и ЭхоКГ), подтвержденная связь с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [22].

У пациентов, которые не соответствуют критериям определенного случая MIS-A, следует исключать другие заболевания, продолжая при этом наблюдение и лечение, особенно в случае подтвержденной связи, в том числе эпидемиологической, с SARS-CoV-2. Также необходимо дифференцировать данный синдром от волнообразного течения острого периода COVID-19. В этом могут помочь повторные исследования на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и серологические тесты на наличие антител. При этом нужно иметь ввиду, что у ряда коморбидных больных образование антител может быть более поздним, и в течение длительного времени может наблюдаться положительный тест на РНК SARS-CoV-2

Терапия

В настоящее время нет каких-либо четких рекомендаций по лечению MIS-A, основанных на принципах доказательной медицины. Основные терапевтические мероприятия включают применение системных глюкокортикостероидов и/или препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в качестве терапии первой линии, применение генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-6 в качестве второй линии, антикоагулянтов и антиагрегантов [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Chau V.Q., Giustino G., Mahmood K. Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males With COVID-19. *Circulation: Heart Failure* Volume 13, Issue 10, October 2020; Page e007485 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485>
2. Morris S.B. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(40):1450–1456.
3. Bamrah M.S., Schwartz N., Patel P. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection-United Kingdom and United States, March–August 2020. *Morbidity/Mortality. Wkly. Rep.* 2020;69:1450–1456.
4. Stratton C.W., Tang Y.W., Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J. Med. Virol.* 2021;93:1320–1342. doi: 10.1002/jmv.26610.
5. Nazy I., Jevtic S.D., Moore J.C. et al. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:1342–1347. doi: 10.1111/jth.15283.
6. Brodard J., Kremer H.J.A., Fontanem P. et al. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:1294–1298. doi: 10.1111/jth.15262.
7. Kumar M.A., Krishnaswamy M., Arul J.N. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e241059. doi: 10.1136/bcr-2020-241059.
8. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:1064–1070. doi:10.1111/jth.15267.
9. Kuri-Cervantes L/ et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020;5.
10. Zhao J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020.
11. Zhou Y. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020: nwaa041.
12. Guo C. et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. *Nat Commun* 2020;11(1):3924.
13. Maucourant C et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci Immunol* 2020;5(50).
14. Garvin M.R. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife* 2020;9.
15. Vabret N. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *immunity* 2020;52(6):910–41.
16. Woodruff M., et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv* 2020.
17. Chen G et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(5):2620–2629.
18. Gruber C.N. et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell* 2020.
19. Zhou Y. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020: nwaa041.

20. Diorio C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. J Clin Invest 2020.

21. Patel P., DeCuir J., Abrams J. et al. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults. A Systematic Review. JAMA Network Open. 2021;4(9):e2126456. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.26456.

22. Vogel T.P., Top K.A., Karatzios C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data Vaccine. 2021 May 21; 39(22): 3037–3049. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054.

1.7. Критерии бактериальной коинфекции при COVID-19 (С.А. Рачина, А.И. Синопальников)

Бактерии в редких случаях являются копатогенами при COVID-19. В двух метаанализах частота обнаружения бактериальных возбудителей среди госпитализированных взрослых составила 3,5 и 7% соответственно [1,2]. Клинические симптомы и признаки не позволяют с достаточной точностью дифференцировать бактериальную пневмонию и поражение легких, вызываемое SARS-CoV-2, или выявлять случаи коинфекции. Информативность рентгенологических исследований в дифференциации поражения легких бактериальной и вирусной этиологии зависит от метода: она выше при КТ ОГК, использовании искусственного интеллекта и машинного обучения [3-6].

Исследования лабораторных показателей для дифференциальной диагностики COVID-19 и бактериальной пневмонии демонстрируют более высокие значения стандартных маркеров лабораторно-воспалительного синдрома, таких как прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ) в группе бактериальной инфекции [7,8]. Однако повышение ПКТ и СРБ также ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, поэтому существует проблема в установлении пороговых значений показателей, которые обладали бы приемлемыми чувствительностью и специфичностью в разграничении COVID-19 и случаев бактериальной коинфекции [9,10].

По данным исследований, COVID-19 характеризуется развитием лейкопении и эозинопении, а бактериальная пневмония - лейкоцитозом и нейтрофилезом [8,11,12]. Нейтрофилез и наличие токсической зернистости нейтрофилов являлись чувствительными маркерами бактериальной инфекции в исследованиях, выполнявшихся до пандемии COVID-19 [9]. Ценным для дифференциации COVID-19 и бактериальной коинфекции может быть одновременное определение ферритина и

прокальцитонина (ПКТ) (соотношение существенно ниже при бактериальной пневмонии), однако этот показатель требует дополнительного изучения [13].

Рекомендации:

Всем пациентам с подозрением на бактериальную коинфекцию при COVID-19 рекомендуется выполнение КТ ОГК как более чувствительного и специфичного метода лучевой диагностики; наличие ограниченного одностороннего поражения в виде участка консолидации легочной ткани повышает вероятность бактериальной пневмонии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Всем пациентам с подозрением на бактериальную коинфекцию при COVID-19 рекомендуется выполнение развернутого клинического анализа крови; вероятность бактериальной инфекции существенно возрастает при наличии лейкоцитоза и/или нейтрофилии и/или токсической зернистости нейтрофилов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Всем госпитализированным пациентам с подозрением на бактериальную коинфекцию при COVID-19 рекомендуется определение уровня ПКТ (количественный тест); бактериальная инфекция маловероятна при уровне ПКТ $\leq 0,25$ нг/мл, возможна при уровне ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл, а при уровне ПКТ ≥ 10 нг/мл ее риск существенно возрастает.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Всем госпитализированным пациентам с подозрением на бактериальную пневмонию при COVID-19 показано использование рутинных микробиологических исследований: культурального исследования мокроты, а при тяжелом течении заболевания – культурального исследования респираторного образца (мокрота, трахеальный аспират, БАЛ), двух образцов венозной крови и экспресс-тестов на пневмококковую и легионеллезную антигенурию.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Наличие положительных экспресс-тестов на пневмококковую и легионеллезную антигенурию, бактериемия с выявлением типичных возбудителей пневмонии при COVID-19 подтверждает наличие бактериальной коинфекции, выявление типичных возбудителей в респираторных образцах в диагностическом титре существенно повышает вероятность бактериальной инфекции.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Литература

- Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622-1629.
- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266-275.
- Sähn M-J, Yuksel C., Keil S., et al. Accuracy of Chest CT for Differentiating COVID-19 from COVID-19 Mimics. *Rofo* 2021; 193 (9): 1081–1091.
- Jain G., Mittal D., Thakur D., et al. A deep learning approach to detect Covid-19 coronavirus with X-Ray images. *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 2020; 40 (4): 1391–1405.
- Kang M., Hong K.S., Chikontwe P., et al. Quantitative Assessment of Chest CT Patterns in COVID-19 and Bacterial Pneumonia Patients: a Deep Learning Perspective. *J Korean Med Sci* 2021; 36(5): e46.
- Zheng F., Li L., Zhang X., et al. Accurately Discriminating COVID-19 from Viral and Bacterial Pneumonia According to CT Images Via Deep Learning. *Interdiscip Sci.* 2021; 13(2): 273–285.
- Mason C.Y., Kanitkar T., Richardson C.J., et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(5): 1323–1331.
- Zhou Y., Guo S., He Y., et al. COVID-19 Is Distinct From SARS-CoV-2-Negative Community-Acquired Pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10, 322.
- Tong-Minh K., van der Does Y., Engelen S., et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. *BMC Infectious Diseases* 2022; 22(1): 1-9.
- Dolci A., Robbiano C., Aloisio E., et al. Searching for a role of procalcitonin determination

- in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients. Clin Chem Lab Med 2020; 59 (2): 433–440.
13. Song L., Liang E-Y., Wang H-M., et al. Differential diagnosis and prospective grading of COVID-19 at the early stage with simple hematological and biochemical variables. Diagn Microbiol Infect Dis 2021; 99(2): 115169.
 14. Al-Gwaiz L.A., Babay H.H. The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections. Med Princ Pract 2007; 16 (5): 344–347.
 15. Gharamti A., Mei F., Jankousky K.C., et al. Diagnostic utility of a Ferritin-to-Procalcitonin Ratio to differentiate patients with COVID-19 from those with Bacterial Pneumonia: A multicenter study. Open Forum Infect Dis 2021; 8 (6): ofab124.

1.8. Маршрутизация пациентов в остром периоде (И.В.Демко)

Условия оказания медицинской помощи

Медицинская помощь пациентам с COVID-19 осуществляется в соответствии с приказом Минздрава России от 19.03.2020 N 198н "О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19" в виде скорой, в том числе скорой специализированной, первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи в медицинских организациях и их структурных подразделениях, а также в амбулаторных условиях (на дому).

В зависимости от степени тяжести состояния при подтверждении диагноза коронавирусной инфекции лечение осуществляют:

- Медицинские работники амбулаторных медицинских организаций на дому;
- В отделении для лечения инфекционных больных медицинской организации;

В ОРИТ медицинской организации (при наличии показаний).

Маршрутизация пациентов с подозрением на COVID-19 в амбулаторных условиях

При получении положительного результата лабораторных исследований биологического материала пациента на наличие возбудителя новой коронавирусной инфекции COVID-19 методом полимеразной цепной реакции или на наличие антигена возбудителя новой коронавирусной инфекции, уполномоченное лицо медицинской организации:

уведомляет пациента о положительном результате теста на COVID-19;

направляет экстренное извещение о случае заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в территориальные органы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

осуществляет опрос пациента с целью уточнения его состояния: сбор и анализ жалоб пациента, данных анамнеза;

принимает решение о необходимости проведения очного приема врача (фельдшера) (осмотра, консультации);

в случае отсутствия необходимости очного приема врача (фельдшера) (при отсутствии симптомов или легком течении новой коронавирусной инфекции COVID-19) дистанционно формирует листок нетрудоспособности в форме электронного документа сроком не менее чем на 7 календарных дней;

оповещает о положительном результате теста на COVID-19 руководителя медицинской организации;

организует осмотр работников медицинской организации, контактировавших с заболевшим пациентом, и, в случае выявления симптомов острой респираторной вирусной инфекции, отбор у них биологического материала (мазки из носо- и ротоглотки) для лабораторного исследования на наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19;

осуществляет информирование медицинского работника, направляемого для оказания медицинской помощи пациенту, о положительном результате теста на COVID-19;

осуществляет предоставление информации о пациенте и контактировавших с ним лицах (со слов пациента) в информационный ресурс учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в соответствии с Временными правилами учета информации в целях предотвращения

распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 31 марта 2020 г. N 373

Условия оказания медицинской помощи на дому:

а) пациент не проживает в общежитии, коммунальной квартире, учреждении социального обслуживания с круглосуточным пребыванием и средствах размещения, предоставляющих гостиничные услуги, с лицами старше 65 лет, с лицами, страдающими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой и эндокринной системы;

б) у пациента имеется возможность находиться в отдельной комнате;

в) соблюдение пациентом врачебных назначений и санитарных предписаний в течение всего срока лечения.

При самостоятельном проведении пациентом теста на COVID-19 пациент обращается в медицинскую организацию, в том числе дистанционным способом, или по единому телефонному номеру "122" и получает рекомендации по лечению. Госпитализации в медицинскую организацию подлежат те пациенты, которые соответствуют критериям, установленными приложением 12, приказа N 198Н

Госпитализация пациентов с установленным диагнозом в медицинские организации в зависимости от степени тяжести

Согласно Приложению N 12 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. N 198н, госпитализации в медицинские организации и их структурные подразделения, оказывающие медицинскую помощь пациентам с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 в стационарных условиях, подлежат пациенты с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Пациенты, находящиеся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, а также пациенты, относящиеся к группе риска (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний и состояний: артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, онкологических заболеваний, гиперкоагуляции, ДВС-синдрома, острого коронарного синдрома, сахарного диабета, цирроза печени, длительный прием стероидов и биологической терапии по поводу воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного

артрита, пациенты, получающие сеансы гемодиализа или перитонеальный диализ, наличие иммунодефицитных состояний, в том числе у пациентов с ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии и пациентов, получающих химиотерапию) госпитализируются в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 I типа, имеющее койки для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, не требующих искусственной вентиляции легких, койки для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, требующих проведения неинвазивной вентиляции легких, и койки для пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, требующих проведения инвазивной искусственной вентиляции легких, койки для пациентов, находящихся в состоянии средней тяжести.

Пациенты, относящиеся к группе риска и находящиеся в состоянии легкой степени тяжести, госпитализируются в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 I типа на койки для пациентов, находящихся в состоянии средней тяжести, исходя из наличия двух из следующих критериев:

- а) насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (далее - SpO₂) \geq 95% (обязательный критерий);
- б) температура тела (далее - T) $<$ 38 °C;
- в) частота дыхательных движений (далее - ЧДД) \leq 22.

Пациенты, находящиеся в состоянии средней тяжести, госпитализируются в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 I типа на койки для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, не требующих искусственной вентиляции легких, исходя из наличия двух из следующих критериев:

- а) SpO₂ $<$ 95%;
- б) T \geq 38 °C;
- в) ЧДД $>$ 22;
- г) наличие признаков поражения легких с распространенностью изменений в обоих легких более 25% (при наличии результатов компьютерной томографии легких).

Пациенты, находящиеся в тяжелом состоянии, госпитализируются в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 I

типа на койки для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, требующих проведения неинвазивной вентиляции легких, исходя из наличия двух из следующих критериев:

- а) $SpO_2 \leq 93\%$;
- б) $T \geq 39\text{ }^\circ\text{C}$;
- в) ЧДД ≥ 30 .

Дополнительными признаками нахождения пациента в тяжелом состоянии являются снижение уровня сознания, ажитация, нестабильные гемодинамические показатели (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст.).

Пациенты, находящиеся в крайне тяжелом состоянии, госпитализируются в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 I типа на койки для пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, требующих проведения инвазивной искусственной вентиляции легких, исходя из наличия двух из следующих критериев:

- а) нарушение сознания;
- б) $SpO_2 < 92\%$ (на фоне кислородотерапии);
- в) ЧДД > 35 .

Кроме того, при наличии медицинских показаний госпитализации подлежат пациенты, проживающие в общежитии, коммунальной квартире, учреждениях социального обслуживания с круглосуточным пребыванием и средствах размещения, предоставляющих гостиничные услуги, с лицами старше 65 лет, с лицами, страдающими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, не имеющие возможности находиться в отдельной комнате по месту пребывания, иногородние пациенты, проходящие стационарное лечение в иных медицинских организациях при положительном результате теста на COVID-19.

**Госпитализация пациентов моложе 18 лет с установленным диагнозом
в медицинские организации в зависимости от степени тяжести**

Пациенты в возрасте до 18 лет госпитализируются в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 I типа при наличии одного из следующих критериев:

а) $T > 39,0$ °C в день обращения или $T > 38$ °C в течение 5 календарных дней и больше;

б) дыхательная недостаточность (наличие любого признака из нижеперечисленных симптомов респираторного дистресса):

тахипноэ: частота дыхания у детей в возрасте до 1 года - более 50, от 1 до 5 лет - более 40, старше 5 лет - более 30 в минуту;

одышка в покое или при беспокойстве ребенка;

участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;

втяжения уступчивых мест грудной клетки при дыхании;

раздувание крыльев носа при дыхании;

кряхтящее или стонущее дыхание;

эпизоды апноэ;

кивательные движения головы, синхронные со вдохом;

дистанционные хрипы;

невозможность сосать/пить вследствие дыхательных нарушений;

акроцианоз или центральный цианоз;

$SpO_2 < 95\%$;

в) тахикардия у детей в возрасте до 1 года - более 140, от 1 до 5 лет - более 130, старше 5 лет - более 120 ударов в минуту;

г) наличие геморрагической сыпи;

д) наличие любого из следующих экстренных и неотложных признаков:

судороги;

шок;

тяжелая дыхательная недостаточность;

тяжелое обезвоживание;

угнетение сознания (сонливость) или возбуждение;

е) наличие одного из следующих тяжелых фоновых заболеваний независимо от уровня повышения T и степени выраженности дыхательной недостаточности:

иммунодефицитное состояние, в том числе на фоне лечения иммуносупрессивными препаратами;

онкологические и онкогематологические заболевания;

болезни с нарушениями системы свертывания крови;

врожденные и приобретенные пороки и заболевания сердца, в том числе нарушения ритма, кардиомиопатия;

врожденные и приобретенные хронические заболевания легких;

болезни эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение);

хронические тяжелые болезни печени, почек, желудочно-кишечного тракта;

ж) невозможность изоляции при проживании с лицами, относящимися к группе риска

з) отсутствие условий для лечения на дому или гарантий выполнения рекомендаций (общежитие, учреждения социального обслуживания, пункт временного размещения, социально неблагополучная семья, неблагоприятные социально-бытовые условия).

Особенности транспортировки больных COVID-19

Перевозка больных и лиц с подозрением на COVID-19 в стационар осуществляется на специально выделенном транспорте. Все перевозимые лица обеспечиваются медицинской маской. Сопровождающий персонал, включая водителей, должен использовать СИЗ, исключающие риски инфицирования. После доставки автотранспорт подвергается дезинфекции в специально оборудованном месте на территории медицинской организации, принимающей больных (подозрительных) COVID-19.

Алгоритм действия при выявлении коронавирусной инфекции у пациентов, находящихся в непрофильных медицинских организациях

При выявлении лиц с подтвержденным диагнозом COVID-19 и лиц с подозрением на заболевание в непрофильных медицинских организациях проводятся:

перевод больного COVID-19 в специализированную медицинскую организацию;

установление лиц, контактировавших с больными COVID-19, среди работников медицинских организаций и больных, их изоляция в домашних условиях или госпитализация в том числе по эпидемиологическим показаниям, лабораторное обследование на COVID-19 и установление медицинского наблюдения на срок 7 календарных дней со дня последнего контакта с больным, назначение средств экстренной профилактики (профилактического лечения);

закрытие отделения на "прием", максимальная выписка пациентов из отделения, заключительная дезинфекция;

в зависимости от эпидемиологических рисков закрытие стационара на "прием" с обсервацией больных и работников медицинских организаций.

Маршрутизация пациентов, нуждающихся в экстренной хирургической помощи

Пациентам, находящимся на стационарном лечении, специализированная экстренная хирургическая помощь оказывается в многопрофильной инфекционной больнице или перепрофилированном многопрофильном стационаре для оказания помощи больным с COVID-19 (в операционном блоке, оборудованном для проведения операций у пациентов с COVID-19). При необходимости в инфекционный стационар может быть вызвана специализированная хирургическая бригада из другого учреждения, если профильных специалистов нет на месте.

В ряде случаев решение о переводе пациента с COVID-19 для экстренной хирургической помощи в иной специализированный инфекционный стационар или перепрофилированный многопрофильный стационар может быть принято в индивидуальном порядке с учетом возможности безопасной транспортировки при отсутствии обусловленной транспортировкой угрозы для жизни. Специализированные хирургические бригады могут быть использованы в тех случаях, когда в лечебном учреждении нет специалистов соответствующего профиля или квалификации.

Пациента, находящегося на домашнем лечении, госпитализируют для оказания экстренной хирургической помощи в многопрофильную инфекционную больницу или перепрофилированный многопрофильный стационар для оказания помощи больным с COVID-19. При необходимости в стационар может быть вызвана специализированная хирургическая бригада. Специализированные хирургические бригады могут быть использованы в тех случаях, когда в лечебном учреждении нет специалистов соответствующего профиля или квалификации. В остальных случаях экстренная хирургическая помощь оказывается специалистами многопрофильной инфекционной больницы.

Пациентам, находящимся на карантине, экстренная хирургическая помощь оказывается на базе специализированной хирургической больницы, имеющей возможность изолировать подозрительных (условно инфицированных) пациентов с дальнейшим переводом в инфекционное отделение для пациентов с внебольничной пневмонией. При отсутствии клинических симптомов ОРВИ или пневмонии (по результатам МСКТ ОГК) экстренную хирургическую помощь оказывают в

специализированном хирургическом стационаре (имеющем в своем составе мельцеровские боксы или инфекционное отделение для пациентов с внебольничной пневмонией). Оказание медицинской помощи проводится медицинским персоналом, не контактирующим с пациентами с COVID-19, если пациент был на карантине более 7 дней или у него отрицательный тест на COVID-19. При выявлении внебольничной пневмонии или положительном тесте на COVID-19 экстренную хирургическую помощь оказывают в многопрофильной инфекционной больнице или перепрофилированном многопрофильном стационаре для оказания помощи больным с COVID-19

Условия перевода пациентов в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 II типа

Пациенты с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 в возрасте 18 лет и старше, поступившие в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 I типа, созданного для госпитализации пациентов, находящихся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, а также пациентов, относящихся к группе риска переводятся для продолжения лечения в стационарных условиях на койки для пациентов, находящихся на долечивании в медицинских организациях для лечения COVID-19 II типа при наличии следующих критериев:

- а) стойкое улучшение клинической картины;
- б) уровень насыщения крови кислородом на воздухе $\geq 93\%$; в) температура тела $< 37,5$ °C;
- г) уровень С-реактивного белка < 30 мг/л;
- д) уровень лимфоцитов крови $> 1 \times 10^9$ /л.

Условия выписки пациентов на амбулаторный этап оказания медицинской помощи

Пациенты, поступившие в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 I типа, выписываются для продолжения лечения в амбулаторных условиях исходя из наличия следующих критериев:

- а) стойкое улучшение клинической картины;
- б) уровень насыщения крови кислородом на воздухе $\geq 95\%$; в) температура тела $< 37,5$ °C;
- г) уровень С-реактивного белка < 10 мг/л;
- д) уровень лимфоцитов крови $> 1,2 \times 10^9$ /л.

Выписка пациентов к занятию трудовой деятельностью (обучению), допуск в организованные коллективы после проведения лечения (как в стационарных, так и в амбулаторных условиях) и выздоровления осуществляется без лабораторного обследования на COVID-19, если время лечения составляет 7 и более календарных дней. В случае, если время лечения (наблюдения) пациента с лабораторно подтвержденным инфицированием возбудителем COVID-19 составляет менее 7 календарных дней, то выписка к занятию трудовой деятельностью (обучению), допуск в организованные коллективы осуществляются после получения одного отрицательного результата лабораторного обследования на COVID-19, проведенного не ранее чем через 3 календарных дня после получения положительного результата лабораторного обследования на COVID-19.

Список литературы:

1. "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)" (утв. Минздравом России) (вместе с "Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот", "Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением иммунохимических методов", "Рекомендованными схемами лечения в амбулаторных условиях", "Рекомендованными схемами лечения в условиях стационара", "Инструкцией по соблюдению мер инфекционной безопасности для выездных бригад скорой медицинской помощи")
2. Приказ Минздрава России от 19.03.2020 N 198н (ред. от 04.02.2022) "О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19"
3. Приложение N 8 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. N 198н «Основные принципы оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях (на дому) пациентам с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19»

4. Приложение N 12 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. N 198н «Порядок госпитализации в медицинские организации пациентов с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания»
5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.05.2020 N 15 (ред. от 04.02.2022) "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)"
6. СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

1.9. Лечебная тактика

1.9.1. Препараты прямого противовирусного действия (С.Н.Авдеев)

К препаратам прямого противовирусного действия, которые могут быть использованы при лечении COVID-19 относятся: фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир и нирматрелвир+ритонавир.

Фавипиравир

Фавипиравир – синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. Фавипиравир в таблетированной форме может применяться как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Фавипиравир в формах для парентерального применения может использоваться только в стационарных условиях.

В Российском РКИ Фавипиравир продемонстрировал быстрый противовирусный ответ против SARS-CoV-2 [1]. Доля пациентов с отрицательной ПЦР на 5-й день при терапии фавипиравиром была в два раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Новых проблем безопасности, связанных с фавипиравиром, не возникало, поскольку все побочные реакции были легкой и средней степени тяжести [1].

В клинических исследованиях был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности фавипиравира для парентерального введения (частота нежелательных явлений у пациентов, получавших фавипиравир в клинических исследованиях, не отличалась от таковой в группе стандартной терапии) и высокая эффективность в отношении улучшения клинического статуса, в том числе у пациентов имеющих высокий риск тяжелого течения заболевания: пациенты старше 65 лет, пациенты с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы) [2].

Ремдесивир.

Активный метаболит ремдесивира выступает в качестве аналога аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК. Применение препарата возможно только в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях (препарат вводится только внутривенно).

В стационарных условиях рекомендуется применение ремдесивира в виде пятидневного общего курса по 200 мг внутривенно в первый день, затем по 100 мг внутривенно в каждый последующий день перед выпиской в течение максимум четырех дополнительных дней [3]. В исследовании CATCOtrial ремдесивир ассоциировался с небольшим, но значимым снижением частоты перехода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ): 8,0% пациентов, получавших ремдесивир, нуждались в ИВЛ во время госпитализации по сравнению с 15% пациентов, получавших стандартную помощь в то время [4]. Исследование SOLIDARITY показало небольшое, но статистически значимое замедление прогрессирования заболевания и снижение смертности у пациентов, которым не проводилась ИВЛ; те, которым требовалась ИВЛ, не показали различий при лечении ремдесивиром или плацебо [5].

Учитывая благоприятный профиль безопасности препарата (частота нежелательных явлений у пациентов, получавших ремдесивир в клинических исследованиях, не отличалась от таковой в группе стандартной терапии), а также данные по его эффективности, ремдесивир может рассматриваться как препарат выбора для пациентов с повышенной активностью трансаминаз на начало лечения)

Молнупиравир

Молнупиравир является низкомолекулярным рибонуклеозидным пролекарством N-гидроксицитидина (ННС). После приема молнупиравира ННС фосфорилируется до трифосфата ННС, который встраивается в вирусную РНК с помощью РНК-полимеразы, создавая ошибки в вирусном геноме путем включения гуанозина или аденозина в цепь РНК. С каждым циклом репликации вируса мутации накапливаются, что в конечном итоге делает вирус SARS-CoV-2 неинфекционным и неспособным к репликации.

В исследовании 3-й фазы (NCT04575597) с участием 1433 пациентов было установлено, что у пациентов в группе, получавших молнупиравир (n=716) в дозе 800 мг (четыре капсулы по 200 мг) каждые 12 часов в течение 5 дней, достоверно установлено снижение риска госпитализации или смерти по сравнению с группой плацебо [6]. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: соотношение

пациентов, которые имели хотя бы одно нежелательное явление, было сходным в двух группах (30,4% в группе молнупиравира и 33,0% в группе плацебо).

В Российской Федерации молнупиравир зарегистрирован для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) легкого или среднетяжелого течения у взрослых, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжелого течения и не требующих дополнительной оксигенотерапии. Лечение молнупиравиром 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.

Нирматрелвир+ритонавир

В основе механизма действия препарата нирматрелвира 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.

Финальные данные клинического исследования фазы 2/3 у пациентов высокого риска показали, что препарат 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 [7]. Не было зарегистрировано случаев смерти по сравнению с плацебо у не госпитализированных пациентов высокого риска с COVID-19. Препарат одобрен для экстренного применения Европейским медицинским агентством и FDA у пациентов с COVID-19 начиная с возраста 12 лет и массой тела не менее 40 кг.

В Российской Федерации нирматрелвир+ритонавир показан для лечения COVID-19 легкого и средне-тяжелого течения у взрослых, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до более тяжелого течения и не требующих дополнительной оксигенотерапии. Лечение лекарственным препаратом, содержащим 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.

Рекомендации:

Пациентам с инфекцией COVID-19 в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания рекомендуется назначение терапии фавипиравиром

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Госпитализированным пациентам с инфекцией COVID-19, не нуждающимся в ИВЛ, в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания рекомендуется назначение терапии ремдесивиром

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Пациентам с инфекцией COVID-19 в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания рекомендуется назначение терапии молнупиравиром

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Пациентам с инфекцией COVID-19 в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания рекомендуется назначение терапии нирматрелвиром+ритонавиром

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Литература.

1. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, Gordeev IG, Ilin AP, Karapetian RN, Kravchenko DV, Lomakin NV, Merkulova EA, Papazova NA, Pavlikova EP, Savchuk NP, Simakina EN, Sitdekov TA, Smolyarchuk EA, Tikhomolova EG, Yakubova EV, Ivachtchenko AV. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis 2021;73(3):531-534. doi: 10.1093/cid/ciaa1176.

2. Балыкова Л.А., Заславская К.Я., Павелкина В.Ф., Пятаев Н.А., Селезнева Н.М., Кириченко Н.В., Иванова А.Ю., Родоман Г.В., Колонтарев К.Б., Скрупский К.С., Симакина Е.Н., Мубаракшина О.А., Таганов А.В., Пушкарь Д.Ю. Эффективность и безопасность инфузионного введения фавипиравира у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Фармация и фармакология 2022;10(1):113-126. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126>

3. Remdesivir. COVID-19 Treatment Guidelines. Published 24 February 2022. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/remdesivir/> (accessed on 5 May 2022).

4. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, Cavayas YA, Chagnon N, Cheng MP, Conly J, 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.

5. 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: 1941–1953.

6. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med 2021, 386.

7. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. N Engl J Med 2022; 386: 1397-408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. pmid: 35172054

1.9.2. Глюкокортикостероиды (А.А.Зайцев)

Рекомендовано назначение системных глюкокортикостероидов (дексаметазон, метилпреднизолон) пациентам с новой коронавирусной инфекцией с поражением легких с явлениями острой дыхательной недостаточности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий.

Глюкокортикостероиды (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. [1][SEP]

Не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения при лечении легких форм COVID-19, в том числе в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях. [1][SEP] Профилактическое применение ГКС, равно как и раннее назначение (в первые 5 суток заболевания при отсутствии показаний) также не рекомендовано.

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/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 1-2 введения; метилпреднизолон в 125 мг мг/введение/внутривенно каждые 12 ч. или 250-500 мг/введение/внутривенно одномоментно.

Максимальная доза ГКС применяется в течение 3-4 суток, а затем снижается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ,

активности АЛТ и/или АСТ, ЛДГ сыворотки крови) на 20-25% на введение/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 ЖКТ.

ГКС необходимо применять с осторожностью при:

Сахарном диабете; [L] [SEP]

Гипертонической болезни; [L] [SEP]

Язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки ; [L] [SEP]

Ожирении; [L] [SEP]

Признаках активной бактериальной инфекции; [L] [SEP]

Тромботических нарушениях. [L] [SEP]

Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 15 (22.02.2022).
2. Johnson R., Vinetz J. Dexamethasone in the management of COVID-19. BMJ. 2020; 370: m2648. doi: 10.1136/bmj.m2648.
3. Munch M., Myatra S., 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. doi: 10.1001/jama.2021.18295.
4. Papamanoli A., Yoo J., Grewal P., et al. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. Eur J Clin Invest. 2021; 51(2):e13458. doi: 10.1111/eci.13458.
5. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., с соавт. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID19. КМАХ.2020.Том 22.No2: 88 – 91. doi: 10.36488/смас.2020.2.8891
6. Webb S., Higgins A., McArthur C. Glucocorticoid Dose in COVID-19: Lessons for Clinical Trials During a Pandemic. JAMA 2021; 326 (18): 1801-1802. doi: 10.1001/jama.2021.16438.

1.9.3. Применение антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов в терапии коронавирусной инфекции (И.В.Демко)

По данным метаанализа (42 исследования, суммарное количество пациентов – 8271), опубликованного в Lancet в декабре 2020 года, частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в сочетании с тромбозом глубоких вен (ТГВ) составила 21% среди всех госпитализированных пациентов с COVID-19, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) достигала 31%. Исключительно ТГВ наблюдался в 20% случаев (28% в ОРИТ), исключительно ТЭЛА – в 13% случаев (19% в ОРИТ), а по данным аутопсий у умерших пациентов – в 22% случаев. В этом же метаанализе проанализированы случаи артериальных тромбозов, частота встречаемости которых в отделении 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 [Malas et al., 2020].

Патогенез гиперкоагуляции и тромбообразования при COVID-19

При тяжелом течении заболевания, как правило, присутствуют все три компонента триады Вирхова:

1. Повреждение сосудов, по некоторым данным, может быть обусловлено инвазией вируса в клетки эндотелия (системный эндотелиит играет центральную роль в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома и органной недостаточности у пациентов с тяжелой формой), цитокинами (в частности, ИЛ-6), а также внутрисосудистыми катетерами.

2. Стаз связан с длительной иммобилизацией пациентов с тяжелым течением заболевания, особенно при госпитализации в ОРИТ.

3. Гиперкоагуляция у пациентов с тяжелой формой заболевания объясняется концентрацией протромботических факторов: увеличение концентрации фактора VIII и фибриногена, повышенная вязкость крови, нейтрофильные внеклеточные ловушки.

Высокий уровень Д-димера, по данным многих наблюдений, коррелирует с тяжестью заболевания. Повышенный уровень этого показателя свидетельствует об активности распада фибрина под действием плазминогена, что происходит практически одновременно с образованием тромбов.

Повышенное образование тромбина закономерно инициирует активацию

тромбоцитов, их агрегацию и, как следствие, секрецию ими провоспалительных и прочих агентов (например, тромбоксана А2), которые дополнительно стимулируют процессы тромбообразования. Важные для гемостаза в норме, в патологических обстоятельствах эти реакции тромбоцитов могут способствовать процессам тромбовоспаления.

Антитромботическая терапия у пациентов на амбулаторном этапе

Профилактика ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ)/фондапаринукса натрия рекомендуется пациентам со среднетяжёлой формой COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится прежде всего к больным с сильно 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 Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системные заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов).

При отсутствии НМГ/НФГ/фондапаринукса натрия можно рассмотреть вопрос о применении профилактических доз прямых пероральных антикоагулянтов: ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки, апиксабан в дозе 2,5 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).

При амбулаторном назначении антикоагулянтов следует уделять особое внимание наличию противопоказаний (прежде всего – выраженной почечной недостаточности), во время их использования необходимо повторно оценивать риск и активно искать признаки кровотечений. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 не ясна и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности.

Антитромботическая терапия у пациентов в условиях стационара.

Назначение НМГ/фондапаринукса натрия, как минимум, в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ/фондапаринукса натрия или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ.

У больных с ожирением (индекс массы тела >30 кг/м²) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%.

По опубликованным результатам рандомизированных контролируемых исследований, у больных, находящихся в ОРИТ, рутинное увеличение дозы НМГ/НФГ до промежуточной или лечебной не улучшает клинических исходов заболевания. Данные трех рандомизированных контролируемых исследований указывают на преимущество применения лечебных доз НМГ/НФГ только у госпитализированных больных, не нуждающихся в пребывании в ОРИТ.

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА.

Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки рекомендуется при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений и низком риске кровотечений¹ в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям.

В единственном к настоящему времени 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 35 дней после выписки. Для отбора больных для продленного использования профилактических доз антикоагулянтов разумно использовать модифицированную шкалу IMPROVE VTE с учетом уровня D-димера во время госпитализации.

Фактор риска	Балл
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Известная врожденная или приобретенная тромбофилия, приводящая к повышению риска венозных тромбозов (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2

Злокачественное новообразование (кроме карциномы кожи – не меланомы) в любое время последние 5 лет в состоянии ремиссии более 6 месяцев, не требующее активной химиотерапии или дополнительного лечения	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 1 дня (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст старше 60 лет	1

Примечание: продленная профилактика после выписки может быть рассмотрена у пациентов с суммой баллов от 4 баллов и более или при сочетании суммы баллов 2-3 с концентрацией D-димера в крови во время госпитализации выше верхней референсной границы.

Антитромботическое и противовоспалительное действие антиагрегантов

Согласно временным клиническим рекомендациям (версия 15), нет доказательств целесообразности применения антиагрегантов для лечения COVID-19. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями антиагреганты следует использовать при наличии соответствующих показаний. В частности, ацетилсалициловая кислота, назначенная ранее с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, не должна отменяться в условиях COVID-19 и ее прием должен быть продолжен. Если пациент получает два антиагреганта, решение о составе антитромботической терапии должно приниматься индивидуально с учетом риска тромботических осложнений и кровотечений, особенно во время использования высоких доз антикоагулянтов.

Имеются доказательства косвенной противовоспалительной роли антиагрегантов, блокирующих P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов. Есть данные о том, что терапия клопидогрелом может улучшить исходы у пациентов, госпитализированных с поражением легких.

Следуя тенденциям, описанным в современных клинических руководствах, пациенты с COVID-19, которые получают антикоагулянтную или антиагрегантную терапию по причине сердечно-сосудистого заболевания, должны продолжать прежнюю терапию. Этот же постулат может относиться и к

пациентам с ОКС, развившимся после начала COVID-19, а также к тем, у кого COVID-19 развился на фоне приема двойной антиагрегантной терапии (ДАТ).

Пациенты с ОКС с подъемом *ST* в дополнение к АСК должны получить мощный ингибитор P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор или прасугрел), а если они недоступны или противопоказаны, то клопидогрел до (или, в крайнем случае, во время) ЧКВ, и лечение должно быть продолжено в течение 12 мес., если нет противопоказаний, таких как избыточный риск кровотечения. Прасугрел должен быть назначен в нагрузочной дозе 60 мг с последующим приемом 10 мг 1 раз в сутки.

Пациенты с ОКС без подъема *ST* в дополнение к АСК должны получать ингибитор P2Y₁₂ рецепторов на 12 мес., если нет противопоказаний или избыточного риска кровотечения. Это должен быть прасугрел у пациентов, которые не получали ранее ингибитор P2Y₁₂ и которым выполняется ЧКВ, или тикагрелор независимо от планируемой стратегии лечения, или клопидогрел в том случае, когда прасугрел или тикагрелор недоступны или противопоказаны.

У пациентов с ОКС без подъемов *ST* прасугрел следует использовать во время или сразу после результатов диагностической коронарографии и коронарного стентирования.

Условия COVID-19 не предполагают значительного изменения традиционной тактики в отношении двойной антиагрегантной терапии при ОКС.

Вопрос о необходимости использования профилактических антикоагулянтов у госпитализированных пациентов на фоне ДАТ остается открытым и должен быть решен в индивидуальном порядке с учетом соотношения риска ВТЭ и кровотечений.

Замена любого компонента ДАТ на профилактический антикоагулянт (пероральный или парентеральный) у амбулаторных пациентов с COVID-19 может считаться нецелесообразной, особенно в первые месяцы после проведения коронарного стентирования.

Лечение ТГВ/ТЭЛА.

В случае развития ТГВ/ТЭЛА у пациента с COVID-19 следует 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. Лечение ТГВ/ТЭЛА, ассоциированных с COVID-19, антикоагулянтами следует продолжать не менее 3 месяцев; после

выписки предпочтительно использовать прямые пероральные антикоагулянты в общепринятых дозах, если к ним нет противопоказаний.

