

Ассоциация анестезиологов-реаниматологов
Северо-Запада

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
COVID-19**

Санкт-Петербург
2021

УДК 616.832
ББК 52.63

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: пособие для врачей / под ред. профессора А.Н. Кондратьева. – СПб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, 2021. – 128 с.

Авторы:

Кондратьев Анатолий Николаевич – Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист МЗ РФ по анестезиологии-реаниматологии СЗФО, заведующий НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова», председатель Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада (Санкт-Петербург);

Александрович Юрий Станиславович – д.м.н., профессор, проректор по послевузовскому и дополнительному профессиональному образованию СПбГПМУ, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии с курсом ФПК и ПП СПбГПМУ, главный внештатный детский анестезиолог-реаниматолог комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, главный детский анестезиолог-реаниматолог МЗ РФ в СЗФО (Санкт-Петербург);

Анохина Наталья Анатольевна – заведующая отделением ревматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», (Санкт-Петербург);

Аптекарь Валерия Владимировна – клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Афанасьев Василий Владимирович – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, главный токсиколог Ленинградской области, сотрудник Института токсикологии (Санкт-Петербург);

Баутин Андрей Евгеньевич – д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования «НМИЦ им. В.А. Алмазова», главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике МЗ РФ (Санкт-Петербург);

Власов Владимир Сергеевич – аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Дрягина Наталья Владимировна – к.м.н., заведующая КДЛ с экспресс-группой, ст. н. с. НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Загородникова Ксения Александровна – к.м.н., заведующая отделом клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Кашерининов Игорь Юрьевич – к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 4 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Кожевин Антон Петрович – врач анестезиолог-реаниматолог Ленинградской областной клинической больницы (Санкт-Петербург);

Латишин Кирилл Борисович – заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 14 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Изготовлено в ООО «АЛЬГИЗ»

Подписано в печать 25.09.2020.

Формат 60×88 ¹/₁₆. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Уч.-изд. л. 1.1. Усл.-печ. л. 1.5

© Коллектив авторов, 2021

Лейдерман Илья Наумович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Лестева Наталья Александровна – к.м.н., ст. н. с. НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова», заведующая отделением анестезиологии и реанимации (Санкт-Петербург);

Мазурок Вадим Альбертович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Минеева Евгения Викторовна – к.м.н., заведующая кардиологическим отделением № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Петрова Марина Владимировна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической деятельности ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Медицинского института ФGAOY BO «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ (Москва);

Ржеутская Рита Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Ризаханов Даниял Магомедович – к.м.н., начальник отдела координации медико-биологических исследований ООО «НТФФ «Полисан» (Санкт-Петербург);

Рудаев Лев Яковлевич – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Киришская клиническая межрайонная больница» (г. Кириши, Ленинградская область);

Семенов Андрей Петрович – заведующий кардиологическим отделением № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Серафимов Станислав Викторович – к.м.н., главный врач ГБУЗ «Киришская клиническая межрайонная больница» (г. Кириши, Ленинградская область);

Титова Инга Эдуардовна – врач-кардиолог отделения хирургического лечения пациентов онкологического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Торина Татьяна Венедиктовна – д.м.н., профессор, главный врач Ленинградской областной клинической больницы, главный внештатный кардиолог Ленинградской области (Санкт-Петербург);

Тян Наталья Афанасьевна – заведующая кардиологическим отделением консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Ценцигер Любовь Марковна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, эндокринолог, ст. н. с. НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Шевелев Олег Алексеевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ реабилитологии ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова Медицинского института ФGAOY BO «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ (Москва).

В пособии описана роль центральной и периферической нервной системы в регуляции воспалительного процесса, сформулированы фармакологические принципы создания лечебной сааногенетической доминанты и церебропротекции. Обоснованы методики нейровегетативной и метаболической стабилизации больных с осложненным течением коронавирусной инфекции COVID-19; антикоагуляционной терапии, респираторной поддержки, применения сурфактанта, коррекции эндокринных нарушений у данной категории больных

Пособие предназначено для анестезиологов-реаниматологов, инфекционистов, педиатров, терапевтов, студентов и ординаторов медицинских вузов.

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера, либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения авторов

Оглавление

Предисловие	7
ГЛАВА I. МЕТОДИКА ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ МОДЕЛИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	9
Список сокращений	9
I.1. Участие нервной системы в инфекционном процессе	10
I.2. Роль вегетативной нервной системы в регуляции воспалительного процесса	10
I.3. Концепция лечебной доминанты	12
I.4. Метаболическое «программирование»	15
I.5. Практическая реализация описываемой методики	21
I.6. Описание клинических случаев применения описываемой методики у пациентов с тяжелым течением НКИ	23
I.7. Заключение	27
Литература	27
ГЛАВА II. ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К МЕХАНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ПРИ COVID-19	30
II.1. Переосмысление приоритетов механической респираторной поддержки при COVID-19	33
II.2. Повреждение легких в результате самостоятельного дыхания? Обоснование использования опиатной седации	35
II.3. Положение на животе – лучший маневр мобилизации альвеол	37
II.4. Пермиссивная гипоксия – новая сущность?	40
II.5. Респираторная поддержка: все – кроме ИВЛ	44
II.6. Показания к переводу на вентиляцию легких	48
II.7. ИВЛ – когда совсем плохо	50
II.8. Клинические результаты	54
II.9. Организационные аспекты	54
II.10. Заключение	55
Литература	56

ГЛАВА III. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СУРФАКТАНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2	57
Список сокращений	57
Введение	58
III.1. Патогенетическое обоснование и экспериментальные данные, подтверждающие эффективность применения препаратов экзогенного сурфактанта при вирусных пневмониях	59
III.2. Повреждение легких в результате самостоятельного дыхания? Обоснование использования опиатной седации	64
III.3. Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1	65
III.4. Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2	67
III.5. Одноцентровое ретроспективное контролируемое исследование результатов применения ингаляций препарата сурфактанта в комплексной терапии пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.	68
III.6. Обсуждение	71
III.7. Выводы	72
Литература	72
 ГЛАВА IV. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА, ТРОМБОЗЫ И КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ COVID-19	76
Литература	97
 ГЛАВА V. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЛИХОРАДКОЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	99
Список сокращений	99
Предисловие	100
V.1. Особенности поражения нервной системы при новой коронавирусной инфекции	101
V.2. Патогенетическое значение лихорадки при COVID-19	103
V.3. Применение гипотермии для борьбы с лихорадкой	107
V.4. Эффекты селективной гипотермии коры больших полушарий в остром периоде церебральных катастроф	108

V.5. Результаты применения КЦГ для борьбы с лихорадкой и поддержания у пациентов с сепсисом и инфицированных COVID-19.....	109
Заключение	112
Литература	113
Глава VI. ЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ И НОВАЯ КОРОНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ.....	115
VI.1. НКИ и гипоталамо-гипофизарная система.....	115
VI.2. НКИ и щитовидная и паращитовидные железы.	116
VI.3. НКИ и надпочечники	118
VI.4. НКИ и половые железы	119
VI.5. НКИ и ожирение	120
VI.6. Нарушения углеводного обмена и НКИ.....	120
Литература	126

ПРЕДИСЛОВИЕ

Пандемия нового коронавируса SARS-CoV-2 принесла в медицинское сообщество множество проблем, вопросов, дискуссий, мнений. Специфические (свойственные только этой инфекции) паттерны клинических, лабораторных, инструментальных данных, высокая летальность при тяжелых случаях заболевания и отсутствие ожидаемой эффективности от проводимой терапии, а также необходимость срочно принимать решения, не надеясь на скорое получение рекомендаций, подтвержденных методами научно-доказательной медицины, – все это в совокупности за короткое время изменило привычные к протоколам и стандартам стереотипы врачебного мышления. Коллективы врачей, занимающиеся лечением этой категории больных COVID-19, стали предлагать свои подходы, основанные на собственных наблюдениях и умозаключениях. Появилось множество школ, семинаров, отдельных лекций, в которых врачи-клиницисты делятся с коллегами полученным опытом (как успешной, так и неуспешной терапии пациентов), своими выводами и предположениями. В результате консолидации медицинского сообщества в интенсивной терапии больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (НКИ) появились более или менее эффективные и обоснованные методики лечения, что позволило при отсутствии этиотропной терапии спасти жизни множества пациентов. При этом, безусловно, нам по-прежнему необходимы данные эпидемиологических исследований и рандомизированных клинических испытаний, результаты исследований патофизиологов, вирусологов, инфекционистов и других специалистов.