Антикоагулянты для лечения COVID-19 у взрослых

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
Антикоагулянты для парентерального введения			
Нефракционированный гепарин			
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут	Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Низкомолекулярные гепарины			
Далтепарин натрия	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
На дропарин кальция	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут

Эноксапарин натрия	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут
Парнапарин натрия	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут
Бемипарин натрия	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	
Синтетические антикоагулянты			
Фондапаринукс натрия	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут При клиренсе креатинина 20-50 мл/мин – 1,5 мг 1раз/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг
Пероральные антикоагулянты			
Ривароксабан	10 мг 1 раз /сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут

			как минимум 3 месяца
Дабигатрана этексилат	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин		Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев

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

Госпитализированным пациентам с COVID-19 со средней тяжестью заболевания 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 коронавирусной инфекции и наличии показаний к приему ПОАК (фибрилляция предсердий, протезирование клапанов сердца) рекомендована 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 3 месяцев с соответствию с актуальными схемами лечения.

Пациентам со средней тяжестью течения COVID-19 и клинико-лабораторно-инструментальных признаков ТЭЛА/ТГВ рекомендовано введение НМГ/НФГ в лечебных дозах. При тяжелом течении заболевания рекомендовано введение НМГ/НФГ в профилактических дозах. После выписки и наличии факторов риска развития ТГВ/ТЭЛА рекомендован прием ПОАК в течение 30-45 дней или НМГ в профилактических дозах.

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

При лёгком течении заболевания, отсутствии факторов риска ТВГ/ТЭЛА и показаний для приема ПОАК рутинное их назначение не показано. При течении COVID-19 средней степени тяжести и наличии факторов риска ТВГ/ТЭЛА рекомендован прием ПОАК в профилактических дозах.

Амбулаторным пациентам при наличии показаний к приему ПОАК (фибрилляция предсердий, протезирование клапанов сердца и др.) рекомендовано продолжение терапии ПОАК в назначенных дозах. При наличии лекарственного взаимодействия необходима отмена ПОАК и перевод на НМГ/НФГ в лечебных дозах. После выздоровления необходимо продолжить прием ПОАК в рекомендованных дозах.

Литература:

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 15.
2. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Тарловская Е.И., Конради А.О., Панченко Е.П., Явелов И.С., Терещенко С.Н., Ардашев А.В., Арутюнов А.Г., Григорьева Н.Ю., Джунусбекова Г.А., Драпкина О.М., Козиолова Н.А., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Мальчикова С.В., Митьковская Н.П., Орлова Я.А., Петрова М.М., Ребров А.П., Сисакян А.С., Скибицкий В.В., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Желяков Е.Г., Канорский С.Г., Колоцей Л.В., Снежицкий В.А. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. Кардиология. 2020;60(6):4–14.
3. Role of combining anticoagulant and antiplatelet agents in COVID-19 treatment: a rapid review Kamal Matli,¹ Raymond Farah, Mario Maalouf, Nibal Chamoun, Christy Costanian , Georges Ghanem
4. Некоторые аспекты антикоагулянтной терапии при COVID-19, к.м.н., А. Симбирцева, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБАУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

1.9.4. Нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол (А.А.Зайцев, А.Г.Малявин)

Рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов пациентам с гипертермией выше 38⁰С, мышечными и суставными болями с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: применение НПВС 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 НПВС 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 [1-4].

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 НПВС вследствие возможных побочных явлений.

В целом ряде клинических ситуаций применение одного жаропонижающего средства не всегда ведет к удовлетворительному снижению температуры тела и достаточному купированию болевого синдрома. Поэтому нередко используются комбинации анальгетиков-антипиретиков. При этом следует учитывать, что комбинированное использование двух лекарственных средств из группы НПВП не является рациональным в связи с увеличенным риском развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем, совместное применение парацетамола, являющегося ненаркотическим анальгезирующим средством, с НПВП (ибупрофен) показывает хорошую эффективность в связи с лучшим жаропонижающим и обезболивающим эффектом при отсутствии увеличения частоты побочных явлений [2].

- Рекомендовано назначение парацетамола в комбинации с другими препаратами, кроме психолептиков, пациентам с лихорадочно-интоксикационным и респираторным синдромами для купирования этих симптомов

Парацетамол+Фенилэфрин+Фенирамин+Аскорбиновая кислота

Парацетамол+Фенилэфрин+Фенирамин

Комментарии: Симптоматическое лечение проводится с анальгезирующей, жаропонижающей, противоаллергической, антиконгестивной целью и улучшения самочувствия пациентов.

Внутрь. Содержимое 1 пакетика растворяют в 1 стакане кипяченой горячей воды. Принимают в горячем виде. Повторную дозу можно принимать через каждые 4 часа при необходимости (не более 3 доз в течение 24 часа). [6-7]

1. Зайцев А.А. Вопросы профилактики и симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций // Медицинский совет. -2013. - № 7. - С. 66-71.
2. Дворецкий Л.И. Лихорадящий больной. Место и польза антипиретиков // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т.19. – № 18. – С. 1166-1171.
3. Малышев Н.А., Эсауленко Е.В., Яковлев А.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых пациентов (с моделями пациентов). Современная медицина; 2015: С. 2–56.;
4. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. акад. РАМ Н.Д. Ющука, акад. РАЕН Ю.Я. Венгерова. – 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2019. –1004 с.;
5. Львов Д.К., Чучалин А.Г., Шестакова И.В. и др. Методические рекомендации «Диагностика и лечение гриппа у взрослых пациентов в эпидемический сезон 2016-2017гг.» <http://iia-rf.ru/upload/iblock/1f2/1f2bd1205d716438f32c1ab9f11e9e1c.PDF>
6. De Sutter, A. I., van Driel, M. L., Kumar, A. A., Lesslar, O. & Skrt, A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. Cochrane Database Syst. Rev. (2012). doi:10.1002/14651858.CD004976.pub3.
7. Мартынов А.И., Малявин А.Г., Журавлёва, М.В. и др. Консенсус экспертного совета РНМОТ «Улучшение результатов лечения инфекций дыхательных путей» *Профилактическая медицина*, 2019, **22** (4);144-151

1.9.5. Ингибиторы ИЛ-6 рецепторов (А.А.Зайцев)

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется системной гиперовоспалительной реакцией с выраженным повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов, получившей название «цитокиновый шторм». По современным представлениям, этот процесс является ведущей причиной развития тяжелых поражений легких с прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Важная роль в развитии патологического воспаления при коронавирусной инфекции 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, рядом авторов указываются как ключевые в терапии тяжелых и среднетяжелых форм 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 [1-4]. В исследовании STOP-COVID [4] изучалась эффективность тоцилизумаба (3924 пациентов с COVID-19 в ОРИТ, 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 тоже время, летальность через 28 дней существенно не отличалась между группами (10,4% и 8,6%, соответственно) [5]. 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 средне-

тяжелым и тяжелым течением COVID-19 с целью купирования явлений «цитокинового шторма».

Другим представителем данной группы является левилимаб - 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 левилимаба 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 левилимаб однократно подкожно в дозе 324 мг в комбинации с СТ (n=103), по сравнению с 42,7% пациентов в группе СТ и плацебо (n=103). Кроме того, у пациентов из группы левилимаба 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 [6].

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

При консолидированном анализе применений левилимаба в реальной практике целого ряда учреждений разных регионов РФ у 438 пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19, которым введение препарата осуществлялось в дозе 324 мг п/к или в/в, процент выписанных пациентов варьировал 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 ОПИТ и сокращение длительности госпитализации при раннем введении вне зависимости от степени поражения легких. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности левилимаба в/в и п/к. Для пациентов, у которых имеются ограничения по применению ГКС, важны выводы, что монотерапия левилимабом по

эффективности сопоставима с комбинацией левелимаб + ГКС, но имеет лучшую переносимость и безопасность. Отмечено, что при раннем применении левелимаба у пациентов с КТ 1-3, получивших терапию в первые 2-е суток госпитализации наблюдалось снижение риска неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ/летальный исход/поздняя выписка из стационара) более чем на 80% [7].

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, возможно включение блокатора рецептора интерлейкина-6 [7-8].

Рекомендация:

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендация:

- Госпитализированным пациентам со средне-тяжелой инфекцией COVID-19, с лихорадкой выше 38°C более 5 суток, в случае наличия факторов риска прогрессирующего течения, уровнем С-реактивного белка более 30 мг/л, и/или уровнем ИЛ-6 более 30 пк/мл рекомендуется введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 – левелимаба.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Литература.

1. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2: e474–8.
2. 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.

3. 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; 09 July. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218243.
4. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. JAMA Intern Med Oct 20. 2020;10.1001/jamainternmed.2020.6252.
5. F 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>.
6. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, 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):1233-46. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5
7. Gorodin V.N., Moissova D.L., Zotov S.V., Vanyukov A.A., Chumakova Yu.E. Особенности упреждающей противовоспалительной терапии левилимабом при COVID-19. Infectious diseases. 2021; 19(3): 14–23. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23
8. Tavlyeva E.V., Ivanov I.G., Lytkina K.A., Plesovsky P.A., Bezuglaya T.V., Fridman S.R. et al. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. Clinical pharmacology and therapy, 2021, 30 (3): 7-13. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37.

1.9.6. Ингибиторы янус-киназ (С.Н.Авдеев)

Ингибиторы янус киназ (JAK-ингибиторы) часто используются в онкологии, чтобы попытаться контролировать быстро делящиеся раковые клетки. Точно так же JAK-ингибиторы были испытаны для лечения COVID-19 с обоснованием того, что они могут ингибировать чрезмерную активацию иммунной системы [1]. Интересно, что из ингибиторов JAK только барицитиниб и тофацитиниб продемонстрировали эффективность при лечении COVID-19. Ингибиторы янус киназ могут использоваться в терапии новой коронавирусной инфекции при легком течении при наличии факторов риска, среднетяжелом течении, а также доказана их эффективность при тяжелом течении COVID-19, в том числе у пациентов, требующих проведения ИВЛ и ЭКМО. Сроки использования 10-14 дней.

В исследовании АСТТ-2 было показано, что барицитиниб с ремдесивиром увеличивает скорость выздоровления на 1 день (7 дней по сравнению с 8 днями) по сравнению с одним ремдесивиром [2]; исследование также показало небольшое улучшение результатов в целом на 15-й день, хотя оно не было статистически значимым.

Последующее исследование COV-BARRIER также установило пользу барицитиниба при использовании в сочетании со стандартной терапией, особенно кортикостероидами. Исследование COV-BARRIER показало, что, хотя барицитиниб не влиял на общее прогрессирование заболевания, определяемое как увеличение потребности в кислородотерапии и ИВЛ, он снижал смертность от всех причин на 28-й день [3]. Основным ограничением применения барицитиниба является нарушение функции почек, и его явно не рекомендуется использовать у пациентов с СКФ < 15. Рекомендуемая дозировка основана на почечном клиренсе (4 мг в день для пациентов с СКФ > 60, 2 мг в день для пациентов с СКФ 30–60, 1 мг в день при СКФ 15–30), а продолжительность лечения – до 14 дней или до выписки из стационара. Наиболее вероятно, что барицитиниб принесет пользу пациентам с потребностью в кислородотерапии, ИВЛ или ВПО [3].

По данным РКИ, проведенного в 15 центрах Бразилии и включавшего 289 госпитализированных пациентов с пневмонией COVID-19, тофацитиниб приводил к более низкому риску смерти или дыхательной недостаточности в течение 28 дней, чем плацебо [4].

Рекомендации:

Госпитализированным пациентам с инфекцией COVID-19, в дополнение к этиотропной и противовоспалительной терапии (ГКС), рекомендуется назначение терапии барицитинибом в течение 10-14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Литература.

1. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: Combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 400–402.

2. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 795–807.

3. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R, 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; 9: 1407–1418.

4. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, Kalil Filho R, Junior VM, Soeiro AM, Tognon AP, Veiga VC, Martins PA, Moia DDF, Sampaio BS, Assis SRL, Soares RVP, Piano LPA, Castilho K, Momesso RGRAP, Monfardini F, Guimarães HP, Ponce de Leon D, Dulcine M, Pinheiro MRT, Gunay LM, Deuring JJ, Rizzo LV, Koncz T, Berwanger O; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jul 29;385(5):406-415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643.

1.9.7. Антибактериальная терапия (А.А.Зайцев)

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков. 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 с COVID-19 развивается в среднем в 17,6% [1]. Как правило, это тяжелые пациенты, которым проводится ИВЛ. Среднее время до появления вторичных инфекций составляет порядка 17 дней. В мета-анализе 24 исследований, включавших 3 338 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 [2].

Назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции - появление гнойной мокроты, повышение прокальцитонина крови более 0,25-0,5 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 глюкокортикостероидами, а не бактериальной инфекцией).

Таким образом, наиболее оправданным, если не единственным показанием к назначению антибиотиков у больных с 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) и др.

Литература

1. M.Chedid, R.Waked, et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. Journal of Infection and Public Health. Volume 14, Issue 5, 570-576
2. L. Lansbury , B. Lim , V. Baskaran , W. Lim Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect 2020 Aug;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
3. Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В., Козлов Р.С., с соавт. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Терпевтический архив 2020, N 11; 4.

1.9.8. Вентиляционная поддержка (С.Н.Авдеев, С.Л.Бабак, А.Г.Малявин)

Многоцентровые исследования показали, что от 5% до 32% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, нуждаются в переводе в отделения

реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1,2], в основном, по поводу гипоксемической острой дыхательной недостаточности (ОДН). Действительно, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) диагностируется у 40–96% пациентов ОРИТ [3,4], а 30–88% из них нуждаются в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1,2]. Примечательно, что смертность в ОРИТ у пациентов, получающих ИВЛ, стабильно выше, достигая значений до 88% [5]. С учетом неблагоприятного прогноза при использовании ИВЛ у пациентов с COVID-19, в настоящее время все большее внимание уделяют методам неинвазивной респираторной поддержки, к которой относят высокопоточную кислородотерапию (ВПКТ) и неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ).

Кислородотерапия (O₂-терапия)

Основные показания к O₂-терапии: SpO₂ < 92% или PaO₂ < 65 мм рт. ст.

Абсолютно необходимым условием для проведения O₂-терапии является сохранение проходимости дыхательных путей.

O₂-терапия не должна использоваться вместо респираторной поддержки, если имеются очевидные показания к применению последней!

Оптимальным считается поддержание SpO₂ в диапазоне 92-96% и PaO₂ в диапазоне 65-80 мм рт.ст. (для пациентов ХОБЛ и другими хроническими респираторными заболеваниями – SpO₂ в диапазоне 88-92% и PaO₂ в диапазоне 55-80 мм рт. ст.) [6].

Высокие концентрации O₂ во вдыхаемой смеси (инспираторная фракция O₂ [FiO₂] более 60%) могут быть ассоциированы с токсическими эффектами.

При мониторинге O₂-терапии надо руководствоваться следующими рекомендациями [7]:

повторный газовый анализ артериальной крови должен быть выполнен через 30-60 минут после начала O₂-терапии или изменения FiO₂;

у больных с гипоксемией и высоким риском развития аритмии или ОДН должно постоянно проводиться мониторинг насыщения крови кислородом (SpO₂) посредством пульсоксиметрии;

у лиц с гиперкапнией требуется проведение анализа газов артериальной крови для определения значений PaO₂ и PaCO₂ и постоянное мониторирование SpO₂;

при назначении неотложной O₂-терапии ежедневно должны проводиться газовый анализ артериальной крови и пульсоксиметрия с последующей коррекцией FiO₂ [6,8].

Методы доставки O₂

Все системы для доставки O₂ в дыхательные пути пациента условно можно разделить на низкопоточные (носовые канюли, носовые катетеры, простые маски) и высокопоточные системы (маски Вентури и маски с резервуаром, или маски без возвратного дыхания) [6,8]. Оба типа доставки способны обеспечить различные значения FiO₂; термины «низко-» и «высокопоточные системы» отражают не величину FiO₂, а объем потока O₂-воздушной смеси, проходящего через систему.

Носовые канюли – удобны, хорошо переносятся большинством больных.

Примерное значение FiO₂ при использовании носовых канюль высчитывается по формуле: $FiO_2 = 20\% + 4 \times \text{поток } O_2$.

Простая маска обычно имеет объем мертвого пространства от 40 до 100 мл. Для обеспечения «вымывания» CO₂ рекомендуется устанавливать минимальный поток O₂ более 5 л/мин.

Достоинством маски Вентури является способность обеспечивать достаточно точные значения FiO₂, не зависящие от минутной вентиляции и инспираторного потока больного. Маска Вентури признана наиболее безопасным и эффективным способом доставки O₂ в дыхательные пути у больных с риском O₂-индуцированной гиперкапнии].

Маска с резервуаром (маска без возвратного дыхания) создает более высокие концентрации O₂ – в среднем, 60–70%. Обычно используют поток O₂ более 10–15 л/мин, т.е. поток O₂ должен превышать минутную вентиляцию больного и резервуар маски всегда должен быть наполнен перед вдохом пациента.

Выбор системы доставки [9,10]:

У пациентов с гипоксемией без гиперкапнии O₂-терапию проводят при помощи масок (начальный поток O₂ 5-6 л/мин);

Необходимо увеличивать поток (FiO₂) до уровня SpO₂ в диапазоне 92-96% (для пациентов ХОБЛ и другими хроническими заболеваниями легких – 88-92%);

При выраженной гипоксемии (SpO₂ < 75% на воздухе) рекомендовано начинать O₂-терапию с помощью маски с резервуаром (начальный поток O₂ – 10 л/мин (резервуар должен быть в наполненном состоянии!));

У пациентов с гипоксемией и гиперкапнией O₂-терапию следует начинать с низких концентраций O₂ при помощи носовых канюль (поток 1-4 л/мин) или маски Вентури (FiO₂ 24 или 28%).

Неинвазивная вентиляция легких

НВЛ является методом респираторной поддержки, при котором основной интерфейс – маска или шлем – может быть легко наложен и также легко отсоединен от дыхательных путей пациента [11]. НВЛ обладает значимыми достоинствами перед традиционной ИВЛ – не требуется наложения искусственных дыхательных путей (интубационная трубка, трахеостомы), что существенно снижает риск развития прямых повреждений дыхательных путей и нозокомиальных инфекций [11,12].

К настоящему времени опубликовано более 50 исследований, посвященных эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19 [13-15], подавляющее большинство исследований – открытые, наблюдательные (обсервационные), и лишь несколько – рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [16]. Во все приведенные исследования были включены пациенты с COVID-19 с тяжелой гипоксемической ОДН, которые соответствовали тяжелому или среднетяжелому ОРДС по Берлинской классификации: средние исходные значения соотношения PaO₂/FiO₂ варьировали от ~75 до 200 мм рт. ст., то есть согласно классическим канонам, данные пациенты имели показания для проведения ИВЛ [17]. Об эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19, позволяют судить данные о доле интубированных и умерших пациентов. Безусловно, представленные результаты довольно неоднородны – летальность пациентов варьировала от 0% до 74%, а потребность в интубации трахеи – от 22% до 38% [17]. В целом, в большинстве исследований потребность в интубации трахеи и показатели госпитальной летальности, в среднем, составили 20-30%, что позволяет говорить о достаточно высокой эффективности НВЛ при ОДН у пациентов с COVID-19 [17].

НВЛ показана при неэффективности низкопоточной и высокопоточной оксигенотерапии (если ее применяли).

Применение НВЛ **рекомендовано** только при следующих условиях:

Сохранность сознания, стабильная гемодинамика;

Возможность сотрудничать с персоналом;

Отсутствие клаустрофобии (при применении шлемов);

Сохранность механизма откашливания мокроты.

НВЛ **не рекомендуется** при:

Отсутствии самостоятельного дыхания (апноэ);

Нестабильной гемодинамике (гипотензия, ишемия или инфаркт миокарда, жизнеугрожающая аритмия, неконтролируемая артериальная гипертензия);

Невозможности обеспечить защиту дыхательных путей (нарушение кашля и глотания) и высокий риск аспирации;

Избыточной бронхиальной секреции;

Признаках нарушения сознания (возбуждение или угнетение сознания), неспособности пациента к сотрудничеству;

Травме или ожоге лица, анатомических дефектах, препятствующих установке маски;

Неспособности пациента убрать маску с лица в случае рвоты;

Активном кровотечении из желудочно-кишечного тракта;

Обструкции верхних дыхательных путей;

Дискомфорте от маски.

НВЛ можно проводить как специальными аппаратами для неинвазивной ИВЛ (включая аппараты для домашней НИВЛ), так и универсальными аппаратами ИВЛ с режимом НИВЛ. Следует отметить, что эффективность использования специализированных аппаратов НВЛ выше.

Для НВЛ могут быть использованы специальные маски для НВЛ (ороназальные и полнолицевые), а также шлемы (для СРАР и для ИВЛ, в зависимости от выбранного режима и типа контура аппарата).

При использовании ороназальных и полнолицевых масок НВЛ следует **обратить внимание** на следующие моменты:

если применен аппарат ИВЛ с двухшланговым контуром и наличием клапана выдоха (стандартный аппарат ИВЛ), то следует использовать невентилируемые маски (без утечки в «колене» маски);

если применен специализированный аппарат для НВЛ с одношланговым контуром, то при наличии порта выдоха в контуре используют маски с невентилируемым «коленом», а при отсутствии такого порта - маски с вентилируемым «коленом»;

оптимальная утечка составляет около 30 л/мин, при снижении утечки до менее 7 л/мин следует ослабить маску, при утечке 30-60 л/мин - плотно прикрепить маску, при утечке более 60 л/мин – сменить маску;

следует подбирать оптимальный размер маски в соответствии с размером лица пациента, большинству взрослых пациентов подойдут маски размера М;

при развитии пролежней от маски следует сменить маску на другой тип (ротация маски), например, ороназальную на полнолицевую, для профилактики пролежней

рекомендовано использовать ротацию масок и специальные гелевые адгезивные пластыри (протекторы).

При использовании шлемов для НВЛ следует обращать внимание на соответствие между типом шлема, типом контура, выбранным режимом ИВЛ и типом аппарата ИВЛ.

Стартовым режимом НВЛ является СРАР 8-10 см вод.ст. и инспираторной фракцией кислорода 0,6. При сохранении на этом фоне выраженной работы дыхательных мышц шеи следует переключить аппарат на режим с поддержкой давлением (S, S/T, Pressure Support, ВІРАР) с уровнем давления ІРАР 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.

Более поздние ретроспективные когортные исследования, в которых использовалась многовариантная поправка на риск, показали, что НВЛ безопасна [18] и потенциально превосходит стратегию ранней интубации [19-20]. Поскольку пороги для интубации и клинического наблюдения за течением болезни не были стандартизированы априори, трудно сделать однозначные выводы из этих обсервационных исследований.

Высокопоточная кислородотерапия через назальные канюли (HFNC)

Терапия HFNC относится к доставке увлажненного и подогретого кислорода с высокой скоростью, обычно 20-60 л/мин, которая титруется до точной доли вдыхаемого кислорода (FiO_2). Преимущества доставки кислорода таким образом включают улучшенный комфорт за счет удовлетворения потребности пациента в потоке [21], создание кислородного резервуара в верхних дыхательных путях, тем самым уменьшая физиологическое мертвое пространство (уменьшение повторного вдыхания CO_2) [22], и обеспечение умеренного РЕЕР, которое может помочь рекрутировать спавшиеся альвеолы [23] с последующее снижение работы дыхания.

Недавние мета-анализы показывают, что применение HFNC при острой гипоксической дыхательной недостаточности может снизить риск интубации и инвазивной ИВЛ на 15% по сравнению с традиционной оксигенотерапией, не влияя на смертность [24]. Однако использование HFNC требует тщательного наблюдения за признаками надвигающейся дыхательной недостаточности. Roca et al. разработали и валидизировали индекс ROX (отношение насыщения кислородом/ FiO_2 к частоте дыхания) в качестве прикроватного инструмента для прогнозирования неуспеха HFNC в условиях пневмонии и гипоксемической ОДН [25]. Соответственно, пациенты с

индексом ROX $\geq 4,88$ через 2, 6 и 12 часов лечения имели низкий риск интубации, тогда как ROX-индекс $<3,85$ в эти же временные точки ассоциировался с высоким риском неудачи. Откладывание интубации до возникновения явной десатурации, гипотензии, частоты дыхания >35 вдохов/мин с респираторным дистресс-синдромом или ацидоза было связано с неблагоприятными клиническими исходами [26].

Доказательства использования HFNC при пневмонии, вызванной COVID-19, состоят из отчетов о случаях и серий случаев [27-29]. Они свидетельствуют о возможности использования HFNC в этих условиях; однако твердые выводы относительно эффективности сделать трудно из-за отсутствия контрольных групп. У пациентов в этих сериях была ОДН с PaO₂/FiO₂ в диапазоне от 68 до 209 мм рт.ст. Средняя продолжительность HFNC составляла от трех до шести дней; однако пациенты, нуждавшиеся в усилении помощи, сделали это раньше в ходе лечения. HFNC был связан с успешными результатами (т. е. без эскалации помощи) в 34-70% случаев. Индекс ROX, определенный через 4-6 часов лечения, предсказывал эскалацию помощи [27]. Пациенты с PaO₂/FiO₂ >200 мм рт.ст. до начала HFNC и у которых было снижение частоты дыхания в течение первых нескольких часов, имели наилучшие результаты [30].

HFNC не приводит к повышенному риску образованию вирус-содержащих аэрозолей [31] а распространение аэрозолей можно ограничить, если пациенты использовать медицинские маски поверх канули [32].

Инвазивная искусственная вентиляция легких

Инвазивная ИВЛ при терапии COVID-19-ассоциированной ОДН применяется в случае неэффективности неинвазивной ИВЛ или недоступности последней.

Показания для интубации трахеи (достаточно одного критерия):

Гипоксемия (SpO₂ $<92\%$), несмотря на высокопоточную оксигенотерапию или НИВЛ в положении лежа на животе с FiO₂ 100%;

Усталость пациента на фоне HFNC или НВЛ в прон-позиции с FiO₂ 1,0;

Нарастание видимых экскурсий грудной клетки и/или участие вспомогательных дыхательных мышц, несмотря на HFNC или НВЛ в положении лежа на животе с FiO₂ 1,0;

Угнетение сознания или возбуждение;

Остановка дыхания;

Нестабильная гемодинамика.

ИВЛ направлена не только на обеспечение адекватного газообмена, стабилизацию коллабированных альвеол, но и минимизацию потенциального индуцированного пациентом или ятрогенного повреждения легких. В случае применения инвазивной ИВЛ

при неэффективности неинвазивной ИВЛ следует иметь в виду, что в большинстве случаев применение вспомогательных режимов ИВЛ на фоне ясного сознания или умеренной седации после интубации трахеи может усиливать повреждение лёгких, поэтому в первые несколько часов после интубации трахеи следует использовать полностью управляемые режимы ИВЛ на фоне глубокой седации и/или миоплегии.

При ИВЛ у пациентов с COVID-19 рекомендован дыхательный объем 6 мл/кг идеальной массы тела. Применение дыхательного объема более 6 мл/кг ИМТ ведет к росту осложнений и летальности.

Проведение «безопасной» ИВЛ возможно в режимах как с управляемым давлением (РС), так и с управляемым объемом (VC). При этом в последних желательно использовать нисходящую форму инспираторного потока, обеспечивающую лучшее распределение газа в легких и меньшее давление в дыхательных путях.

У пациентов с PaO_2/FiO_2 выше 150 мм рт.ст. при реверсии миоплегии рекомендовано, при технической возможности и отсутствии патологических ритмов дыхания, перейти на полностью вспомогательный режим вентиляции (в большинстве аппаратов – PSV) для улучшения распределения газа, профилактики ателектазирования и атрофии диафрагмы.

У пациентов с COVID-19 при проведении ИВЛ рекомендовано использовать PEEP в зависимости от рекрутабельности альвеол и риска образования ателектазов. У пациентов с COVID-19 отмечена невысокая рекрутабельность альвеол, стартовая величина эффективного и безопасного PEEP составляет 8-10 см вод.ст.

Для оценки рекрутабельности рекомендовано оценивать разницу между давлением плато и PEEP («движущее давление») или статическую податливость респираторной системы: уменьшение величины «движущего давления» в ответ на увеличение PEEP свидетельствует о рекрутировании коллабированных альвеол, а увеличение его – о перераздувании уже открытых альвеол.

Первые исследования сообщали о высоких показателях смертности среди пациентов, получавших ИВЛ по поводу пневмонии, вызванной COVID-19, но эти исследования были проведены в стационарах, которые были переполнены пациентами с COVID-19 [5]. В последующих более крупных и полных сериях сообщалось о показателях смертности, соответствующих классическому ОРДС, при соблюдении основных принципов ведения ОРДС [33,34].

По сравнению с наблюдениями в исследовании LUNG SAFE, продолжительность ИВЛ в серии случаев COVID-19-ОРДС может быть немного больше [33,34] с более высокими показателями использования миорелаксантов и положения лежа на животе [33,34].

Проспективное исследование, сравнивавшее последовательных пациентов с типичным ОРДС и COVID-19-ОРДС, подтвердило аналогичную механику дыхательной системы и продемонстрировало высокую способность к рекрутированию (отношение R/I > 0,5) как у пациентов с COVID-19-ОРДС (73%), так и у пациентов с классическим ОРДС (57%) [35]. Отношение R/I обратно коррелировало с реакцией PaCO₂ на титрование PEEP, предполагая гиперинфляцию и увеличение мертвого пространства, когда рекрутируемость была низкой. Исследование 301 пациента с COVID-19-ОРДС выявило сходную механику дыхательной системы и массу легких, определенные с помощью компьютерной томографии, по сравнению с ретроспективной когортой пациентов с классическим ОРДС [36]. Исследователи определили, что у лиц с более низкой растяжимостью дыхательной системы (<41 мл/см H₂O) и высоким уровнем D-димера смертность была выше по сравнению с другими подгруппами. Вентиляционное отношение (произведение дыхательного объема, частоты дыхания и PaCO₂, индексированное по прогнозируемой массе тела), которое является маркером мертвого пространства, также коррелирует с уровнями D-димера, вызывая подозрение на внутрисосудистый тромбоз легких [36].

Спорным вопросом тактики ИВЛ является то, когда интубировать пациентов с COVID-19-ОРДС. В двух ретроспективных когортных исследованиях пациентов с COVID-19 были сделаны разные выводы: в одном из них предпочтение отдавалось более ранней интубации [37], а в другом не было обнаружено связи смертности со временем до интубации или использованием HFNC [38].

Прональная позиция у неинтубированных пациентов.

До пандемии COVID-19 с момента первого описания в 1970-х годах [39], прональная позиция (положение лежа на животе) использовалось только при тяжелой гипоксемической ОДН, требующей ИВЛ. Предлагаемые механизмы улучшения оксигенации включают лучшее V/Q соответствие [40], перераспределение кровотока, изменения объемов легких и комплайенса грудной стенки [40].

Пандемия COVID-19 дала мощный толчок к повсеместному широкому использованию прональной позиции у неинтубированных пациентов с ОДН на фоне COVID-19. Согласно данным международного опроса (проведен в 40 странах, участвовали 502 респондента), прональная позиция у неинтубированных пациентов с ОДН на фоне COVID-19 использовалась в 46,2% центров [41].

Сегодня известно, что прональная позиция может эффективно улучшить оксигенацию и снизить инспираторное усилие у неинтубированных пациентов с ОДН без каких-либо дополнительных ресурсов. В проспективное, априорно спланированное мета-исследование 6 открытых РКИ были включены 1126 пациентов с гипоксемической ОДН на фоне COVID-19, которым потребовалась респираторная поддержка с помощью ВПКТ, были случайным образом распределены на 2 группы: положение в положении лежа на животе или стандартный уход [42]. Неэффективность лечения наблюдалась у 223 (40%) из 564 пациентов, которым было назначено положение лежа на животе в бодрствующем состоянии, и у 257 (46%) из 557 пациентов, которым было назначено стандартное лечение (ОР 0,86 [95%ДИ 0,75–0,98]). Таким образом, самое масштабное на сегодня исследование продемонстрировало, что у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19 положении лежа на животе снижает частоту неудач лечения и потребность в интубации.

Проблемой прональной позиции является то, что прональная позиция эффективна не во всех случаях, а также очень сложно предсказать ее стойкий эффект на оксигенацию. Изменение аэрации легких по данным УЗИ легких во время прональной позиции позволяет предсказать такой ответ [43,44]. Таким образом, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ответ на прональную позицию, вероятно, зависит от степени и локализации изменений легочной ткани.

Пока нет единого мнения о выборе подходящего пациента для прональной позиции. В большинстве исследований позиционирование в состоянии бодрствования применялось к пациентам с гипоксической ОДН от легкой до умеренной степени тяжести. Пациенты, которым требовалась срочная интубация, или пациенты с измененным психическим статусом, гемодинамической нестабильностью, травмой или внутрибрюшной гипертензией не соответствовали критериям для применения прональной позиции [45].

Точно так же нет единого мнения о нужной продолжительности и частоте сеансов процедуры. Продолжительность прональной позиции для каждого сеанса варьировала от <1 часа [46] до > 18 часов [47], и сеансы прональной позиции применялись повторно в течение дня.

Рекомендации:

У пациентов с ОРДС оптимальным считается поддержание SpO₂ в диапазоне 92-96% и PaO₂ в диапазоне 65-80 мм рт.ст. (для пациентов ХОБЛ и другими хроническими респираторными заболеваниями – SpO₂ в диапазоне 88-92% и PaO₂ в диапазоне 55-80 мм рт. ст.)

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

У пациентов с ОРДС рекомендовано использовать пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии для улучшения результатов лечения: при ОРДС легкой степени возможно использование высокопоточной оксигенации (ВПО) и неинвазивной ИВЛ (НИВЛ), при ОРДС средней и тяжелой степени показана интубация трахеи и инвазивная ИВЛ (схема 1)

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

У пациентов при ОРДС лёгкой степени тяжести возможно применение НВЛ в качестве терапии первой линии; не рекомендовано задерживать интубацию трахеи при неэффективности НВЛ, так как это приводит к увеличению летальности

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Литература

1. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA 2020; 323: 1574. [https:// doi. org/ 10. 1001/jama. 2020. 5394](https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394)
2. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med 2020; 180: 1345–1355. [https:// doi. org/ 10. 1001/jamaintern med. 2020. 3539](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539)
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382: 1708–1720. [https:// doi. org/ 10.1056/ NEJMoa2002 032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506. [https:// doi. org/ 10. 1016/ S0140- 6736\(20\) 30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA 2020: [https:// doi. org/ 10. 1001/ jama. 2020. 6775](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775)
6. Siemieniuk RAC, Cucurullu DK, Kim LH, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. BMJ 2018; 363: k4169. DOI: [10.1136/bmj.k4169](https://doi.org/10.1136/bmj.k4169).
7. Schacter EN, Littner MR, Luddy P, et al. Monitoring of oxygen delivery systems in clinical practice. Crit Care Med 1980; 8: 405-409.
8. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. Thorax 2017; 72(Suppl 1): ii1-ii90.
9. Авдеев С.Н. Ургентная кислородотерапия. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2011; №3: 42-51.
10. Авдеев С.Н. Современные рекомендации по неотложной кислородотерапии. Терапевтический архив 2012; 84(№12): 108-114.
11. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS et al Official ERS/ATS Clinical Practice Guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017 Aug 31; 50: 1602426. doi: 10.1183/13993003.02426-2016.
12. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций – к реальной клинической практике. Пульмонология 2018; 28(1): 32-35. DOI:[10.18093/0869-0189-2018-28-1-32-35](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-32-35)
13. Avdeev S, Yaroshetskiy A, Tsareva N, Merzhoeva Z, Trushenko N, Nekludova G, Chikina S. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. Amer J Emerg Med 2021; 39: 154–157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.075>.
14. Vaschetto R, Barone-Adesi F, Racca F, Pissaia C, et al. Outcomes of COVID-19 patients treated with continuous positive airway pressure outside ICU. ERJ Open Res 2021; 7(1): 00541-2020. doi: 10.1183/23120541.00541-2020.
15. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, Antonini L, Borelli M, et al. Noninvasive Ventilatory Support of COVID-19 Patients Outside the Intensive Care Units. Ann Am Thorac Soc 2021; 18: 1020-1026. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1080OC.
16. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosa` T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of

respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(17):1731–43. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682>

17. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мержоева З.М., Трушенко Н.В., Ярошецкий А.И. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. *Пульмонология* 2020; 30(2): 151–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163
18. Potalivo A, Montomoli J, Facondini F, et al. Sixty-day mortality among 520 Italian hospitalized COVID-19 patients according to the adopted ventilatory strategy in the context of an integrated multidisciplinary clinical organization: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2020; 12: 1421-31.
19. Dupuis C, Bouadma L, de Montmollin E, et al. Association between early invasive mechanical ventilation and day-60 mortality in acute hypoxemic respiratory failure related to coronavirus disease-2019 pneumonia. *Crit Care Explor* 2021;3:e0329.
20. Daniel P, Mecklenburg M, Massiah C, et al. Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support. *Am J Emerg Med* 2021; 43: 103-8.
21. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated humidified highflow nasal oxygen in adults: mechanisms of action and clinical implications. *Chest* 2015; 148: 253-61. doi:10.1378/chest.14-2871
22. Moller W, Feng S, Domanski U, et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 122: 191-7. doi:10.1152/jappphysiol.00584.2016
23. Parke RL, McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care* 2013; 58: 1621-4. doi:10.4187/respcare.02358
24. Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45: 563-72. doi:10.1007/s00134-019-05658-2
25. Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1368-76. doi:10.1164/rccm.201803-0589OC

26. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015; 41: 623-32. doi:10.1007/s00134-015-3693-5
27. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine* 2020; 28: 100570. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100570
28. Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax* 2020; 75: 998-1000. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214993
29. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, et al. High-flow nasal cannula in critically ill patients with severe covid-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1039-42.
30. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 37. doi:10.1186/s13613-020-00653-z
31. Dhand R, Li J. Coughs and sneezes: their role in transmission of respiratory viral infections, including SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 651-9. doi:10.1164/rccm.202004-1263PP
32. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802339. doi:10.1183/13993003.02339-2018
33. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al, COVID-19 Spanish ICU Network. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 2020; 46: 2200-11. doi:10.1007/s00134-020-06192-2
34. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, et al, Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48: e799-804. doi:10.1097/CCM.0000000000004687
35. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care* 2020; 24: 529. doi:10.1186/s13054-020-03253-2

36. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicenter prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:1201-8.
37. Hyman JB, Leibner ES, Tandon P, et al. Timing of intubation and in-hospital mortality in patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor* 2020; 2: e0254. doi:10.1097/CCE.0000000000000254
38. Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, et al, Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative. Timing of intubation and mortality among critically ill coronavirus disease 2019 patients: a single-center cohort study. *Crit Care Med* 2020; 48: e1045-53. doi:10.1097/CCM.00000000000004600
39. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115(4): 559–66.
40. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(2): 387–93.
41. Alqahtani JS, Mendes RG, Aldhahir A, Rowley D, AlAhmari MD, Ntoumeno-poulos G, et al. Global current practices of ventilatory support management in COVID-19 patients: an international survey. *J Multidiscip Healthc* 2020; 13: 1635–48.
42. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B, Roca O, Mirza S, Vines D, Garcia-Salcido R, Aguirre-Avalos G, Trump MW, Nay MA, Dellamonica J, Nseir S, Mogri I, Cosgrave D, Jayaraman D, Masclans JR, Laffey JG, Tavernier E; Awake Prone Positioning Meta-Trial Group. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(12): 1387-1395. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00356-8.
43. Avdeev SN, Nekludova GV, Trushenko NV, Tsareva NA, Yaroshetskiy AI, Kosanovic D. Lung ultrasound can predict response to the prone position in awake non-intubated patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2021; 25(1): 35. doi: 10.1186/s13054-021-03472-1.
44. Ibarra-Estrada M, Gamero-Rodríguez MJ, García-de-Acilu M, Roca O, Sandoval-Plascencia L, Aguirre-Avalos G, García-Salcido R, Aguirre-Díaz SA, Vines DL, Mirza S, Kaur R, Weiss T, Guerin C, Li J. Lung ultrasound response to awake prone

positioning predicts the need for intubation in patients with COVID-19 induced acute hypoxemic respiratory failure: an observational study. Crit Care 2022; 26(1): 189. doi: 10.1186/s13054-022-04064-3.

45. Weatherald J, Solverson K, Zuege DJ, Loroff N, Fiest KM, Parhar KKS. Awake prone positioning for COVID-19 hypoxemic respiratory failure: a rapid review. J Crit Care 2021; 61: 63–70.
46. Solverson K, Weatherald J, Parhar KKS. Tolerability and safety of awake prone positioning COVID-19 patients with severe hypoxemic respiratory failure. Can J Anaesth 2021; 68(1): 64–70.
47. Whittemore P, Macfarlane L, Herbert A, Farrant J. Use of awake proning to avoid invasive ventilation in a patient with severe COVID-19 pneumonitis. BMJ Case Rep 2020; 13(8).

1.9.9. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (С.Н.Авдеев)

В наиболее тяжелых случаях рефрактерной гипоксемии может быть рассмотрена экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для тяжелого течения COVID-19 [1]. ЭКМО может быть эффективна у некоторых пациентов с дыхательной недостаточностью, связанной с COVID-19, хотя результаты, вероятно, будут сильно зависеть от выбора пациента и времени начала ЭКМО [2]. Многоцентровое французское исследование 83 пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19, получавших лечение с помощью ЭКМО, выявило предполагаемую 90-дневную смертность 37% [3]. В обсервационном исследовании, включавшем 1531 пациент из 177 центров в Европе и Израиле, сообщалось о смертности 45% [4].

ЭКМО проводится в отделениях с опытом использования данной технологии и специалистами, владеющими техникой канюляции магистральных сосудов и настройкой ЭКМО. Решение о применении ЭКМО должно приниматься только после неэффективного использования всего арсенала стандартной терапии, в том числе ИВЛ и прон-позиции [5].

Успех применения методики во многом определяет эффективная патогенетическая терапия, профилактика и лечение бактериальных и/или грибковых осложнений, оценка перспектив восстановления функции легких, а также определение противопоказаний. Большинство противопоказаний не являются абсолютными, и, несомненно, использование ЭКМО у пациента даже в критическом состоянии

с наличием некоторых противопоказаний устраняет гипоксию и дает шанс на выздоровление [5].

Показанием к вено-венозной ЭКМО является результат в 3 балла и более при суммировании ниже перечисленных показателей:

Полисегментарная пневмония КТ 3-4, (1 балл);

$PaO_2/FiO_2 < 100$ мм рт.ст. более 12 часов (1 балл);

$PaO_2/FiO_2 < 80$ мм рт.ст. более 6 часов (2 балла);

$PaCO_2 > 60$ мм рт. ст. более 12 часов (2 балла).

При условии протективной вентиляции легких – PEEP >10 см вод. ст., ДО 4-6 мл/кг, пиковое давление в дыхательных путях <32 см вод.ст., использовано положение пациента лежа на животе, а также устранены другие причины гипоксемии и/или гиперкапнии.

Противопоказания к ЭКМО:

Возраст ≥ 65 лет;

Индекс массы тела ≥ 40 кг/м²;

Искусственная вентиляция легких более 5 суток;

Полиорганная недостаточность (оценка по шкале SOFA >12 баллов);

Геморрагический инсульт;

Активное кровотечение, невозможность проведения антикоагулянтной терапии;

Невозможность осуществить сосудистый доступ;

Тяжелое повреждение центральной нервной системы (оценка по шкале Глазго <5 баллов).

Рекомендации

У пациентов с сочетанием ОРДС тяжелой степени, малорекрутабельных легких и острого лёгочного сердца (или высокого риска острого лёгочного сердца) рекомендовано начинать применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в первые 7 суток от начала развития ОРДС, так как это приводит к снижению летальности

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

У пациентов с ОРДС применение экстракорпорального удаления углекислоты при ОРДС не рекомендовано, так как не получено убедительных данных улучшения газообмена и улучшения исходов

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Литература.

1. WHO Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. 2020. Available from:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330854/WHO-nCoV-Clinical-2020.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>WHO/nCoV/Clinical/2020.2.

2. Savarimuthu S, BinSaeid J, Harky A. The role of ECMO in COVID-19: can it provide rescue therapy in those who are critically ill? J Card Surg. 2020; 35(6):1298–301.

3. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, et al; Groupe de Recherche Clinique en REanimation et Soins intensifs du Patient en Insuffisance Respiratoire aiguE (GRC-RESPIRE) Sorbonne Université; Paris-Sorbonne ECMO-COVID investigators: Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: A retrospective cohort study. Lancet Respir Med 8: 1121–1131, 2020.

4. Lorusso R, Combes A, Lo Coco V, De Piero ME, Belohlavek J; EuroECMO COVID-19 WorkingGroup; Euro-ELSO Steering Committee: ECMO for COVID-19 patients in Europe and Israel [published online ahead of print January 9, 2021]. Intensive Care Med 2021; doi: 10.1007/s00134-020-06272-3.

5. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России [Электрон. ресурс]. А.И. Ярошецкий, А.И. Грицан, С.Н. Авдеев [и др.] – 2020. – Режим доступа: <http://www.far.org.ru/recomendation>.

1.9.10. Ингаляции сурфактанта (С.Н.Авдеев)

Легочный сурфактант представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз

воздух-гликокаликс [1,2]. Его основными компонентами являются липиды, более 80% из которых — фосфолипиды, а также холестерин, его эфиры, триглицериды, свободные жирные кислоты. Около 10% массы сурфактанта представлено сурфактант-ассоциированными белками [3]. Легочный сурфактант синтезируется альвеолоцитами 2-го типа (А-II), хранится в ламеллярных тельцах и секретируется в альвеолярное пространство.

Обнаруженные существенные изменения в качественном составе и функциональной активности эндогенного сурфактанта при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) различной этиологии, а также положительные результаты сурфактант-терапии респираторного дистресс-синдрома новорожденных стали серьезными предпосылками для начала клинического изучения эффективности применения препаратов сурфактанта при терапии ОРДС у взрослых пациентов. Следующие положения являются патогенетическим обоснованием эффективности сурфактант-терапии ОРДС [4]:

- Препараты сурфактанта восстанавливают содержание фосфолипидов, что предотвращает коллапс альвеол и микроателектазирование.

- Благодаря этим препаратам происходит удаление вместе с мокротой токсических веществ и микроорганизмов из альвеолярного пространства путем сорбции на поверхности везикулярных частиц сурфактанта.

- Препараты, содержащие сурфактант-ассоциированные белки, повышают активность альвеолярных макрофагов.

- Многokратное введение экзогенного сурфактанта стимулирует синтез эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа.

При инфекции SARS-CoV-2 возникает дефицит сурфактанта, вызванный гибелью альвеолоцитов II типа, приводит к микроателектазированию, шунтированию крови и снижению комплайенса легких [5,6].

Наличие в России препарата сурфактанта, разрешенного для применения у взрослых, и достаточный опыт сурфактант-терапии различных критических состояний, включая тяжелые вирусные пневмонии, позволили уже весной 2020 г. начать применение Сурфактанта-БЛ для лечения пациентов с COVID-19. Можно также подчеркнуть, что ЛС способствует коррекции эндотелиальной дисфункции в экспериментах на животных [7], имеющей непосредственное отношение к повышенному тромбообразованию при инфекции SARS-CoV-2.

Особенности патогенеза тяжелого ОРДС при COVID-19 и крайне неудовлетворительные результаты лечения пациентов на поздних стадиях пневмонии, переведенных на ИВЛ, требовали изменения тактики сурфактант-терапии. Исследователи в России пришли к выводу о необходимости более раннего применения Сурфактанта-БЛ, на тех стадиях заболевания, когда пациенты получают низкопоточную или высокопоточную оксигенотерапию (ВПО), или неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) [4,8]. Реализация этого подхода потребовала использования ингаляционного пути введения Сурфактанта-БЛ, легко реализуемого при сохраненном спонтанном дыхании пациентов как в условиях ОРИТ, так и в инфекционных отделениях.

К настоящему времени в России проведены несколько обсервационных исследований по оценке эффективности и безопасности ингаляционного сурфактанта [8-11]. На основе этих данных можно сделать выводы, что сурфактант-терапия позволяет предупредить дальнейшее повреждение легких, сократить риск перевода больных на инвазивную ИВЛ, смертность при которой больных COVID-19 пневмонией чрезвычайно высока. Применение ингаляции Сурфактанта БЛ для терапии тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 у пациентов, нуждавшихся в неинвазивной респираторной поддержке, привело к значимому снижению летальности. В настоящее время проводится ряд более крупных испытаний ингаляционной терапии сурфактантом при COVID-19-ассоциированным ОРДС (NCT04362059, NCT04568018).

Методика приготовления эмульсии сурфактанта для ингаляций [4]:

Для ингаляционной терапии используют эмульсию с содержанием Сурфактанта-БЛ от 5 до 15 мг в 1 мл физиологического раствора (содержимое флакона (75 мг) разводят в 5–10 мл физиологического раствора). В зависимости от тяжести повреждения легких и выраженности гипоксемии используют от 2 до 4 ингаляций 75–150 мг Сурфактанта-БЛ в сутки, обычно на протяжении 5 дней и более. Для ингаляции Сурфактанта-БЛ могут быть использованы струйные небулайзеры (аэрозоль образуется под воздействием потока воздуха) и так называемые меш-небулайзеры (аэрозоль образуется в результате колебаний сетки-мембраны). Меш-небулайзеры имеют некоторые преимущества перед струйными из-за более высокой производительности (до 0,5 мл в минуту). Меш-небулайзеры могут использоваться при спонтанном дыхании пациентов, а также встраиваться в дыхательный контур аппаратов во время проведения НИВЛ, ВПО и ИВЛ [4].

Рекомендации:

Госпитализированным пациентам с прогрессирующей тяжелой инфекцией COVID-19 при условии назначения этиотропной (противовирусной) и патогенетической терапии (сГКС, ингибиторы IL-6 и/или ингибиторы JAC-киназы) рекомендуется назначение ингаляционной терапии сурфактантом

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Начинать терапию экзогенным сурфактантом следует как можно раньше, желательно не позднее 24 часов от момента стойкого снижения PaO_2/FiO_2 менее 200 мм рт. ст. при условии проведения низкопоточной или высокопоточной оксигенотерапии, или неинвазивной вентиляции легких

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Для ингаляции Сурфактанта-БЛ могут быть использованы струйные небулайзеры или меш-небулайзеры; используют от 2 до 4 ингаляций 75–150 мг Сурфактанта-БЛ в сутки, обычно на протяжении 5-7 дней.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Литература.

1. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология 2019; 9(1): 55–65 <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>.
2. Clements J.A. Surface tension of lung extracts. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957; 95(1): 170–172. <http://dx.doi.org/10.3181/00379727.95.23156>. PMID: 13432025.
3. King R.J., Clements J.A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. Am. J. Physiol 1972; 223(3): 715–726. PMID: 506862.
4. Баутин А.Е. Применение препарата сурфактанта в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома. Методические рекомендации. 2021: 42с.
5. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. Med Hypotheses. 2020; 144: 110020.

6. Schousboe P., Wiese L., Heiring C., et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. Crit Care. 2020;24(1):552.
7. Кириллов Ю.А., Чернов И.А., Малышева Е.М., Тимофеев С.Е., Кукушкин В.И., Жарков Н.В., Розенберг О.А. Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция в развитии экспериментального радиоиндуцированного повреждения легких и их коррекция препаратом легочного сурфактанта. Журнал анатомии и гистопатологии 2020; 9 (1): 35–42.
8. Баутин АЕ, Авдеев СН., Сейлиев А.А., Швечкова М.В., Мерзоева З.М., Трушенко Н.В., Семенов А.П., Лапшин К.Б., Розенберг О.А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. Туберкулёз и болезни лёгких 2020; 98(№9): 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
9. Аверьянов А.В., Клыпа Т.В., Балионис О.И., Бычинин М.В, Черняк А.В., Троицкий А.В. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. Ремедиум 2020; (7-8): 84-88. doi: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-84-88.
10. Avdeev SN, Trushenko NV, Chikina SY, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Yaroshetskiy AI, Sopova VI, Sopova MI, Rosenberg OA, Schermuly RT, Kosanovic D. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. Respir Med 2021; 185: 106489. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106489.
11. Швечкова М.В., Кукарская И.И., Марченко Р.Н., Ахматгараев В.В., Кукарская Е.А., Швечкова А.С. Опыт применения сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациенток акушерского профиля. Ремедиум 2020; №11-12: 42-47.

1.9.11. Симптоматическая терапия (А.А.Зайцев, А.Г.Малявин)

Противокашлевые препараты

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, ренгалин).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Кашель у пациентов с COVID-19 60% встречается более чем в 60% случаев [1-2]. 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 мы известно, что развитие кашля при SARS-CoV-2 инфекции обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое, как правило, не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления [2-6]. 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 [2-5]. Учитывая, что большое количество сенсорных окончаний блуждающего нерва начинаются в эпителии и субэпителиальной слизистой оболочке дыхательных путей, их раздражение приводит к появлению сухого кашля [4-6].

Это крайне важный вопрос, так данные о реальной практике, изобилуют назначением мукоактивных средств, тогда как, учитывая механизм их действия целесообразность применения мукоактивных средств при COVID-19, представляется сомнительной, 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, при 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 [2, 6].

В этой связи для лечения сухого кашля при COVID-19 должны использоваться противокашлевые препараты [1-2, 6-8] - бутамират, леводропропизин, комбинация антител к брадикинину, морфину и гистамину), а в значительно более редких случаях при наличии мокроты (присоединение бактериальной инфекции) - мукоактивные средства.

Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 15 (22.02.2022).
2. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Зайцев А. А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии (обзор) // Пульмонология. - 2022. - Т. 32. № 2. - С.232-238.
3. Zaccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. PLoS One. 2016; 11(5): e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526
4. 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. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC
5. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. J Physiol. 2020; 598(23): 5541-5554. DOI: 10.1113/JP280276
6. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: Методические рекомендации для врачей // М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. - 2021.
7. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения // Практическая пульмонология. – 2020. - №2. - С.78-86.
8. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности левопронта в лечении непродуктивного кашля // Практическая пульмонология. -2021. - №2. – С.65-74.

1.9.12. Методы немедикаментозной терапии (А.Г.Малявин)

1. Инспираторный тренинг

-дыхательные упражнения при коронавирусном поражении легких, вследствие повреждения альвеол для улучшения вентиляционной способности легких, улучшения механики дыхания, работы дыхательной мускулатуры. Рационально использование объемных и потоковых мотивирующих вдохов спирометров

2. Вибрационно-перкуSSIONная терапия.

-метод сочетает механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией на грудную клетку.

3. Интрапульмональная перкуSSIONная вентиляция

- метод сочетает неинвазивную вентиляцию легких, методику рекрутирования плохо вентилируемых отделов легких с последующим улучшением равномерности вентиляции и нормализацией вентиляционно-перфузионных отношений и мобилизацию бронхиального секрета

4. Осцилляторные РЕР-тренажеры

- сочетание предупреждения формирования воздушных ловушек на выдохе и мобилизации мокроты

Комментарий: Параметры использования респираторных тренажеров и устройств подробно изложены в следующих рекомендациях: Малявин А.Г., Бабак С.Л. и др. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. Клинические рекомендации РНМОТ. Терапия.2019;5; Приложение; Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л., Губернаторова. Е.Е., Уварова О.В. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации. Терапия.2020;5,1-48.

1.10. Формулировка посмертного эпикриза и патологоанатомического заключения (О.В.Зайратьянц, М.В.Самонова, А.Л.Черняев)

Примеры.

Клинический диагноз.

ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. U07.1. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2 (ПЦР + от 6.04.2020 г): двустороннее вирусное поражение легких.

ОСЛОЖНЕНИЯ. ОРДС, ДН 3. ИВЛ с 10.04.2020 г. Трахеостомия от 16.04.2020 г. Тромбы в глубоких венах нижних конечностей.

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. Артериальная гипертензия 2 ст., 2 степ., риск ССО 2.

Клинический диагноз.

ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. U07.1. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2 (ПЦР + от 30.04.2020 г) уточненная: двустороннее вирусное поражение легких тяжелого течения (КТ 3).

ОСЛОЖНЕНИЯ. ОРДС. ДН 3. ПОН. ИВЛ с 3.05.2020 г.

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. Артериальная гипертензия 2 ст., 2 степени, риск ССО 3. Псориаз. Хронический гастрит.

Клинический диагноз.

ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. 1) U07.1. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2 (ПЦР + от 30.04.2020 г): двустороннее вирусное поражение легких (КТ 3).

СОЧЕТАННОЕ ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. Артериальная гипертензия 2 ст., 2 степени, риск ССО 3.

ОСЛОЖНЕНИЯ. ОРДС. ДН 3. ДВС-синдром. ОИМ 2 типа от 24.04.2020 г. Кардиогенный шок. ПОН. ИВЛ с 24.04.2020 г.

Патологоанатомический диагноз.

ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. U07.1. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2 (ПЦР + от 01.06.2020 г, № ...): диффузное альвеолярное повреждение или острая интерстициальная вирусная пневмония (клинически ОРДС).

ОСЛОЖНЕНИЯ. Дистрофия внутренних органов. ИВЛ с 5.06.2020 г (4 суток).

СОПУТСТВУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. Диффузный кардиосклероз.

Патологоанатомический диагноз.

ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. 1) Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2, вирус не идентифицирован (ПЦР от 09.06.2020 г, № ...): экссудативная фаза диффузного альвеолярного повреждения

СОЧЕТАННОЕ ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. Артериальная гипертензия с преимущественным с поражением сердца и почек с застойной сердечной недостаточностью. Сахарный диабет 2 типа. Ожирение 4 ст.

ОСЛОЖНЕНИЯ. Вторичная артериальная легочная гипертензия с легочным сердцем: атеросклероз легочных артерий, ЖИ=0,78. Хроническое венозное полнокровие внутренних органов: двусторонний гидроторакс (по 300 мл).

СОПУТСТВУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. Атеросклероз аорты и ее ветвей.

1. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА SARS-COV-2

2.1. Постковидный синдром: определение, критерии, тактика ведения пациента (С.Н.Авдеев)

Определение

Пост-COVID синдром – состояние, характеризующееся сохранением клинических симптомов более четырех недель с момента появления острых симптомов COVID-19.

Центр по контролю за заболеваниями (CDC) предложил понятие «пост-COVID-состояния», чтобы описать проблемы со здоровьем, которые сохраняются более четырех недель после заражения COVID-19 [1]. «Пост-COVID-состояния» включают:

- Длительный COVID (Long COVID), который состоит из широкого спектра симптомов, которые могут длиться от нескольких недель до месяцев;
- Мультиорганные эффекты COVID-19;
- Последствия лечения / госпитализации COVID-19.

Типичными клиническими симптомами «длительного COVID» являются утомляемость, одышка, усталость, снижение памяти, вегетативная дисфункция, головная боль, стойкая потеря обоняния или вкуса, кашель, депрессия, субфебрильная температура, учащенное сердцебиение, головокружение, мышечные боли и боли в суставах.

Мультиорганные эффекты COVID-19 включают клинические проявления, относящиеся к сердечно-сосудистой, респираторной, почечной и нервно-психиатрической системам органов, хотя продолжительность этих мультиорганных системных эффектов неясна.

Долгосрочные «эффекты лечения или госпитализации COVID-19» аналогичны другим тяжелым инфекциям. К ним относятся синдром после интенсивной терапии (PICS), приводящий к крайней слабости и посттравматическому стрессовому расстройству. Многие пациенты с этими осложнениями COVID-19 со временем выздоравливают. Основываясь на хронологии симптомов после заражения COVID-19, «Пост-COVID-состояния» классифицируются следующим образом:

- Подострые или персистирующие симптомы COVID-19 (до 12 недель с момента первоначального острого эпизода).
- Хронический или пост-ковидный синдром, симптомы проявляются после 12 недель от начала заболевания, и эти симптомы не должны быть связаны с альтернативным диагнозом [1].

Эпидемиология

Основываясь на данных нескольких исследований (обсервационные и проспективные когортные исследования) из Китая, Франции, Испании, Великобритании, США, Италии, России, в которых оценивались долгосрочные последствия COVID-19, было показано, что пациенты, которым требовалась госпитализация в ОРИТ и / или искусственная вентиляция легких (ИВЛ), имеют повышенный риск развития пост-острого синдрома COVID-19 [2].

Считается, что пациенты пожилого возраста, с ранее существовавшими легочными заболеваниями, и ожирением, имеют повышенный риск развития пост-острого синдрома COVID-19 [3]. Пациенты женского пола, выздоравливающие от COVID-19, были более склонны к развитию симптомов пост-острого синдрома COVID-19, особенно утомляемости, беспокойства и депрессии, через 6 месяцев наблюдения [4].

Критерии диагностики

По данным одного из первых наблюдательного когортного исследования, в котором проводилось наблюдение за 488 пациентами после госпитализации из-за COVID-19, наиболее частыми симптомами пост-COVID-19 синдрома являются одышка, кашель и потерей вкуса или запаха (32% пациентов), Результаты этого исследования также показали, что уровень повторной госпитализации составляет 15%, а уровень смертности - 6,7% [6]. В другом исследовании, в котором оценивали 110 пациентов с COVID-19 после выписки из госпитализации в связи COVID-19 в течение 90 дней, наиболее частыми симптомами были утомляемость и одышка (39%), за которыми следовали нарушение сна (24%), боль в груди (12%) и кашель (11%) [7].

Респираторные проявления

- Одышка, кашель, зависимость от кислорода, фибротические изменения в легких (ретикулярные изменения, паренхиматозные тяжи, изменения по типу матового стекла), снижение диффузионной способности и снижение физической выносливости – частые легочные последствия, наблюдаемые у пациентов с пост-COVID-19 синдромом.

- Одышка является преобладающим легочным симптомом (распространенность от 40% до 50% в течение 100 дней) после COVID-19. При 6-месячном наблюдении среднее расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой было значительно ниже должных величин из-

за одышки. Около 6% пациентов, по-прежнему, нуждаются в дополнительном кислороде через 60 дней наблюдения [5].

Сердечно-сосудистые проявления

- Прямая вирусная цитотоксичность, подавление активности рецептора ACE2, иммуноопосредованное воспаление, влияющее на миокард и перикард, являются наиболее частыми механизмами сердечно-сосудистых поражений, приводящих к клиническим последствиям, таким как одышка, утомляемость, миокардит, снижение сердечного резерва, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вегетативная дисфункция и аритмии [8].

Гематологические проявления

Гипоксия, повреждение эндотелия, активация тромбоцитов, провоспалительные цитокины приводят к непропорционально высокой частоте венозных тромбозов и эмболий при остром COVID-19 [9]. Как продолжительность, так и тяжесть гипервоспалительного состояния увеличивают риск тромботических осложнений после COVID-19.

Психоневрологические проявления

- Предполагается, что микроваскулярные тромбы, системное воспаление, прямая вирусно-опосредованная нейротоксичность являются возможными механизмами, способствующими персистирующим психоневрологическим проявлениям после COVID-19. Дизавтономия, дезорганизация и посттравматическое стрессовое расстройство могут способствовать возникновению когнитивной дисфункции после COVID-19. Длительное пребывание в ОРИТ, длительная интубация в значительной степени способствуют долгосрочным когнитивным нарушениям у пациентов с COVID-19 [10].

Эндокринные проявления

- Вирусное повреждение, воспалительное и иммунологическое повреждение способствуют пост-COVID-19 эндокринным проявлениям. Сообщения об отдельных случаях диабетического кетоацидоза, подострого тиреоидита и тиреоидита Хашимото были зарегистрированы через несколько недель после исчезновения острых симптомов COVID-19 [11,12]. Имобилизация, прием стероидов, дефицит витамина D во время

острого и пост-острого выздоровления от COVID-19 могут способствовать деминерализации костей.

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C)

- MIS-C – это новое клиническое заболевание, характеризующееся лихорадкой, полиорганной дисфункцией, повышенными воспалительными маркерами, наблюдаемыми у лиц младше 21 года, с недавней или текущей инфекцией SARS-CoV-2. Наиболее вероятным основным механизмом приобретенный иммунный ответ в результате активации комплемента, образования аутоантител (мимикрия вируса-хозяина) и избыточных цитокинов в результате стимуляции Т-клеток [13].

Общие подходы к ведению пациентов

- Пост-COVID синдром можно рассматривать как мультисистемное расстройство, обычно проявляющееся респираторными, сердечно-сосудистыми, гематологическими и нейropsychиатрическими симптомами, либо по отдельности, либо в сочетании. Таким образом, терапия должна быть индивидуальной и включать междисциплинарный подход, направленный на решение как клинических, так и психологических аспектов этого расстройства.

- Следует оптимизировать лечение сопутствующих состояний, таких как диабет, хроническая болезнь почек, гипертония [14].

- Пациенты должны быть обучены самоконтролю в домашних условиях с помощью портативных устройств (пульсоксиметр, тонометр и глюкометр).

- Пациентов следует поощрять к здоровому сбалансированному питанию, поддержанию надлежащей гигиены сна, ограничению употребления алкоголя и отказу от курения [15].

- При необходимости следует рассмотреть возможность простого обезболивания ацетаминофеном.

- При переносимости следует рекомендовать структурированную программу упражнений, состоящую из компонентов аэробики и сопротивления, при условии, что они не являются противопоказанными [16].

- Пациентам со стойкими симптомами может быть полезно участие в программе реабилитации (с упором на сердечно-легочные последствия, психологическое бремя и усталость), которая имеет ключевое значение для более быстрого клинического выздоровления

- Пациентам после COVID-19 рекомендована вакцинация против гриппа и *Streptococcus pneumoniae*.

- Необходимо тщательное наблюдение за всеми пациентами с COVID-19 во время выздоровления, чтобы разработать командный подход к пониманию этого сложного и развивающегося кризиса в области здравоохранения и управлению им.

- Ведение пост-острого синдрома COVID-19 требует целостного и междисциплинарного командного подхода, который включает врачей разных специальностей (первичная помощь, пульмонология, кардиология, инфекционные заболевания), физиотерапевтов, экспертов по поведенческому здоровью, физиотерапевтов и социальных работников.

Прогноз

Прогноз этого нового клинического состояния неизвестен и, вероятно, зависит от тяжести клинических симптомов, сопутствующих заболеваний и реакции на лечение. Необходимы дополнительные клинические исследования для оценки пациентов, перенесших COVID-19, чтобы понять продолжительность и долгосрочные эффекты этого нового клинического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА.

2. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27(4): 601-615.
3. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health* 2021; 6: e005427. doi:10.1136/bmjgh-2021-005427
4. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1242-1243.
5. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month

- consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 16; 397(10270): 220-232.
6. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, Walshaw C, Kemp S, Corrado J, Singh R, Collins T, O'Connor RJ, Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93(2): 1013-1022.
 7. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2021; 174(4): 576-578.
 8. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, Noel A, Gunning S, Hatrick J, Hamilton S, Elvers KT, Hyams C, Bibby A, Moran E, Adamali HI, Dodd JW, Maskell NA, Barratt SL. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021; 76(4): 399-401.
 9. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, Xu L, Li X, Liu H, Yin P, Li K, Zhao J, Li Y, Wang X, Li Y, Zhang Q, Xu G, Chen H. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep* 2017; 7(1): 9110.
 10. Chaudhary R, Kreutz RP, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost* 2020; 120(11): 1594-1596.
 11. Kaseda ET, Levine AJ. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol* 2020; 34(7-8): 1498-1514.
 12. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(7)
 13. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, Boehm B, Cooper ME, Chai Z, Del Prato S, Ji L, Hopkins D, Herman WH, Khunti K, Mbanya JC, Renard E. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(8): 789-790.
 14. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, Klein JD, Bhutta ZA. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(11): e276-e288.
 15. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026.
 16. Mendelson M, Nel J, Blumberg L, Madhi SA, Dryden M, Stevens W, Venter FWD. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J* 2020; 111(1): 10-12.
 17. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)* 2021; 21(1): e63-e67.

2.2. Патоморфология повреждения легких после острого периода SARS-Cov-2 (О.В.Зайратьянц, М.В. Самсонова, А.Л.Черняев)

В легких умерших в 52,6% наблюдений были обнаружены обтурирующие, как правило, фибриновые, тромбы в мелких ветвях легочной артерии и в капиллярах межальвеолярных перегородок (МАП), в 5,3% наблюдений были обнаружены многоствольные сосуды, что свидетельствует о реканализации тромбов, в 10,5% -

наблюдала ангиоматоз. В ткани легких, в зонах тромбоза в микроциркуляторном русле, имели место: полнокровие (расширение) капилляров МАП со стазом и сжатием эритроцитов в 68,4%, в 61,1% внутриальвеолярный отек - в 37,6% встречались единичные гиалиновые мембраны. В 42,1% наблюдений имели место кровоизлияния и скопления небольшого числа сидерофагов в просветах альвеол или небольшие геморрагические инфаркты, в 26,3% обнаруживали фибрин в просветах альвеол. В 31,6% наблюдений в стенках мелких ветвей легочной были обнаружены плазматическое пропитывание и фибриноидное набухание. Кроме того, были выявлены: в 42,1% имела место очаговая организуемая пневмония и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), в 15,8% - фрагменты костной ткани.

2.3. Оценка изменений после перенесенного COVID-19 по данным лучевой диагностики (И.Е.Тюрин)

Рекомендации

1. В заключениях по данным рентгенологических исследований (рентгенография и КТ), проведенных после выписки пациентов с COVID-19, выявленных изменения рекомендовано определять как остаточные изменения после перенесенной коронавирусной (вирусной) пневмонии и избегать употребления терминов фиброз (пневмофиброз) или склероз (пневмосклероз) в связи с отсутствием доказательной базы для такой характеристики.

Изменения в легких у пациентов, перенесших COVID-19, наблюдаются при КТ через 3 месяца у 78% пациентов, через 6 месяцев у 48% и через 12 месяцев у 27%. Наиболее часто изменения в отдаленные сроки сохраняются у пациентов после лечения в отделениях ОРИТ с применением ИВЛ, в связи с крайне тяжелым течением заболевания и с обширным поражением легочной ткани.

Изменения в легких после перенесенной коронавирусной пневмонии обычно представляют собой обратное развитие (разрешение) организуемой пневмонии. Этот вид интерстициальной пневмонии формируется как типичный морфологический ответ легочной ткани на диффузное альвеолярное повреждение, вызванное вирусной инфекцией. Признаки организуемой пневмонии в острый период заболевания при рентгенографии и КТ описаны выше.

Опубликованные в настоящее время исследования содержат сведения о больных, перенесших коронавирусную пневмонию в течение не более одного года. В связи с этим судить об изменениях в более отдаленные сроки затруднительно.

Изменения в легких в течение первого года после перенесенной коронавирусной инфекции включают:

- Участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, обычно расположенные в кортикальных отделах легких.
- Зоны ретикулярных изменений с видимыми в них расширенными просветами бронхов, тракционными бронхоэктазами

Относительно толстые линейные участки консолидации и перилобулярные участки уплотнения как этап медленного разрешения организуемой пневмонии

Линейные уплотнения/линейные ателектазы неправильной формы вдоль реберной плевры – субплевральные линии

- Нарушение архитектоники (расположения) сосудов и бронхов, уменьшение размеров отдельных долей и сегментов

В исследованиях показано, что к 12 месяцам наблюдения обычно исчезают ретикулярные изменения и расширенные бронхи, субплевральные линии и линейные тяжи. Остаточные изменения в этот период представлены в основном симптомом матового стекла. Ни у одного пациента не было обнаружено прогрессирование изменений в легких при наблюдении в динамике.

Результаты проведенных исследований не подтверждают развитие фиброза легочной ткани, но и не позволяют полностью исключить такую возможность у крайне ограниченного числа пациентов. В англоязычной литературе эти изменения часто определяются как «fibrotic-like changes» - фиброзоподобные или напоминающие фиброз [Martini, K., et al].

Не выявлено закономерностей в характере и объеме изменений легочной ткани при рентгенологическом исследовании и типе нарушений функции дыхания, в частности выраженности одышки, бронхиальной обструкции, снижения форсированную жизненную емкость легких и других показателей.

В связи с отсутствием доказательной базы, изменения в легких у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, нецелесообразно определять как фиброз, в том числе как фиброзные изменения, остаточный фиброз, постковидный фиброз и др. В заключениях по данным проведенных рентгенологических исследований данную картину целесообразно определять как *остаточные изменения после перенесенной коронавирусной (вирусной) пневмонии*.

Выявленные остаточные изменения в легких требуют наблюдения в динамике в рамках программ диспансеризации для лиц, перенесших коронавирусную инфекцию. При наличии клинических показаний частота проведения рентгенографии или КТ исследований может быть изменена.

К изменениям в легких в отдаленные сроки не применяются полуколичественные критерии объема поражения («степени тяжести») при КТ и РГ (КТ1-4) в связи с отсутствием данных об их клиническом или прогностическом значении.

2. Остаточные изменения в легких после перенесенной коронавирусной инфекции могут быть обусловлены не только основным патологическим процессом – вирусной пневмонией, но и ее осложнениями, что требует тщательной дифференциальной диагностики при рентгенологическом исследовании для исключения гипердиагностики

Остаточные изменения в легких после перенесенной коронавирусной инфекции могут быть следствием как вирусного поражения легочной ткани, так и его осложнениями. К относительно частым можно отнести инфаркты легких при ТЭЛА, бактериальную пневмонию, абсцесс легкого, эмпиему плевры и др. Рентгенологическая картина разрешения этих процессов может существенно отличаться от постковидных изменений и описана в специальных руководствах.

2.4. Небактериальные инфекции при COVID-19

2.4.1. Инвазивный кандидоз у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (Л.З. Болиева, А.Г. Малявин)

Наиболее часто инвазивные микозы развиваются у иммунокомпроментированных пациентов. Наиболее высокому риску подвержены пациенты в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Еще одной группой пациентов высокого риска являются больные с тяжелым течением вирусных инфекций. В литературе описаны случаи развития инвазивных микозов у иммунокомпетентных до заболевания пациентов с тяжелым течением гриппа или других острых респираторных вирусных инфекций [1, 2].

Инвазивные микозы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 – это тяжелые осложнения с высокой летальностью. Согласно имеющимся данным у больных COVID-19 наиболее часто развиваются инвазивный аспергиллез, инвазивный кандидоз и мукомикоз [3-5].

Согласно эпидемиологическим данным, полученным еще до пандемии новой коронавирусной инфекции, острый диссеминированный кандидоз и кандидемия составляют 75–90% всех случаев инвазивного кандидоза, риск летального исхода в период госпитализации при этом увеличивается в два раза. *Candida spp.* — одноклеточные дрожжевые микроорганизмы размером 6–10 мкм. В 93–97% случаев возбудителями кандидемии и острого диссеминированного кандидоза являются *C. albicans* (15–60%), *C. parapsilosis* (5–40%), *C. glabrata* (5–25%), *C. tropicalis* (5–15%) и *C. krusei* (3–7%). Источник возбудителя инвазивного кандидоза обычно эндогенный, поскольку *Candida spp.* — естественные обитатели слизистых оболочек и кожи человека, также возможно внутрибольничное заражение. В условиях стационара заражение происходит в основном через медицинские изделия, такие как кислородные маски, трубки, катетеры, а также через медицинских работников [6, 7].

Кандидоз является самым распространенным инвазивным микозом у больных с COVID-19 и наблюдается, по данным ряда исследований, с частотой до 10%. Присоединение вторичной грибковой инфекции происходит обычно через семь и более дней госпитализации, летальность составляет более 50% [8-13]. Так, в когортном исследовании, проведенном Chowdhary A. и соавт. (2020), у пациентов с COVID19,

госпитализированных в ОРИТ, кандидоз или кандидемия обнаруживались в 2.5% случаев, при этом 67% случаев были вызваны *Candida auris* [14].

Наиболее частым проявлением инфекции, вызванной грибами рода *Candida*, является поверхностный кандидоз кожи и слизистых оболочек. Однако, у иммунокомпроментированных пациентов возможна грибковая инвазия в системный кровоток и через стенку кишечника [15].

Процесс этот можно представить в виде следующих этапов.

Адгезия, которая опосредует прикрепление *Candida spp.* к клеткам организма хозяина путем неспецифических (гидрофобные контакты) и специфических (лиганд-рецепторные взаимодействия) механизмов.

Диморфизм – трансформация из дрожжевой формы в гифальную, при этом гифы непосредственно способствуют инвазии, а дрожжевые формы участвуют в диссеминации.

Тигмотропизм – направленный рост гиф, который обеспечивается внеклеточным захватом кальция через кальциевые каналы.

Инвазия, обеспечивающая проникновение в клетки-хозяина, основана на двух взаимодополняющих механизмах: индуцированном эндоцитозе, опосредованном белками-инвазинами, и активном проникновении. Активному проникновению в клетки хозяина и повреждению тканей способствует секреция гидролаз – аспарагиновых протеаз, фосфолипаз и липаз.

Формирование биопленок, что приводит к большей устойчивости к антимикробным агентам и иммунным факторам хозяина. Связано это со сложной архитектурой матрикса, повышенной экспрессией эффлюксного насосного аппарата и метаболической пластичностью [16-20].

Candida spp. обладают способностью обходить иммунную систему организма хозяина путем снижения слияния фагосом с лизосомами, снижения опсонизации, разрушения факторов комплемента, высвобождения каталазы и супероксиддисмутазы, снижения концентрации антимикробных пептидов, нарушения баланса между Th1- и Th2- лимфоцитами [21]. Кроме того, они вырабатывают кандидализин - пептидный цитолитический токсин, который является критическим фактором в процессе перехода кандид из комменсальной в патологическую форму. Кандидализин обладает двойной функцией: лизиса мембран макрофагальных фагосом и активации

иммунокомпетентных клеток. При этом зачастую происходит иммунопатологический ответ с чрезмерной активацией клеточного звена [22].

Частота инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19 выше, даже если они не имеют дополнительных факторов риска [13, 23]. SARS-CoV-2 может повреждать энтероциты, снижать барьерную функцию кишечника, приводить к микробной транслокации и изменению микробиоты пациентов с COVID-19, при этом увеличивается содержание *Candida spp.* То есть, данная категория пациентов входит в группу повышенного риска транслокации грибов рода *Candida* с последующей кандидемией [24-26].