Тем не менее обобщения, впечатления, мнения специалистов, непосредственно участвующих в лечении пациентов с НКИ, актуальны не только с практической точки зрения, но и как основание для постановки целей и задач проспективных рандомизированных исследований. По-видимому, новый коронавирус стал нашим довольно неприятным соседом на долгое время. Многого можно сделать на «дореанимационном» этапе. Не стоит забывать про такие годами проверенные средства, как горчичники, банки, пиявки.

Этот сборник статей посвящен больным с тяжелым течением COVID-19. Двухкомпонентная модель нейровегетативной и метаболической стабилизации пациентов хорошо показала себя в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова во время двух эпизодов участия института в оказании помощи больным с НКИ. Существенные дополнения и обоснования выбранной методики внес профессор В.В. Афанасьев. Принципы проведения респираторной поддержки и её патофизиологическая и клиническая обоснованность ясно и четко представлены профессором В.А. Мазурком. Очень интересные данные о результатах

использования сурфактанта в нескольких отделениях реанимации НМИЦ им. В.А. Алмазова представлены профессором А.Е. Баутиным. Положительные эффекты отечественного препарата не только статистически обоснованы, но и подтверждаются ощущениями больных, испытывавших чувство «облегчения» после ингаляции сурфактанта. Профессор Т.В. Вавилова представила обзор по важнейшему звену патогенеза НКИ – нарушениям гемокоагуляции. Трудно переоценить размышления и материалы Татьяны Владимировны – ведущего специалиста в этой проблеме. Поддержание нормальной температуры тела и умеренное охлаждение головного мозга нефармакологическими методами, в частности, использование краниocereбральной гипотермии, аргументировано и патофизиологически обосновано профессором О.А. Шевелевым. Большой практический интерес представляет обзор эндокринной патологии и нарушений углеводного обмена у пациентов с НКИ.

Опыт в медицине копится по крупицам. В этом пособии некоторые из таких «крупниц» собраны вместе. Авторы надеются, что наши мысли и наблюдения будут полезны для всех специалистов, занимающихся лечением пациентов с НКИ.

Глава I

МЕТОДИКА ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ МОДЕЛИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

*Кондратьев А.Н., Александрович Ю.С., Афанасьев В.В., Дрягина Н.В.,
Лестева Н.А., Ризаханов Д.М., Ценципер Л.М.*

Список сокращений

ВНС	– вегетативная нервная система
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КК	– креатинкиназа
КТ	– компьютерная томография
КЩС	– кислотно-щелочное состояние
МК	– мозговой кровоток
НВС	– нейровегетативная стабилизация
НИВЛ	– неинвазивная вентиляция легких
НКИ	– новая коронавирусная инфекция
РЭС	– ретикулоэндотелиальная система
САК	– субарахноидальное кровоизлияние
СДВГ	– синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей
СМЖ	– спинномозговая жидкость
ЦНС	– центральная нервная система

1.1. Участие нервной системы в инфекционном процессе

В повседневной практике лечения больных с инфекционной патологией центральная (ЦНС) и периферическая нервная система обычно не рассматривается в качестве самостоятельной «мишени». Как правило, врачи-клиницисты уделяют внимание тем отклонениям в жизнедеятельности нервной системы (НС), которые мешают процессу лечения: различные варианты делирия, судорожный синдром, полинейропатии, при этом терапия этих осложнений носит симптоматический характер и не зависит от того, является ли НС первичным очагом развития инфекции, или её поражение носит вторичный характер. Иными словами, воздействие на специфические функции НС, организацию ее оптимальной для излечения больного жизнедеятельности не рассматривается как необходимая составляющая патогенетической терапии инфекционного процесса. Между тем, прямой нервный контроль реакции организма на инфекцию давно и убедительно доказан [1]. В контексте данной публикации остановимся только на наиболее важных, на наш взгляд, для ежедневной практики аспектах.

1.2. Роль вегетативной нервной системы в регуляции воспалительного процесса

Системное влияние ЦНС на воспалительные процессы в организме осуществляется как опосредованно (через изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и других «гормональных осях»), так и напрямую. Прямая нервная регуляция воспалительного ответа осуществляется вегетативной нервной системой (ВНС), при этом симпатическая и парасимпатическая системы играют разные роли в регуляции реакции организма больного на воспаление. Активация симпатического отдела ВНС приводит к характерной для воспалительного процесса симптоматике: повышение артериального давления, тахикардия, увеличение частоты дыхания, лихорадка. Другим основным, но менее очевидным эффектом повышения активности симпатической нервной системы, является иммуносупрессия. С одной стороны, это является приспособительной реакцией, с другой – это повышает восприимчивость организма к инфекции. Участвующими в регуляции процесса воспаления эффекторными органами симпатической нервной системы являются: тимус, селезенка, костный мозг, лимфатические узлы. Передачу сигнала на лимфоидные органы обеспечивают не только адренорецепторы (преимущественно бета), но и сим-

патические нервные окончания без классических синапсов. Такие окончания выделяют норадреналин непосредственно в протоплазму клеток. Закрепление симпатотонии (преобладание тонуса симпатической части ВНС) во времени формирует особое устойчивое патологическое состояние, получившее название аллостаза. В условиях аллостаза симпатотония и инфекционный воспалительный процесс могут сосуществовать продолжительный период времени и оказывать влияние друг на друга. Результаты такого взаимодействия и его влияние на эффективность лечения на сегодняшний день изучены недостаточно.

Стройную концепцию участия парасимпатической нервной системы в течении воспалительного процесса разработал и продолжает совершенствовать коллектив лаборатории биомедицинских наук North Shore – LIJ Research institute NY, USA, под руководством K.J. Tracey. В 2002 году этот автор опубликовал в журнале Nature статью «The inflammatory reflex» [2], в которой описал «воспалительный рефлекс» – ваго-вагальный рефлекторный механизм регуляции как локализованного, так и системного воспалительного процесса.