Повышает вероятность развития инвазивного кандидоза наличие дополнительных факторов риска, таких как пожилой возраст, сахарный диабет, прием иммуносупрессантов и ряд других. В значительном числе случаев кандидоз развивался у пациентов с центральным венозным катетером, госпитализированных в ОРИТ. Отрицательную роль сыграла также необоснованно высокая частота назначения антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19. По данным литературы, антибактериальные препараты получали около 70% больных, тогда как частота подтвержденной вторичной бактериальной инфекции составила от 1% до 10%. Очевидно, что нерациональное применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия способствует селекции и размножению условно-патогенных микроорганизмов, увеличивая риски вторичной грибковой инфекции [27-35].

В ряде работ высказано предположение о возможной связи между применением блокатора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба и развитием кандидоза [36, 37]. Также опубликованы результаты исследований, в которых на небольшой выборке получено подтверждение повышенного риска развития кандидемии и диссеминированного кандидоза при применении системных глюкокортикостероидов [38].

Глюкокортикостероиды оказывают выраженное угнетающее влияние на клетки иммунной системы (Т-лимфоциты, макрофаги, лейкоциты и др.) и подавляют синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF-а. При действии глюкокортикостероидов снижается фагоцитарная активность и нарушается баланс Th1/Th2 с преобладанием Th2-опосредованного иммунного ответа с выработкой специфических цитокинов [39]. Вследствие подавления глюкокортикостероидами секреции TNF-а, подавляется способность моноцитов ингибировать рост *Candida* [40]. Также показана способность глюкокортикостероидов способствовать адгезии грибковых

клеток к клеткам хозяина и их размножению в желудочно-кишечном тракте и системном кровотоке [38, 40].

Клинические проявления кандидемии и острого диссеминированного кандидоза, вызванных *Candida spp.*, существенно не различаются. Клинические признаки кандидемии неспецифичны и практически не отличаются от симптомов бактериального сепсиса: у 95–97% больных отмечается повышение температуры тела выше 38°C, рефрактерное к антибактериальной терапии, у 20–25% - острая дыхательная недостаточность, у 15–25% - инфекционно-токсический шок, у 30–40% - признаки поражения различных органов. Острый диссеминированный кандидоз возникает в результате гематогенного распространения *Candida spp.* в организме. При этом возможно поражение практически всех органов и тканей организма, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются легкие, почки, органы зрения, головной мозг, сердце, кости, а также кожа и подкожная клетчатка [6].

У пациентов с инвазивным кандидозом, осложнившим течение новой коронавирусной инфекции COVID-19, описаны такие клинические проявления как лихорадка с ознобом, гипотензия, дезориентация, абдоминальные боли, инфекции мочевых путей, безболезненные пустулезные элементы на коже на фоне эритемы [41-43].

У больных с факторами риска и соответствующими клиническими признаками кандидемии или острого диссеминированного кандидоза диагностические мероприятия следует проводить незамедлительно. Диагностика основана на выявлении грибов рода *Candida* в крови и других стерильных в норме субстратах. Рекомендованные лабораторные и инструментальные исследования приведены в таблице 1.

Критерии диагностики кандидемии - однократное выделение *Candida spp.* при посеве крови, полученной у больного с лихорадкой или другими признаками генерализованной воспалительной реакции. Критерии диагностики острого диссеминированного кандидоза - кандидемия в сочетании с выявлением *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей или выявление *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций [6].

Положительная гемокультура является «золотым стандартом» диагностики инвазивного кандидоза [44]. Однако, нужно помнить, иногда при кандидемии или диссеминированном кандидозе в инфицированных тканях или в крови могут быть лишь

единичные грибковые клетки, что делает их обнаружение в культуре крови затруднительным и требует дополнительных диагностических процедур [45]. Исследование гемокультуры также требует достаточно длительного времени [46]. Быстрым и точным современным методом идентификации *Candida* spp. является времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF-масс-спектрометрия) [47, 48].

Резистентность *Candida* spp. к азолам формируется двумя механизмами. Гиперэкспрессия или мутация гена *ERG11*, кодирующего фермент 14- α -деметилазу, приводит к гиперпродукции эргостерола или снижению аффинитета к азолам. Второй механизм связан с формированием мембранных эффлюксных помп. Известно несколько транспортных систем, осуществляющих активное выведение азолов. Активация систем выведения, часто ассоциирующаяся с изменениями в структуре мембраны, связана с мутациями генов *Cg CDR1*, *Cd CDR1*, *Cd MDR1* [49, 50]. Относительно редко резистентность к азолам наблюдается у *C. albicans*, в то время как *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. auris* и *C. tropicalis* обычно резистентны [50].

Препараты из класса эхинокандинов воздействуют на мембраноассоциированный фермент β -1,3-D-глюкан-синтетазу, блокирующий синтез β -1,3-глюкана – основного структурного компонента клеточной стенки большинства грибов. Ферментный комплекс состоит из структурной/каталитической субъединицы, которая кодируется генами *FKS* [51]. В случае формирования клинической резистентности происходит модификация субъединиц генов *FKS* [52]. У большинства грибов рода *Candida* мутации возникают в двух высококонсервативных участках генов *FKS1*, а у *C. glabrata* – и *FKS2*. Возникающие аминокислотные замены приводят к повышению значений МПК, при этом некоторые из них могут снижать чувствительность глюкансинтетазы к препарату более чем в 3000 раз [53]. На текущий момент мутации в генах *FKS* остаются единственным механизмом устойчивости, четко ассоциированным с клинической неэффективностью терапии [54]. Наиболее частыми типами мутаций, ответственными за снижение чувствительности или резистентность к эхинокандинам, являются замены *S663P* или *F659L* [54-56], однако появляются данные и о новых типах мутаций, сопровождающихся высокими показателями устойчивости (потеря функции гена *FKS1* в сочетании с точечной мутацией *E655K* в *FKS2*) [57]. Резистентность к эхинокандинам обычно возникает на фоне терапии и связана с повторным или

длительным их применением, однако есть данные о достаточно быстром формировании устойчивости и после коротких курсов терапии [58, 59].

Устойчивость к полиенам (амфотерицин В) развивается редко и среди грибов рода *Candida* встречается у *Candida auris* [60]. Встречаются также штаммы, резистентные к большинству противогрибковых препаратов, и в этом случае крайне сложно контролировать возможные внутрибольничные вспышки [61].

Риск развития инвазивного кандидоза, ассоциированного с COVID-19 (COVID-ИК), у больных в ОРИТ без специфических факторов риска невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется.

Раннее эмпирическое назначение эхинокандинов повышает выживаемость больных ИК. Показанием для эмпирической терапии COVID-ИК у больных в ОРИТ является резистентная к адекватной терапии антибактериальными ЛС лихорадка продолжительностью более 4 суток, в сочетании с наличием ≥ 2 факторов риска (длительное применение ЦВК, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессоров). Всем пациентам с инвазивным кандидозом показано раннее удаление/замена всех внутрисосудистых катетеров и других возможных источников возбудителя (мочевые катетеры, шунты, протезы). Важным компонентом лечения являются устранение или уменьшение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы ГКС, компенсация сахарного диабета и др.). При наличии факторов риска и клинических признаков COVID-ИК эмпирическую терапию следует начинать немедленно.

Препараты выбора для эмпирической терапии всех вариантов COVID-ИК, кроме менингита и эндофтальмита, эхинокандины – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин. Триазолы (вориконазол, флуконазол) можно назначать только в случае выделения чувствительного к препарату возбудителя COVID-ИК при стабильном состоянии пациента, а также для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита. Кроме того, вориконазол и флуконазол используют для де-эскалационной терапии после стабилизации больного на фоне применения эхинокандина. Липосомальный АмВ или липидный комплекс АмВ применяют в случае неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов. Амфотерицин В, позаконазол и итраконазол не рекомендованы для лечения COVID-ИК.

Продолжительность лечения – не менее 14 суток после исчезновения клинических признаков COVID-ИК и отрицательного посева крови [62].

Таблица 1. Лабораторные и инструментальные методы диагностики инвазивного кандидоза [6]

Лабораторные исследования	Инструментальные исследования
<ul style="list-style-type: none"> - повторные посевы крови на специализированные среды (Сабуро, сусло-агар) 2 раза в день в течение не менее 3 дней - посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера - прямая микроскопия и посевы доступных биосубстратов с обязательным определением вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата 	<ul style="list-style-type: none"> - КТ или рентгенография органов грудной клетки - КТ или УЗИ брюшной полости - офтальмоскопия с расширением зрачка - биопсия очагов поражения, прямая микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала с использованием специальных окрасок (PAS, по Грокотту)

Литература

1. Хостелиди С.Н., Шагдилеева Е.В., Шадривова О.В. с соавт. Случай генерализованного сочетанного микоза на фоне острой респираторной вирусной инфекции Проблемы медицинской микологии. 2019; 21 (4): 24-29. [Khostelidi S.N., Shagdilееva E.V., Shadrivova O.V. et al. The case of generalized combined mycosis on the background of acute respiratory viral infection. The Problems of Medical Mycology. 2019; 21 (4): 24-29].
2. Schauwvlieghe A.F.A.D., Rijnders B.J.A., Philips N. et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2018; 6(10): 782-792. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1.
3. Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В. с соавт. Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы. КМАХ. 2021; 23(3): 256-262.
4. Zhu X., Ge Y., Wu T. et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. Virus Res. 2020; 285: 198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005.
5. Talento A.F., Hoenig M. Fungal Infections Complicating COVID-19: With the Rain Comes the Spores. J Fungi (Basel). 2020; 6(4): 279-280. doi: 10.3390/jof6040279.
6. Васильева Н.В., Клишко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозом: современные рекомендации. Вестник Санкт Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010; 2(4): 5-18. [Vassilieva N.V., Klimko N.N., Zinserlin V.A. Modern recommendations for diagnosis and treatment of invasive mycosis. Bulletin of St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education. 2010; 2(4): 5-18].
7. Arastehfar, A., Carvalho, A., Nguyen, M.H. et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? J. Fungi. 2020; 6(4): 211. <https://doi.org/10.3390/JOF6040211>.
8. Arastehfar A., Carvalho A., Hong Nguyen M. et al. Covid-19-associated candidiasis (Cac): An underestimated complication in the absence of immunological predispositions? Journal of Fungi. 2020; 6: 1-13. doi: 10.3390/jof6040211.
9. Chiurlo M., Mastrangelo A., Ripa M., Scarpellini P. Invasive fungal infections in patients with COVID-19: a review on pathogenesis, epidemiology, clinical features, treatment, and outcomes. New Microbiologica. 2021; 44(2): 71-83.

10. Cuntrò M., Manisco A., Guarneri D. et al. Blood stream infections during the first wave of COVID-19. A short microbiological retrospective picture at Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *New Microbiol.* 2021; 44(1): 51-58.
11. Falcone M., Tiseo G., Giordano C. et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *Journal of Antimicrobial Chemother.* 2021; 76(4):1078-1084. doi: 10.1093/jac/dkaa530.
12. Grasselli G., Scaravilli V., Mangioni D. et al. Hospital-acquired infections in critically-ill COVID-19 patients. *Chest.* 2021; 160(2): 454-465. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.002.
13. Nucci M., Barreiros G., Guimarães L.F. et al. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses.* 2021; 64: 152-156. doi: 10.1111/myc.13225.
14. Chowdhary A., Tarai B., Singh A., Sharma A. MultidrugResistant Candida auris Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April-July 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(11): 2694-2696. <https://doi.org/10.3201/EID2611.203504>
15. Jerez Puebla L.E. Fungal Infections in Immunosuppressed Patients. *Immunodeficiency.* 2012. <https://doi.org/10.5772/51512>.
16. Bommanavar S.B., Gugwad S., Malik N. Phenotypic switch: The enigmatic white-gray-opaque transition system of *Candida albicans*. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2017; JOMFP 21 (1): 82-86. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.203781>.
17. Chakrabarti A., Sood P. On the emergence, spread and resistance of *Candida auris*: host, pathogen and environmental tipping points. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(3). <https://doi.org/10.1099/JMM.0.001318>.
18. Garcia M.C., Lee J.T., Ramsook C.B. et al. A role for amyloid in cell aggregation and biofilm formation. *PLoS One.* 2011; 6:e17632. doi: 10.1371/journal.pone.0017632.
19. Odds F.C. Secreted proteinases and *Candida albicans* virulence. *Microbiology.* 2008; 154(11): 3245-3246. doi:10.1099/mic.0.2008/023671-0.
20. Sudbery P.E. Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9: 737-748. doi: 10.1038/nrmicro2636
21. Pathakumari B., Liang G., Liu W. Immune defence to invasive fungal infections: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother.* 2020; 130: 110550. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110550.
22. Kasper L., Franke A., Mogavero S. et al. Role of the fungal peptide toxin Candidalysin in macrophage damage and inflammatory response. *Mycoses.* 2016; 59: 15.
23. Mastrangelo A., Germinario B.N., Ferrante M. et al. COVID-BioB Study Group. Candidemia in COVID-19 patients: incidence and characteristics in a prospective cohort compared to historical non-COVID-19 controls. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(9): 2838-2839. doi: 10.1093/cid/ciaa1594.
24. Arunachalam P.S., Wimmers F., Mok C.K.P. et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science.* 2020; 369: 1210-122. doi: 10.1126/science.abc6261.
25. Lamers M.M., Beumer J., Vaart J. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020; 369: 50-54. doi: 10.1126/science.abc1669.
26. Zuo T., Zhan H., Zhang F. et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology.* 2020; 159: 1302-1310. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.048.

27. Abelenda-Alonso G., Padullés A., Rombauts A. et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020; 1–2. doi: 10.1017/ice.2020.381.
28. Grasselli G., Scaravilli V., Mangioni D. et al. Hospital-acquired infections in critically-ill COVID-19 patients. *Chest*. 2021; 160(2): 454-465. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.002.
29. Guisado-Gil A.B., Infante-Domínguez C., Peñalva G. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Consumption and Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(11): 816. doi: 10.3390/antibiotics9110816.
30. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
31. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 *Clin Infect Dis*. 2020; 71(9): 2459-2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
32. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
33. Ripa M., Galli L., Poli A. et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27: 451-457. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
34. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10; 95-105. doi: 10.2147/TCRM.S40160.
35. Vaughn V.M., Gandhi T.N., Petty L.A. et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(10): e533-e541. doi: 10.1093/cid/ciaa1239.
36. Antinori S., Bonazzetti C., Gubertini G. et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev*. 2020; 19. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102564.
37. Kimmig L.M., Wu D., Gold M. et al. IL-6 Inhibition in Critically Ill COVID-19 Patients Is Associated With Increased Secondary Infections. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7. doi: 10.3389/fmed.2020.583897.
38. Riche C.V.W., Cassol R., Pasqualotto A.C. Is the Frequency of Candidemia Increasing in COVID-19 Patients Receiving Corticosteroids? *Journal of Fungi*. 2020. 6, 286. <https://doi.org/10.3390/jof6040286>.
39. Tang Y., Liu J., Zhang D. et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front. Immunol*. 2020; 1708. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.01708>.
40. Heidenreich S., Kubis T., Schmidt M., Fegeler W. Glucocorticoid-induced alterations of monocyte defense mechanisms against *Candida albicans*. *Cell. Immunol*. 1994; 157(2): 320-327. <https://doi.org/10.1006/CIMM.1994.1230>.
41. Riad A., Gomaa E., Hockova B., Klugar M.. Oral candidiasis of COVID-19 patients: Case report and review of evidence. *J. Cosmet. Dermatol*. 2021; 20(6): 1580-1584. <https://doi.org/10.1111/JOCD.14066>.

42. Corchuelo J., Ulloa F.C. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *Int. J. Infect. Dis. : Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* 2020; 100: 154-157. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.08.071>.
43. Jeronimo L.S., Esteves Lima R.P., Suzuki T. et al. Oral Candidiasis and COVID-19 in Users of Removable Dentures: Is Special Oral Care Needed? *Gerontology*. 2022; 68(1): 80-85. doi: 10.1159/000515214.
44. Nieto M., Robles J.C., Causse M. et al. Polymerase Chain Reaction Versus Blood Culture to Detect Candida Species in High-Risk Patients with Suspected Invasive Candidiasis: The MICA-FEM Study. *Infect. Dis. Ther.* 2019; 8(3): 429-444. <https://doi.org/10.1007/S40121-019-0248-Z>.
45. Arastehfar A., Carvalho A., Nguyen M.H. et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? *J. Fungi*. 2020; 6(4): 211. <https://doi.org/10.3390/JOF6040211>.
46. Song G., Liang G., Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia*. 2020; 185(4): 599-606. <https://doi.org/10.1007/S11046-020-00462-9>.
47. Рябинин И.А., Сальникова В.А., Васильева Н.В. Аннотация MALDI-масс-спектров клеточной биомассы штаммов *Candida albicans* berkout. Проблемы медицинской микологии. 2022; 24(1): 41-52. doi:[10.24412/1999-6780-2022-1-41-52](https://doi.org/10.24412/1999-6780-2022-1-41-52) [Ryabinin I.A., Salnikova V.A., Vasilyeva N.V. Annotation of MASS-spectra of cellular biomass from *Candida albicans* Berkhout strains. *Problems of Medical Mycology*. 2022; 24(1): 41-52. doi:[10.24412/1999-6780-2022-1-41-52](https://doi.org/10.24412/1999-6780-2022-1-41-52)]
48. Clancy C.J., Nguyen M.H. Diagnosing invasive candidiasis. *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56(5): 01909-01917. <https://doi.org/10.1128/JCM.01909-17>.
49. Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Шлякто Е.В. Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2011; 13(1): 14-17. [Ivanova L.V., Barantsevich E.P., Shlyakhto E.V. Resistance of fungi-pathogens to antifungal preparations (review). *Problems of Medical Mycology*. 2011; 13(1): 14-17].
50. de Oliveira Santos G.C., Vasconcelos C.C., Lopes A.J.O. et al. Candida Infections and Therapeutic Strategies: Mechanisms of Action for Traditional and Alternative Agents. *Front. Microbiol.* 2018; 1351. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2018.01351>.
51. Mazur P., Baginsky W. In vitro activity of 1,3- β -D-glucan synthase requires the GTP-binding protein rho1. *J Biol Chem.* 1996; 271: 14604-14609. doi: 10.1074/jbc.271.24.14604.
52. Park S., Kelly R., Kahn J.N. et al. Specific substitutions in the echinocandin target fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 3264-3273. doi: 10.1128/AAC.49.8.3264-3273.2005.
53. Garcia-Effron G., Park S., Perlin D.S. Correlating echinocandin MIC and kinetic inhibition of FKS1 mutant glucan synthases for *Candida albicans*: Implications for interpretive breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 112-122. doi: 10.1128/AAC.01162-08.
54. Shields R.K., Nguyen M.H., Press E.G. et al. The presence of an FKS mutation rather than MIC is an independent risk factor for failure of echinocandin therapy among patients with invasive candidiasis due to *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 4862-4869. doi: 10.1128/AAC.00027-12.

55. Alexander B.D., Johnson M.D., Pfeiffer C.D. et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 1724-1732. doi: 10.1093/cid/cit136.
56. Shields R., Nguyen M., Press E. et al. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(8): 3528- 3535. doi: 10.1128/AAC.00136-13.
57. Hou X., Healey K.R., Shor E. et al. Novel FKS1 and FKS2 modifications in a high-level echinocandin resistant clinical isolate of *Candida glabrata*. *Emerg Microbes Infect*. 2019; 8(1): 1619-1625. doi: 10.1080/22221751.2019.1684209.
58. Lewis J.S., 2nd, Wiederhold N.P., Wickes B.L. et al. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 4559-4561. doi: 10.1128/AAC.01144-13.
59. Bhatt K., Agolli A., Patel M.H. et al. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries*. 2021; 9(1): e126. <https://doi.org/10.15190/D.2021.5>.
60. Chaabane F., Graf A., Jequier L., Coste A.T. Review on Antifungal Resistance Mechanisms in the Emerging Pathogen *Candida auris*. *Front. Microbiol*. 2019; 10: 2788. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2019.02788>.
61. Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015; 58(Suppl 2): 2-13. <https://doi.org/10.1111/MYC.12330>.
62. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 15. 22.02.2022 г.

2.4.2. Мукормикоз, ассоциированный с COVID-19 (Н.А.Карчевская)

Основными предрасполагающими факторами является сахарный диабет и применение кортикостероидов. Имеют так же значение наличие *спор Mucorales* как в помещении, так и на открытом воздухе, а также иммунотерапия, проводимая у пациентов в острой фазе заболевания.

Распространенные виды, вызывающие мукормикоз включают *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.*, *Lichtheimia spp.*, *Apophysomyces spp.*, *Cunninghamella spp.* и *Saksenaea spp.* [1-5]

Спорангиоспоры *Mucorales* различаются по размеру в зависимости от вида (диапазон 3–11 мкм).

Основным путем заражения мукормикозом является ингаляционный. Относительно более крупные споры *R. arrhizus* попадают в эпителий носа и пазухи и, таким образом, могут привести к риноорбитоцеребральному мукормикозу, тогда как относительно более мелкие споры *Cunninghamella spp.* могут достигать нижних дыхательных путей, что приводит к легочному мукормикозу. [6] Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что любые патогенные виды *Mucorales* могут вызывать любые клинические проявления. [7]

Перегрузка железом и терапия дефероксамином являются хорошо известными факторами риска развития мукормикоза. [8] Свободное железо, захваченное сидерофорами видов *Rhizopus*, способствует их росту.

Мукормикоз может возникнуть как на этапе острой фазы заболевания, так и после выздоровления. [9-10]

Мукормикоз следует заподозрить у любого пациента перенесшего COVID-19, имеющего неконтролируемый сахарный диабет, получавшего глюкокортикостероиды и у которого развились следующие симптомы:

Риноорбитоцеребральный мукормикоз: симптомы не специфичны, особенно на первоначальном этапе и включают локальную боль в области придаточных пазух носа, глазных яблоках или лицевой части черепа, снижение остроты зрения, отек мягких тканей, птоз, нарушение кожной чувствительности, носовые кровотечения, язвы и корки в носу, некроз твердого неба. При вовлечении в процесс ЦНС могут появляться признаки отека головного мозга, а при инвазии в сосуды возникает тромбоз кавернозного синуса, облитерация и тромбоз внутренней сонной артерии, инфаркт головного мозга.

Легочный мукормикоз: поражение легких при мукормикозе сложно диагностировать, поскольку симптомы достаточно неспецифичны. [11] Может присутствовать лихорадка, кашель, кровохарканье, боль в грудной клетке и плевральный выпот. Для мукормикоза особенно характерны некроз паренхимы легкого и легочные кровотечения. [12] К более редким формам мукормикоза можно отнести кожный, гастроинтестинальный и диссеминированный.

Диагностика мукормикоза:

Методы визуализации: при подозрении на риноцеребральный мукормикоз необходимо выполнение КТ или МРТ головного мозга и придаточных пазух носа. МРТ имеет преимущество перед КТ, так как позволяет определить степень грибковой инвазии, тогда как КТ лучше выявляет костную деструкцию, которая отмечается на поздних стадиях инфекции. При мукормикозе легких по данным КТ органов грудной клетки можно видеть: локальные инфильтративные и очаговые изменения, симптом «halo sign», обратный «halo sign», плеврит. [13-14]

Лабораторные методы: окраска калькофлуором белым (характерный широкий (10-50 мкм) несептированный или редкосептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом), посев, гистологическое исследование биопсийного или постоперационного материала (окраска ПАС, Гомори-Гроккоту). Малодоступным методом является определение ПЦР с последующим секвенированием и матрично-вспомогательной лазерной десорбцией/ионизацией по времени пролета (MALDI-TOF). В связи с низкой диагностической чувствительностью микроскопии и посева нередко необходимо повторное исследование.

Лечение включает в себя антимикотическую терапию, хирургическое вмешательство (при наличии некроза ткани) и устранение факторов риска (коррекция нейтропении, диабета, кетоацидоза, отмена или снижение дозы ГКС, иммуносупрессантов и др).

Антимикотическая терапия: препаратами выбора являются препараты группы полиенов: липосомальный амфотерицин В или липидный комплекс амфотерицин В в дозе 5 мг/кг в день в 200 мл 5 % декстрозы в течение 2-3 часов в течение 3-6 недель.

При недоступности препаратов выбора, возможно применение Амфотерицина В деоксихолат 1-1,5 мг/кг/сут в течение 3-6 недель

При недоступности полиенов применяются изавуконазол 200 мг 3 раза в день в/в в течение 300 мг 2 раза в день в первый день потом по 300 мг в день в течение 3-6 недель

При недоступности вышеперечисленных препаратов возможно использование итраконазола 200 мг 3 раза в день в течение 3-6 недель в инъекционной форме или форме суспензии.

При стабилизации состояния возможен переход на пероральные формы: изавуконазол 200 мг 3 раза в день в течение 1-2 дней, потом по 200 мг в день в течение 3-6 месяцев.

Или позаконазол 300 мг 2 раза в день в первый день, потом по 300 мг в день в течение 3-6 месяцев.

Литература:

1. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis. India. Emerg Infect Dis. 2021; 27(9). <https://doi.org/10.3201/eid2709.210934>.
2. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. J Fungi. 2019; 5(1): 26. <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
3. Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of mucormycosis in India. Microorganisms. 2021; 9(3): 1- 12.
4. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo study (2005–2007). Clin Infect Dis. 2012; 54(Suppl 1): S35- S43.

5. Guinea J, Escribano P, Vena A, et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates. PLoS One. 2017; 12(6): 1- 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229347>
6. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. J Fungi. 2019; 5(1): 26.
7. Rammaert B, Lanternier F, Zahar JR, et al. Healthcare-associated mucormycosis. Clin Infect Dis. 2012; 54(Suppl 1): S44- S54.
8. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. Clin Infect Dis. 2012; 54(Suppl 1): S16- S22.
9. Risk Factors for Procurement of Mucormycosis and its Manifestations Post Covid-19: a Single Arm Retrospective Unicentric Clinical Study. Gupta S, Ahuja P. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Sep 18:1-8. doi: 10.1007/s12070-021-02825-0. Online ahead of print. PMID: 34567997
10. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: analysis of cases from 18 countries. BioRxiv. 2021.
11. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature. Mycopathologia. 2021; 186(2): 289- 298. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00528-2>
12. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis. India. Emerg Infect Dis. 2021; 27(9). <https://doi.org/10.3201/eid2709.210934>.
13. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: analysis of cases from 18 countries. BioRxiv. 2021. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3844587>
14. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. 2019; 19(12): e405- e421.
15. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, Cornely OA, Muthu V, Gangneux JP, Perfect J, Chakrabarti A; ECMM and ISHAM. Mycoses. 2021 Sep;64(9):1028-1037. doi: 10.1111/myc.13335. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34133816

2.4.3. Ковид ассоциированный аспергиллез (Н.А.Карчевская)

Распространенность аспергиллеза на этапе стационарного лечения по поводу COVID-19 по данным разных исследований составляет от 1,7 до 47,4% в зависимости от тяжести состояния, выраженности дыхательной недостаточности и потребности в ИВЛ. [1-4]

Распространенность же аспергиллезной инфекции в постковидный период остается малоизученной, вероятно в связи с низким уровнем диагностики и информированности врачей амбулаторного звена.

Фоновые состояния и факторы риска для развития аспергиллеза описаны в многочисленных работах посвященных Ковид-ассоциированному аспергиллезу развившемуся в стационарных условиях.

К ним относятся относятся пожилой возраст, масса тела более 80 кг, мужской пол, применение ГКС до и во время лечения в ОИТ, прием иммуносупрессивных препаратов (ИЛ-1 β и ингибиторы рецепторов ИЛ-6 и др.), длительная (медиана — 15 дней) лимфоцитопения ($<1,0 \times 10^9$ /л), нейтропения ($<0,5 \times 10^9$ /л), декомпенсированный СД, ХОБЛ, ОРДС, длительно лечение в ОРИТ, длительная искусственная вентиляция легких, злокачественные новообразования, цитостатическая или иммуносупрессивная терапия до ОРИТ и применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [5-11]

Одной из основных трудностей диагностики аспергиллеза как у пациентов в острой фазе COVID-19, так и у постковидных больных является неспецифичность клинических и рентгенологических признаков.

Сохраняющиеся или рецидивирующие симптомы дыхательной недостаточности после выписки из стационара, кровохарканье, рефрактерная к антибиотикам лихорадка могут натолкнуть на мысль о присоединении или прогрессировании грибковой инфекции.

Из рентгенологических проявлений наиболее характерна кавитация, но могут быть и достаточно неспецифические изменения в виде локальных зон консолидации и матового стекла [12].

Окончательный диагноз выставляется на основании данных лабораторной диагностики, которая включает в себя микроскопию и посев БАЛ и/или трахеобронхиального аспирата, исследование ГМ в БАЛ и/или сыворотки крови, гистологическое исследование биоптата. Как показывают исследования, выявление ГМ в БАЛ у пациентов с COVID-19 обладало наибольшей чувствительностью [13-15].

Согласно рекомендациям ECMM/ISHAM 2020, препаратами выбора для лечения COVID-ассоциированного аспергиллеза являются вориконазол и изавуконазол [16,17]

В качестве альтернативной схемы можно рассматривать липосомальный амфотерицин В. Рекомендуемая начальная доза липосомального амфотерицина В составляет 3 мг/кг в сутки.

Комбинированная терапия может применяться при неэффективности исходной монотерапии или при сочетании аспергиллеза с другими инвазивными микозами (мукомикоз и др.).

Оптимальная продолжительность терапии неизвестна, но группа экспертов предлагает курс лечения 6–12 недель. Имеет смысл оценивать динамически КТ органов грудной клетки и, при возможности повторять ФБС с исследованием БАЛ.

У пациентов с ослабленным иммунитетом (например, с гематологическими злокачественными новообразованиями или получающих иммуносупрессивную терапию) может потребоваться более длительное лечение, чем у других пациентов.

Литература

1. Mitaka H., Kuno T., Takagi H., Patrawalla P. Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2021;64:993–1001. doi: 10.1111/myc.13292.
2. Dellière S., Dudoignon E., Fodil S., Voicu S., Collet M., Oillic P.-A., Salmona M., Dépret F., Ghelfenstein-Ferreira T., Plaud B., et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: A French multicentric retrospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;27:790.e1–790.e5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.005.
3. Gangneux J.P., Dannaoui E., Fekkar A., Luyt C.E., Botterel F., De Prost N., Tadié J.-M., Reizine F., Pharm S.H., Timsit J.-F., et al. Characterization of Fungal Infections in COVID-19 Infected Mechanically Ventilated Patients in I.C.U. the MY-CO-VID Clinical Trial.
4. Rutsaert L., Steinfort N., Van Hunsel T., Bomans P., Naesens R., Mertes H., Dits H., Van Regenmortel N. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann. Intensiv. Care*. 2020;10:528–534. doi: 10.1186/s13613-020-00686-4.
5. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in Russia. Shadrivova O, Gusev D, Vashukova M, Lobzin D, Gusarov V, Zamyatin M, Zavrashnov A, Mitichkin M, Borzova Y, Kozlova O, Desyatik E, Burygina E, Ignatyeva S, Oganessian E, Vasilyeva N, Klimko N, Working Group. *J Fungi (Basel)*. 2021 Dec 0;7(12):1059. doi: 10.3390/jof7121059.
6. Bartoletti M., Pascale R., Cricca M., Rinaldi M., Maccaro A., Bussini L., Fornaro G., Tonetti T., Pizzilli G., Francalanci E., et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin. Infect. Dis.* 2020:ciaa1065. doi: 10.1093/cid/ciaa1065
7. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A., Chen S.C.A., Colombo A.L., Hoenigl M., Klimko N., Lass-Flörl C., Oladele R.O., Vinh D.C., et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: The 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21:e149–e162. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
8. Arastehfar A., Carvalho A., Van De Veerdonk F.L., Jenks J.D., Koehler P., Krause R., Cornely O.A., Perlin D.S., Lass-Flörl C., Hoenigl M. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)—From Immunology to Treatment. *J. Fungi*. 2020;6:91. doi: 10.3390/jof6020091.
9. Prattes J., Wauters J., Giacobbe D.R., Salmanton-García J., Maertens J., Bourgeois M., Reynders M., Rutsaert L., Van Regenmortel N., Lormans P., et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27:2892. doi: 10.1016/j.cmi.2021.08.014.
10. White P.L., Dhillon R., Cordey A., Hughes H., Faggian F., Soni S., Pandey M., Whitaker H., May A., Morgan M., et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019—

- Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clin. Infect. Dis.* 2021;73:e1634–e1644. doi: 10.1093/cid/ciaa1298.
11. Wang J., Yang Q., Zhang P., Sheng J., Zhou J., Qu T. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective case series. *Crit. Care.* 2020;24:4. doi: 10.1186/s13054-020-03046-7.
 12. Defining COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: systematic review and meta-analysis. Kariyawasam RM, Dingle TC, Kula BE, Vandermeer B, Sligl WI, Schwartz IS. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Jul;28(7):920-927. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.027. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35150878
 13. L Rutsaert, N Steinfors, T Van Hunsel, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis *Ann Intensive Care*, 10 (2020), p. 71
 14. S Antinori, R Rech, L Galimberti, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating SARS-CoV-2 pneumonia: a diagnostic challenge *Travel Med Infect Dis* (2020) published online May 26. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101752>
 15. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in Russia. Shadrivova O, Gusev D, Vashukova M, Lobzin D, Gusarov V, Zamyatin M, Zavrzhnov A, Mitichkin M, Borzova Y, Kozlova O, Desyatik E, Burygina E, Ignatyeva S, Oganessian E, Vasilyeva N, Klimko N, Working Group. *J Fungi (Basel)*. 2021 Dec 0;7(12):1059. doi: 10.3390/jof7121059.
 16. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A., Chen S.C.A., Colombo A.L., Hoenigl M., Klimko N., Lass-Flörl C., Oladele R.O., Vinh D.C., et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: The 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21:e149–e162. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
 17. AJ Ullmann, JM Aguado, S Arikan-Akdagli, et al. Diagnosis and management of aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline *Clin Microbiol Infect*, 24 (suppl 1) (2018), pp. e1-38

2.5. Критерии развития пневмофиброза (И.В.Лещенко)

Наиболее частым осложнением тяжелого течения COVID-19 является развитие ОРДС. В то же время известно, что одним из неблагоприятных исходов ОРДС является развитие фиброзных изменений в легочной ткани, в том числе и от других вирусных инфекций, не связанных с COVID-19, например, формирование фиброзных изменений в легких в результате перенесенного ОРДС, вызванного вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09 [1-4].

Помимо этого, у части пациентов прогрессирование ОРДС, ассоциированного с COVID-19, в связи с нарастанием интерстициального отека легких, требует проведения дополнительной респираторной поддержки в виде НИВЛ и ИВЛ [5, 6]. Длительность ИВЛ при ОРДС, а также более частое развитие баротравмы, ассоциированной с ИВЛ у пациентов с COVID-19 по сравнению с ОРДС, от других причин, также способствуют развитию фиброзных изменений в легочной ткани [6, 7]. Известно, что активные формы кислорода необходимы для уничтожения вирусов, но в то же время чрезмерная оксигенация может привести к нарушению окислительно-восстановительного гомеостаза и развитию прогрессирующего разрушения альвеоло-капиллярных мембран, обструкции капилляров, образующих микротромбы, и утечке воздуха через уже поврежденные альвеолы в окружающие ткани [8]. Таким образом, гипероксия, необходимая для поддержания адекватной оксигенации у больных с COVID-19 и ОРДС и возникающая во время проведения высокопоточной кислородотерапии и ИВЛ, может оказывать неблагоприятное

воздействие на легочную ткань, в том числе и в виде формирования фиброзных изменений [9]. Следовательно, пациенты, перенесшие ОРДС, ассоциированный с COVID-19, имеют высокий риск развития фиброза в легочной ткани после завершения острой фазы заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Факторы риска развития пневмофиброза после острого периода COVID-19.

В сравнительном исследовании 81 пациента, завершивших лечение в стационаре после COVID-19 и разделенных по признаку наличия/отсутствия фиброзных изменений в легочной ткани по данным ВРКТ, определены статистически значимые различия в целом ряде исследуемых параметров [10]. Группа пациентов, имеющих фиброзные изменения в легких (n=42), в среднем через 58 дней, характеризовалась преобладанием мужчин, старшим возрастом, более частой распространенностью коморбидной патологии (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хронические заболевания легких и печени, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания), по сравнению с пациентами без фиброзных изменений в легочной ткани (n=39) [10].

Отличия определены и по особенностям течения COVID-19, а именно: пациенты с фиброзными изменениями чаще госпитализировались в отделения ОРИТ и нуждались в проведении ИВЛ, а также более длительное время страдали от повышенной температурной реакции в догоспитальном периоде и от присоединения нозокомиальной инфекции [10].

По данным сравнения лабораторных обследований также были выявлены статистически значимые различия, в частности, эозинопения и лимфопения чаще наблюдались в группе с фиброзными изменениями в легких [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Исследования, проводимые другими авторами, аналогично направленные на выявление возможных факторов риска развития фиброзных изменений в легочной ткани, демонстрируют схожие характеристики пациентов и особенности течения заболевания в соответствующих группах [11]. А именно: мужской пол, более старший возраст, ИМТ, лейкоцитоз, более высокие уровни СРБ, Д-димера и ферритина, более низкий уровень лимфопении, а также необходимость в проведении ИВЛ [11,12].

Помимо вышеуказанных особенностей, обращает на себя внимание объем повреждения легочной ткани в остром периоде COVID-19, как особый, прогностически неблагоприятный фактор, ассоциированный с более высоким риском фиброза в легочной ткани в исходе заболевания [11,12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Метаанализ, включающий 618 статей и 13 исследований, посвященных проблеме постковидного фиброза в легочной ткани, выявил высокую распространенность изменений, выявленных ВРКТ, которые можно интерпретировать как фиброзные у выздоровевших пациентов (44,9%) [13].

Основные выводы метаанализа, по результатам сравнения двух групп пациентов с фиброзными изменениями и без таковых в легочной ткани, подтверждают, что предрасполагающими факторами развития фиброза в легочной ткани являются: мужской пол, старший возраст, больший объем поражения легочной ткани (≥ 18 баллов*), большая длительность догоспитального этапа лечения, необходимость в проведении ИВЛ/НИВЛ [13].

*Балльная оценка объема поражения легких при COVID-19. Каждая из 5 долей оценивается по 5-ти балльной шкале от 0 до 5 в зависимости от % поражения легочной ткани [14]:

0 баллов: 0%;

1 балл < 5%;

2 балла: 5–25%;

3 балла: 26–50%;

4 балла: 51–75%;

5 баллов > 75%

В дальнейшем баллы, соответствующие каждой доле, суммируются и отражают общую балльную оценку поражения легочной ткани (от 0 до 25 баллов) [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

В одном из исследований, посвященных оценке ВРКТ легких у больных COVID-19, показано, что поражение легочной ткани более 18 баллов ассоциировалось с большим риском смертельного исхода заболевания [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Помимо этого, в группе пациентов с постковидным фиброзом, среди коморбидной патологии преобладала ХОБЛ, отмечен более высокий ИМТ, хотя и без статистической значимости, а среди лечебных мероприятий предрасполагающим фактором обозначена терапия такими группами препаратов как: стероиды, антибактериальные препараты и иммуноглобулины [13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Вместе с тем возможно определение в крови и специфических биомаркеров повреждения легочной ткани, как предикторов неблагоприятного течения COVID-19. Одними из наиболее известных и изученных являются KL-6 и SP-D [16].