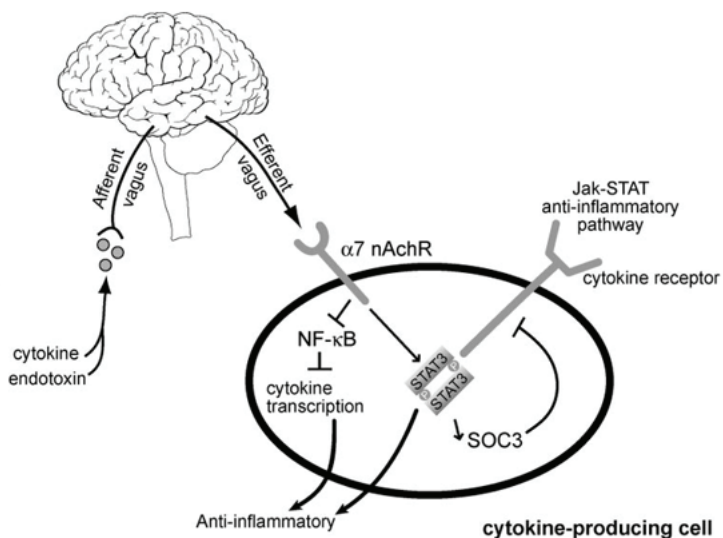


Рис. 1. Схема воспалительного рефлекса по Oke S.L., Tracey K.J. From CNI-1493 to the immunological homunculus: Physiology of the inflammatory reflex. Journal of Leukocyte Biology 2008. – 83(3): 512-7. DOI: 10.1189/jlb.0607363 [3]

Как видно из представленной на рисунке схемы, афферентная информация поступает в ЦНС по афферентным порциям блуждающего нерва. Раздражителями при этом являются эндотоксины и цитокины. Эфферентная часть блуждающего нерва передает проанализированный и интегрированный в гармоничную жизнедеятельность организма сигнал клеткам органов преимущественно ретикулоэндотелиальной системы (РЭС): селезенка, печень, кишечник. Поступившая таким образом информация предотвращает избыточный синтез в органах РЭС провоспалительных цитокинов. Основной медиатор этой рефлекторной дуги – ацетилхолин, доставленный непосредственно в клетки, воздействует на базовые процессы экспрессии генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления. Приведенная схема лишь в общих чертах описывает механизм участия ЦНС и ВНС в регуляции как системного, так и локализованного воспалительного процесса без учета сложных и многочисленных взаимосвязей, и механизмов интеграции на системном, организменном уровне.

1.3. Концепция лечебной доминанты

Основные задачи седации и анальгезии сугубо утилитарны и прагматичны: профилактика и лечение боли, психоэмоциональный покой пациента, создание комфортных условий для применения методик замещения выпавших или грубо нарушенных функций (например, проведение ИВЛ), профилактика и лечение судорожного синдрома. Цель, лежащая в основе концепции «лечебной доминанты», принципиально иная – создание и поддержание жизнедеятельности временно господствующей рефлекторной системы, обеспечивающей условия для саногенеза. Отдельной задачей при этом является противодействие патологическим вариантам организации функциональной активности организма, поддерживающих «болезнь» по типу «порочного круга». Предполагается, что «лечебная доминанта» будет препятствовать рассогласованию пространственно-временных взаимосвязей жизненно важных процессов. Такое рассогласование само по себе является самостоятельным патологическим процессом. Прикладные задачи методики седации и анальгезии в рамках «лечебной доминанты» решаются автоматически.

Физиологическая целесообразность взаимодействия отдельных органов и функциональных систем организма человека зависит от следующих факторов:

- функциональное состояние нервных центров, которое складывается в процессе взаимодействия афферентной импульсации от органа-эффиктора и интероцептивной импульсации с других органов;
- состояние собственного «нервного аппарата» эффикторного органа, име-

ющее значение для его участия в рефлекторной реакции, вызванной импульсацией с интерорецепторов других органов.

Одним из результатов системной ауторегуляции в условиях повышенной нагрузки или повреждающего воздействия на организм является эффект Баркрофта, который заключается в ограничении степеней свободы функциональных систем, т.е. в снижении лабильности вегетативных показателей. Иными словами, эндогенная, спонтанная нейровегетативная стабилизация генетически детерминирована и является составной частью пассивно оборонительного состояния. Такие состояния довольно широко распространены в природе: гипбернация, анабиоз (выход из этих состояний практически закономерен), кома, летаргия, нарколепсия (спонтанный выход из этих состояний не гарантирован).

Какие реальные методики, включающие применение фармакологических препаратов, способны сформировать наиболее близкое к естественному пассивно оборонительному состоянию? Мы полагаем, что такой методикой является нейровегетативная стабилизация (НВС), а основными препаратами – опиоиды и альфа-2-адреноагонисты. Аджьювантные лекарственные препараты, способствующие поддержанию «лечебной доминанты», представлены гипнотиками, атарактиками, противосудорожными и снотворными средствами, миорелаксантами. Ведущая роль опиоидных анальгетиков и альфа-2-адреноагонистов в стабилизации функционального состояния ВНС подтверждена данными, полученными физиологами, фармакологами, патофизиологами, врачами, как в эксперименте, так и в клинической работе [4, 5].

Основные функциональные эффекты опиоидергической системы [6]:

- интеграция двигательной активности (важнейшая функция, обеспечивающая целесообразную поведенческую активность);
- сопряжение обоняния и когнитивных функций;
- регуляция болевой чувствительности;
- участие в регуляции водно-электролитного обмена;
- участие в регуляции пищевого поведения;
- нейроэндокринная регуляция функций.

Из этого неполного перечня видно, что опиоидергическая система организма является филогенетически древней регуляторной системой, обеспечивающей интеграцию многообразных функций в биологически целесообразные функциональные системы.

В современных исследованиях показано, что альфа-2-адренергическая система играет ведущую роль в поддержании гомеостаза организма человека в условиях реального или потенциального повреждающего воздействия [6, 7]. Именно альфа-2-адренергическая система обеспечивает центральную

модуляцию ответа на стресс, предотвращая избыточность активации симпатической нервной системы. Альфа-2-адренергическая система осуществляет переход организма из состояния сна в бодрствование и наоборот, а также регулирует такие эмоции, как страх и тревога. В клинической практике альфа-2-адреноагонисты давно и широко используются «off label» по следующим показаниям: седация и анальгезия (премедикация, послеоперационный период, лечение хронической боли), уменьшение риска ишемических нарушений в сердечной мышце (в том числе инфарктов миокарда) в периоперационном периоде. Препараты этой группы оказались эффективны для лечения проявлений абстинентного синдрома, синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей, также при некоторых формах тика. Логичны и ожидаемы результаты взаимодействия опиоидной и альфа-2-адренергической систем, рецепторы которых присутствуют в одних и тех же клетках. Анальгезия и седация являются общим результатом их воздействия. Но при этом, в отличие от опиоидов, альфа-2-адреноагонисты не вызывают депрессию дыхания, мышечную ригидность (напротив, способствуют расслаблению мышц), эйфорию. Наш многолетний опыт сочетанного использования опиоидов и альфа-2-адреноагонистов у больных с тяжелым повреждением головного мозга различного генеза показал, что эта фармакологическая комбинация обеспечивает достаточно эффективную и безопасную нейровегетативную стабилизацию у пациентов этой группы и позволяет создать «лечебную доминанту».

Формирующийся на межклеточном уровне процесс саморегуляции пока мало доступен для фармакологического воздействия на тех стадиях инфекционного заболевания, на которых требуется интенсивная терапия. Пожалуй, здесь можно считать перспективными методы эфферентной терапии. Именно эти методики могут забрать избыток информационных молекул, не оказывая грубого воздействия на мозаику защитных процессов и взаимосвязей. Необходимо учитывать, что межклеточный уровень ауторегуляции неизбежно влияет на органный и организменный уровни за счет нарушения функций клеток (в том числе нейронов). В таблице 1 представлены данные, полученные в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в ходе исследования нейроиммунных реакций при неинфекционном повреждении мозга.

Таблица 1

Содержание цитокинов в крови и спинномозговой жидкости у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием, Me [25%; 75%]

Показатель	Группа А (n = 33)		Группа В (n = 11)	
	кровь	СМЖ	кровь	СМЖ
ИЛ-6, пг/мл	45,6 [21,7; 88,1]	1906 [1217; 3792]	87,5 [41,2; 130]	1738 [189; 46566]

ИЛ-8, пг/мл	23,5 [15,2; 48]	2046 [1511; 3324]	20,8 [16,4; 22,5]	5443 [1788; 13812]
TNF- α , пг/мл	12,6 [9,44; 16,8]	82,6 [39,04; 154,8]	14,0 [10,2; 21,0]	64,9 [40,2; 101,8]

Примечание: Группа А – больные с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием с неблагоприятным исходом. Группа В – больные с гипертоническим кровоизлиянием с неблагоприятным исходом. Исследования проведены в период НВС.