KL-6 является пролиферативным и хемотаксическим фактором для фибробластов, а также усиливает экспрессию коллагена I и III типов, что позволяет рассматривать его как чувствительный биомаркер фиброзирующих процессов в легочной ткани [17,18]. Известно также и о повышении уровня KL-6 в сыворотке крови больных с ОРДС [19].

SP-D вырабатывается альвеолоцитами II типа [20]. При развивающемся повреждении легочной ткани и нарушении целостности альвеолярно – капиллярной мембраны SP-D попадает в кровоток и становится доступным для определения в сыворотке крови, становясь еще одним биомаркером деструктивных процессов в легочной ткани [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Распространенность ожирения среди пациентов с COVID-19 по данным проведенного мета-анализа, составляет 33% [21]. Неоднократно исследователями отмечалось, что наличие ожирения связано не только с повышенным риском заболевания, но и риском госпитализации, в том числе в ОПИТ, проведением ИВЛ, летальностью, а также ассоциировано с тяжелым и критическим течением COVID-19 [22,23]. Предполагаемые механизмы неблагоприятного влияния ожирения на течение COVID-19 связаны с увеличением экспрессии к рецепторам АПФ-2, нарушением регуляции пути mTOR, способствующего созданию благоприятной среды для репликации вируса SARS-CoV-2, гиперактивации PAAC, приводящей к еще большей дисрегуляции при инфицировании SARS-CoV-2 [24]. Жировая ткань, как резервуар, увеличивает латентность вируса и может косвенно способствовать его мутации. У пациентов с ожирением развиваются нарушение окислительно-восстановительного равновесия, дисбаланс между про- и

противовоспалительными цитокинами и адипокинами, увеличивается количество жирных кислот, что способствует повреждению эндотелия сосудов, а также нарушению регуляции иммунных клеток и развитию местного и системного воспаления [24]. Результаты двух мета-анализов демонстрируют риск неблагоприятного течения COVID-19 при ИМТ>25 кг/м², в то же время один обзор и мета-анализ, включающий 45 650 пациентов, считает значимым ИМТ>30 кг/м² [25,26]. Учитывая, что значение ИМТ различается и в исследованиях и обзорах других авторов от 24,9 до 30 и выше кг/м², нам представляется возможным рассматривать ИМТ>25 кг/м² в качестве предиктора неблагоприятного течения COVID-19 [27-29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Таким образом, обосновывая данные, полученные при обследовании пациентов, перенесших COVID-19, **основными факторами развития фиброзных изменений в легких в постковидном периоде являются:**

мужской пол

пожилой возраст

ИМТ>25 кг/м²

коморбидная патология (ХОБЛ, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, кардиоваскулярные заболевания, цереброваскулярные заболевания, хроническая болезнь почек)

тяжесть COVID-19 в остром периоде (анамнестические сведения):

«цитокиновый шторм»

объем поражения легочной ткани более 18 баллов [14]

респираторная поддержка (ИВЛ/НИВЛ)

ОРДС

высокие уровни маркеров воспаления (СРБ, Д-димер, ферритин)

повышенное содержание специфических биомаркеров фиброзирующих процессов в легочной ткани (KL-6 и SP-D)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Основные механизмы развития фиброзных изменений в легочной ткани предпосылками которых являются особенности течения острого периода COVID-19 могут быть представлены следующим образом:

Вирус SARS-CoV-2 вызывает повреждение альвеолярного эпителия и индуцирует выработку эпителиальных и макрофагальных воспалительных и иммунных цитокинов, приводящих к повреждению легочной ткани [30].

Установлена следующая последовательность развития фибротических изменений легочной ткани:

вирус SARS-CoV-2, посредством связывания спайкового белка с рецептором к АПФ 2, проникает в пневмоциты II типа и способствует накоплению ангиотензина II за счет к дисрегуляции РААС [31,32];

ангиотензин II активирует IL-6, TNF-α, увеличивает количество нейтрофилов и макрофагов в альвеолярных пространствах и, являясь мощным вазоконстриктором, оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов [33,34];

ангиотензин II способствует активации гена коллагена I через сигнальный путь MAPK/ERK и способствует генерации фиброзного ответа [35,36];

в ответ на травму, вызванной SARS-CoV-2, пневмоциты II типа мигрируют в поврежденный участок легкого, дифференцируются в пневмоциты I типа и пролиферируют, способствуя реэпителизации [37];

в результате повреждения альвеолярных эпителиальных клеток инфильтрация фибробластами и воспалительными клетками приводит к высвобождению и активации профибротических медиаторов, таких как TGF- β и PDGF, что приводит к синтезу и накоплению внеклеточного матрикса [38];

нуклеокапсидный белок SARS-CoV-1 может непосредственно способствовать усилению экспрессии TGF- β . Учитывая, что сходство нуклеокапсидного белка между SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1 составляет до 90%, можно предположить, что SARS-CoV-2 также будет способствовать аналогичному пути активации экспрессии TGF- β [32,39];

TGF- β , воздействуя на альвеолярные макрофаги, стимулирует секрецию IL-4, IL-6 и IL-13 способствуя развитию фиброзных изменений в легочной ткани [32,40];

TGF- β также может активировать внутриклеточные сигнальные пути, ассоциированные с повышением экспрессии генов, связанных с фиброзом (COL1A1, COL3A1, TIMP1 и др.) и способствует отложению внеклеточного матрикса [32,40];

IL-4 способствует активации попеременно активированных макрофагов 2 типа (M2), которые, в свою очередь, секретируют TGF- β 1, стимулируют пролиферацию фибробластов и участвуют в реорганизации внеклеточного матрикса [32,41];

IL-6 является ключевым провоспалительным цитокином. Известно, что его экспрессия повышается в гиперпластическом альвеолярном эпителии при легочном фиброзе [42];

SARS-CoV-2 увеличивает экспрессию гена матричного белка фибулина-1 (FN1) внеклеточного матрикса, в клетках альвеолярного эпителия, который в свою очередь индуцирует активацию TGF- β , приводя к увеличению количества миофибробластов и отложению коллагена [43,44];

миофибробласты образуют плотный внеклеточный матрикс, по сравнению с фибробластами, и приводят к пространственной реорганизацией волокон коллагена с последующим формированием жесткого внеклеточного матрикса, что приводит к застыванию легочной ткани, аналогичному ИЛФ [45];

перестройка цитоскелета играет важную роль в стимулировании межклеточного распространения вируса SARS-CoV-2 [46];

транскрипты мРНК TGF- β и CTGF значительно увеличиваются в клетках альвеолярного эпителия у пациентов, перенесших COVID-19 [44].

Активированные воспалительные и поврежденные эпителиальные клетки способствуют обнажению базальной мембраны, что приводит к миграции и пролиферации интерстициальных фибробластов в просвете альвеол в ответ на воздействие TGF- β , PDGF и IL-6 [30].

Альвеолярный эпителий регулирует продукцию урокиназы и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI1) и тем самым контролирует коагуляцию и фибринолиз на поверхности альвеол. В ответ на высвобождение урокиназы и PAI-1 из поврежденного альвеолярного эпителия активируются пути коагуляции, приводящие к отложению фибрина [30].

Отслойка альвеолярного эпителия от базальной мембраны приводит к нарушению альвеолярной архитектоники в виде неравномерного распределения альвеолярного эпителия, расширению межальвеолярных перегородок за счет отложения волокон коллагена и, тем самым, способствует уменьшению альвеолярных пространств [47].

MM-9, связываясь с рецептором гиалируновой кислоты CD44v6, активирует TGF- β . Комплекс CD44v6/гиалуриновая кислота приводит к активации пути, уменьшающего апоптоз фибробластов. Гиалуриновая кислота, присутствующая во внеклеточном матриксе может способствовать увеличению продолжительности миофибробластов, и, тем самым, способствовать застыванию легочного фиброза [41,48,49].

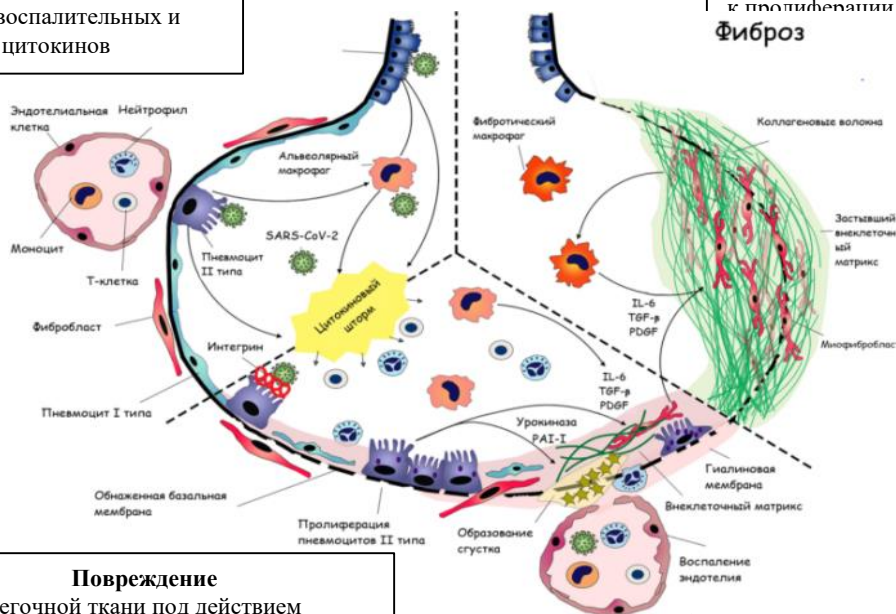
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Предложенный механизм развития SARS-CoV-2-ассоциированного фиброза в легочной ткани (рисунок 1) [29]

Инфекция SARS-CoV-2
вызывает повреждение альвеолярного эпителия, индуцирует выработку эпителиальных и макрофагальных воспалительных и иммунных цитокинов

Стойкая альвеолярная активация TGF-β¹, высвобождение PDGF² и IL-6³ из клеток альвеолярного эпителия, иммунных клеток и миофиibroбластов приводит к пролиферации

Фиброз В И
 ЗЯ В



Повреждение
легочной ткани под действием эпителиальных и макрофагальных воспалительных и иммунных цитокинов

¹TGF-β трансформирующий фактор роста бета
²PDGF-тромбоцитарный фактор роста
³IL-6 – интерлейктны-6

Рисунок 1. Механизм развития SARS-CoV-2-ассоциированного фиброза в легочной ткани [29]

Таким образом: COVID-19 может непосредственно способствовать развитию фиброза легких за счет следующих механизмов:

SARS CoV-2 индуцирует снижение клиренса АПФ-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 усилить сигнал TGF-β, который является мощным профибротическим стимулом.

SARS-CoV-2 стимулирует пролиферацию миофиibroбластов и образование плотного внеклеточного матрикса.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Литература

1. Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W. et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(1): 276-85. DOI: 10.1183/09031936.00196412.

2. Кривоногов А.В., Лещенко И.В. Пневмонические осложнения при пандемическом гриппе А/Н1N1/09. *Вестник современной клинической медицины* 2011; 4 (3): 43–50.
3. Mineo G., Ciccarese F., Modolon C. et al. Post-ARDS pulmonary fibrosis in patients with H1N1 pneumonia: role of follow-up CT. *Radiol. Med.* 2012; 117(2): 185-200. DOI:10.1007/s11547-011-0740-3.
4. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010 Apr;15(3):543-50. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
5. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(7): 934-943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
6. Gosangi B., Rubinowitz A.N., Iruigu D. et al. COVID-19 ARDS: a review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. *Emerg. Radiol.* 2022; 29(1): 23-34. DOI: 10.1007/s10140-021-01976-5.
7. Gupta V.K., Alkandari B.M., Mohammed W. et al. Ventilator associated lung injury in severe COVID-19 pneumonia patients - case reports: ventilator associated lung injury in COVID-19. *Eur. J. Radiol. Open.* 2020; 9(8): 100310. DOI: 10.1016/j.ejro.2020.100310.
8. Chernyak A.V., Popova E.N., Prikhodko A.S. et al. COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry (Mosc).* 2020; 85(12): 1543-1553. DOI: 10.1134/S0006297920120068.
9. Hanidziar D., Robson S.C. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021; 320(1): L12-L16. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2020.
10. Huang W., Wu Q., Chen Z. et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J. Infect.* 2021; 82(2): e5-e7. doi:10.1016/j.jinf.2020.09.027.
11. Aul D.R., Gates D.J., Draper D.A., et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2021; 188: 106602. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106602.
12. 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(1): 203. DOI:10.1186/s12931-021-01798-6.
13. Hama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S. et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2022; 77: 103590. doi:10.1016/j.amsu.2022.103590.
14. Pan F., Ye T., Sun P. et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295(3): 715-721. DOI: 10.1148/radiol.2020200370.
15. Francone M., Iafra F., Masci G.M. et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur. Radiol.* 2020; 30(12): 6808-6817. DOI: 10.1007/s00330-020-07033-y.
16. Chinese Research Hospital Association; Respiratory Council. [Expert recommendations for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease caused by novel coronavirus pneumonia]. (in Chinese). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(10): 827-833. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200326-00419.

17. Hesselstrand R., Wildt M., Bozovic G. et al. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir. Med.* 2013; 107(7): 1079-86. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.015.
18. Xu L., Yan D.R., Zhu S.L. et al. KL6 regulated the expression of HGF, collagen and myofibroblast differentiation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (22): 3073–3077.
19. Sato H., Callister M.E., Mumby S. et al. Evans KL-6 levels are elevated in plasma from patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 142-145; DOI:10.1183/09031936.03.00070303.
20. Eisner, M.D., Parsons, P., Matthay, M. et al. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax.* 2003; 58(11): 983-988. DOI:10.1136/thorax.58.11.983
21. Raeisi T., Mozaffari H., Sepehri N. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat. Weight Disord.* 2022; 27(3): 893-911. DOI: 10.1007/s40519-021-01269-3.
22. de Siqueira J.V.V., Almeida L.G., Zica B.O. et al. Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: A systematic review. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2020 Sep-Oct;14(5):398-403. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.005.
23. Földi M., Farkas N., Kiss S. et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020 Oct;21(10):e13095. DOI: 10.1111/obr.13095.
24. Sudhakar M., Winfred S.B., Meiyazhagan G. et al. Mechanisms contributing to adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Mol. Cell. Biochem.* 2022; 477(4): 1155-1193. DOI:10.1007/s11010-022-04356-w.
25. Malik P., Patel U., Patel K. et al. Obesity a predictor of outcomes of COVID-19 hospitalised patients—a systematic review and meta analysis. *Med. Virol.* 2020; DOI 10.1002/jmv.26555
26. Popkin B.M., Shufa D., Green W.D. et al. Individuals with obesity and COVID-19; a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Rev.* . 2020; 21: e13128. DOI: 10.1111/obr.13128.
27. Caussy C., Pattou F., Wallet F. et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8: 562–564. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30160-1.
28. Chiumello D., Pozzi T., Storti E. et al. Body Mass Index and ARDS severity in patients with and without SARS-CoV-2 infection. *Br. J. Anaesth.* 2020; 125: e376–e377. DOI: 10.1016/j.bja.2020.07.006.
29. Recalde M., Pistillo A., Fernandez-Bertolin S. et al. BMI and risk of COVID-19 diagnosis, hospitalisation and death; a population based multi state cohort analysis including 2524926 people in Catalonia Spain. *Med. Rxiv preprint.* 2020; <https://doi.org/10.101101/2020.11.25.20237776>.
30. A.E., Joseph C., Jenkins G. et al. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol. Rev.* 2021. DOI: 10.1111/imr.12977.
31. Конради А. О., Недошивин А. О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий. *ПКЖ.* 2020; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/angiotenzin-ii-i-covid-19-tayny-vzaimodeystviy> (дата обращения: 09.04.2022).

32. Bergantini L., Mainardi A., d'Alessandro M. et al. Common Molecular Pathways Between Post-COVID19 Syndrome and Lung Fibrosis: A Scoping Review. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 748931. DOI: 10.3389/fphar.2022.748931
33. Chang R., Mamun A., Dominic A., Le N.T. SARS-CoV-2 Mediated Endothelial Dysfunction: The Potential Role of Chronic Oxidative Stress. *Front Physiol.* 2021; 11: 605908. DOI: 10.3389/fphys.2020.605908.
34. Giacomelli C., Piccarducci R., Marchetti L. et al. Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients. *Biochem. Pharmacol.* 2021; 193: 114812. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114812.
35. Tharaux P.L., Chatziantoniou C., Fakhouri F. et al. Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. *Hypertension* 2000; 36: 330-336. DOI:10.1161/01.HYP.36.3.330.
36. McDonald L.T., Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 320(2): L257-L265. DOI:10.1152/ajplung.00238.2020
37. Camelo A., Dunmore R., Sleeman M.A. et al. The epithelium in idiopathic pulmonary fibrosis: breaking the barrier. *Front. Pharmacol.* 2014; 4: 173. DOI: 10.3389/fphar.2013.00173.
38. Martinez F.J., Collard H.R., Pardo A., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17074. DOI: 10.1038/nrdp.2017.74.
39. Wang F., Kream R.M., Stefano G.B. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med. Sci. Monit.* 2020; 26: e928996. DOI: 10.12659/MSM.928996.
40. Delpino M.V., Quarleri J. SARS-CoV-2 Pathogenesis: Imbalance in the Renin-Angiotensin System Favors Lung Fibrosis. *Front Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 340. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00340.
41. Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V. et al. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23(1): 168. DOI: 10.3390/ijms23010168. PMID: 35008594
42. Crestani B., Cornillet P., Dehoux M. et al. Alveolar type II epithelial cells produce interleukin-6 in vitro and in vivo. Regulation by alveolar macrophage secretory products. *J. Clin. Invest.* 1994; 94(2): 731-40. DOI: 10.1172/JCI117392.
43. Xu J., Xu X., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir. Res.* 2020; 21(1): 182. DOI: 10.1186/s12931-020-01445-6
44. Liu G., Cooley M.A., Jarnicki A.G. et al. Fibulin-1c regulates transforming growth factor- β activation in pulmonary tissue fibrosis. *JCI. Insight.* 2019; 5(16): e124529. DOI: 10.1172/jci.insight.124529.
45. Sgalla G., Iovene B., Calvello M. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018; 19(1): 32. DOI: 10.1186/s12931-018-0730-2.
46. Bouhaddou M., Memon D., Meyer B. et al. The Global Phosphorylation Landscape of SARS-CoV-2 *Infection. Cell.* 2020; 182(3): 685-712.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.034.
47. Cortese K., Holland G., Möller L. et al. Ultrastructural examination of lung "cryobiopsies" from a series of fatal COVID-19 cases hardly revealed infected cells. *Virchows Arch.* 2022; 16: 1–11. DOI: 10.1007/s00428-022-03308-5.
48. Tammi M.I., Day A.J., Turley E.A. Hyaluronan and Homeostasis: A Balancing Act. *Biol. Chem.* 2002; 277: 4581–4584. DOI: 10.1074/jbc.R100037200.
49. Atkinson J.J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 28: 12–24. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0166TR.

50. Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A. et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(3): 2557-2560. DOI: 10.3892/etm.2020.8980.
51. Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F. et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Med.* 2020; 9(6): 1917. DOI: 10.3390/jcm9061917.
52. Li Y., Wu J., Wang S. et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology* 2021; 78(4): 542-555. DOI: 10.1111/his.14249.
53. Konopka K.E., Perry W., Huang T. et al. Usual Interstitial Pneumonia is the Most Common Finding in Surgical Lung Biopsies from Patients with Persistent Interstitial Lung Disease Following Infection with SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2021 Nov 23]. *EClinicalMedicine.* 2021; 101209. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101209
54. Ogata H., Nakagawa T., Sakoda S. et al. Nintedanib treatment for pulmonary fibrosis after coronavirus disease 2019. *Respir. Case Rep.* 2021; 9(5): e00744. DOI: 10.1002/rcr2.744.
55. 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. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.055.
56. Vitiello A, Pelliccia C, Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy [published online ahead of print, 2020 Aug 27]. *SN Compr. Clin. Med.* 2020; 1-4. DOI:10.1007/s42399-020-00487-7
57. Grześk G., Woźniak-Wiśniewska A., Błażejowski J. et al. The interactions of nintedanib and oral anticoagulants-molecular mechanisms and clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 22: 282.
58. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Med. Hypotheses.* 2020; 144: 110005. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110005
59. Lin X., Yu M., Wu K. et al. Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2009; 50(8): 3763-70.
60. Grattendick K.J., Nakashima J.M., Feng L. et al. Effects of three anti-TNF-alpha drugs: etanercept, infliximab and pirfenidone on release of TNF-alpha in medium and TNF-alpha associated with the cell in vitro. *Int Immunopharmacol.* 2008; 8(5): 679-87. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.01.013.
61. Tzouvelekis A, Wolters PJ. Pirfenidone in the kaleidoscope: reflecting mechanisms through different angles. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(5): 1802046. DOI: 10.1183/13993003.02046-2018.
62. Zhang F, Wei Y, He L, et al. A trial of pirfenidone in hospitalized adult patients with severe coronavirus disease 2019. *Chin. Med. J. (Engl).* 2021; 135(3): 368-370. Published 2021; DOI :10.1097/CM9.0000000000001614
63. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F. et al. Swiss COVID Lung Study Group and the Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration* 2021; 100(8): 826-841. DOI: 10.1159/000517255.
64. Chen X.J., Li K., Xu L. et al. Novel insight from the first lung transplant of a COVID-19 patient. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021; 51(1): e13443. DOI: 10.1111/eci.13443.

65. Bharat A., Querrey M., Markov N.S. et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis secondary to severe COVID-19. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12(574): eabe4282. DOI: 10.1101/2020.10.26.20218636.

2.6. Лечебная тактика

2.6.1 .Целесообразность назначения противовирусной и иммуномодулирующей терапии (А.В.Горелов, Н.Ю.Пшеничная, Е.В.Эсауленко)

Через несколько месяцев после инфицирования в биоптатах кишечника людей, перенесших COVID-19, обнаружен мРНК вируса SARS-CoV-2, а также вирусный белок, на который может реагировать иммунная система. Сохранение мРНК или ее фрагментов SARS-CoV2 в клетках организма человека может способствовать развитию хронического воспалительного процесса и дисрегуляции иммунной системы.

Вирус, отвечающий за репликацию в большинстве случаев исчезает максимум через 20 дней от начала заболевания, за исключением людей с иммуносупрессией. У них вирус персистирует и выделяется в течение длительного времени. Появились исследования, которые доказывают сохранение вирусом репликативной активности до 164 дней, что сопровождается эволюцией SARS-CoV-2 с накоплением новых мутаций. Как правило, это иммуносупрессивные пациенты, в том числе с онкологической патологией, заболеваниями системы крови, ВИЧ-инфекцией и другие [1].

Исходя из вышеизложенного, возможно назначение противовирусных препаратов пациентам, у которых на протяжении нескольких месяцев сохраняется положительный результат ПЦР на SARS-CoV2 в назофарингеальных мазках. Альтернативный подход может быть связан с использованием в таких ситуациях иммуномодулирующих средств. С учетом высокой вероятности персистенции вируса при Long-COVID-19 представляется вполне обоснованным использование уже за пределами острого периода препаратов прямого противовирусного действия, таких как РНК-зависимый ингибитор РНК-полимеразы фавипиравир. В проведенных в нескольких странах клинических исследованиях доказано угнетение репликации вируса COVID-19 и последовательный регресс клинической симптоматики в остром периоде. В некоторых клиниках России успешно используют повторное назначение фавипиравира при затянувшемся COVID-19.

- Рекомендовано использование противовирусных препаратов прямого действия иммуносупрессивным пациентам с подтвержденной персистенцией вируса в течение длительного времени для прекращения репликации и образования мутантных форм

- о Фавипиравир [2-4]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Возможно применение препаратов фавипиравира – прямого противовирусного действия РНК-зависимый ингибитор РНК-полимеразы с учетом высокой вероятности персистенции вируса при Long-COVID-19 в особых группах пациентов (с иммуносупрессивной коморбидностью: онкологические заболевания, после трансплантации солидных органов, ВИЧ-инфицированных, заболеваниями крови и прочими). Входит в международные клинические рекомендации по лечению и профилактике новой коронавирусной инфекции COVID19. Представляется обоснованным использование фавипиравира за пределами острого периода.

- Рекомендовано использование препаратов с широким противовирусным и иммуномодулирующим действием пациентам с подтвержденной персистенцией вируса в течение длительного времени для прекращения его репликации и иммунокоррекции

Энисамия йодид [5]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: препарат комплексного действия: обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью (индукция синтеза интерферона). Рекомендованная схема назначения препарата по 500 мг 3 раза в сутки перорально, курс 5–7 дней. Противопоказан при повышенной чувствительности к компонентам препарата, дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозно-галактозной мальабсорбции, дефиците сахаразы/изомальтазы, непереносимости фруктозы, беременности и периоде грудного вскармливания, аллергических реакциях в анамнезе, тяжёлых органических поражениях печени и почек

- о Азоксимера бромид [6-10].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: обладает выраженной иммуномодулирующей (в том числе интерферонпродуцирующей) активностью. Кроме того, препарат имеет антитоксическое и антиоксидантное свойства. В период репликации вируса применяется в комплексе со средствами этиотропной терапией, а в период реабилитации или с целью иммунопрофилактики респираторных инфекций, включая COVID-19, особенно при

реабилитации вирусного поражения легких при SARS COV-2 инфекции – в качестве монотерапии. Таблетки: по 1 таблетке сублингвально 2 раза в день 7 дней; Раствор: в дозе 12 мг внутривенно один раз в день в течение 3 дней, затем внутримышечно через день пациентам с COVID-19 общим курсом 10 инъекций; Интраназально или сублингвально 6 мг в сутки, суточная доза препарата (6 мг) вводится за 2-3 приема в сутки.

- о Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты** [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: препарат с комплексным действием: противовирусным, иммуномоделирующим и противовоспалительным. Механизм действия имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты** реализуется на уровне инфицированных клеток за счет стимуляции факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. Вызывает повышение уровня интерферона в крови до физиологической нормы, обладает противовоспалительной активностью. Прием препарата начинают с момента появления первых симптомов заболевания, желательно не позднее 2 суток от начала болезни, внутрь независимо от приема пищи по 1 капсуле (90 мг) 1 раз в сутки в течение 5-7 дней.

- о Риамилловир [12-15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: риамилловир обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов, в том числе SARS-CoV-2, подавляя синтез вирусных РНК и репликации геномных фрагментов. Активное вещество является синтетическим аналогом оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина). Прием препарата внутрь независимо от приема пищи по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день (суточная доза - 750 мг) в течение 7 дней. Отрицательный результат ПЦР у большинства больных, получавших Риамилловир, отмечался уже к 7-м суткам.

- о Оксиэтиламмония метилфеноксиацетат [16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: препарат обладает иммуностимулирующими, антиоксидантными и широкими адаптогенными свойствами. Повышает устойчивость организма к физическим

нагрузкам, гипоксии, иммобилизационному стрессу, компенсирует когнитивные расстройства.

Литература

1. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N. et al. Case study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised cancer patient. *Cell*. 2020, 183(7), pp.1901-1912.
2. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. Том 9, № 3, 2020, 16-29;
3. Краткий отчет о результатах клинического исследования «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19»; https://promomed.ru/upload/iblock/9d2/482de2bwschpke9cn1cmxh4f96q9dqr6/АРЕПЛИВИР_кратки.отчет.КИ.pdf;
4. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Гарбузов А.А., Никольская М.В., Разживина В.А., Филон О.В.; Ruzhentsova T.A., Oshnyuk R.A., Soluyanov TN et al. Phase 3 trial of coronavirus (favipiravir) in patients with mild to moderate COVID-19. *Am J Transl Res* 2021;13(11):12575-12587. www.ajtr.org /ISSN:1943-8141/AJTR0125434
5. Пшеничная Н.Ю., Жданов К.В. и др. Предварительные результаты адаптивного рандомизированного открытого контролируемого исследования эффективности и безопасности препарата энисамия йодид для лечения госпитализированных больных с COVID-19. *PMЖ. Медицинское*

- обозрение. 2021;5(11):705–711. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-705-711.
6. [Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Мирсаева Г.Х. и др. Возможности иммунокоррекции в терапии COVID-19 у амбулаторных пациентов. РМЖ.Медицинское обозрение. 2021;5(7):468-472. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-468-472;
 7. Костинов М. П. Ммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии //Иммунология. – 2020. – Т. 41. – №. 1. – С. 83-91;
 8. Efimov S. V. et al. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study //Drugs in Context. – 2021. – Т. 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007208/>;
 9. Efimov S. V. et al. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study //Drugs in Context. – 2021. – Т. 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007208/>;
 10. Мухамадиева Л. Р. и др. Возможности иммунокоррекции в терапии COVID-19 у амбулаторных пациентов// РМЖ «Медицинское обозрение».-2021. - №7 - С. 468-472]
 11. Малявин А.Г., Крихели Н.И., Рогова И.В. и соавт. Терапия пациентов с COVID-19: результаты оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему рекомендованной стандартной терапии в реальной клинической практике. Терапия. 2021, №5, 22-26.]
 12. Крюков Е.В., Чернецов В.А., Паценко М.Б., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре: методические рекомендации. Consilium Medicum. 2020;22(11) doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520;
 13. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении

пациентов с COVID-19. Антибиотики и химиотерапия, 2021, Т. 66, № 1-2:35-37

14. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., и др. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Антибиотики и химиотерапия. 2020;65:11-2 doi: 0.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21;
15. Xiaoke Wu, Kaijiang Yu, Yongchen Wang, Wanhai Xu, Hongli Ma, Yan Hou, Yue Li, Benzhi Cai, Liying Zhu, Min Zhang, Xiaoli Hu, Jingshu Gao, Yu Wang, Huichao Qin, Mingyan Zhao, Yong Zhang, Kang Li, Zhimin Du, Baofeng Yang. The Efficacy and Safety of Triazavirin for COVID-19: A Trial Protocol. Engineering (Beijing). 2020 Oct;6(10):1199-1204. doi: 0.1016/j.eng.2020.06.011
16. Фролова Ю.В., Голанова Н.М., Листраденкова Д.Г., Амон Е.П., Малинникова Е.Ю. Результаты наблюдательного пострегистрационного исследования эффективности и безопасности применения препарата трекрезан® у взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией. Терапия. 2021. Т. 7. № 8 (50). С. 172-181

2.6.2. Ингаляции сурфактанта (С.Н.Авдеев)

В среднем у 40% пациентов после выписки из ковидного стационара сохраняется одышка на протяжении более 6 мес, а изменения на КТ легких продолжают обнаруживаться после острого периода инфекции у 76% лиц, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, еще в течение 6–12 мес [1,2].

Продолжительные рентгеноморфологические признаки поражения легких после COVID-19 и сопутствующие симптомы обусловлены несколькими механизмами. Во-первых, разрастанием грануляционной ткани в просветах альвеол по типу организующейся пневмонии, которое является потенциально обратимым процессом, особенно под воздействием системных ГКС [3]. Во-вторых, посттромботической облитерацией капиллярного русла, которая со временем может быть преодолена за счет неоангиогенеза. Наконец, множественные участки альвеолярного коллапса и дистелектазы, наблюдаемые

у больных COVID-19 в острой фазе заболевания, вероятно, определяют длительное нарушение газообмена и сохранение зон “матового стекла” и консолидации на КТ высокого разрешения. Появление ателектазов в легких при COVID-19 связано с прямым повреждением SARS-CoV-2 альвеолоцитов II типа, продуцирующих эндогенный сурфактант и одновременно несущих на своей поверхности рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту [4,5].

Введение экзогенного сурфактанта способно привести к разрешению множественных ателектазов.

Легочный сурфактант представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух-гликокаликс [6,7]. Его основными компонентами являются липиды, более 80% из которых — фосфолипиды, а также холестерин, его эфиры, триглицериды, свободные жирные кислоты. Около 10% массы сурфактанта представлено сурфактант-ассоциированными белками [8]. Легочный сурфактант синтезируется альвеолоцитами 2-го типа (А-II), хранится в ламеллярных тельцах и секретируется в альвеолярное пространство.

В пилотном исследовании, проведенном в РФ, было показано, что у большинства пациентов, перенесших тяжелую COVID-19-пневмонию, выписанных из стационара с гипоксемией, после начала лечения сурфактантом к 10-му дню наблюдалась положительная динамика – уменьшение признаков ДН, снижение потребности в кислородотерапии [3]. Наиболее значимое и более быстрое снижение потоков кислородной смеси наблюдалось у пациентов, получавших НИВЛ [3].

Методика приготовления эмульсии сурфактанта для ингаляций [9]:

Для ингаляционной терапии используют эмульсию с содержанием Сурфактанта-БЛ от 5 до 15 мг в 1 мл физиологического раствора (содержимое флакона (75 мг) разводят в 5–10 мл физиологического раствора). В зависимости от тяжести повреждения легких и выраженности гипоксемии используют от 2 до 4 ингаляций 75–150 мг Сурфактанта-БЛ в сутки, обычно на протяжении 5 дней и более. Для ингаляции Сурфактанта-БЛ могут быть использованы струйные небулайзеры (аэрозоль образуется под воздействием потока воздуха) и так называемые меш-небулайзеры (аэрозоль образуется в результате колебаний сетки-мембраны). Меш-небулайзеры имеют некоторые преимущества перед струйными из-за более высокой производительности (до 0,5 мл в минуту). Меш-небулайзеры могут использоваться при спонтанном дыхании пациентов, а также встраиваться в дыхательный контур аппаратов во время проведения НИВЛ и ВПО [9].

Рекомендации:

Пациентам, перенесших тяжелую COVID-19-пневмонию, выписанным из стационара с гипоксемией (т.е. нуждающимся в кислородотерапии в домашних условиях), рекомендуется назначение ингаляционной терапии сурфактантом

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Для ингаляции Сурфактанта-БЛ могут быть использованы струйные небулайзеры или меш-небулайзеры; используют 2 ингаляции в сутки в дозе 75–150 мг Сурфактанта-БЛ, обычно на протяжении 10-14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Литература.

1. Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, Vera-Uribe R, Torralba Y, Alsina-Restoy X, Vasconcello-Castillo L, Vilaró J. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Chronic Respiratory Disease* 2021 Jan-Dec;18:14799731211002240.
2. Sonnweber T, Tymoszuk P, Sahanic S, Boehm A, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Nairz M, Grubwieser P, Kurz K, Koppelstätter S, Aichner M, Puchner B, Egger A, Hoermann G, Wöll E, Weiss G, Widmann G, Tancevski I, Löffler-Ragg J. Investigating phenotypes of pulmonary COVID-19 recovery: a longitudinal observational prospective multicenter trial. *eLife* 2022 Feb;11:e72500.
3. Аверьянов А.В., Дивакова Т.И., Балионис О.И., Перкина А.С., Сотникова А.Г. Постковидное поражение легких с дыхательной недостаточностью: есть ли терапевтические инструменты? *Практическая пульмонология* 2021; №3: 15-18.
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine* 2020 Apr;46(4):586-90.
5. Schousboe P, Ronit A, Nielsen HB, Benfield T, Wiese L, Scoutaris N, Verder H, Berg RMG, Verder P, Plovsing RR. Reduced levels of pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS. *Scientific Reports* 2022 Mar;12(1):4040.

6. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология 2019; 9(1): 55–65 <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>.
7. Clements J.A. Surface tension of lung extracts. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957; 95(1): 170–172. <http://dx.doi.org/10.3181/00379727.95.23156>. PMID: 13432025.
8. King R.J., Clements J.A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. Am. J. Physiol 1972; 223(3): 715–726. PMID: 506862.
9. Баутин А.Е. Применение препарата сурфактанта в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома. Методические рекомендации. 2021: 42с.

2.6.3. Антисклеротическая и антифибротическая терапия (И.В.Лещенко, А.Г.Малявин)

Лечебная стратегия при возможных фибротических нарушениях в легких по данным ВРКТ

Изменения на ВРКТ	Лечебные мероприятия	Медикаментозная терапия
Организующаяся пневмония или ретикулярные изменения, утолщение междольковых перегородок, «матовые» уплотнения, субплевральные паренхиматозные тяжи	Немедикаментозная терапия* Симптоматическая терапия, O ₂ -терапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов*	Преднизолон или другой СКС в эквивалентной дозе: 25 мг/сут 3 нед.; 20 мг/сут 1 нед.; 15 мг/сут 1 нед.; 10 мг/сут 1 нед.; 5 мг/сут 1 нед. 2,5 мг/сут 1 нед.
Фиброзирующие изменения в легких: ретикулярные изменения с тракционными бронхоэктазами/ бронхиолоэктазами, с наличием или отсутствием «сотовой перестройки» и поражением легочной ткани >10%	Немедикаментозная терапия* Симптоматическая терапия, O ₂ -терапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения антифибротических препаратов	Нинтеданиб 300 мг/сут или пирфенидон по схеме в течение 6-ти более месяцев при сохраняющемся прогрессировании функциональных показателей (ФЖЕЛ, DLco)
«Новые» эмфизематозные или	Немедикаментозная терапия	-

кистозные изменения в легких	Симптоматическая терапия, O ₂ -терапия (по показаниям)	
Фиброподобные, субплевральные ретикулярные изменения, без «сотовой» перестройки, утолщение прилегающей плевры	Немедикаментозная терапия* Симптоматическая терапия, O ₂ -терапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения N-ацетилцистеина	N-ацетилцистеин 1800 мг/сут в течение 6-ти и более месяцев при сохраняющемся прогрессировании функциональных показателей (ФЖЕЛ, DLco) без признаков ОИП или вероятной ОИП по данным ВРКТ

Примечание: * - в зависимости от клинической ситуации по показаниям доза, кратность и продолжительность применения кортикостероидов может меняться на основе решения врачебного консилиума.

Методы немедикаментозной терапии:

1. Инспираторный тренинг

дыхательные упражнения. при коронавирусном поражении легких, вследствие повреждения альвеол для улучшения вентиляционной способности легких, улучшения механики дыхания, работы дыхательной мускулатуры

2. Вибрационно-перкуSSIONная терапия.

метод сочетает механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией на грудную клетку

3. Индивидуальные рекомендации по питанию – персонализированные

витамин С

витамин D

витаминно-минеральные комплексы

мульти+омега-3 ПНЖК

нутритивная поддержка.

разработка индивидуальной диеты с учетом наличия сопутствующей патологии

Выявленные по данным ВРКТ изменения, соответствующие фиброзным и полученные, впоследствии, данные о патоморфологических изменениях в легочной ткани, а также знания о механизмах возможного фиброобразования при инфицировании SARS-CoV-2, закономерно способствует обсуждению роли антифибротических препаратов в лечебной тактике COVID-19 [50,51]. Данные проведенных аутопсий у 28 пациентов демонстрируют выявление организующегося и фиброзирующего фенотипов диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) в 25%(7) и 43%(12) случаев [52]. Исследование 18 хирургических биопсий у пациентов, перенесших COVID-19 (в среднем на 145 день от острых симптомов) выявило в 9 случаях паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

В настоящее время накоплен опыт назначения антифибротических препаратов у пациентов с COVID-19 в разные сроки от появления первых симптомов заболевания.