Видна существенная разница между концентрациями цитокинов в крови и в СМЖ. Подобных данных в доступной нам литературе мы не встречали. Обращает внимание то, что, несмотря на проведение НВС, позволяющей эффективно стабилизировать системную гемодинамику, температуру, достичь нужного уровня седации и миорелаксации, ликворная концентрация цитокинов остается чрезвычайно высокой. На наш взгляд, это свидетельствует о неэффективности НВС в отношении чрезмерного интратекального синтеза цитокинов и необходимости поиска других механизмов регуляции цитокинового каскада в ЦНС.

Как клетки мозга (в первую очередь нейроны) функционируют в условиях таких концентраций провоспалительных цитокинов? Что происходит с лимфатической системой головного мозга? Ответы на эти вопросы требуют кропотливых и трудоемких исследований в будущем. Что делать сейчас? Проводить терапию, основанную на знаниях фундаментальной патофизиологии и собственном клиническом опыте. И на наш взгляд, данный подход следует применять ко всем больным с признаками нарушения функций ЦНС, в том числе когнитивных, независимо от этиологии патологического процесса. Наиболее обоснованным нам представляется использование комплексных препаратов, своеобразного «фармакологического аккорда» типа Цитофлавина.

1.4. Метаболическое «программирование»

Цитофлавин® представляет собой поликомпонентное лекарственное средство, содержащее в составе янтарную кислоту (сукцинат), никотинамид, инозин, рибофлавин. Согласно инструкции по применению данный препарат «усиливает интенсивность аэробного гликолиза, что приводит к активации утилизации глюкозы и β -окисления жирных кислот, а также стимулирует синтез γ -аминоасляной кислоты в нейронах. ЦИТОФЛАВИН® увеличивает устойчивость мембран нервных и глиальных клеток к ишемии, что выражается в снижении концентрации нейроспецифических белков, характеризующих уровень деструкции основных структурных компонентов нервной ткани.

ЦИТОФЛАВИН® улучшает коронарный и мозговой кровотоки, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает нарушенное сознание, способствует регрессу неврологической симптоматики и улучшению когнитивных функций мозга. Обладает быстрым пробуждающим действием при посленаркозном угнетении сознания. Применение препарата ЦИТОФЛАВИН® в первые 12 часов от начала развития инсульта уменьшает зону ишемии и способствует более полному и быстрому восстановлению функций ЦНС.

Цитофлавин входит в комплексную терапию таких заболеваний, как инфаркт мозга; последствия цереброваскулярных болезней (инфаркта мозга, церебрального атеросклероза); токсическая и гипоксическая энцефалопатия при острых и хронических отравлениях, эндотоксикоз, посленаркозное угнетение сознания. Он также показан для профилактики и лечения гипоксической энцефалопатии при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения.

Препарат включен в действующие клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

Эффективность Цитофлавина в лечении энцефалопатии, обусловленной хронической ишемией головного мозга, была подтверждена рядом клинических испытаний [8–10], в том числе в ходе многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [10]. Применение препарата положительно влияло на астенический, цефалгический синдромы, когнитивные функции и двигательную активность. Описан положительный опыт применения препарата при лечении энцефалитов и менингитов инфекционной природы [11–14]. При лечении детей с токсической энцефалопатией на фоне тяжелого течения острой респираторной вирусной инфекции выявлено положительное влияние Цитофлавина на реологические свойства крови (снижение вязкости плазмы и крови, уменьшение агрегации эритроцитов) [15]. Особую ценность придают исследования зарубежных коллег, данные об эффективности компонентов препарата (сукцината) подтверждаются доклиническими испытаниями и клиническими наблюдениями [16–18].

Схемы применения препарата, дозы, сроки, методики оценки эффективности при различных нозологических формах хорошо известны и успешно применяются. Так, использование цитофлавина у пациентов с ЧМТ, с ишемическим и геморрагическим инсультом, постгипоксическими состояниями стало рутинной практикой. Ингредиенты препарата, «собранные» вместе, выпол-

няют «ремонтную функцию», восстанавливая пострадавшие метаболические цепочки в промежуточном обмене веществ и окислительном фосфорилировании, а это гарантия энергобезопасности (см. рис. 2). Но в стадии заболевания, когда еще отсутствуют грубые нарушения метаболических процессов, а преобладает «информационный хаос», цитофлавин эффективен, по-видимому, как фармакологический комплекс, программирующий определенный уровень окислительного фосфорилирования и вторично восстанавливающий сопряженность метаболизма головного мозга с мозговым кровотоком (рис. 2).

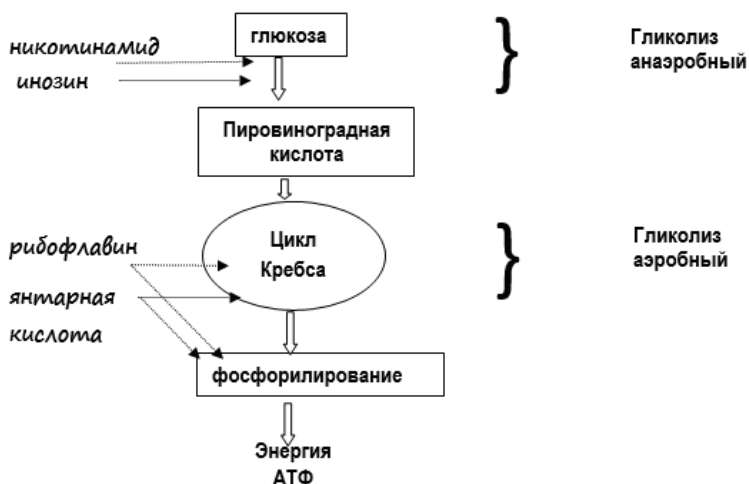


Рис. 2. Точки приложения ингредиентов цитофлавина в промежуточном обмене веществ (ингредиенты препарата «покрывают» многие реакции промежуточного обмена)

Ингредиенты цитофлавина обеспечивают последовательный ход реакций гликолиза (инозин + НАД⁺), цикла Кребса (сукцинат + рибофлавин) и фосфорилирования (рибофлавин + сукцинат), за счет чего восстанавливается метаболизм мозга и сопряженный с ним мозговой кровоток.

По нашему мнению, препарат «выравнивает» интенсивность метаболических процессов в клеточном массиве головного мозга, причем наиболее полно этот эффект проявляется на фоне сформированной «лечебной доминанты».

Есть два важных дополнения, которые обосновывают применение цитофлавина при COVID-19:

1. иммуностропное действие препарата;

1) рецепторотропное действие.

Эти два вида действия цитофлавина тесно связаны.

Избыточный иммунный ответ, возникающий при SARS-CoV-2, который называют «цитокиновым штормом», сопровождается и медиаторным «штормом», в результате которого активируются неблагоприятные пострецепторные сигналинги¹. Многие сигнальные пути индуцируют транскрипцию генов, избыточно стимулируют внутриядерные рецепторы, вызывают пролиферацию эндотелиальных клеток, фосфорилируют киназы рибосомальных белков и активируют Т-клетки, поддерживая «цитокиновый шторм». Некоторые рецепторы играют особую роль в танатогенезе при SARS-CoV-2 и имеют прямое отношение к разбору действия цитофлавина. Так, сверхэкспрессия важного арилуглеводородного рецептора (AhR) и, связанного с ним, ядерного НАД⁺-потребляющего фермента поли-(АДФ-рибоза) – полимеразы-1, более известного как PARP1, и расположенных во всех без исключения клетках, вызывает разрушение НАД⁺-содержащих белков и массовую гибель клеток из-за критического снижения АТФ в них [19]. Это особенно опасно у тучных пациентов, «возрастных» людей и больных, страдающих СД22. Активацию PARP1 можно назвать «Аппиевой дорогой», приводящей большого COVID-19 к смерти. Никотинамид – легкодоступный ингибитор PARP-1. Рецептуры с никотинамидом оказывают выраженное лечебное действие при SARS-CoV-2, особенно у лиц пожилого возраста [20, 21]. Цитофлавин – готовая рецептура, которая содержит никотинамид, для назначения в качестве ингибитора PARP1.

Цитофлавин – аденозиномиметик. Подтипы А1, А2А и А2В оказывают разнонаправленное противовоспалительное действие: подавляют активность рецепторов ФНО- α , CXCR4, (хемокиновые рецепторы 4-го типа), замедляют синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов [22, 23], что также может быть полезным в условиях цитокинового шторма. Лечебное ингаляционное назначение аденозина (в дозе 9 мг каждые 12 ч) в смеси с 21% FiO₂, 60 л/мин, в течение 5 мин, на протяжении 15 дней, больным с ДН и подтвержденным

¹ Последовательность молекулярных реакций, посредством которых информация от клеточного рецептора передается внутри клетки, в строго определенном порядке, что и позволяет говорить о сигнальном пути (сигналинге). Большинство сигнальных путей активируются в ответ на внешние, по отношению к клетке сигналы, такие, как нейротрансмиттеры, гормоны и ростовые факторы. К хорошо изученным сигнальным путям относятся PI3K-, Wnt-, цАМФ- и MAPK-сигнальные пути

² У таких людей и без «ковида» имеется дефект промежуточного обмена, из-за повышенного уровня CD38 (т.н. 38-й кластер дифференцировки, который катализирует деградацию НАД⁺ или НАДФ).

³ Селективные ингибиторы PARP1, такие, как олапариб, рукапариб, широко применяют в таргетной терапии опухолей.

SARS-CoV-19, через 5 дней, снижало степень дыхательной недостаточности клинически и по результатам КТ [24, 25, Falcone et al., 2020; Correale et al., 2020]. В заключение заметим, что аденозинергические системы несут постсинаптический тормозный потенциал, т.е. играют роль в редукции тревоги, астении, нарушениях сна и усиливают действие иных трофотропных структур, таких, как опиатергические и α 2-адренергические, ГАМК и т.д. [22, 26].

Если вернуться от молекулярных процессов к системным, то можно заключить, что чем больше медиаторный «хаос», тем тяжелее протекают нарушения энергообмена. Это означает, что лечение последствий COVID-19 должно выполняться не только «цитокинергическими», но и «медиаторными» средствами разных функциональных классов. «Собранные» вместе ингредиенты цитофлавина оказывают однонаправленное действие, сравнить которое можно с приготовлением борща: «отдельно так себе, а вместе вкусно».

В контексте нейровегетативной и метаболической стабилизации больных с SARS-COVID-2 есть еще один «игрок», который, с одной стороны, может обеспечивать фармакологическую защиту легочной ткани, а с другой – нивелировать возможные неблагоприятные эффекты центральнодействующих депримирующих препаратов (см. ниже). Это цитиколин (нейпилепт/рекогнан – все три являются одинаковыми по фармакодинамике). Метаболотропное действие цитиколина заключается в следующем: являясь природным компонентом центральной реакции цикла Кеннеди, цитиколин может обеспечивать «ход» других реакций цикла в обе стороны (см. рис. 3) и в зависимости от дозы препарата и создаваемых при его назначении условий (изменения КОС, газового состава крови, уровня глюкозы, которые регулируют активность ферментов цикла Кеннеди) может направлять парциальные реакции цикла Кеннеди в сторону образования фосфотидилхолина и сурфактанта, или ацетилхолина (кому что нужно!). Так не делает никто, все другие мембраностабилизаторы (эссенциале, липостабил, мексидол) просто «затыкают дыры», при потреблении компонентов биологических мембран. При остром инсульте это явление получило название «аутоканнибализм фосфотидилхолина», когда усиленное потребление ацетилхолина при ишемии приводит к поглощению фосфотидилхолина и, соответственно, сурфактанта (Adibhatla et al., 2007). Зона пенуэры не расширяется, но у больного развивается пневмония.

Цикл Кеннеди протекает в мембранах клеток всех типов, в т.ч. в пульмоноцитах, где его метаболическая активность велика. Рецепторная роль препарата хорошо укладывается в предложенный концепт: цитиколин активирует мембранные насосы (Na^+/K^+ -АТФазу, K^+/H^+ -АТФазу), обеспечивая массоперенос без сопутствующего отека (что удобно при комбинировании с анальгетиками разных классов), а также подавляет обратный захват дофамина, что важно

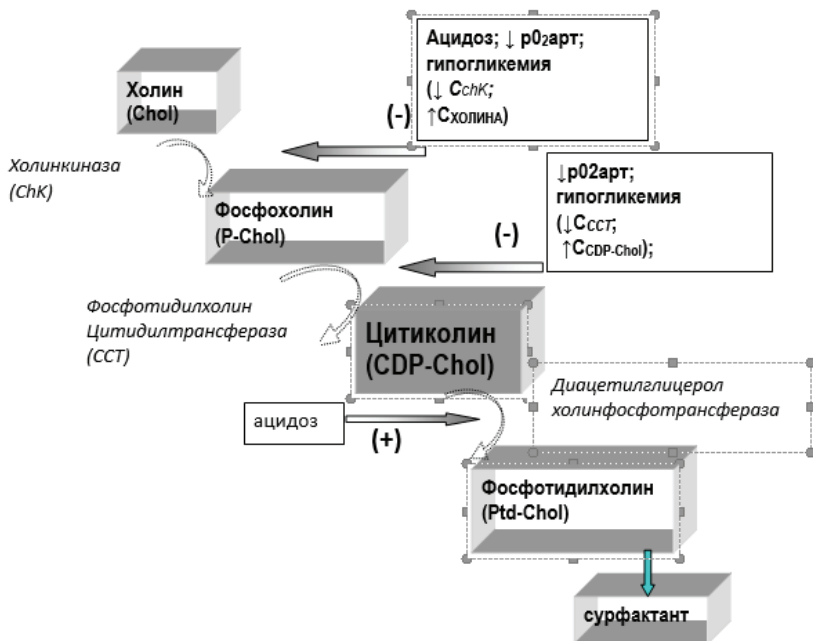


Рис. 3. Реакции мембранного цикла Кеннеди и роль цитиколина в их реализации.

Где: ↓ – снижение; ↑ – повышение; C – концентрация фермента или субстрата (Афанасьев В.В., 2009)

для стабилизации гемодинамики. Наконец, цитиколин блокирует активность фосфолипазы A2 и таким образом воздействует на арахидоновый каскад, косвенно препятствуя синтезам агрессивных эйкозаноидов, что является полезным противовоспалительным компонентом его действия в условиях SARS-COVID-2. Подчеркнем, что снижение pO₂ арт и субкомпенсированный метаболический ацидоз не оказывают существенного влияния на биотрансформацию цитиколина в фосфотидилхолин (рис. 3), поэтому цитиколин целесообразно назначать первым, в насыщающих (Дн = 2–3 г) и поддерживающих (Дп = 8 мг/мин) дозах, обеспечивая «дорогу» другим лекарственным препаратам. Конечно, диапазон доз зависит от возможностей стационара, но сила действия препарата прямо пропорциональна его дозе (Secades et al., 2006).