В Японии описан случай назначения нинтеданиба в комбинации с метилпреднизолоном 78-летней женщине на 75 день от острых симптомов заболевания с положительной динамикой в виде уменьшения потребности в проведении малопоточной кислородотерапии [54]. Еще один случай с положительной клинической, функциональной и рентгенологической динамикой назначения нинтеданиба на 40 день от начала COVID-19 описан Lomanta J.M.J et al. Учитывая, что тяжелая форма COVID-19, а также необходимость в проведении ИВЛ являются факторами риска развития фиброзных изменений в легочной ткани, проведено сравнительное исследование назначения нинтеданиба пациентам в ОРИТ с первого дня интубации [55]. Пациенты, получающие нинтеданиб в течение 28 дней на период проведения ИВЛ (препарат вводился через назогастральную трубку) (n=30), по сравнению с аналогичными пациентами, но не получающими нинтеданиб (n=30), имели меньшую продолжительность механической вентиляции легких, меньший объем поражения легких при контрольном исследовании, но не имели преимуществ в выживаемости [56]. В таком случае, назначение нинтеданиба может дать потенциальные преимущества для возможного уменьшения повреждения легких при COVID-19 за счет влияния на механизмы фиброобразования [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Выявленные патофизиологические сходства механизмов фиброобразования при COVID-19 и ИЛФ предполагает и использование схожей терапевтической тактики [57].

Группа антифибротических препаратов, используемых для лечения ИЛФ, представлена двумя препаратами: нинтеданиб и пирфенидон. Нинтеданиб ингибирует тирозинкиназу, действует на фактор роста фибробластов (FGF), PDGF и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также ингибирует каскады активации фибробластов и миофибробластов [58]. Однако, учитывая его ингибирующее влияние на VEGF, возможно повышение риска кровотечения за счет снижения активности адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, а также развитие тромбоцитопении, связанной с ингибирующим действием на PDGF [58].

Пирфенидон оказывает прямое ингибирующее влияние на один из самых мощных факторов фиброобразования – TGF- β , активация которого запускает каскад фиброобразования как при ИЛФ, так и при COVID-19 [59]. Кроме этого, пирфенидон регулирует передачу сигналов к рецепторам АПФ, обладает противовоспалительным свойством, ингибирует CTGF, TNF- α , уменьшает оксидативный стресс, апоптоз, а также влияет на регуляцию гиалуронана, основного компонента ECM [59-61]. Реализуемые эффекты пирфенидона также необходимы в лечебной стратегии COVID-19 [59]. В исследовании влияния пирфенидона в течение 4 недель на интерстициальные изменения в легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (n=73) не получено рентгенологических различий по сравнению с группой пациентов, не получающих пирфенидон (n=71), однако отмечены противовоспалительные и антитромботические преимущества терапии пирфенидоном [62].

Ограничением в использовании вышеуказанных препаратов является отсутствие инъекционной формы доставки [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

В рекомендациях по наблюдению и лечению пациентов с длительным COVID-19, разработанных группой экспертов из Швейцарии, рассматривается вопрос о назначении антифибротических препаратов [63]. Стоит отметить, что эксперты оставляют вопрос открытым, учитывая отсутствие завершенных рандомизированных клинических исследований (NCT04619680, NCT04541680, NCT04338802 – нинтеданиб; NCT04607928,

NCST04653831 – пирфенидон) и резюмируют об отсутствии ясности в необходимости их назначения [64].

Учитывая знания о механизмах фиброобразования при COVID-19, положительный опыт использования препаратов в клинической практике, назначение антифибротических препаратов, стоит, однако, рассматривать в качестве лечебной стратегии у части пациентов с COVID-19.

Проведено национальное многоцентровое открытое проспективное когортное исследование DISSOLVE, которое включало 13 центров и было посвящено оценке эффективности и безопасности бовгиалуронидазы азоксимера в профилактике и лечении поствоспалительного пневмофиброза и интерстициальных заболеваний легких после COVID-19, осложненного легочными проявлениями (07.20–07.21). В интерстициальной ткани накапливается большое количество гиалуроновой кислоты, которая стимулирует пролиферацию фибробластов, которые, в свою очередь, трансформируются в миофибробласты. В совокупности это приводит к феномену «жженой резины», когда объем легочной ткани начинает уменьшаться. Одна из целей предотвращения ЛФ – вмешательство в метаболизм гиалуроновой кислоты. Дисбаланс между гиалуроновой кислотой и ферментом гиалуронидазой, имеющими различные генетические контроллеры, характерен для острых состояний и повреждений. Патогенетическая терапия с применением бовгиалуронидазы азоксимера направлена на выравнивание этой диспропорции, т. к. способствует энзиматической деградации гиалуроновой кислоты. Под действием гиалуронидазы уменьшается количество гиалуроновой кислоты, что изменяет целый ряд параметров. Так, например, резко возрастает количество лимфоцитов, т. к. высокий уровень гиалуроновой кислоты имеет прямое отношение к смерти клеток. Под воздействием бовгиалуронидазы азоксимера восстанавливается нормальная структура легочной ткани, регрессируют проявления ЛФ.

В исследовании DISSOLVE оценивалась эффективность назначения бовгиалуронидазы азоксимера не позднее 2 мес. после острой фазы НКВИ у пациентов с остаточными COVID-ассоциированными поражениями легких. Показано преимущество раннего назначения данного препарата в действии на легочную функцию. Пациенты, которым был назначен бовгиалуронидазы азоксимер, обладающий антифибротическим потенциалом, демонстрировали достоверно более ранние и быстрые сроки восстановления клинико-функциональных показателей по сравнению с группой контроля. У этих пациентов отмечено более выраженное снижение одышки по шкале mMRS, повышение толерантности к физической нагрузке по данным 6-МШТ и повышение уровня SpO₂ в покое. Наиболее выраженный эффект бовгиалуронидазы азоксимера был выявлен у пациентов с более тяжелым поражением функции легких, когда ФЖЕЛ статистически значимо повышалась как относительно исходного значения, так и по завершении периода наблюдения (на 180-й день). Рекомендуются назначение бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с остаточными COVID-ассоциированными поражениями легких (3000 МЕ в 2,0 мл 0,5 %-ного раствора новокаина внутримышечно 1 раз в 5 дней или в ректальных свечах 1 раз в 3 дня курсом 15процедур) [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Критерии назначения антифибротических препаратов:

фиброзные изменения в легких по данным ВРКТ (паттерн ОИП или вероятной ОИП)
или

сохраняющиеся фиброподобные изменения в легких по данным ВРКТ в течение 6 месяцев от начала заболевания в сочетании с:

SpO₂ ≤89% в покое или после теста с 6-МШП

ФЖЕЛ < 70% и/или DLco < 60% от должных величин или

снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ и/или DLco $\geq 15\%$ в течение 3-6 мес.

отсутствие других известных причин развития фиброзирующих ИЗЛ

В крайне тяжелых случаях COVID-19 альтернативным лечением может стать проведение трансплантации легких [65]. По данным гистологического исследования легочной ткани экплантированных легких обнаруживаются ДАП, кровотечение, ОИП, участки сотового легкого, организующаяся пневмония, волокна фибрина, утолщение интерстиция [64,65].

Литература

1. Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A. et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(3): 2557-2560. DOI: 10.3892/etm.2020.8980.
2. Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F. et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Med.* 2020; 9(6): 1917. DOI: 10.3390/jcm9061917.
3. Li Y., Wu J., Wang S. et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology* 2021; 78(4): 542-555. DOI: 10.1111/his.14249.
4. Konopka K.E., Perry W., Huang T. et al. Usual Interstitial Pneumonia is the Most Common Finding in Surgical Lung Biopsies from Patients with Persistent Interstitial Lung Disease Following Infection with SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2021 Nov 23]. *EClinicalMedicine.* 2021; 101209. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101209
5. Ogata H., Nakagawa T., Sakoda S. et al. Nintedanib treatment for pulmonary fibrosis after coronavirus disease 2019. *Respir. Case Rep.* 2021; 9(5): e00744. DOI: 10.1002/rcr2.744.
6. 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. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.055.
7. Vitiello A, Pelliccia C, Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy [published online ahead of print, 2020 Aug 27]. *SN Compr. Clin. Med.* 2020; 1-4. DOI:10.1007/s42399-020-00487-7
8. Grzešek G., Woźniak-Wiśniewska A., Błażejowski J. et al. The interactions of nintedanib and oral anticoagulants-molecular mechanisms and clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 22: 282.
9. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Med. Hypotheses.* 2020; 144: 110005. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110005
10. Lin X., Yu M., Wu K. et al. Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2009; 50(8): 3763-70.
11. Grattendick K.J., Nakashima J.M., Feng L. et al. Effects of three anti-TNF-alpha drugs: etanercept, infliximab and pirfenidone on release of TNF-alpha in medium and TNF-alpha associated with the cell in vitro. *Int Immunopharmacol.* 2008; 8(5): 679-87. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.01.013.
12. Tzouveleakis A, Wolters PJ. Pirfenidone in the kaleidoscope: reflecting mechanisms through different angles. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(5): 1802046. DOI: 10.1183/13993003.02046-2018.
13. Zhang F, Wei Y, He L, et al. A trial of pirfenidone in hospitalized adult patients with severe coronavirus disease 2019. *Chin. Med. J. (Engl).* 2021; 135(3): 368-370. Published 2021; DOI :10.1097/CM9.0000000000001614

14. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F. et al. Swiss COVID Lung Study Group and the Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration* 2021; 100(8): 826-841. DOI: 10.1159/000517255.
15. Chen X.J., Li K., Xu L. et al. Novel insight from the first lung transplant of a COVID-19 patient. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021; 51(1): e13443. DOI: 10.1111/eci.13443.
16. Bharat A., Querrey M., Markov N.S. et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis secondary to severe COVID-19. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12(574): eabe4282. DOI: 10.1101/2020.10.26.20218636.
17. Статистический отчет исследования DISSOLVE v1.0 от 20.09.2021

2.6.4. Продолженная антитромботическая и дезагрегантная терапия (Т.В.Адашева)

С учетом патогенеза органных повреждений при COVID-19 и значении сосудистой дисфункции и гиперкоагуляции в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции антитромботическая терапия имеет огромное значение.

Следует рассмотреть несколько клинических сценариев.

1. Наличие показаний к длительной терапии антикоагулянтами и/или дезагрегантами: ФП, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, протезы клапанов, тромбофилии, периферический атеросклероз, НМК в анамнезе, ИБС, ОКС, стентирование в анамнезе. Необходимо продолжить прием препаратов или инициировать терапию в соответствии с текущими рекомендациями. Пересмотреть показания для пролонгации терапии.

У пациентов с имеющимися ССЗ определяющими показаниями к приему ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других дезагрегантов следует рассмотреть возможность продолжения приема препаратов во время коронавирусной инфекции и после перенесенного заболевания

2. Нет показаний к терапии антитромботической терапией. Текущие рекомендации позволяют пролонгировать терапию антикоагулянтами до 45 дней после выписки в соответствии с рассчитанным тромботическим риском. В соответствии с текущими рекомендациями Минздрава – «Продленная профилактика ТГВ (вплоть до 30-45 дней после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет, госпитализация в ОРИТ, активное злокачественное новообразование, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющееся выраженное ограничение подвижности, концентрация D-димера в крови, в 2 и более раза превышающая верхнюю границу нормы. «Профилактику ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА стоит рассматривать для больных со среднетяжелой формой COVID-19, которые лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, низкий риск кровотечений. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 не ясна, и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности» [1].

Нет оснований пролонгации применения антикоагулянтов более 30 для амбулаторных пациентов и более 45 дней после выписки из стационара с целью тромбопрофилактики, без четких показаний. С точки зрения некоторых исследователей анализ клинического статуса пациентов: гиперкоагуляционное состояние, повышение СРБ, D-димера, фибриногена позволяют не использовать унифицированную стратегию длительности применения АК после у пациентов с синдромом длительного COVID-19 [2].

С учетом отсутствия клинических показаний для пролонгации терапии оральными антикоагулянтами в долгосрочной перспективе могут быть использованы эндотелийкорректоры и антикоагулянты с альтернативными механизмами действия, не требующие контроля гипокоагуляции и имеющие низкий риск кровотечений (сулодексид).

Сулодексид занимает особое место между вазопротекторами, гепаринами, антиагрегантами и активаторами фибринолиза. Эффекты сулодексида связаны также с восстановлением гликокаликса, защитного барьера эндотелия, расположенного на его поверхности. Улучшение целостности гликокаликса не только восстанавливает барьерную функцию эндотелия, но также позволяет эндотелиоцитам модулировать генерацию ключевых воспалительных молекул, включая ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8 и ФНО α , а также подавлять ответ эндотелия на эти молекулы [3-4].

Важная характеристика препарата – низкий риск кровотечений, так как его антитромботическая активность при пероральном приеме является результатом многофакторного действия препарата на сосудистую стенку (ангиопротектор), профибринолитического действия и ингибирование адгезии тромбоцитов без антикоагулянтного действия. Не требует рутинного контроля показателей коагуляции.

В соответствии с европейскими рекомендациями по ведению острого легочного эмболизма препарат рекомендуется к применению для продленной профилактики венозных тромбэмболических осложнений при невозможности применения оральных антикоагулянтов [5-7].

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12, 21.09.2021

2. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. et al. COVID-19 – A vascular disease. Trends in Cardiovascular Medicine 31 (2021) 1–5 <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>

3. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010; 53 (12): 2646–2655.

4. V. Masola Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects International angiology: a journal of the International Union of Angiology · June 2014

5. Mannello F., Ligi D., Canale M. and Raffetto J. Sulodexide Down-Regulates the Release of Cytokines, Chemokines and Leukocyte Colony Stimulating Factors from Human Macrophages: Role of Glycosaminoglycans in Inflammatory Pathways of Chronic Venous. Current Vascular Pharmacology, vol. 12, no. 1, pp. 173-185, 2014

6. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Epub 2020 Jan 30

7. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. journal of the International Union of Angiology · March 2020 DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6].

2.6.5. Тактика ведения пациентов с легочными кистами и развитием осложнений (пневмоторакс, пневмомедиастинум и др.) (А.Г.Малявин)

Особую проблему при Long-COVID-19 может представлять относительно редкое формирование в продуктивную фазу воспаления тонкостенных легочных кист вследствие ремоделирования ткани легких после внутриальвеолярных кровоизлияний. Как правило, они не требуют специального вмешательства, поскольку имеют тенденцию обратного развития и практически никогда не нагнаиваются.

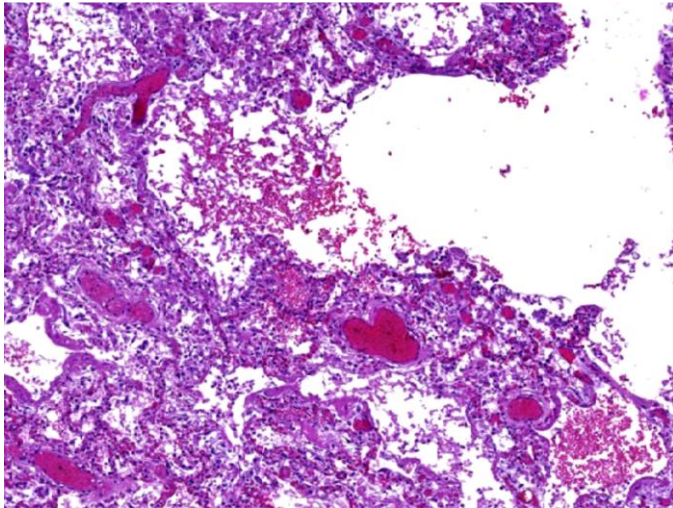


Рис. 1. Формирование кисты легкого в экссудативную фазу диффузного альвеолярного повреждения. Некроз межальвеолярных перегородок с образованием полости неправильной формы (стрелки), содержащий тканевой детрит и эритроциты. Стенки полости представлены сохранившимися межальвеолярными перегородками с очагами фибриноидного некроза, слабой лимфоидной инфильтрацией, гиалиновыми мембранами. Полнокровие и тромбы сосудов микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином, х 120 (предоставлено О.В.Зайратьяном)

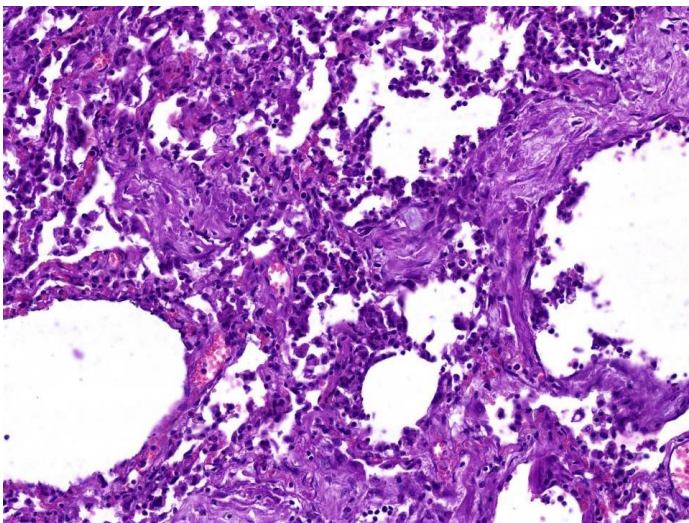


Рис. 2. Формирование кист легкого в пролиферативную фазу диффузного альвеолярного повреждения. Две полости округлой формы (стрелки), одна из которых содержит немного пристеночного тканевого детрита с лейкоцитами и макрофагами. Стенки полостей представлены местами склерозированными, местами с очагами фибриноидного некроза межальвеолярными перегородками со слабой лимфоидной инфильтрацией и полнокровными сосудами микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином, х 250 (предоставлено О.В.Зайратьяном)

Тем не менее, при субплевральном расположении кист нередко развивается пневмоторакс и пневмомедиастинум. Лечебная тактика в этом случае сводится в дренировании плевральной полости с целью формирования открытого пневмоторакса и спонтанного закрытия дефекта легочной ткани. В ряде случаев необходима активная аспирация из дренажа. Радикальное хирургическое вмешательство (торакоскопия, плевродез или

диссекция кист) крайне ограничено и показано только при множественных рецидивах пневмоторакса и неэффективности консервативной терапии.

3. Респираторная реабилитация (И.В.Лещенко, А.Г.Малявин, Н.А.Эсаулова, Н.Н.Макарьянц)

У части больных независимо от тяжести течения коронавирусной инфекции отмечается продолжительное течение болезни (“chronic-COVID”, “long COVID”, “пост-COVID-19 синдром”). Установлено, что нарушения функционального состояния легких у больных тяжелой формой НКИ через 6 месяцев после завершения стационарного лечения демонстрирует сохраняющиеся патологические изменения в легких по данным КТВР, часть из которых представлена фиброподобными изменениями [3-4]. В этой связи пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий [4]. Программа восстановления подбирается индивидуально в соответствии с установленными нормативными документами. Важным показателем для выбора этапа и объема реабилитационных мероприятий является интегральный показатель – шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ), которая помогает экспертам в назначении вида реабилитации или в отказе в ней [5] (Приложение 1).

Ключевыми принципами медицинской реабилитации больных с COVID-19 являются: этапность (маршрутизация больных в рамках трехэтапной системы реабилитации), индивидуальность (ориентир на потребности, цели и желания конкретного больного), мультидисциплинарность (привлечение мультидисциплинарной команды), обоснованность, непрерывность, доступность.

Этапы медицинской реабилитации больных с COVID-19

Мероприятия медицинской реабилитации рекомендуется организовывать в медицинских организациях 4-х уровней с учетом особенностей оказания помощи пациентам с НКИ в 3 этапа в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации и Письмом Министерства здравоохранения РФ и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 12 декабря 2019 г. NN 11-7/И/2-11779, 17033/26-2/и "О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

— *Первый этап реабилитации* — ранняя реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и профильном (инфекционном) отделении с учетом соблюдения противоэпидемических требований.

В ОРИТ специалисты по медицинской реабилитации в составе мультидисциплинарной реабилитационной бригады (врач ЛФК, инструктор-методист по ЛФК, врач физиотерапевт, по показаниям, медицинский психолог и логопед) работают в сотрудничестве с врачом реаниматологом, медицинской сестрой ОРИТ и должны быть обеспечены средствами индивидуальной защиты (СИЗ) в необходимом для работы объеме.

— *Второй этап реабилитации* — ранняя стационарная реабилитация в специализированном стационарном отделении медицинской реабилитации.

Реабилитация организуется также с учетом соблюдения противоэпидемических требований (изоляция пациентов в палатах, полного или частичного отказа от групповых занятий и перехода на дистанционную форму общения с больным).

Второй этап медицинской реабилитации организовывается в отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации.

Критерии для госпитализации в отделение медицинской реабилитации 2 этапа для пациентов с COVID-19:

- имеющие реабилитационный потенциал (пациент может быть безопасно отлучен от ИВЛ, стабилен по витальным показателям);
- ≥ 7 дней с момента постановки диагноза COVID-19;
- не менее 72 часов без лихорадки и жаропонижающих средств;
- стабильные показатели интервала RR по ЭКГ и SpO₂;
- клинические и / или рентгенологические доказательства стабильности (по данным КТ или УЗИ легких);
- оценка по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ)- 4 и 5 баллов;
- пациенты, с оценкой по ШРМ 3 и 2 балла, нуждающиеся в реабилитации и подходящие по критериям для 3-го этапа, но НЕ желающие или НЕ способные посещать поликлинику, в том числе по социальным и эпидемическим причинам;
- подписавшие информированное добровольное согласие на стационарное лечение.

Последующие этапы определяются состоянием пациента реализацией предшествующих целей и задач реабилитационного лечения.

— *Третий этап реабилитации* — поздняя амбулаторная реабилитация в условиях реабилитационного отделения дневного стационара, поликлиники с широким применением контролируемых дистанционных телемедицинских технологий и обучающих видеороликов, брошюр.

При наличии показаний и отсутствии значимых проявлений дыхательной недостаточности через 4–6 месяцев после перенесенного COVID-19 пациенты могут продолжить реабилитацию в условиях санаторно-курортных организаций. Предпочтение следует отдавать местным санаториям или находящимся в схожих климатических условиях.

Особенности организации реабилитации при COVID-19

Рекомендации, представленные в документе, в значительной степени базируются на материалах по реабилитации пациентов с COVID-19, опубликованных специалистами ВОЗ, анализе отечественных и зарубежных научных публикаций, клинических наблюдениях, нормативно-правовых документах Минздрава России и Роспотребнадзора.

Несмотря на схожесть общих принципов реабилитации, при работе с пациентами, перенесшими НКИ, имеются особенности[1-7].:

- реабилитация сопровождает лечебный процесс, начинается рано (после завершения острейшей фазы COVID-19), но не позднее 48-72 ч от развития заболевания с учетом реабилитационного потенциала и противопоказаний к отдельным методам реабилитации;
- с целью безопасности и достижения лучшего эффекта от реабилитации необходимо идентифицировать потенциально значимые факторы тяжелой формы COVID-19, учитывать сопутствующие заболевания и коморбидность, снижающие реабилитационный потенциал пациента и возможность его вовлечение в программу реабилитации;
- широко использовать контролируемые дистанционные методы реабилитации (телереабилитацию), обучающие видеоролики, брошюры, дистанционное консультирование для предупреждения перекрестного инфицирования между больными и заражения медперсонала;

- соблюдать противоэпидемические требования, обеспечить медицинский персонал соответствующими средствами индивидуальной защиты (СИЗ), разделять реабилитационное оборудование для инфицированных и неинфицированных, обеспечивая его санитарную обработку; любая реабилитационная процедура - это высокий риск передачи инфекции (вирус SARS-CoV-2 отнесен ко 2-му уровню патогенности), при проведении процедур пациенты могут выделять аэрозоль с вирусом и оставаться контагиозными даже в период реконвалесценции [1,5].

Основными направлениями в реабилитации пациентов с COVID-19 являются:

- реабилитация респираторной функции;
- реабилитация мышечной дисфункции;
- реабилитация неврологических, психологических и когнитивных функций;
- нутритивная реабилитация;
- реабилитация коморбидных расстройств;
- медикаментозная реабилитация (профилактика поздних тромбозов и тромбоэмболий, ускорение разрешения консолидатов в легких, терапия бронхообструктивного синдрома).

Методами контроля эффективности реабилитации являются [1,7-8]:

- оценка SpO₂ в покое и при физической нагрузке;
- оценка переносимости физической нагрузки по шкале Борга;
- оценка выраженности одышки по шкале MRC (одышка) – для 2-го этапа;
- оценка силы мышц по шкале MRC (мышцы);
- оценка модифицированного индекса мобильности Ривермид (mRMI-ICU);
- оценка когнитивного статуса по шкале MMSE или MoCA;
- оценка интенсивности тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS);
- оценка качества жизни по результатам Европейского опросника качества жизни EQ-5.

Учитывая, что работа по оказанию помощи пациентам с НКИ сопряжена с психоэмоциональным и физическим перенапряжением медицинского персонала, рекомендовано организовать помощь по профилактическим оздоровительным мероприятиям, связанным с восстановлением работоспособности сотрудников, регулярно работающих в «Красной» зоне. С целью работы по восстановлению работоспособности сотрудников необходимо предусмотреть МДБ в составе: врач терапевт, врач реабилитолог (возможно врач специалист - ЛФК, ФЗТ или др.), специалист по ЛФК (инструктор или инструктор-методист), медицинской сестры по физиотерапии массажу, 2 психолога – специалистов по кризисной психологии (для индивидуальной работы). Следует предусмотреть возможность привлечения к работе специалистов МДБ так же и в дистанционном режиме в соответствии с действующим законодательством.

Понятие легочной реабилитации (ЛР)

Методы ЛР являются стандартным дополнением к медикаментозной терапии у людей с заболеваниями легких. При ЛР улучшается качество жизни пациентов, уменьшается одышка, сокращается число госпитализаций и их продолжительность (уровень доказательности А); улучшается толерантность к физической нагрузке и увеличивается выживаемость, наблюдается бронходилатационный эффект (уровень доказательности В) [1,7-8]. Изначально методы ЛР разрабатывались для пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, однако при дальнейшем изучении методов ЛР установлено, что те же самые принципы применимы и при других заболеваниях легких [7].

В настоящее время невозможно представить оказание полноценной медицинской помощи при заболеваниях легких без применения ЛР [7].

Определение ЛР, представленное Советом директоров Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS) в декабре 2005 г. и исполнительным комитетом Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS): «Легочная реабилитация сопровождает основные методы лечения пациентов, включает образование, изменение образа жизни пациента, улучшает физическое и психическое состояние пациента с хроническими респираторными заболеваниями и способствует долгосрочному улучшению здоровья. Программа легочной реабилитации включает оценку состояния пациента, физическую тренировку, обучение больного, корректировку питания и психологическую поддержку. В более широком смысле легочная реабилитация представляет собой спектр лечебных стратегий для пациентов с хроническими заболеваниями легких на протяжении всей их жизни и подразумевает активное сотрудничество между больным, его семьей и работниками здравоохранения» [7-11].

Легочная реабилитация пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Целью реабилитации у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), является улучшение дыхательной функции, облегчение симптомов, снижение возможной тревожности и депрессии, снижение и минимизация вероятных осложнений, нормализация работы дыхательной и скелетной мускулатуры, стабилизация нутритивного статуса [1,7-11]

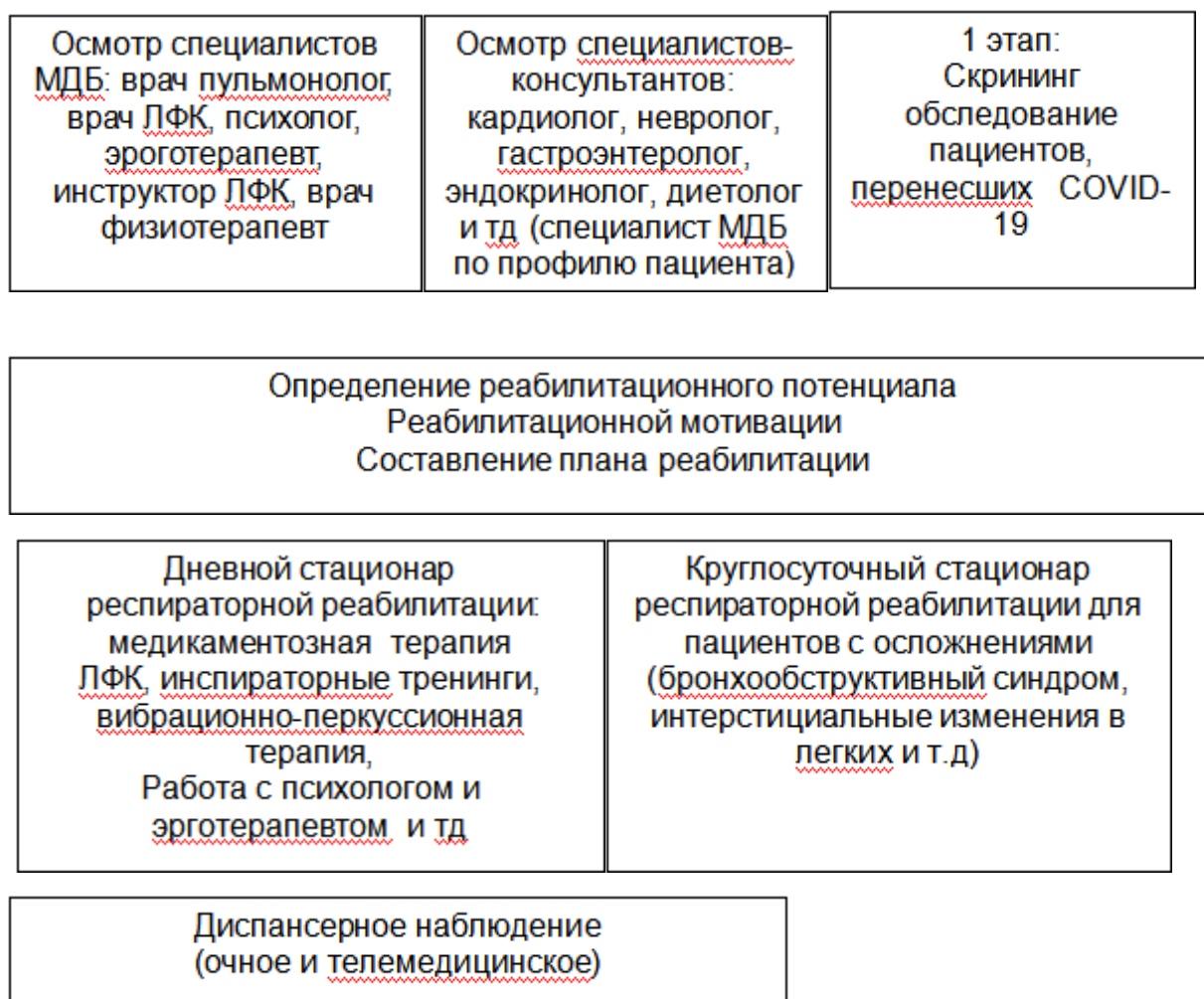
Изменения легких, вызванная вирусом COVID-19 по своей клинической и морфологической картине радикальным образом отличается от бактериальной инфекции. Основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения, повреждения микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови. Кроме того, могут наблюдаться геморрагические инфаркты, обтурирующие тромбы, нарушающие микроциркуляцию в легких. На аутопсии: легкие увеличены в объеме, легочная ткань диффузно уплотненная (безвоздушная) с участками ателектазов и часто с обширными сливными кровоизлияниями; на плевре — наложения фибрина (очаговый и распространенный фибринозный плеврит обычно без значительного выпота в плевральных полостях), а при присоединении бактериальной суперинфекции — картина фибринозно- гнойного плеврита [13]. Следствием диффузного альвеолярного повреждения являются серьезные нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения, на фоне которых развивается ОДН и ОРДС (клиники острого распространенного интерстициального поражения легких). Наблюдаемые при COVID-19 повреждение эндотелия и синдром гиперкоагуляции с множественными тромбами в системе микроциркуляции, ветвей легочных артерий и вен разного калибра (локальный легочный или системный продуктивно-деструктивный тромбоваскулит) на фоне уменьшения (из-за повреждения) объёма функционирующей легочной паренхимы дополнительно сокращают площадь поверхности газообмена. Снижению кислородной емкости крови (транспорта кислорода к органам и тканям) содействует и прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 на гемоглобин (через вытеснение железа из порфириновых ядер)[13]. Совокупность данных изменений требует правильной тактики ведения пациента, подбора индивидуальной программы легочной реабилитации, комплексных мер, направленных на улучшение функции бронхолегочной системы и долгосрочное улучшение здоровья человека. Для достижения существенного результата, длительность курсов

легочной реабилитации составляет не менее 8 недель по 2-3 сеанса в день продолжительностью 15-20 мин. Более длительные программы дают лучшие результаты [5].

Формы проведения респираторной реабилитации:

- дистанционная форма с использованием телемедицинских технологий, девайсов, медиаформатов;
- амбулаторная форма (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- дневной стационар (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- круглосуточный стационар (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Целостная система работы мультидисциплинарной бригады показана на рисунке 1.



Примечание:

МДБ- мультидисциплинарная бригада

Врач ЛФК- врач лечебной и физической культуры

Рис.1. Структура работы мультидисциплинарной бригады

Работа с пациентом, перенесшим новую коронавирусную инфекцию начинается с этапа скрининг-обследования. Все пациенты проходят необходимый объем обследования с дальнейшим осмотром специалистов МДБ и врачей консультантов по профилю жалоб пациента. В дальнейшем определяется реабилитационный потенциал, мотивация пациента, составляется план и форма проведения восстановительных мероприятий с учетом индивидуальных особенностей [1,5-7]. Проводимые методы реабилитации и медикаментозной терапии составляют единый комплекс лечения для каждого отдельного пациента. Мероприятия по медицинской реабилитации проводятся в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации и Письмом Минздрава России №11-7/И/2-20691, ФФОМС №00-10-26-2-04/11-51 от 30.12.2020.

Задачи респираторной реабилитации определяются как: уменьшение симптомов одышки, улучшение вентиляции и эластичности легочной ткани, улучшение бронхиального клиренса, восстановление нормального тонуса дыхательных мышц, силы и выносливости вспомогательной дыхательной мускулатуры и функции диафрагмы, восстановление правильного дыхательного паттерна [1].

В процессе медицинской реабилитации осуществляется ежедневный мониторинг жалоб и клинического состояния пациентов (особое внимание обращали на появление или усугубление одышки, кашля), измерение температуры тела, уровня сатурации кислорода в крови (методом пульсоксиметрии), частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), контролировали артериальное давление (АД). Все физические воздействия (лечебная гимнастика, физические тренировки, расширение режима двигательной активности) контролировались “стоп-сигналами” пациента [5]. Переносимость комплекса ЛФК и физической тренировки оценивается по модифицированной шкале Борга (10-балльная шкала, Borg CR10, Category Ratio scale) или оригинальной шкале Борга (20-балльная шкала, Borg RPE, Rating of Perceived Exertion), а выраженность одышки по шкале одышки Борга (по 10-балльной шкале) [5,7].

Методы легочной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19

Сроки восстановления больного, перенесшего COVID-19, напрямую зависят от проводимых мер респираторной реабилитации. Отказ от нее в ранние сроки может негативно повлиять на регресс последствий вирусного повреждения легочной ткани. Необходимо в кратчайшие сроки нормализовать паттерн дыхания, восстановить физическую активность и работу остальных органов и систем. Объем нагрузки строго зависит от функционального статуса пациента. Контроль переносимости нагрузки осуществляется постоянно по SpO2 и субъективным данным. При появлении СТОП-сигналов занятия прекращаются. Во время проведения процедуры должна быть возможность предоставления пациенту кислорода по требованию [1,5,7,13-14].

К основным методам легочной реабилитации относятся [1-7]:

Инспираторный тренинг: дыхательные упражнения

При коронавирусной инфекции, вследствие повреждения альвеол для улучшения вентиляционной способности легких необходимо повлиять на **инспираторную мускулатуру**, чтобы уменьшить перфузионные нарушения и снизить дыхательные объемы. Главное в тренировочных упражнениях влияние на все механизмы респираторной системы. Инспираторные мышцы являются активными в акте дыхания, они влияют на все аспекты легочной вентиляции. Воздействуя на паттерн дыхания (рисунок дыхания), мы можем уменьшить нагрузку на альвеолы, за счет снижения сопротивления в бронхах и улучшения вентиляции. Особенно это важно для пациентов, которым приходится находиться в прон-позиции, при которой, страдает инспираторная

мускулатура. Учитывая, что вирусная пневмония процесс острый, то восстановление физической активности не всегда необходимо, так как за время заболевания не всегда происходят повреждения скелетной мускулатуры. Однако, при тяжелом течении пневмонии или длительном нахождении в стационаре (более 10 дней) возникает необходимость в восстановлении силы скелетной мускулатуры. Пациенты стремительно теряют мышечную силу. **Для этого используют тренировку скелетной мускулатуры. Для тренировки можно использовать гантели, утяжелители, степперы, велоэргометры и тредмил.** Во время тренировки необходимо делать акцент на паттерн дыхания (рисунок дыхания), все упражнения надо делать медленно с длительным вдохом и выдохом с сопротивлением

Форсированный экспираторный маневр с форсированным выдохом

Форсированный экспираторный манёвр с форсированным выдохом является наиболее эффективной методикой при необходимости мобилизации секрета легких. Данный вид упражнений применяется при наличии непродуктивного кашля, хронической гиперсекреции слизи, отсутствии кашлевого рефлекса.

Метод активного циклического дыхания

Методика широко применяется при недостаточном отхождении мокроты для очистки дыхательных путей. Это наиболее адаптированный метод под индивидуальные особенности пациента. Данный вид терапии можно применять в любом положении тела, но позиция сидя наиболее эффективна

Постуральный дренаж

Данный метод применим для облегчения отхождения мокроты посредством принятия специально заданного положения тела, при котором зона поражения легких находится выше места бифуркации трахеи.

Вибрационно-перкуSSIONная терапия

Учитывая патологический, воспалительный процесс, происходящий в результате развития вирусной пневмонии, отложение фибрина в альвеолах, использование инспираторного тренинга мало. Патологический процесс затрагивает большое количество структур в легких и для восстановления вентиляционной способности легких, уменьшения фиброзных изменений эффективно использовать высокочастотную осцилляцию грудной клетки совместно с компрессией. Данный метод сочетает в себе механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией на грудную клетку в результате которого, происходит восстановление дренажной функции легких, улучшения кровоснабжения в легких. Прибор, осуществляющий данной воздействие, не только влияет на улучшение отхождения мокроты за счет вибрационного воздействия, но и может влиять на функциональные и объемные показатели легких за счет компрессионного воздействия положительным давлением, улучшать вентиляцию в альвеолах.

Противопоказания к проведению вибрационно-перкуSSIONной терапии являются :

- наличие лихорадки (выше 38°C);
- наличие булл в лёгких;
- кровотечения различной локализации;
- тромбоэмболия легочной артерии, развитие тромбозов;
- дыхательная недостаточность III ст.;
- сердечная недостаточность III ст., тяжёлые нарушения ритма сердца, имплантированный электрокардиостимулятор;
- наличие злокачественных новообразований любой локализации;
- тяжелые реакции на экзогенные и эндогенные факторы: шок, коллапс, аллергия, анафилаксия и др.; нарушение сознания; ОИМ; ОНМК;
- наличие кожных повреждений в зоне воздействия;

- наличие переломов позвоночника и ребер, травм шеи и головы;
- беременность и лактация.

Электромиостимуляция

Нейромышечная электрическая стимуляция (НМЭС) скелетных мышц является альтернативным методом в реабилитации, влияющим на сокращение мышц, их работу без применения физических тренировок. НМЭС происходит согласно протоколу, в котором интенсивность (амплитуда), частота возбуждения, продолжительность и форма электрической волны выбраны так, чтобы достичь желаемого эффекта. Электрическая амплитуда (интенсивность) стимула определяет силу сокращения мышц. Сокращение мышц, вызванное электронной стимуляцией, не приводит к одышке, имеет минимальные требования к работе сердечно-сосудистой системы, обходит мотивационные и психологические аспекты, которые возникают при обычных физических тренировках. НМЭС используется, в первую очередь, у больных с выраженной слабостью периферических мышц; это прикованные к постели пациенты, как правило, получающие механическую вентиляцию, с выраженной дисфункцией периферических мышц. Для пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, плохой переносимостью к физическим тренировкам из-за тяжести состояния, применение НМЭС улучшает силу верхних и нижних конечностей, уменьшает одышку при физической нагрузке, а уменьшая время на восстановление пациента.

Противопоказания к проведению электромиостимуляции:

- гнойные и другие инфекционные процессы в острой стадии;
- повышенная электровозбудимость мышц;
- патологические сокращения мышц;
- тромбоэмболия легочной артерии, развитие тромбозов;
- наличие кожных повреждений в зоне воздействия;
- наличие переломов позвоночника и ребер, травм шеи и головы;
- сердечная недостаточность III ст., тяжёлые нарушения ритма сердца, имплантированный электрокардиостимулятор;
- наличие злокачественных новообразований любой локализации;
- тяжелые реакции на экзогенные и эндогенные факторы: шок, коллапс, аллергия, анафилаксия и др.; нарушение сознания; ОИМ; ОНМК.

В таблицах 1 и 2 представлены основные методы легочной реабилитации на различных этапах реабилитационной программы

Таблица 1. Основные методы легочной реабилитации

Методики	Длительность выполнения	Упражнения
Инспираторный тренинг	3-4 раза в день, продолжительностью от 5 до 20 минут. Упражнения выполняются в медленном темпе, постепенно увеличивают глубину вдоха и выдоха, не используются упражнения с напряженным вдохом и выдохом, стараются избегать задержки дыхания как на вдохе, так и на выдохе. Не рекомендуется	<ul style="list-style-type: none"> • на выдох с небольшим сопротивлением через сомкнутые губы; • с удлинённым вдохом; • направленные на тренировку диафрагмы (диафрагмальное дыхание)

	форсировать увеличение объема движения и нагрузки. Не рекомендуется специальное стимулирование выделения мокроты.	
Форсированный экспираторный маневр с форсированным выдохом	дозировка нагрузки и интенсивность зависят от индивидуальных способностей человека, 2-4 раза в день.	Глубокий вдох, резкий выдох с открытым ртом и с открытой голосовой щелью с использованием мышц живота и груди. Затем расслабленное «диафрагмальное дыхание» 1 мин. Цикл 2-4 раза, 2-4 раза в день
Метод активного циклического дыхания	Продолжительность 10-30 мин в день, 2-4 раза в день.	Исходное положение: сидя или полусидя (положение Фаулера). Несколько минут расслабленного «диафрагмального дыхания». Глубокий вдох с длительным выдохом, 3-4 раза. Затем расслабленное «диафрагмальное дыхание» 1 мин. Глубокий вдох, резкий выдох с открытым ртом и с открытой голосовой щелью с использованием мышц живота и груди, 2-3 раза. Снова расслабленное «диафрагмальное дыхание», цикл 2-4 раза
Постуральный дренаж	Постуральный дренаж с откашливанием производится всегда натошак утром, при обилии мокроты – утром и вечером. Начало дренажа следует проводить со стороны пораженного легкого, заканчивать со стороны здорового. Продолжительность с 5-10 минут в день с постепенным увеличением до 30-40 минут.	Исходное положение: лежа на боку на наклонной плоскости или свесившись с кровати. Выполнение диафрагмального дыхания с чередованием откашливания мокроты, при котором возможно применение сдавления грудной клетки в момент кашля, поколачивание или вибромассаж. Смена левого и правого боков, до 40 мин
Вибрационно-перкуSSIONная терапия	Частота цикла задается с помощью ручной настройки прибора индивидуально для каждого пациента	Данный метод сочетает в себе механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией,

		в результате чего происходит восстановление дренажной функции легких и улучшение кровоснабжения [25, 26].
Нейромышечная электрическая стимуляция (НМЭС) скелетных мышц	Частота цикла задается с помощью ручной настройки прибора индивидуально для каждого пациента: форма импульсных токов прямоугольная или экспоненциальная, амплитуда - 20-40 В, длительность импульсов 0,5-10 мс, частота следования - 18-20 в минуту. Четыре электрода, соединённые эластической лентой, закрепляют на грудной клетке в области проекции диафрагмы. Передние электроды располагают между окологрудинной и передней подмышечной линиями и соединяют с катодом, а задние – по околопозвоночным линиям на уровне ThIX-XII и подключают к аноду. Продолжительность процедуры до 30 минут, по 10-12 упражнений за раз.	Постепенное увеличение частоты и амплитуды волны, приводящие к возбуждению мышечных волокон

Таблица 2. Методы легочной реабилитации на различных этапах реабилитационной программы [1,7]

Этапы восстановления	Тренировка дыхательных мышц	Инспираторные тренажеры	Электромиостимуляция	Вибрационная терапия	Тренировка верхней и нижней группы мышц
Стационарный этап: реанимация	нет	нет	да	нет	Ограниченно, да
Инфекционное отделение	да	да	да	да	да
Амбулаторный этап	да	да	да	да	да
Санаторно-курортный этап	да	да	нет	нет	да

4.4. Реабилитация пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию у больных с бронхообструктивным синдромом [1-7]

Все принципы легочной реабилитации для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями сохраняются.

Физиотерапия

При назначении физиотерапевтических процедур необходимо руководствоваться противопоказаниями к применяемому методу. Не рекомендуется использовать процедуры, стимулирующие отделение мокроты, разговорные клапаны и разрабатывать речь в острый период заболевания, до полного купирования острой инфекции и снижения риска ее передачи. Ингаляционное введение лекарственных средств назначается по показаниям при наличии коморбидной патологии. Применение физиотерапевтического оборудования возможно при условии строгого выполнения требований санитарной обработки после каждого пациента. Рекомендуется в комплекс реабилитационных мероприятий включать мобилизацию грудной клетки и ребер методами мануальной терапии, остеопатии, миофасциальный релиз дыхательных мышц, коррекцию мышечных триггеров дыхательной мускулатуры [1-3,7,25].

Физиотерапия на различных этапах реабилитации [1,7,25]

Метод	Реабилитационные мероприятия	Время проведения и кратность	Комментарии	Противопоказания	Этап проведения
Электростимуляция диафрагмы и межреберных мышц	Для пациентов с затрудненным отлучением от ИВЛ и сохраняющейся слабостью. Диафрагмы и межреберных мышц	6-10 процедур по 10-15 минут ежедневно (использование электродов с силой тока до легкого визуального сокращения мышц)	В рамках протокола электростимуляции и диафрагмы и межреберных мышц Противопоказания:	-Повышенная возбудимость и патологическое сокращение мышц, -ТЭЛА, -наличие кожных повреждений в зоне воздействия, -наличие переломов позвоночника и ребер, травм шеи и головы, -имплантированный ЭКС, -нарушение сердечного ритма	1 этап: ОРИТ, инфекционное отделение многопрофильного стационара
Лазеротерапия (красного, инфракрасного диапазона)	Время воздействия 12-30 минут N 8-10 ежедневно или два дня подряд с одним днем перерыва	Время воздействия 12-30 минут N 8-10 ежедневно или два дня подряд с одним днем перерыва	Назначается с учетом индивидуальной переносимости метода		1 этап: ОРИТ, инфекционное отделение многопрофильного стационара 2 этап
Низкочастотная электростатическая терапия	Проводится локально на область грудной клетки с помощью перчаток или аппликаторов,	Ежедневно начинают с 7-12 минут, в дальнейшем 10-15 минут, 8-12 процедур		-Наличие кожных повреждений в зоне воздействия -электронные имплантируемые приборы -индивидуальная непереносимость электростатического поля -наличие в зоне воздействия металлических конструкций или предметов	1 этап: инфекционное отделение многопрофильного стационара

Импульсные токи	Локально на область грудной клетки исключая область сердца	Ежедневно 8-10 процедур		<ul style="list-style-type: none"> -гнойный воспалительный процесс -нарушение сердечного ритма -наличие кожных повреждений в зоне воздействия -электронные имплантируемые приборы -индивидуальная непереносимость электростатического поля -наличие в зоне воздействия металлических конструкций или предметов 	2 этап
Локальная вибротерапия	Локальное воздействие на область грудной клетки, контактно	10-15 минут 4-5 процедур в неделю N 8-10		<ul style="list-style-type: none"> -гнойный воспалительный процесс -нарушение сердечного ритма -наличие кожных повреждений в зоне воздействия 	На всех этапах

Нутритивная поддержка[1-3,7,8-10,25]

Задачи нутритивной поддержки: коррекция метаболических нарушений, обеспечение энергетических и пластических потребностей организма, поддержание активной белковой массы, функционирования органов и тканей, особенно иммунной системы, скелетных и дыхательных мышц, компенсация имеющихся потерь. Рекомендуется питание состоящее достаточного количества белка и калорий (если пациент склонен к кахексии), а при необходимости, использовать специальные белковые смеси. Если пациент склонен к ожирению, то рациональное питание, содержащее достаточное количества белка, низкокалорийное [10,25].

Оценка пищевого статуса в динамике включает оценку антропометрических показателей, анализ крови (количество лимфоцитов) и биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, трансферрин, ферритин, креатинин, глюкоза, электролиты, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГТП). Недостаточность питания и ее степень диагностируются при наличии одного и более критериев, представленных в таблице 2. Рекомендуется заполнять дневники питания для регистрации приемов пищи и жидкости в динамике. Всем пациентам рекомендуется проводить оценку функции глотания.

Таблица 2. Оценка степени недостаточности питания

Степень недостаточности питания	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин, г/л	30–35	25–30	< 25
Трансферрин, г/л	1,8–2,0	1,6–1,8	< 1,6
Лимфоциты, клеток в 1 млЗ	1500–1800	800–1500	< 800
Индекс массы тела, кг/м2	17,5–19 1	5,5–17,5	< 15,5

Согласно рекомендациям ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, 2020) потребности в жирах и углеводах должны быть адаптированы к потребностям в энергии: для больных без дыхательной недостаточности соотношения энергии от жиров и углеводов — 30:70, для больных на ИВЛ — 50:50 [5, 25]. Назначаются стандартные или другие варианты диет, витаминно-минеральные комплексы – до 100 % от физиологической нормы, в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. № 330, Приказом Минздрава России от 21.06.2013 № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» *. Проводится адекватная гидратация с учетом сопутствующих заболеваний. При выраженной дыхательной недостаточности рекомендуется дробный прием пищи небольшими порциями под контролем уровня SpO2 .

Схемы диетотерапии и нутритивной поддержки [1-5,7-10,25]

Таблица 5. Оценка индивидуальных потребностей в энергии и питательных веществах макро- и микронутриентах

Потребность в энергии	Методы оценки:
-----------------------	----------------

	<p>1. Непрямая калориметрия – «золотой» стандарт (при наличии возможности).</p> <p>2. Расчетные формулы (Харриса–Бенедикта, Айретона – Джонса, Ли и др.). Уравнение Харриса – Бенедикта: $ДРЭ = ОЭО \times ФА \times ФТ \times ТФ \times ДМТ$, где ДРЭ – действительные расходы энергии (ккал/сут.); ОЭО – основной энергетический обмен; ФА – фактор активности; ФТ – фактор травмы; ТФ – температурный фактор; ДМТ – дефицит массы тела. ОЭО (мужчины) = $66 + (13,7 \times МТ) + (5 \times Р) - (6,8 \times В)$ ОЭО (женщины) = $655 + (9,6 \times МТ) + (1,8 \times Р) - (4,5 \times В)$ где МТ – масса тела (кг); Р – рост (см); В – возраст (лет). 3. Формула на основе массы тела Суточная потребность должна оцениваться из расчета 27–30 ккал фактической массы тела, адаптированная на индивидуальный пищевой статус, уровень физической активности и сопутствующие заболевания.</p>
Потребность в макронутриентах	<p>Потребность в белке. В случае отсутствия хронической почечной недостаточности потребление белка > 1 г/кг/сут. (до 1,5 г г/кг/сут). Должна быть адаптирована аналогично потребности в энергии, чтобы предотвратить потерю веса, снизить риск осложнений и оптимизировать выздоровление. Потребность в углеводах и жирах. Соотношение жиры: углеводы от 30:70 (пациенты без дыхательной недостаточности) до 50:50 (пациенты с дыхательной недостаточностью).</p>
Потребность в микронутриентах	<p>1. Рассмотреть необходимость назначения витаминов и минералов в адекватных дозах. Целевой уровень потребления – 100 % рекомендуемой суточной дозы, если нет особых указаний или повышенной потребности.</p> <p>2. Рассмотреть необходимость назначения незаменимых аминокислот и аминокислот с разветвленной боковой цепью (БЦАА).</p> <p>3. Обсудить применение пробиотиков, особенно при наличии кишечных расстройств.</p> <p>4. Решить вопрос о необходимости назначения специализированных пищевых продуктов и/или искусственного питания в случае, если потребление питательных веществ и энергии составляет всего 50–60 % от рекомендуемого.</p>

Реабилитация мышечной дисфункции [1-3,5-7]

При тяжелом течении инфекции или длительном нахождении в стационаре (более 10 дней) возникает необходимость в восстановлении силы скелетной мускулатуры из-за стремительной ее потери. Для тренировки можно использовать гантели, утяжелители, степперы, велоэргометры и тредмилл. Во время занятий необходимо обращать внимание на паттерн дыхания, все упражнения делаются медленно с длительным вдохом и выдохом с сопротивлением (упражнения для верхней и нижней группы мышц).

К основным методам реабилитации мышечной дисфункции относятся:

1. Физические упражнения;
2. Инспираторный тренинг посредством использования тренажеров;
3. Вибрационно-перкуSSIONная терапия;
4. Электромиостимуляция.

Методы немедикаментозной терапии представлены в таблице 3. [5-7,25]

Таблица 3. Немедикаментозная терапия

Вид терапии	Методики	Противопоказания	Особенности проведения
Физические упражнения	1. Упражнения для верхней группы мышц 2. Упражнения для нижней группы мышц	<ul style="list-style-type: none"> • Кровотечения различной локализации; • Дыхательная недостаточность III ст.; • Сердечная недостаточность III ст.; • Гнойные и другие инфекционные процессы в острой стадии; • Развитие тромбоза и тромбоэмболии; • Тяжелые реакции на экзогенные и эндогенные факторы: интоксикация, шок, коллапс, аллергия, анафилаксия и др.; • Выраженный болевой синдром 	
Инспираторный тренинг с использованием тренажеров	Инспираторный тренинг с использованием тренажеров, создающих сопротивление с пороговой нагрузкой отрицательного давления на выдохе, способствующий откашливанию мокроты.	<ul style="list-style-type: none"> - Буллезная эмфизема - Наличие в анамнезе пневмоторакса 	Тренировочный режим составляет по 5 мин 3 раза в день, при недостаточной физической подготовке – по 20 дыхательных движений 3-4 раза в день.
Вибрационно-перкуSSIONная терапия	Механическое воздействие высокочастотной вибрации и компрессии на грудную клетку, в результате которого происходит восстановление дренажной функции легких.	<ul style="list-style-type: none"> наличие лихорадки (выше 38°C); • наличие булл в лёгких; • кровотечения различной локализации; • тромбоэмболия легочной артерии, развитие тромбозов; • дыхательная недостаточность III ст.; • сердечная недостаточность III ст., тяжёлые нарушения ритма сердца, имплантированный электрокардиостимулятор; • наличие злокачественных новообразований любой локализации; • тяжелые реакции на экзогенные и эндогенные факторы: шок, коллапс, 	Частота вибраций и давления создается с помощью настройки прибора: частота от 1-20 Гц, давление от 1- 12 Бар Время процедуры до 30 минут 2-4 раза в день. Во время процедуры перерыв каждые 5 минут для проведения форсированного экспираторного манёвра с форсированным выдохом

		<p>аллергия, анафилаксия и др.; нарушение сознания; ОИМ; ОНМК;</p> <ul style="list-style-type: none"> • наличие кожных повреждений в зоне воздействия; • наличие переломов позвоночника и ребер, травм шеи и головы; • беременность и лактация. 	
Электромио- муляция	Для пациентов с выраженной слабостью периферических мышц;	<p>гнойные и другие инфекционные процессы в острой стадии;</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышенная электровозбудимость мышц; • патологические сокращения мышц; • тромбоэмболия легочной артерии, развитие тромбозов; • наличие кожных повреждений в зоне воздействия; • наличие переломов позвоночника и ребер, травм шеи и головы; • сердечная недостаточность III ст., тяжёлые нарушения ритма сердца, имплантированный электрокардиостимулятор; • наличие злокачественных новообразований любой локализации; • тяжелые реакции на экзогенные и эндогенные факторы: шок, коллапс, аллергия, анафилаксия и др.; нарушение сознания; ОИМ; ОНМК. 	<p>Форма импульсных токов прямоугольная или экспоненциальная, амплитуда - 20-40 В, длительность импульсов 0,5-10 мс, частота следования - 18-20 в минуту. Четыре электрода, соединённые эластической лентой, закрепляют на грудной клетке в области проекции диафрагмы. Передние электроды располагают между окологрудинной и передней подмышечной линиями и соединяют с катодом, а задние – по околопозвоночным линиям на уровне ThIX-XII и подключают к аноду. Продолжительность процедуры до 30 минут, по 10-12 упражнений за раз</p>

Психологическая и когнитивная реабилитация [1-4,25-27]

Факторы, провоцирующие состояния психоэмоционального напряжения, могут быть связаны с:

- неопределенностью методов лечения и меняющихся протоколов лечения;
- сложностью маршрутизации пациентов с COVID-19;
- сложностью усвоения ежедневно поступающей информации о новых правилах ограничения в период пандемии;
- высокой степенью риска заражения близких людей.

Для людей, находящихся в стрессовой ситуации в связи с COVID-19, могут быть следующие реакции:

- страх смерти;
- страх потери средств к существованию, неспособность работать во время изоляции, быть уволенным с работы;
- страх социального исключения, нахождения на карантине длительное время;
- растерянность и бессилие;
- тревога за своих близких;
- страх повторного заражения;
- интерпретация любых изменений в физическом самочувствии как ухудшение динамики картины болезни;
- чувство одиночества и сниженного настроения из-за изоляции

Для исключения когнитивных последствий (особенно, у лиц, перенесших COVID-19 в тяжелой/очень тяжелой формах, получавших помощь в ОРИТ) до начала реабилитации рекомендуется оценить когнитивную функцию. С этой целью можно использовать Краткую шкалу оценки психического статуса — MMSE (Mini-Mental State Examination) и/или Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций — MoCA (Montreal Cognitive Assessment). При выявлении когнитивных нарушений необходимо проводить специальные реабилитационные мероприятия (например, когнитивные тренинги, когнитивно-поведенческую терапию и т.п.).

Образовательные программы для пациентов

Важным и актуальным вопросом является образовательный аспект медицинской реабилитации. В условиях пандемии и изоляции наличие достоверной информации, определённых знаний и навыков является необходимым и важным фактором в лечении и восстановлении пациентов. Эффективность различных интернет-технологий признают большинство врачей [27]. В современных условиях одним из оптимальных решений является организация для пациентов онлайн-школ, которые позволяют одновременно обучить и донести необходимую информацию до большого числа людей. Обучение больного (и его родственников) играет ключевую роль в любой программе

реабилитации и формировании позитивной мотивации. Важная задача образования — научить пациента самоконтролю состояния, выполняемых физических тренировок и самопомощи. Появление новых возможностей, связанных с телемедицинским образованием населения, включая образовательные мероприятия для пациентов, их интеграция в системы оказания медицинской помощи открывают новые перспективы для улучшения клинической помощи, направленной на укрепление здоровья и профилактику заболеваний [1,26-27].

Приложения

1. Маршрутизация пациентов (Н.Э.Костина)

САМОИДЕНТИФИКАЦИЯ «ПРОДЛЕННОГО COVID-19» (памятка для пациента)



СПИСОК ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ПРОДЛЕННОГО COVID-19 И ПОСТКОВИДНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТРАТЕГИИ МАРШРУТИЗАЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОПЦИОНАЛЬНО)

<i>Исследования</i>	Усталость	Артралгия	Миалгия	Боль в груди	Кашель	Одышка	Аносмия	Головная боль	Расстройство пищеварения	Дизгевзия
Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
СРБ/СОЭ/ферритин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Д-димер	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Na/K	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
АЛАТ, АСАТ, билирубин, ГГТП	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Мочевина, креатинин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ТТГ, Т3, Т4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Общий белок, альбумин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Амилаза				+					+	
Найтрийуретические пептиды				+		+				
Тропонины, КФК, КфК МВ, ЛДГ			+	+		+				
Кортизол	+									
Ревматоидный фактор/ANA, ANCA		+	+							
АТ к трансглутаминазе									+	

СПИСОК КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ПРОДЛЕННОГО COVID-19 И ПОСТКОВИДНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТРАТЕГИИ МАРШРУТИЗАЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОПЦИОНАЛЬНО)

<i>Исследования</i>	Усталость	Артралгия	Миалгия	Боль в груди	Кашель	Одышка	Аносмия	Головная боль	Расстройство пищеварения	Дизгевзия
Контроль витальных функций (ЧСС, пульс, ЧДД, АД, температура тела)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сатурация	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рентген ОГК	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Спирометрия	+			+	+	+				
РКТ ОГК/ РКТА ОГК				+		+				
Фундоскопия								+		
УЗИ суставов		+								
УЗИ ОБП									+	
Кал на скрытую кровь									+	
Эндоскопия ЖКТ									+	
УЗДС вен н/конечностей		+	+	+		+				

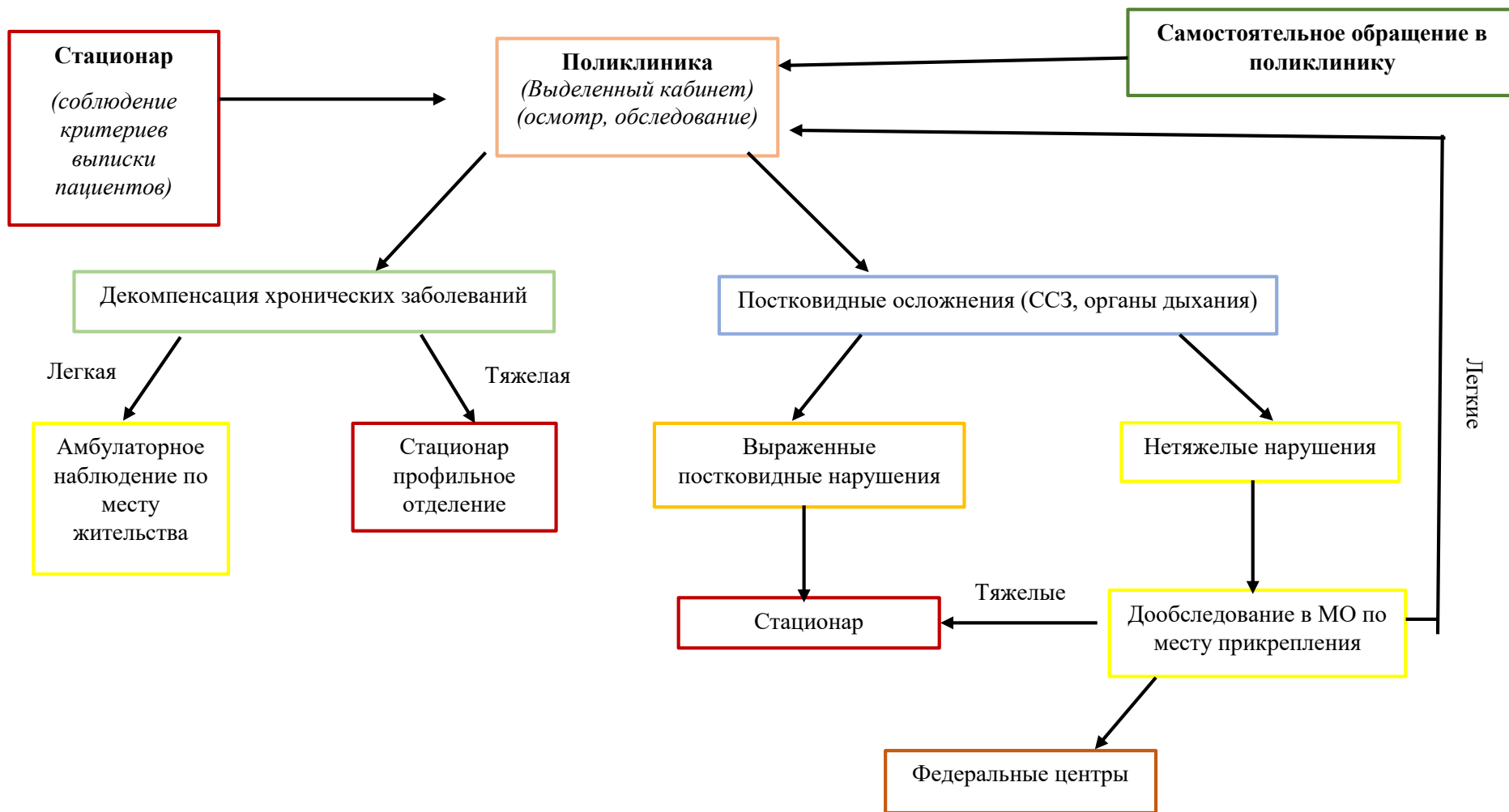
МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ COVID-19 С РЕЦИДИВОМ РЕСПИРАТОРНЫХ ЖАЛОБ



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ВРАЧОМ АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПЕРВИЧНОГО ОСМОТРА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19 (ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ)

Пациент подлежит направлению для углубленного обследования к врачу-пульмонологу если у него имеются следующие клинические признаки через 4 недели от дебюта COVID-19	
Отметить необходимое	Критерии
<input type="checkbox"/>	1. Клинические: 1.1. Одышка (выше 20 в минуту в покое или при привычных бытовых нагрузках) или боли в грудной клетке; 1.2 Кровохарканье; 1.3 Температура выше 37.5, сохраняющаяся или рецидивировавшая с момента выписки из стационара или позже 21 дня от начала клинических проявлений; 1.4 Сатурация ниже 95%
<input type="checkbox"/>	2. Лабораторные: 2.1. Повышение уровня ферритина, ЛДГ выше границ нормы 2.2. Гиперкоагуляция (АЧТВ менее нижнего референтного предела или уровень D-димера выше верхнего референтного предела) 2.3. Повышение уровня С реактивного белка более 10 мг/л.
<input type="checkbox"/>	3.Компьютерная томография, рентгенография органов грудной клетки (при наличии у пациента данных КТ, R): КТ 3-4 объем поражения

СХЕМА МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПО УРОВНЮ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ



АЛГОРИТМ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 -АССОЦИИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ (ПАЦИЕНТЫ С ПЕРИОДОМ ГИПОКСИИ В АНАМНЕЗЕ)

Контроль объективных параметров (сатурация, ЧДД, температура тела) не реже 1 раза в неделю в течение первого месяца после выписки или окончания амбулаторного лечения.

Контроль общего анализа крови, биохимии крови: общий белок, АСАТ, АЛАТ, креатинин, триглицериды, глюкоза крови, ферритин, Д-димер, СРБ через 7 дней после выписки у пациентов с эпизодом длительной гипоксии по анамнезу или уровнем поражения легочной ткани более 50% (КТ-2), у прочих пациентов через 1 месяц после выписки. Контроль патологических результатов.

РКТ контроль органов грудной клетки через 2 месяца после выписки из стационара или окончания амбулаторного лечения (при отсутствии в назначениях глюкокортикостероидов на амбулаторный этап), через 1 месяц (при наличии глюкокортикостероидов в рекомендациях на амбулаторный этап).

Тест с 6 минутной ходьбой при первичном обращении.

ФВД 1 раз в 6 месяцев на протяжении года.

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО COVID-19 АССОЦИИРОВАННУЮ ИНФЕКЦИЮ СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩУЮСЯ ДЛИТЕЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Исключение ассоциированных состояний	Диагностика		Лечение
Исключить диагноз ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none"> - КТ-АПГ - УЗДС вен нижних конечностей - D-димер - АЧТВ - Фибриноген - МНО - Консультация сосудистого хирурга, кардиохирурга 	Подтвержден	<p>Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015</p> <p>Рекомендации ESC и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению острой легочной эмболии, 2019</p>
Исключен			
Исключить диагноз COVID19-ассоциированного поражения сердечной мышцы	<ul style="list-style-type: none"> - Тропонин ВЧ - КФК-МВ - NT-proBNP - ЭХО-КГ - ЭКГ - Консультация кардиолога 	Подтвержден	<p>Российские клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность», 2020</p> <p>Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности , 2018</p> <p>Российские клинические рекомендации «Миокардиты», 2020</p> <p>Опционально:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Омакор 4 г в сутки - Аторвастатин 40 мг/сутки
Исключен			

<p>Исключить диагноз сепсиса и бактериальной пневмонии</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Анамнез назначения ГКС, моноклональных антител (оценка потенциального уровня иммуносупрессии) - Прокальцитонин - Общий анализ крови - СРБ - ЭХО-КГ - УЗИ органов брюшной полости - Посев крови и мочи 	<p>Подтвержден</p>	<p>Международные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока, 2016 Клинические рекомендации «Нозокомиальная пневмония у взрослых», 2016</p>
<p>Исключен</p>			
<p>Исключить диагноз грибковой суперинфекции (кандидоз, аспергиллез)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Анамнез назначения ГКС, а/б препаратов, моноклональных антител (оценка потенциального уровня иммуносупрессии) - Оценка видимых слизистых - Посев крови и мочи, отделяемого с катетеров - ИФА аспергиллез (Ig Aspergilla fumigatis) опционально - РКТ органов грудной клетки 	<p>Подтвержден</p>	<p>Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, 2016</p>
<p>Исключен</p>			

Исключить продленную гипервоспалительную реакцию (цитокиновый шторм)	<ul style="list-style-type: none"> - ПЦР COVID19 - IgM COVID19 (опционально) - Ферритин, - С-реактивный белок, - Д-димер - ЛДГ - ИЛ-6 (опционально) - РКТ органов грудной клетки 	Подтвержден	Ферритин > 1000 мкг/л и/или СРБ более 40 мг/л	Исключить вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз* При подтверждении: - Этопозид 50 мг/м ² 1 раз в неделю ±Гемодиализация/плазмообмен
			Ферритин < 1000 мкг/л но выше нормы и/или СРБ 10-40 мг/л	<p>ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19), версия 12</p> <ul style="list-style-type: none"> - Барицитиниб 0,4 1 раз в день - Метилпреднизолон 1 мг/кг 2 раза в день в/в <p>±Гемодиализация/плазмообмен</p> <p>± Гипербарическая оксигенация</p>

			<p>Острофазовые показатели в норме; SpO2 <95% при рентгенологическом паттерне КОП</p>	<p>Дексаметазо 8-16 мг в сутки в/в Ацетилцистеин 1200 мг/сутки</p> <p>±Гипербарическая оксигенация</p> <p>(рассмотреть вопрос о назначении антифибротических препаратов)</p>
<p>Исключен</p>				
<p>Декомпенсация коморбидных состояний</p>	<p>Лечение согласно текущим клиническим рекомендациям</p>			
<p>*Критерии ГЛГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Лихорадка >38,5 °С >7 дней. - Спленомегалия >3 см из-под края реберной дуги. - Цитопения в ≥ двух линиях. - Гемоглобин <90 г/л, тромбоциты <100x10⁹/л, нейтрофилы <1x10⁹/л. - Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия. - Триглицериды >2,0 ммол/л или >3SD фибриноген <1,5 г/л. - Ферритин >500 мкг/л. - sCD25 >2500 Ед/л. - Снижение активности НК-клеток. - Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе. <p>Для установления диагноза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза необходимо наличие 5 из 8 критериев. Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и ЛДГ (>1000 МЕ/л) в сыворотке.</p>				

Литература

1. Connors, J.M.; Levy, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020, 135, 2033–2040. [CrossRef] [PubMed]
2. Richardson, S.; Hirsch, J.S.; Narasimhan, M.; Crawford, J.M.; McGinn, T.; Davidson, K.W. The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020, 323, 2052–2059. [CrossRef] [PubMed]
3. Zhang, H.; Liao, Y.-S.; Gong, J.; Liu, J.; Xia, X.; Zhang, H. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. *Dig. Liver Dis.* 2020, 52, 1076–1079. [CrossRef] [PubMed]
4. Lapostolle, F.; Schneider, E.; Vianu, I.; Dollet, G.; Roche, B.; Berdah, J.; Michel, J.; Goix, L.; Chanzy, E.; Petrovic, T.; et al. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: The COVID-call study. *Intern. Emerg. Med.* 2020, 15, 813–817. [CrossRef]
5. Lechien, J.R.; Chiesa-Estomba, C.M.; Place, S.; Van Laethem, Y.; Cabaraux, P.; Mat, Q.; Huet, K.; Plzak, J.; Horoi, M.; Hans, S.; et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J. Intern. Med.* 2020, 288, 335–344. [CrossRef]
6. Argenziano, M.G.; Bruce, S.L.; Slater, C.L.; Tiao, J.R.; Baldwin, M.R.; Barr, R.G.; Chang, B.P.; Chau, K.H.; Choi, J.J.; Gavin, N.; et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *BMJ* 2020, 369, m1996. [CrossRef] [PubMed]
7. Guan, W.J.; Liang, W.H.; Zhao, Y.; Liang, H.-R.; Chen, Z.-S.; Li, Y.-M.; Liu, X.-Q.; Chen, R.-C.; Tang, C.-L.; Wang, T.; et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020, 55, 2000547. [CrossRef] [PubMed]
8. Zhang, J.; Wang, X.; Jia, X.; Li, J.; Hu, K.; Chen, G.; Wei, J.; Gong, Z.; Zhou, C.; Yu, H.; et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020, 26, 767–772. [CrossRef] [PubMed]
9. Sudre, C.H.; Lee, K.; Ni Lochlainn, M.; Varsavsky, T.; Murray, B.; Graham, M.S.; Menni, C.; Modat, M.; Bowyer, R.; Nguyen, L.; et al. Symptom clusters in Covid19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom study app. *medRxiv* 2020. [CrossRef]
10. Rubio-Rivas, M.; Corbella, X.; Mora-Luján, J.M.; Loureiro-Amigo, J.; Sampalo, A.L.; Bergua, C.Y.; Atiénzar, P.J.E.; García, L.F.D.; Ferrer, R.G.; Canteli, S.P.; et al. Predicting Clinical Outcome with Phenotypic Clusters in COVID-19 Pneumonia: An Analysis of 12,066 Hospitalized Patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3488. [CrossRef] [PubMed]
11. NICE. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (accessed on 13 January 2021).
12. Rimmer, A. Covid-19: Impact of long term symptoms will be profound, warns BMA. *BMJ* 2020, 370, m3218. [CrossRef] [PubMed]
13. Greenhalgh, T.; Knight, M.; A’Court, C.; Buxton, M.; Husain, L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020, 370, m3026. [CrossRef] [PubMed]
26. Ramos-Casals, M.; Brito-Zerón, P.; Mariette, X. Systemic and Organ-Specific Immune-Related Manifestations of COVID-19. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021, in press.
14. Tenforde, M.W.; Kim, S.S.; Lindsell, C.J.; Billig Rose, E.; Shapiro, N.I.; Files, D.C.; Gibbs, K.W.; Erickson, H.L.; Steingrub, J.S.; Smithline, H.A.; et al. Symptom Duration and Risk

- Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network-United States, March-June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020, 69, 993–998. [CrossRef] [PubMed]
15. Daher, A.; Balfanz, P.; Cornelissen, C.; Müller, A.; Bergs, I.; Marx, N.; Müller-Wieland, D.; Hartmann, B.; Dreher, M.; Müller, T. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir. Med.* 2020, 174, 106197. [CrossRef] [PubMed]
 16. Rosales-Castillo, A.; Ríos, C.G.D.L.; García, J.D.M. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: Importance of follow-up. *Medicina clinica. Med. Clínica* 2021, 35–36. [CrossRef] [PubMed]
 17. Carfi, A.; Bernabei, R.; Landi, F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA* 2020. [CrossRef] [PubMed]
 18. Mandal, S.; Barnett, J.; E Brill, S.; Brown, J.S.; Denny, E.K.; Hare, S.S.; Heightman, M.; E Hillman, T.; Jacob, J.; Jarvis, H.C.; et al. 'Long-COVID': A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2021, 76, 396–398. [CrossRef]
 19. Zhao, Y.-M.; Shang, Y.-M.; Song, W.-B.; Li, Q.-Q.; Xie, H.; Xu, Q.-F.; Jia, J.-L.; Li, L.-M.; Mao, H.-L.; Zhou, X.-M.; et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020, 25, 100463. [CrossRef]
 20. Garrigues, E.; Janvier, P.; Kherabi, Y.; Le Bot, A.; Hamon, A.; Gouze, H.; Doucet, L.; Berkani, S.; Olios, E.; Mallart, E.; et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020, 81, e4–e6. [CrossRef]
 21. Townsend, L.; Dyer, A.H.; Jones, K.; Dunne, J.; Mooney, A.; Gaffney, F.; O'Connor, L.; Leavy, D.; O'Brien, K.; Dowds, J.; et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE* 2020, 15, e0240784. [CrossRef]
 22. Milanese, M.; Corsico, A.G.; Bellofiore, S.; Carrozzi, L.; Di Marco, F.; Iovene, B.; Richeldi, L.; Sanna, A.; Santus, P.; Schisano, M.; et al. Suggestions for lung function testing in the context of COVID-19. *Respir. Med.* 2021, 177, 106292. [CrossRef] [PubMed]
 23. Carvalho-Schneider, C.; Laurent, E.; Lemaigen, A.; Beaufils, E.; Bourbao-Tournois, C.; Laribi, S.; Flament, T.; Ferreira-Maldent, N.; Bruyère, F.; Stefi, K.; et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. [CrossRef] [PubMed]
 24. Lambert, N.J.; Survivor Corps. COVID-19 "Long Hauler" Symptoms Survey Report. Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA. Available online: <https://dig.abclocal.go.com/wls/documents/2020/072720-wls-covid-symptom-study-doc.pdf> (accessed on 25 January 2021).
 25. Cho, R.H.W.; To, Z.W.H.; Yeung, Z.W.; Tso, E.Y.K.; Fung, K.S.C.; Chau, S.K.Y.; Leung, E.Y.L.; Hui, T.S.C.; Tsang, S.W.C.; Kung, K.N.; et al. COVID-19 Viral Load in the Severity of and Recovery from Olfactory and Gustatory Dysfunction. *Laryngoscope* 2020, 130, 2680–2685. [CrossRef] [PubMed]
 26. Caronna, E.; Ballvé, A.; Llauradó, A.; Gallardo, V.J.; Ariton, D.M.; Lallana, S.; Maza, S.L.; Gadea, M.O.; Quibus, L.; Restrepo, J.L.; et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* 2020, 40, 1410–1421. [CrossRef] [PubMed]

7. Таблица. Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ)

Значения показателя ШРМ (баллы)	Описание статуса пациента с нарушением функции, структуры, ограничения активности и участия (жизнедеятельности)
	При заболеваниях и состояниях, вызванных новой коронавирусной инфекцией COVID19, а также при сочетании новой коронавирусной инфекции с другими заболеваниями и состояниями
0	Отсутствие нарушений функций, структур, жизнедеятельность сохранена полностью
1	Отсутствие проявлений нарушений функций, структур, процессов жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся симптомы заболевания
	<p>а) может вернуться к прежнему образу жизни (работа, обучение), поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни;</p> <p>б) тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни;</p> <p>в) может выполнять физическую нагрузку выше обычной без слабости, сердцебиения, одышки.</p>
2	Легкое нарушение функций, структур и процессов жизнедеятельности
	<p>а) не может выполнять виды деятельности (управление транспортным средством, чтение, письмо, танцы, работа и др.) с той степенью активности, которая была до болезни, но может справляться с ними без посторонней помощи;</p> <p>б) обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения.</p> <p>Чувство нехватки воздуха, слабость, потливость, стенокардия и развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии).</p> <p>Тест шестиминутной ходьбы (ТШМ) > 425 м.</p> <p>Тесты с физической нагрузкой (велозергометрия или спироэргометрия)</p> <p>≥ 125 Вт / ≥ 7 МЕ;</p> <p>в) может самостоятельно себя обслуживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит простую еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается);</p> <p>г) не нуждается в наблюдении;</p> <p>д) может проживать один дома от недели и более без посторонней помощи.</p>
3	Умеренное нарушение функций, структур и процессов жизнедеятельности
	<p>а) может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;</p> <p>б) патологические симптомы в покое отсутствуют, обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку, потливость, стенокардия развивается при ходьбе на расстояние > 500 м по ровной местности, при подъеме на > 1 пролет обычных ступенек, в среднем темпе, в нормальных условиях. ТШМ = 301 - 425 м. Тесты с физической нагрузкой (велозергометрия /спироэргометрия) = 75 - 100 Вт / 4 - 6,9 МЕ;</p> <p>в) самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет др. виды повседневной активности;</p>

	<p>г) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборке дома, поход в магазин за покупками;</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 суток до 1 недели.</p>
4	Выраженное нарушение функций, структур и процессов жизнедеятельности
	<p>а) умеренное ограничение возможностей передвижения;</p> <p>б) слабость, одышка, чувство нехватки воздуха, головокружение, потливость, боли в мышцах, одышка возникает при ходьбе от 100 до 500 м по ровной местности в, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек, в среднем темпе и в нормальных условиях. ТШМ = 150-300 м, тесты с физической нагрузкой (велозергометрия /спирозергометрия) = 25-50 Вт /2-3,9 МЕ;</p> <p>в) нуждается в посторонней помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, посещение туалета, прием пищи и др.;</p> <p>г) в обычной жизни нуждается в ухаживающем;</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 суток.</p>
5	Грубое нарушение функции, структур и процессов жизнедеятельности
	<p>а) больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя или прикован к постели, малейшие физические нагрузки приводят к появлению выраженной слабости, потливости, мышечных болей, сердцебиения, одышки, болям в сердце, головокружению. ТШМ < 150 м; SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом не менее 93% у пациента без известного анамнеза ХОБЛ</p> <p>б) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;</p> <p>в) нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;</p> <p>г) круглосуточно нуждается в уходе;</p> <p>д) не может быть оставлен один дома без посторонней помощи.</p>
6	Нарушение жизнедеятельности крайней степени тяжести
	<p>а) хроническое нарушение сознания: витальные функции стабильны; нейромышечные и коммуникативные функции глубоко нарушены; пациент может находиться в условиях структурного подразделения медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по профилю "анестезиология и реаниматология" (далее - реанимационное отделение);</p> <p>б) SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом менее 90% у пациента без известного анамнеза ХОБЛ ; площадь изменений легких более 75%; нейромышечная несостоятельность: психический статус в пределах нормы, глубокий двигательный дефицит, бульбарные нарушения</p>

8. Шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council)

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

Шкала Борга для оценки пациентом переносимости физических нагрузок (модифицированная)

Инструкция для специалистов. Врач составляет оценку на основании имеющихся жалоб пациент по результатам выполняемой пробы с нагрузкой.