1.5. Практическая реализация описываемой методики

Итак, мы предлагаем двухкомпонентную модель интенсивной терапии находящихся в тяжелом состоянии инфекционных больных. Первый компонент – это формирование пассивно оборонительного состояния («лечебной доминанты»). В качестве базовых препаратов используются опиоиды и альфа-2-адреноагонисты. Второй компонент – формирование определенного, детерминированного уровня интенсивности метаболических процессов, связанных с окислительным фосфорилированием за счет использования препаратов типа Цитофлавин. Безусловно, на этом фоне должна проводиться этиотропная и патогенетическая терапия инфекционного заболевания и протезирование всех страдающих жизненно-важных функций.

Абсолютным показанием к фармакологическому формированию лечебной доминанты являются признаки устойчивого патологического функционирования головного мозга: судороги, патологический тип дыхания, вегетативная нестабильность, симпатическая гиперактивность (диэнцефально-катаболический синдром). Относительные показания включают снижение уровня сознания, делирий, психомоторное возбуждение, отек и дислокацию головного мозга.

В основе нашей методики лежит комбинация фентанила и клонидина (или дексмедетомидина), дополненная гипнотиками (пропофол, барбитураты, бензодиазепины). Оптимальными дозами препаратов, на наш взгляд, являются: фентанил – 0,2–1,5 мкг/кг в час, клонидин – 0,2–1 мкг/кг в час, дексмедетомидин – 0,2–0,8 мкг/кг в час, пропофол – 0,5–2 мкг/кг в час, тиопентал натрия – 1–4 мг/кг в час, диазепам – 0,4–0,5 мг/кг, мидазолам – 0,05–0,1 мг/кг в час. Продолжительное (более 12 часов) использование пропофола нежелательно из-за высокой вероятности развития синдрома длительной инфузии пропофола. Его клинические проявления представлены метаболическим ацидозом, острой почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью, панкреатитом, повышением концентрации в крови креатинкиназы и миоглобина. У детей риск развития этого синдрома выше, чем у взрослых. Альтернативой пропофолу является тиопентал натрия.

Оценка эффективности лечебного наркоза проводится по клиническим и лабораторным критериям. Клинические признаки: уровень седации от 3 до 6 баллов по шкале RAMSAY; отсутствие судорог и повышения мышечного тонуса; нормализация микроциркуляции; нормализация температуры тела; стабилизация АД, ЧСС, частоты дыхания; если проводится ИВЛ – полная синхронизация с аппаратом; индекс Кердо близкий к «0». Лабораторные признаки: нормализация кислотно-щелочного состояния (КЩС), содержания в

крови глюкозы, альбумина, натрия, КК, адренкортикотропного гормона, кортизола.

Также важными критериями эффективности лечебного наркоза являются уменьшение отека головного мозга, купирование симптомов дислокации, исчезновение признаков раздражения диэнцефальных структур по данным электроэнцефалографии, уменьшение выраженности симпатотонии (кардиоинтервалометрия, индекс Кердо).

Продолжительность лечебного наркоза целиком определяется достижением лечебного эффекта, жестких временных ограничений не существует. Решение о прекращении или об изменении фармакологических компонентов принимается после выведения пациента в «диагностическое окно». Если после полной отмены или уменьшения дозы препаратов пациент остается стабильным, показатели, отражающие жизнедеятельность вегетативной нервной системы, не выходят за рамки допустимых (изменения уровня сознания на этом этапе не обязательны), нейровегетативная стабилизация прекращается или трансформируется в точечную симптоматическую терапию (например, используется только клонидин, или дифенин, или бета-адреноблокаторы и пр.).

Альтернативой клонидину может быть дексмедетомидин, у которого более выражен гипнотический эффект, но ниже симпатолитическое действие. У нас сложилось хорошее впечатление от использования дексмедетомидина с целью формирования «лечебной доминанты».

Второй частью, составляющей целостный процесс нашей методики церебропротекции, является «метаболическое программирование» с помощью комплексного препарата Цитофлавин. Исходя из концепции фармакологического детерминирования условий для выздоровления, важно обеспечить постоянную концентрацию в крови всех используемых с этой целью препаратов. Поэтому Цитофлавин мы вводим постоянно, инфузوماتом по описанной ниже схеме:

1) после появления клинических признаков устойчивой НВС параллельно с постоянной инфузией фентанила, клонидина (дексмедетомидина) внутривенно в течение 30 минут вводится 10 мл цитофлавина;

2) затем начинается постоянная внутривенная инфузия 50 мл цитофлавина со скоростью 5 мл в час. В ночное время инфузия не проводится. Таким образом, пациент получает 60 мл препарата в сутки.

Каких-либо нежелательных явлений, которые можно было бы связать с такой схемой введения и суточной дозой Цитофлавина, мы не наблюдали. Поскольку постоянная внутривенная инфузия препарата проводится на фоне вегетостабилизирующей терапии, опасаться клинически значимых колебаний артериального давления, ЧСС, судорожной активности на электроэнцефалограмме нет оснований. Противопоказанием к использованию этой методики

может быть только индивидуальная непереносимость входящих в состав Цитофлавина компонентов.

Как уже говорилось выше, весь комплекс необходимой пациенту фармако-терапии проводится на этом фоне по общим правилам и рекомендациям.

I.6. Описание клинических случаев применения описываемой методики у пациентов с тяжелым течением НКИ

Клинический случай 1

Больная В., 78 лет, поступила в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова переводом из другого стационара, доставлена из приемного отделения в отделение анестезиологии-реанимации. Диагноз: Внебольничная пневмония. Дыхательная недостаточность. Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия. Церебральный атеросклероз. Гипертоническая болезнь 2 ст. Хронический цистит (обострение).

В автомобиле скорой помощи больная интубирована, начата ИВЛ. SpO₂ 98%, FiO₂ 0,5. КТ легких: инфильтративные изменения в S9 левого легкого. Изменения в обоих легких по типу «матового стекла». Процент поражения легочной ткани – 25. Признаки вирусно-бактериальной пневмонии. Диагноз COVID-19 подтвержден лабораторно. Продолжена ИВЛ в режиме SIMV с FiO₂ 0,4.

На фоне проведения НВС (клонидин – 0,2–0,3 мкг/кг в час, пропופол – 0,5–1 мг/кг в час) купировалось психомоторное возбуждение, нормализовались гемодинамика и температура. Больная синхронизирована с аппаратом ИВЛ. На 2-е сутки после поступления больная переведена на самостоятельное дыхание, затем экстубирована, респираторная поддержка осуществлялась в виде инсуффляции O₂ через носовые канюли. Больная получала цитофлавин в виде инфузии по 60 мл/сут в течение 7 суток, далее в таблетированной форме, по схеме 2 табл. 2 раза в день. Проводилась терапия антибактериальными (в течение 8 суток) и противовирусными препаратами (отменены на 4-е сутки в связи с повышением трансаминаз), антикоагулянтами.

На контрольной КТ легких на 8-е сутки после поступления в S9 левого легкого – пневмоническая инфильтрация. Изменения по типу «матового стекла» не выявлены. Процент поражения легочной ткани – 10. Признаки разрешающейся левосторонней бактериальной пневмонии.

На 14-е сутки больная переведена в многопрофильный стационар для продолжения лечения и реабилитации. Были даны рекомендации продолжать прием цитофлавина в течение ещё 2–3 недель.

Клинический случай 2

Больной П., 65 лет, поступил в ОАР РНХИ им. проф. А.Л. Поленова из дома. Диагноз: Внебольничная пневмония. Гипертоническая болезнь. Ишемическая болезнь сердца. Сахарный диабет 2-го типа. Бронхиальная астма. Подагра. Язвенная болезнь желудка (ремиссия).

По данным КТ легких: двусторонние изменения в легких по типу «матового стекла», по типу консолидации, выявлены ретикулярные изменения на фоне «матового стекла». Процент поражения легочной ткани – 75. Диагноз COVID-19 подтвержден лабораторно.

На фоне проведения НВС (дексметомидин 0,5 мкг/кг в час) купировалось психомоторное возбуждение, нормализовались гемодинамика и температура. Больной синхронизирован с аппаратом НИВЛ, на этом фоне уменьшились признаки дыхательной недостаточности. Пациенту в течение 10 суток проводилась инфузия цитофлавина по 60 мл/сут. На 2-е сутки после поступления в связи с клиническими и лабораторными признаками «цитокинового шторма» больному назначена антицитокиновая терапия, пациент получал антикоагулянтную терапию, антибактериальную терапию в течение 7 суток, дважды проводилась трансфузия антиковидной плазмы. Уровень ИЛ 6 достигал 2626 пг/мл, постепенно снизился до 36,8 пг/мл. На 14-е сутки по данным КТ легких: процент поражения легочной ткани – 20. На 20-е сутки пациент переведен из ОАР в профильное отделение. С 11-х суток пациент получал цитофлавин в таблетированной форме, по схеме 2 табл. 2 раза в день. При выписке даны рекомендации продолжить прием препарата в течение 2 недель.

Приведенные примеры наглядно демонстрируют, что сочетанное использование НВС и метаболической стабилизации препаратом Цитофлавин позволило улучшить результаты лечения пациентов с осложненным течением коронавирусной инфекции COVID-19.

Клинический случай 3

Больная Л., 75 лет, поступила в ОАР РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова на 7-е сутки со дня начала клинических проявлений заболевания; доставлена из приемного отделения в отделение анестезиологии-реанимации в связи с клиникой дыхательной недостаточности.

Диагноз: U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован. J12.8 Другая вирусная пневмония. При поступлении SpO₂ 79% при дыхании атмосферным воздухом, при переводе на кислородотерапию через носовые катетеры с потоком 10 л/минуту SpO₂ 93%. ЧД 24 в минуту, сухой кашель. Температура тела 37,9 °С.

КТ легких при поступлении: двусторонние изменения по типу «матового стекла». Процент поражения легочной ткани 85%. Степень тяжести поражения легких при КТ: 4 (критическая).

При поступлении по шкале RASS +1, по шкале симпатикотонии 5 баллов. На 3-и сутки после поступления: по шкале RASS +3, по шкале симпатикотонии 8 баллов; больная стала беспокойна, отмечено снижение критики к своему состоянию, отказывалась следовать рекомендациям медицинского персонала о необходимости соблюдения положения прон-позиции. Было принято решение о проведении НВС с применением опиоидного анальгетика фентанила. Инфузия фентанила продолжалась в течение шести суток со скоростью 0,5 мкг/кг/час. На фоне сформированной «лечебной доминанты» отмечена стабилизация состояния больной, по шкале Ramsay 2–3 балла, по шкале RASS 0. На этом фоне в течение 7 суток больная получала инфузию цитофлавина со скоростью 5 мл/час в течение 10 часов в сутки.

При поступлении у пациентки имелись признаки почечного повреждения, которые при проведении дообследования трактованы как преренального генеза. На фоне проводимой интенсивной терапии показатели нормализовались. В связи с анемией средней степени тяжести была выполнена гемотрансфузия. Проводилась противовоспалительная терапия глюкокортикоидами, антикоагулянтная терапия лечебными дозами НМГ, антибактериальная терапия, муколитическая терапия, гастропротективная терапия, антигипертензивная терапия. На фоне проводимого «нейрометаболического программирования» отмечалась стабилизация состояния больной, проводилась эффективная кислородотерапия через лицевую маску со скоростью потока 20 л/минуту, больная большую часть времени проводила в прон-позиции, по шкале RASS от -1 до 0 баллов, по шкале симпатикотонии 2–3 балла. Постепенно на фоне проводимой терапии достигнута стабилизация состояния. По мере купирования проявлений ДН, улучшения клинико-лабораторных показателей пациентка переведена на отделение на 12-е сутки после поступления. При контрольной КТ органов грудной клетки на 16-е сутки после поступления отмечается уменьшение процента поражения легочной ткани до 60%, уменьшение изменений легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации (снижение объема поражения). Лабораторной отмечено снижение уровней СРБ, ферритина, ИЛ-6, ЛДГ, креатинина, мочевины, альбумина, нормализация уровня лактата.

На момент выписки не лихорадит, сатурация крови кислородом при самостоятельном дыхании – 96%, ЧД – 17 в минуту, пульс – 80 уд. в минуту, АД – 120/82 мм рт. ст.

Больная выписана из стационара на 18-е сутки от поступления в стационар и на 25-е сутки от начала клинических проявлений заболевания.

Клинический случай 4

Больной Т., 61 год, поступил в ОАР РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова на 11-е сутки со дня начала клинических прояв-

лений заболевания; доставлен из приемного отделения в отделение анестезиологии-реанимации в связи с клиникой дыхательной недостаточности.

Диагноз: U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован. J12.8 Другая вирусная пневмония КТ легких при поступлении: двусторонние изменения по типу «матового стекла» диффузно по всем легочным полям. Процент поражения легочной ткани 76%. Степень тяжести поражения легких при КТ: 4 (критическая).

При поступлении: ЧД 28 в минуту, SpO₂ 79% на кислородотерапии через носовые канюли 10 л/минуту. Больной переведен на НИВЛ с FiO₂ 70% с параметрами вентиляции: ДО 600 мл, ПДКВ 6 см вод. Ст., P_{insp} 7 см вод. ст. По шкале RASS +1, по шкале симпатикотонии 6 баллов. С целью формирования «лечебной доминанты» начата НВС с применением фентанила и дексмететомидина. В течение 8 суток больному проводилась НВС: фентанил 0,6–0,2 мкг/кг/час, дексмететомидин 0,5–0,3 мкг/кг/час. На этом фоне пациенту проводилась НИВЛ в течение 8 суток, пациент бодрствовал, был контактен, адекватен, по шкале RASS 0. Пациент был спокоен, выполнял все рекомендации медперсонала, постоянно находился в про-позиции с перерывами только на прием пищи и гигиенические процедуры. Питание пациента осуществлялось через рот, с добавлением сиппинга. На этом фоне в течение 7 суток больной получал инфузию цитофлавина со скоростью 5 мл/час в течение 10 часов в сутки.

На 9-е сутки на фоне уменьшения проявлений ДН переведен на высокопоточную инсуффляцию кислородом 40 л/мин, на 11-е сутки – на кислородную поддержку с постепенным снижением ее.

При контрольной КТ органов грудной клетки на 13-е сутки от даты поступления в стационар и на 24-е сутки от начала заболевания отмечалась отрицательная динамика: нарастание объема поражения легочной ткани с увеличением процента поражения до 85%: зоны «матового стекла» значительно уплотнились, в лёгких преобладают изменения по типу консолидации с симптомом воздушной бронхографии в нижних отделах. В нижней доле правого легкого появились признаки деструктивной пневмонии. Особенности данного наблюдения явилось то, что клинические и лабораторные данные при этом имели положительную динамику, пациенту на этот момент была уменьшена кислородная поддержка, нормализовались показатели СРБ, уровень ферритина. Таким образом, рентгенологическая картина не соответствовала клинической. На 13-е сутки у больного выявлена спонтанная межмышечная гематома передней брюшной стенки, выполнена операция: вскрытие, ревизия, остановка кровотечения, дренирование гематомы. Послеоперационный период протекал гладко.

Пациент получал противовоспалительную, антикоагулянтную, гастропротективную, муколитическую, антибактериальную терапию. Антибак-

териальная терапия назначалась в связи с присоединением бактериальной инфекции.

На момент выписки не лихорадит, сатурация при самостоятельном дыхании — 98%, ЧД — 14 в минуту, пульс — 70 уд. в минуту, АД — 110/75 мм рт. ст.

Больной выписан из стационара на 34-е сутки от поступления в стационар, на 45-е от начала клинических проявлений заболевания.