Инструкция. Пациенту необходимо выбрать одно из чисел, отражающее степень одышки, которую он испытывает после выполнения теста ходьбы в течение 6 мин.

0 - состояние покоя;

1 - очень легко;

2 - легко;

3 - умеренная нагрузка;

4 - довольно тяжело;

5 - тяжело;

6 - тяжело;

7 - очень тяжело;

8 - очень тяжело;

9 - очень-очень тяжело;

10 - максимальная нагрузка.

Контролируют реакцию пациента на физическую нагрузку по ЧСС и ЧД, измеряют АД до процедуры и после нее. Определяется сатурация, которая может немного снижаться (десатурация) после процедуры ЛГ, но восстанавливаться в течение не более 5 мин.

Лечебную гимнастику не следует проводить при оценке по модифицированной шкале Борга 4 и более баллов

4. Примерный комплекс упражнений ЛФК N 1

(Комплекс может выполняться при оценке по модифицированной шкале Борга 3 балла)

Часть занятия	NN	Исходное положение	Описание упражнения	Число повторений	Методические рекомендации
Вводная	1	Лежа на спине руки вдоль туловища	Одновременное сгибание и разгибание кистей и стоп	8-10	Дыхание свободное.
	2	Лежа на спине руки вдоль туловища	Сгибание и разгибание рук в локтевых суставах (движение кистей к плечам и обратно)	8-10	Дыхание свободное.
Основная	3	Лежа на спине ладони на груди	Поднять согнутые руки вверх - вдох, опустить вниз - выдох	4-5	Вдох выполняется носом, выдох ртом.
	4	Лежа на спине руки вдоль туловища	Отвести ногу в сторону, скользя по кровати	8-10	Дыхание свободное, поочередно каждой ногой.
	5	Лежа на спине руки вдоль туловища	Кисти к плечам, круговые движения в плечевых суставах	8-10	Дыхание свободное
	6	Лежа на спине руки вдоль туловища	Диафрагмальное дыхание(на вдохе живот надувать, на выдохе максимально втянуть в себя)	5-6	Выдох продолжительный. Для контроля выполнения

					упражнения, руки положить на живот
	7	Лежа на спине руки вдоль туловища	Поочередный подъем прямой руки вверх вдох, опустить вниз - выдох	4-5	Более протяжный выдох
	8	Лежа на спине руки вдоль туловища	Повороты головы вправо и влево	5-6	Темп медленный, амплитуда произвольная
	9	Лежа на спине ладони на области нижних ребер	Сделать глубокий вдох, на выдохе слегка надавить кистями на грудную клетку	4-5	Выдох с произнесением звука "Х-Х-Х", насколько возможно продолжительный, не делать промежуточный вдох
	10	Лежа на спине руки вдоль туловища	Поочередное сгибание и разгибание ног в коленных суставах, скользя стопой по мату	8-10	Дыхание свободное
	11	Лежа на спине руки вдоль туловища	Разведение рук в стороны, скользя по поверхности мата - вдох, вернуть в ИП - выдох	4-5	Выдох спокойный, более протяжный, произносятся звук "У-у"
	12	Стоя с гимнастической палкой, ноги на ширине плеч, руки подняты с палкой вверх	Наклоны туловища вниз, затем подъем туловища вверх	4-6	При подъеме глубокий вдох, при наклоне глубокий выдох
	13	Стоя с гимнастической палкой, ноги вместе, руки опущены с палкой вниз	Одновременно поднятие рук с палкой и отведение правой ноги назад, затем в исходное положение. Поднятие рук с палкой вверх и отведение левой	4-6	Дыхание свободное

			ноги назад, затем в исходное положение		
	14	Стоя с гимнастической палкой, ноги на ширине плеч, руки подняты с палкой на уровне груди горизонтально полу	Поворот туловища вправо, вернуться в исходное положение, затем влево, вернуться в исходное положение	4-6	Дыхание свободное
	15	Сидя на гребном тренажере	Движения имитирующие греблю	4-6	Дыхание свободное

Примерный комплекс упражнений N 2

(комплекс может выполняться при оценке по модифицированной шкале Борга 2 балла)

Часть занятия	NN	Исходное положение	Описание упражнения	Число повторений	Методические рекомендации
Вводная	1	Лежа на спине руки вдоль туловища	Одновременное сгибание и разгибание кистей и стоп	8-10	Дыхание свободное.
	2	Лежа на спине руки вдоль туловища	Сгибание и разгибание рук в локтевых суставах (движение кистей к плечам и обратно)	8-10	Дыхание свободное.
	3	Лежа на спине руки вдоль туловища	Поочередное сгибание и разгибание ног в коленных суставах, скользя стопой по кровати	8-10	Дыхание свободное
Основная	1	Лежа на спине руки вдоль туловища	Поднять прямые руки вверх - вдох,	4-5	Вдох выполняется носом, выдох ртом.

			опустить вниз - выдох		
2	Лежа на спине руки вдоль туловища	Развести обе руки в стороны - вдох, на выдохе подтянуть колени при помощи рук к животу	4-5	Вдох выполняется носом, выдох более протяжный - ртом. Постараться откашляться, после выполнения упражнения.	
3	Лежа на спине руки вдоль туловища	Поднять и отвести ногу в сторону, поочередно каждой ногой	8-10	Дыхание свободное.	
4	Лежа на левом боку (левая рука под головой, правая вдоль туловища)	Отвести прямую правую руку в сторону и назад с поворотом направо - вдох, вернуться в исходное положение - выдох	4-5	По окончании выполнения упражнения свесить туловище с кровати, откашляться. выполняется, при локализации очага в средней доле правого легкого.	
5	Лежа на спине руки вдоль туловища	Велосипедное движение одной ногой, затем другой	8-10	Дыхание свободное	
6	Лежа на спине руки вдоль туловища	Кисти к плечам, круговые движения в плечевых суставах	8-10	Дыхание свободное	
7	Лежа на спине руки вдоль туловища	Диафрагмальное дыхание (на вдохе живот надувать, на выдохе максимально втянуть в себя)	5-6	Выдох продолжительный Для контроля выполнения упражнения, руки положить на живот	
8	Лежа на спине руки вдоль туловища	Поочередный подъем прямой руки вверх вдох, опустить вниз - выдох	4-5	Более протяжный выдох	

	9	Лежа на спине руки вдоль туловища	12. Кисти положить на область нижних ребер, глубокий вдох, на выдохе надавить кистями на грудную клетку	4-5	Выдох с произнесением звука "Х-Х-Х", насколько возможно продолжительный, не делая промежуточный вдох
Заключительная	1	Лежа на спине, руки согнуты, локти опираются на мат	Повороты предплечий	8-10	Дыхание свободное
	2	Лежа на спине руки вдоль туловища	Поочередное сгибание и разгибание ног в коленных суставах, скользя стопой по кровати	8-10	Дыхание свободное
	3	Лежа на спине руки вдоль туловища	Разведение рук в стороны вдох, вернуть в исходное положение - выдох	4-5	Выдох спокойный, более протяжный, произносятся звук "У- у"
	4	Стоя с гимнастической палкой, ноги на ширине плеч, руки подняты с палкой вверх	Наклоны туловища вниз, затем подъем туловища вверх	4-6	При подъеме глубокий вдох, при наклоне глубокий выдох
	5	Стоя с гимнастической палкой, ноги вместе, руки опущены с палкой вниз	Одновременно поднятие рук с палкой и отведение правой ноги назад, затем в исходное положение. Поднятие рук с палкой вверх и отведение левой ноги назад, затем в исходное положение	4-6	Дыхание свободное

	6	Стоя с гимнастической палкой, ноги на ширине плеч, руки подняты с палкой на уровне груди горизонтально полу	Поворот туловища вправо, вернуться в исходное положение, затем влево, вернуться в исходное положение	4-6	Дыхание свободное
	7	Сидя на гребном тренажере	Движения имитирующие греблю	4-6	Дыхание свободное

Примерный комплекс упражнений N 3

(комплекс может выполняться при оценке по модифицированной шкале Борга 1 балл)

Часть занятия	N N	Исходное положение	Описание упражнения	Число повторений	Методические рекомендации
Вводная	1	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Сжимать и разжимать пальцы кистей и стоп	8-10	Дыхание свободное
	2	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Круговые движения кистями и стопами	8-10	Дыхание свободное
	3	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Поочередно сгибать и разгибать ноги в коленных суставах, скользя стопой по кровати	8-10	Дыхание свободное
Основная	1	Лежа на спине. руки вдоль туловища	Разведение рук в стороны вдох, вернуть в исходное положение - выдох	4-5	Выдох спокойный, более протяжный, с произнесением звука У-У-У
	2	Лежа на спине. Кисти к плечам	Локти развести в стороны вдох, на	4-5	Более длительный, выдох

			выдохе слегка сжать ими грудную клетку		
3	Лежа на спине руки вдоль туловища	Имитация езды на велосипеде	8-10	Дыхание свободное	
4	Сидя на стуле ладони лежат на верхней части живота	Диафрагмальное дыхание (на вдохе живот надуть, на выдохе максимально втянуть в себя)	4-5	Выдох продолжительный. Для контроля выполнения упражнения, руки положить на живот	
5	Сидя на стуле, руки опущены	Руку отвести в сторону вдох, на выдохе наклонить корпус и вести руку к противоположной стопе; тоже другой рукой	4-5	Выдох продолжительный, произносить звук "Х-Х-Х"	
6	Сидя на стуле, руками придерживаться за сидение. Ноги вытянуть вперед	Движение ногами, как при плавании стилем "кроль" (вверх-вниз)	8-10	Дыхание свободное	
7	Сидя на стуле руки опущены	Глубокий вдох, на выдохе наклонить корпус вниз, рука тянется к стопе, поочередно с другой рукой	4-5	Продолжительный, шумный выдох, со звуком "Ш-ш"	
8	Сидя на стуле руки опущены	Развести руки в стороны, выполнять круговые движения прямыми руками	8-10	Дыхание свободное	
9	Сидя на стуле руки опущены	Движения руками, как при плавании стилем "брасс": выпрямить руки и развести в стороны. При движении вперед - вдох, в стороны -выдох	4-5	Выдох более продолжительный темп медленный	

	10	Сидя на стуле. Кисти к плечам	Развести локти в стороны вдох, на выдохе, соединить локти и наклонить корпус вперед	4-5	Более продолжительный форсированный выдох, произнося звук "Р-Р-Р", в конце можно откашляться
Заключительная	1	Сидя на стуле руки придерживаются за сидение	Поднять прямую согнутую ногу и выполнять круговые движения на весу, в обе стороны, поочередно	8-10	Дыхание свободное
	2	Сидя на стуле руки согнуты	Круговые движения в локтевых суставах, стараясь соединить лопатки и потянуться назад	8-10	Дыхание свободное, темп медленный, постепенно увеличивать амплитуду движений
	3	Стоя с гимнастической палкой, ноги на ширине плеч, руки подняты с палкой вверх	Наклоны туловища вниз, затем подъем туловища вверх	6-8	При подъеме глубокий вдох, при наклоне глубокий выдох
	4	Стоя с гимнастической палкой, ноги вместе, руки опущены с палкой вниз	Одновременно поднятие рук с палкой и отведение правой ноги назад, затем в исходное положение. Поднятие рук с палкой вверх и отведение левой ноги назад, затем в исходное положение	6-8	Дыхание свободное
	5	Стоя с гимнастической палкой, ноги на ширине плеч, руки подняты с палкой на уровне груди	Поворот туловища вправо, вернуться в исходное положение, затем влево, вернуться в исходное положение	6-8	Дыхание свободное

		горизонтально полу			
	6	Сидя на гребном тренажере	Движения имитирующие греблю	6-8	Дыхание свободное

Примерный комплекс упражнений N 4

(комплекс может выполняться при оценке по модифицированной шкале Борга 0,5 балла преимущественно при рестриктивных нарушениях)

Часть занятия	NN	Исходное положение	Описание упражнения	Число повторений	Методические рекомендации
Вводная	1	Сидя на стуле. Ноги вытянуть вперед	Круговые движения кистями и стопами	8-10	Дыхание свободное
	2	Сидя на стуле руки вдоль туловища	Поднять руку вверх вдох, на выдохе опустить вниз	4-5	При опускании рук вниз стараться расслабиться
	3	Сидя на стуле руки придерживаются за сидение	"шагать" Имитация ходьбы скользя по полу	8-10	Дыхание свободное
Основная	1	Сидя на стуле руки опущены вниз	Развести руки в стороны вдох, на выдохе подтянуть колено к животу при помощи рук	4-5	Глубокий вдох, задержать дыхание на пару секунд, затем удлинённый выдох
	2	Сидя на стуле руки опущены вниз	Поднять две руки вверх вдох, опустить вниз - выдох	4-5	Удлинённый выдох, произносятся звуки "У-у"
	3	Сидя на стуле руки	Приподнять ноги от пола и	8-10	Дыхание свободное

		придерживаются за сидение	имитировать езду на велосипеде		
4	Сидя на стуле		Диафрагмальное дыхание (на вдохе живот надуть, на выдохе максимально втянуть в себя)	5-6	Выдох продолжительный. Для контроля выполнения упражнения, руки положить на живот
5	Стоя основная стойка		Ходьба с высоким подниманием бедра и активной работой рук	8-10	Дыхание свободное
6	Стоя основная стойка		Ходьба с высоким подниманием бедра и активной работой рук	8-10	Более продолжительный выдох
7	Стоя руки опущены вниз вдоль тела		Приподнять вверх надплечья, стараться соединить лопатки сзади - вдох, вернуться в ИП на выдохе и затем сделать наклон туловища в сторону, рука скользит по бедру. Затем в другую сторону. Вернуться в ИП	4-5	Более продолжительный выдох
8	Стоя руки опущены вниз		Развести руки в стороны и выполнять круговые движения прямыми руками назад	8-10	Дыхание свободное амплитуду движений постепенно увеличивать
9	Стоя основная стойка		Сделать вдох с отведением прямой руки назад, отставить противоположную ногу назад, на	4-5	Более продолжительный выдох

			выдохе вернуться в ИП. Затем повторить движения в другую сторону.		
	10	Стоя руки опущены вниз	Развести руки в стороны - вдох, отставить одну ногу назад, на выдохе вернуться в ИП и обнять себя за плечи и корпусом наклониться вперед.	4-5	Постепенно увеличивать глубину вдоха и выдоха
			Выпрямиться в ИП		
	11	Стоя	Ходьба в среднем темпе поочередно на носках, пятках, боковых поверхностях стоп	8-10	Дыхание свободное, по 3-4 шага в каждом варианте
	12	Стоя руки опущены вниз	Поднять руки вверх - вдох, на выдохе в ИП, наклониться корпусом вперед, руками тянуться к полу и вернуться в ИП	4-5	Глубокий вдох, более продолжительный выдох
Заключительная	1	Сидя на стуле руками придерживаться за сидение	Поднять прямую ногу и выполнять круговые движения на весу, поочередно	8-10	Дыхание свободное Делать по 3-4 движения в каждую сторону
	2	Сидя на стуле руками придерживаться за сидение	Движение ногами, как при плавании стилем "кроль" (вверх-вниз)	8-10	Дыхание свободное Делать по 3-4 движения в каждую сторону
	3	Сидя на стуле	Поднять плечи вверх вдох,	4-5	Более продолжительный, спокойный выдох

			опустить вниз - выдох		
	4	Стоя с гимнастической палкой, ноги на ширине плеч, руки подняты с палкой вверх	Наклоны туловища вниз, затем подъем туловища вверх	8-10	При подъеме глубокий вдох, при наклоне глубокий выдох
	5	Стоя с гимнастической палкой, ноги вместе, руки опущены с палкой вниз	Одновременно поднятие рук с палкой и отведение правой ноги назад, затем в исходное положение. Поднятие рук с палкой вверх и отведение левой ноги назад, затем в исходное положение	8-10	Дыхание свободное
	6	Стоя с гимнастической палкой, ноги на ширине плеч, руки подняты с палкой на уровне груди горизонтально полу	Поворот туловища вправо, вернуться в исходное положение, затем влево, вернуться в исходное положение	8-10	Дыхание свободное
	7	Сидя на гребном тренажере	Движения имитирующие греблю	8-10	Дыхание свободное

Примерный комплекс упражнений N 5

(Данный комплекс может выполняться при оценке по модифицированной шкале Борга 0,5-0 баллов, если преобладают обструктивные нарушения).

Часть занятия	N	Исходное положение	Описание упражнения	Число повторений	Методические указания
Вводная	1	Лежа на спине, руки	Сжать пальцы обеих рук в кулак (вдох).	8-10	

		выпрямлены вдоль тела	Возвращение в исходное положение (выдох)		
	2	Лежа на спине, руки выпрямлены вдоль тела	Сжать пальцы обеих рук в кулак, сжать пальцы обеих ног (вдох). Возвращение в исходное положение (выдох)	8-10	
	3	Лежа на спине	Стопы на себя (вдох) Возвращение в исходное положение (выдох)	8-10	
Основная	4	Лежа на спине, ножной конец приподнят на 25- 30°	Диафрагмальное дыхание. Сделать вдох, надувая живот. Сделать выдох, втягивая живот	3-4	Для контроля дыхания одна рука на груди, другая на животе. Если рука, лежащая на животе, двигается вверх и вниз во время дыхания, то упражнение выполняется правильно. При этом, рука, лежащая на груди, не двигается или двигается незначительно.
	5	Лежа на спине, ножной конец приподнят на 25- 30°	Круговые движения прямых рук наружу и внутри	8-10	Дыхание произвольное 5 движений наружу и 5 внутрь
	6	Лежа на спине, ножной конец	Руки вверх (вдох). Возвращение в	3-4	

		приподнят на 25-30°, руки в замок	исходное положение (выдох)		
7	Лежа на боку, ножной конец кушетки приподнят на 25-30°	Стопы на себя с одновременным сжиманием пальцев в кулаки. Возвращение в исходное положение	8-10	Дыхание произвольное	
8	Лежа на боку, ножной конец кушетки приподнят на 25-30°, одна рука лежит на животе	Глубокий вдох. Форсированный выдох с произнесением Р-Р-Р	3-4	Рукой, которая лежит на животе, нажимать на живот при форсированном выдохе. После завершения упражнения откашливание. Допускается откашливание между повторениями	
9	Лежа на животе с валиком под тазом	Попеременное сгибание ног в коленных суставах	8-10	Дыхание произвольное	
10	Лежа на животе с валиком под грудь	Глубокий вдох, слегка отжаться руками от валика Продолжительный выдох с произнесением вслух цифр при счете от одного до максимально возможного значения	3-4	После завершения упражнения откашливание. Во время произнесения цифр промежуточный вдох не делать. Между подходами отдыхать несколько секунд	
11	Лежа на животе с валиком под грудь, руки согнуты в локтях так, чтобы кисти были на уровне головы	Попеременное выпрямление рук в стороны и удержание их на весу	8-10	Дыхание произвольное	

	12	Коленно-кистевое	Глубокий вдох. Форсированный выдох с произнесением Р-Р-Р	3-4	Между повторениями допускается отдых 1-2 сек. После завершения упражнения откашливание
	13	Коленно-кистевое	Выпрямить левую ногу и правую руку, приподняв их. Вернуться в исходное положение Затем другая рука и нога	8-10	Дыхание во время выполнения упражнения не задерживать
	14	Коленно-кистевое	Выпрямить одну ногу и противоположную руку, опустится на пятку (сид на пятку) - выдох. Вернуться в исходное положение, сделав вдох. Затем повторить другой ногой	3-4	После завершения упражнения откашливание. Допускается откашливание между повторениями. Во время опускания на пятку допускается продолжительный выдох с произнесением вслух цифр при счете от одного до максимально возможного значения
	15	Коленно-кистевое	Попеременное поднятие прямых ног	8-10	Дыхание произвольное
	16	Коленно-кистевое	Выпрямить, не поднимая обе руки, сесть на пятки (выдох). Вернуться в исходное положение (вдох)	3-4	После завершения упражнения откашливание. Допускается откашливание между повторениями. Во время опускания на пятки

					допускается продолжительный выдох с произнесением вслух цифр при счете от одного до максимально возможного значения или форсированный выдох с произнесением Р-Р-Р.
17	Коленно-кистевое	Попеременное поднятие прямых рук перед собой	8-10	Дыхание произвольное	
18	Сидя, ноги согнуты, ягодицы на пятках (сед на ягодицах), руки на коленях	Наклон тела вперед со скольжением прямых рук по полу (форсированный выдох с произнесением Р-Р-Р). Возвращение в исходное положение (вдох)	3-4	После завершения упражнения откашливание. Допускается откашливание между повторениями. Во время наклона допускается продолжительный выдох с произнесением вслух цифр при счете от одного до максимально возможного значения	
19	Стоя, держась за спинку стула или кровати	Присесть (выдох) Возвращение в исходное положение (вдох)	8-10		
20	Стоя, держась за спинку стула или кровати	Наклон тела вперед (форсированный выдох с произнесением Р-Р-Р). Возвращение	3-4	При наклоне держаться за спинку стула или кровати	

			в исходное положение (вдох)		После завершения упражнения откашливание. Допускается откашливание между повторениями. Во время наклона допускается продолжительный выдох с произнесением вслух цифр при счете от одного до максимально возможного значения
21	Стоя, держась за спинку кровати или стула	Отведение прямой ноги назад. Возвращение в исходное положение Затем другая нога	8-10	Дыхание произвольное	
22	Стоя в положении наклона тела вперед с опорой прямыми руками на кровать или сидение стула	Отжимания (сгибая руки, коснуться головой опоры (форсированный выдох с произнесением Р-Р-Р). Вернуться в исходное положение (вдох)	3-4	После завершения упражнения откашливание. Допускается откашливание между повторениями. Во время наклона допускается продолжительный выдох с произнесением вслух цифр при счете от одного до максимально возможного значения.	
23	Стоя, держась за спинку стула или кровати	Имитация ходьбы на месте	1.5-2 мин	Дыхание произвольное	

	24	Сидя на стуле, руки на груди	<p>Диафрагмальное дыхание</p> <p>Сделать вдох, надувая живот.</p> <p>Сделать выдох, втягивая живот</p>	30 сек	<p>При вдохе надавливать рукой на нижнюю часть груди</p> <p>В конце выдоха рукой надавливать на живот</p>
	25	Сидя на стуле, руки придерживаются за сидение	<p>Имитация езды на велосипеде.</p> <p>Приподнять одну ногу, делая велосипедное движение. Затем повторить другой ногой</p>	8-10	<p>Во время выполнения упражнения дыхание не задерживать</p>
	26	Сидя на стуле, руки на коленях	<p>Наклон тела вперед, со скольжением рук по голени до стоп (выдох).</p> <p>Возвращение в исходное положение (вдох)</p>	3-4	<p>После завершения упражнения откашливание.</p> <p>Допускается откашливание между повторениями. Во время наклона допускается продолжительный выдох с произнесением вслух цифр при счете от одного до максимально возможного значения или форсированный выдох с произнесением Р-Р-Р</p>
Заключительная	27	Сидя на стуле	<p>Руки в стороны (вдох). Обнять себя за плечи (форсированный выдох с произнесением Р-Р-Р)</p>	3-4	<p>После завершения упражнения откашливание.</p> <p>Допускается откашливание между повторениями.</p>

	28	Лежа на спине	Сжимать пальцы в кулаки с одновременными движениями стоп на себя. Вернуться в исходное положение	8-10	Дыхание произвольное
	29	Лежа на спине Одна рука на груди, другая на животе	Полное дыхание. Сделать глубокий вдох, грудью, постепенно втягивая при этом живот. На вершине вдоха задержать дыхание на 1 -2 сек. Плавный продолжительный выдох с постепенным выпячиванием живота	1.5-2 мин	Постепенно частота дыхательных движений должна соответствовать спокойному дыханию (14-16 дыхательных движений в минуту)

5. Методика Шкала Бека

Каждый пункт опросника состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного веса симптома в общей степени тяжести депрессии. Инструкция. Вам предлагается ряд утверждений. Выберите одно утверждение в каждой группе, которое лучше всего описывает Ваше состояние за прошедшую неделю, включая сегодняшний день. Обведите кружком номер утверждения, которое Вы выбрали. Если в группе несколько утверждений в равной мере хорошо описывают Ваше состояние, обведите каждое из них. Прежде чем сделать выбор, внимательно прочтите все утверждения в каждой группе.

0 – Я не чувствую себя несчастным.

1 – Я чувствую себя несчастным.

2 – Я все время несчастен и не могу освободиться от этого чувства.

3 – Я настолько несчастен и опечален, что не могу этого вынести.

0 – Думая о будущем, я не чувствую себя особенно разочарованным.

1 – Думая о будущем, я чувствую себя разочарованным.

2 – Я чувствую, что мне нечего ждать в будущем.

3 – Я чувствую, что будущее безнадежно и ничего не изменится к лучшему.

0 – Я не чувствую себя неудачником.

1 – Я чувствую, что у меня было больше неудач, чем у большинства других людей.

2 – Когда я оглядываюсь на прожитую жизнь, все, что я вижу, это череды неудач. 3 – Я чувствую себя полным неудачником.

- 0 – Я получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше.
- 1 – Я не получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше.
- 2 – Я не получаю настоящего удовлетворения от чего бы то ни было.
- 3 – Я всем неудовлетворен, и мне все надоело.

- 0 – Я не чувствую себя особенно виноватым.
- 1 – Довольно часто я чувствую себя виноватым.
- 2 – Почти всегда я чувствую себя виноватым.
- 3 – Я чувствую себя виноватым все время.

- 0 – Я не чувствую, что меня за что-то наказывают.
- 1 – Я чувствую, что могу быть наказан за что-то.
- 2 – Я ожидаю, что меня накажут.
- 3 – Я чувствую, что меня наказывают за что-то.

- 0 – Я не испытываю разочарование в себе.
- 1 – Я разочарован в себе.
- 2 – Я внушаю себе отвращение.
- 3 – Я ненавижу себя.

- 0 – У меня нет чувства, что я в чем-то хуже других.
- 1 – Я самокритичен и признаю свои слабости и ошибки.
- 2 – Я все время виню себя за свои ошибки.
- 3 – Я виню себя за все плохое, что происходит.

- 0 – У меня нет мыслей о том, чтобы покончить с собой.
- 1 – У меня есть мысли о том, чтобы покончить с собой, но я этого не делаю.
- 2 – Я хотел бы покончить жизнь самоубийством.
- 3 – Я бы покончил с собой, если бы представился удобный случай.
- 0 – Я плачу не больше, чем обычно.
- 1 – Сейчас я плачу больше обычного.
- 2 – Я теперь все время плачу.
- 3 – Раньше я еще мог плакать, но теперь не смогу, даже если захочу.

- 0 – Сейчас я не более раздражителен, чем обычно.
- 1 – Я раздражаюсь легче, чем раньше, даже по пустякам.
- 2 – Сейчас я все время раздражен.
- 3 – Меня уже ничто не раздражает, потому что все стало безразлично.

- 0 – Я не потерял интереса к другим людям.
- 1 – У меня меньше интереса к другим людям, чем раньше.
- 2 – Я почти утратил интерес к другим людям.
- 3 – Я потерял всякий интерес к другим людям.

- 0 – Я способен принимать решения так же, как всегда.
- 1 – Я откладываю принятие решений чаще, чем обычно.
- 2 – Я испытываю больше трудностей в принятии решений, чем прежде.

3 – Я больше не могу принимать каких-либо решений.

0 – Я не чувствую, что я выгляжу хуже, чем обычно.

1 – Я обеспокоен, что выгляжу постаревшим и непривлекательным.

2 – Я чувствую, что изменения, происходящие в моей внешности, сделали меня непривлекательным.

3 – Я уверен, что выгляжу безобразным.

0 – Я могу работать так же, как раньше.

1 – Мне надо приложить дополнительные усилия, чтобы начать что-либо делать. 2 – Я с большим трудом заставляю себя что-либо сделать.

3 – Я вообще не могу работать.

0 – Я могу спать так же хорошо, как и обычно.

1 – Я сплю не так хорошо, как всегда.

2 – Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, чем обычно и с трудом могу заснуть снова. 3 – Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и не могу снова заснуть.

0 – Я устаю не больше обычного.

1 – Я устаю легче обычного.

2 – Я устаю почти от всего того, что делаю.

3 – Я слишком устал, чтобы делать что бы то ни было.

0 – Мой аппетит не хуже, чем обычно.

1 – У меня не такой хороший аппетит, как был раньше.

2 – Сейчас мой аппетит стал намного хуже.

3 – Я вообще потерял аппетит.

19 0 – Если в последнее время я и потерял в весе, то очень немного.

1 – Я потерял в весе более 2 кг.

2 – Я потерял в весе более 4 кг.

3 – Я потерял в весе более 6 кг.

0 – Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.

1 – Меня беспокоят такие проблемы, как различные боли, расстройства желудка, запоры.

2 – Я настолько обеспокоен своим здоровьем, что мне даже трудно думать о чем-нибудь другом.

3 – Я до такой степени обеспокоен своим здоровьем, что вообще ни о чем не могу думать.

0 – Я не замечал каких-либо изменений в моих сексуальных интересах.

1 – Я меньше, чем обычно интересуюсь сексом.

2 – Сейчас я намного меньше интересуюсь сексом.

3 – Я совершенно утратил интерес к сексу.

Оценка результата:

Суммарный балл:

Менее 9 – отсутствие депрессивных симптомов.

10-18 – легкая депрессия, астено-субдепрессивная симптоматика, м.б. у соматических

больных или невротический уровень.

19-29 – умеренная депрессия, критический уровень.

30-63 – явно выраженная депрессивная симптоматика, не исключена эндогенность

6. Краткий опросник Королевского колледжа о состоянии здоровья при интерстициальных заболеваниях легких (K-BILD) © 2011

Этот опросник предназначен для оценки влияния вашего заболевания легких на различные аспекты вашей жизни. Пожалуйста, в каждом вопросе обведите кружком тот ответ, который лучше всего подходит для вас

1. В течение последних 2 недель я испытывал(-а) одышку при подъеме по лестнице или при ходьбе в гору.

1. Каждый раз
2. В большинстве случаев
3. Несколько раз
4. Иногда
5. Эпизодически
6. Редко
7. Никогда

2. В течение последних 2 недель я чувствовал(-а) стеснение в груди из-за моего заболевания легких.

1. Постоянно
2. Основную часть времени
3. Значительную часть времени
4. Некоторую часть времени
5. Незначительную часть времени
6. Почти никогда
7. Ни разу

3. В течение последних 2 недель ощущали ли вы беспокойство из-за серьезности ваших жалоб, вызванных заболеванием легких?

1. Постоянно
2. Основную часть времени
3. Значительную часть времени
4. Некоторую часть времени
5. Незначительную часть времени
6. Почти никогда
7. Ни разу

4. В течение последних 2 недель избегали ли вы занятий, вызывающих у вас одышку?

1. Постоянно
2. Основную часть времени
3. Значительную часть времени
4. Некоторую часть времени
5. Незначительную часть времени
6. Почти никогда
7. Ни разу

5. В течение последних 2 недель чувствовали ли вы, что ваше заболевание легких находится под контролем?

1. Ни разу
2. Почти никогда
3. Незначительную часть времени
4. Некоторую часть времени
5. Значительную часть времени
6. Основную часть времени
7. Постоянно

6. В течение последних 2 недель было ли так, что жалобы, вызванные заболеванием легких, привели к тому, что вы расстроились или упали духом?

1. Постоянно
2. Основную часть времени
3. Значительную часть времени
4. Некоторую часть времени
5. Незначительную часть времени
6. Почти никогда
7. Ни разу

7. В течение последних 2 недель я чувствовал(-а) острую необходимость дышать, также известную как «кислородное голодание»?

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Постоянно	Основную	Значительную	Некоторую	Незначительную	Почти	Ни разу
	часть	часть	часть	часть	никогда	
	времени	ю	часть	часть		
		времени	времени	времени		
		времени				

8. В течение последних 2 недель мое заболевание легких вызывало у меня тревогу.

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Постоянно	Основную	Значительную	Некоторую	Незначительную	Почти	Ни разу
	часть	часть	часть	часть	никогда	
	времени	ю	часть	часть		
		времени	времени	времени		
		времени				

9. В течение последних 2 недель как часто вы слышали «хрипы» или свистящие звуки из вашей грудной клетки?

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Постоянно	Основную	Значительную	Некоторую	Незначительную	Почти	Ни разу
	часть	часть	часть	часть	никогда	
	времени	ю	часть	часть		
		времени	времени	времени		
		времени				

10. В течение последних 2 недель как часто вы чувствовали, что ваше заболевание легких ухудшается?

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Постоянно	Основную	Значительную	Некоторую	Незначительную	Почти	Ни разу
	часть	часть	часть	часть	никогда	
	времени	ю	часть	часть		
		времени	времени	времени		
		времени				

11. В течение последних 2 недель как часто ваше заболевание легких мешало выполнению вашей работы или других повседневных задач?

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Постоянно	Основную	Значительную	Некоторую	Незначительную	Почти	Ни разу
	часть	часть	часть	часть	никогда	
	времени	ю	часть	часть		
		времени	времени	времени		
		времени				

12. В течение последних 2 недель ожидали ли вы, что жалобы, вызванные заболеванием легких, усугубятся?

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Постоянно	Основную	Значительную	Некоторую	Незначительную	Почти	Ни разу
	часть	часть	часть	часть	никогда	
	времени	ю	часть	часть		
		времени	времени	времени		
		времени				

13. В течение последних 2 недель как часто ваше заболевание легких ограничивало ваши возможности переносить различные вещи, например, бакалейные товары?

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Постоянно	Основную	Значительную	Некоторую	Незначительную	Почти	Ни разу
	часть	часть	часть	часть	никогда	
	времени	ю	часть	часть		
		времени	времени	времени		
		времени				

14. В течение последних 2 недель заставляло ли вас заболевание легких больше думать о конце вашей жизни?

1. Постоянно 2. Основную часть времени 3. Значительную часть времени 4. Некоторую часть времени 5. Незначительную часть времени 6. Почти никогда 7. Ни разу

15. Ухудшилось ли ваше финансовое положение из-за вашего заболевания легких?

1. Очень сильно 2. Значительно 3. Существенно 4. В допустимых пределах 5. Незначительно 6. Почти не ухудшилось 7. Совсем не ухудшилось