1.7. Заключение

На данный момент мы не располагаем статистическими расчетами эффективности нашей методики у инфекционных больных. Статистическая обработка – это дело ближайшего будущего, следующего этапа работы. Тем не менее имеющееся на данный момент патофизиологическое, фармакологическое обоснование и положительный практический опыт применения методики, на наш взгляд, выглядят достаточно убедительно. Полученные нами клинические впечатления оказались самыми благоприятными. Каких-либо осложнений, неблагоприятных реакций, которые можно было бы связать с нашей методикой НВС, мы не наблюдали.

Литература

1. Sepsis and non-infectious systemic inflammation. From biology to critical care. Edit. by Jean-Marc Cavaillon and Christophe Adrie, 2009 Wiley-VCH Verlag Gmt&Co KGaH, Weinheim. 426 p.
2. Tracey K.J. The inflammatory reflex. – Nature. 2002; 420: 853-9.
3. Oke S.L, Tracey K.J. From CNI-1493 to the immunological homunculus: Physiology of the inflammatory reflex. Journal of Leukocyte Biology. 2008. – 83(3): 512-7. DOI: 10.1189/jlb.0607363
4. Нейроонкология глазами анестезиолога-реаниматолога / под ред. проф. д-ра мед. наук А.Н. Кондратьева, д-ра мед. наук А.Ю. Улитина. – Барнаул: ИП Колмогоров И.А., 2020. – 229 с.
5. Анестезия Рональда Миллера: руководство. В 4 т. / под ред. Р. Миллера. – Человек, 2015.
6. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А. Адренергические механизмы регуляции боли. – Вестник Российской академии медицинских наук. 1998;1:26.
7. Альфа-2-адреноагонисты в нейроанестезиологии и интенсивной терапии: пособие для врачей / Кондратьев А.Н., Назаров Р.В., Румянцева М.В., Ценципер Л.М. // СПб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, 2020. – 36с.
8. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д., Байтурсунова Ж.М. Динамика проявлений хро-

нической ишемии мозга в процессе лечения цитофлавином. – Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 9: 57–62.

9. Карташова Е.А., Романцов М.Г., Сарвилина И.В. Влияние цитофлавина на молекулярные механизмы развития гипертензивной энцефалопатии у пациентов с систолической артериальной гипертензией. – Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014; 77(6): 18–23.

10. Суслина З.А., Скоромец А.А., Румянцева С.А., Танащян М.М., Кравчук А.А. Энергокорректирующая терапия цитофлавином хронической ишемии головного мозга. – Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005; 2: 91–95.

11. Конькова-Рейдман А.Б., Ратникова Л.И. Нейроиммунные аспекты патогенеза и нитрооксиднегативная модификация патогенетической терапии клещевых нейроинфекций. – Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(2): 40–45.

12. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. – Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111(9): 28–31.

13. Селезнёва А.Г., Петрова А.Г. Опыт применения цитофлавина в составе комплексной терапии у больных клещевым энцефалитом. – Журнал неврологии и психиатрии. 2012; 7: 68–69.

14. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Мартынова О.В., Туркин В.В., Макаров В.И. Эффективность цитофлавина в терапии энцефалопатий у больных нейроинфекциями. Антибиотики и химиотерапия. 2010; 55(1-2): 36–41.

15. Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Дубовицкая Н.А., Белова А.Е. Фармакологическая коррекция гемореологических нарушений у больных с острыми респираторными вирусными инфекциями. – Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76(8): 43–46.

16. Hernansanz-Agustín P, Ramos E., Navarro E., et al. Mitochondrial complex I deactivation is related to superoxide production in acute hypoxia. – Redox Biol. 2017; 12: 1040–51.

17. Niatsetskaya Z.V., Sosunov S.A., Matsiukevich D. et al. The oxygen free radicals originating from mitochondrial complex I contribute to oxidative brain injury following hypoxia-ischemia in neonatal mice. – J Neurosci. 2012; 32(9): 3235–44.

18. Jalloh I., Helmy A., Howe D.J., Shannon R.J., Grice P., Mason A. Focally perfused succinate potentiates brain metabolism in head injury patients. – J Cereb Blood Flow Metab. 2016; 37(7): 2626–38.

19. Horio Y., Hayashi T., Kuno A., Kunimoto R. Cellular and molecular effects of sirtuins in health and disease. – Clin Sci (Lond). 2011 Sep; 121(5): 191–203. PMID 21599635.

20. Abdulla A-B. Badaway Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. – Review Biosci Rep. 2020 Oct 30; 40(10): BSR20202856. doi: 10.1042/BSR20202856.

21. Huizenga R. Dramatic Clinical Improvement in Nine Consecutive Acutely Ill Elderly COVID-19 Patients Treated with a Nicotinamide Mononucleotide Cocktail: A Case Series. Coronavirus and Infectious Diseases Research Journal (SSRN), Aug 2020, 33 p.

22. Siegel G., Agranoff B., Albers R. (Ed.) Basic Neurochemistry (molecular, cellular and medical aspects), 8th ed, Copyright 2011, Raven Press, NY, 1080 p.
23. Gilroy D. Inflammatory resolution: a view opportunity for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3: 401–416.
24. Falcone C., Caracciola M., Correale P. Can Adenosine Respiratory Distress Syndrome? *J Clin Med*, 2020; 9(9) 10.3390/jcm9093045.
25. Correale P., Caracciolo M., Bilotta F. и др. (2020) Терапевтические эффекты аденозина в 21% кислородном аэрозоле с высоким потоком у пациентов с Covid19-пневмонией. *PLoS ONE* 15 (10): e0239692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239692>
26. Bruns et al. Opiates and Endogenous Peptides (ed. H. Kosterlitz), p. 169–176. Elsevier: Amsterdam, 1990.
27. Adibhatla R.M., Hatcher J. Role of lipids in brain injury and diseases. *Future Lipidol*, 2007; 2(4): 403–422.
28. Secades J., Lorenzo J-L. Citicoline: Pharmacological and Clinical Review, 2006 Update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006, 27(Suppl. 1): Copyright © 2006 Prous Science.

Глава II

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К МЕХАНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ПРИ COVID-19

Мазурок В.А., Баутин А.Е., Лейдерман И.Н., Ржеутская Р.Е.

Интенсивная терапия внебольничных пневмоний в условиях массового поступления пациентов в течение 2020 года преподнесла профессиональному медицинскому сообществу анестезиологов-реаниматологов немало уроков. Острейший дефицит дыхательного оборудования во всем мире стал причиной ускоренной разработки многочисленных версий аппаратов ИВЛ, в том числе на основе двигателей, совершенно не предназначенных для таких целей: от автомобилей (контракты с General Motors, Ford, Mercedes и др.), пылесосов, стеклоочистителей и т.п. Правительства государств стали направлять значительные ресурсы на оснащение клиник дыхательным оборудованием. США потратили 2,9 млрд долларов на приобретение 190 000 аппаратов ИВЛ, а ее президент (D. Trump) провозгласил государство королем вентиляторов («The King of Ventilators»).

На этом фоне на рынке дыхательного оборудования стали появляться приборы, которые, в силу их конструктивных особенностей, невозможно назвать респираторами стационара (рис. 1, 2).

Среди членов Комитета по респираторной и метаболической поддержке Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР) России весной 2020 года разгорелась дискуссия относительно позиции профессионального сообщества о возможности использования таких аппаратов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Точку в этих дебатах поставил безвременно ушедший от SARS-CoV-2 профессор Николаенко Эдуард Михайлович, напи-



Рис. 1. Простейший аппарат ИВЛ, работающий на принципе объемного вытеснения газа из мешка



Рис. 2. Простейшее одноразовое устройство для искусственной вентиляции легких, генерирующее циклические изменения давления газа

сав: «При наличии в ОРИТ таких аппаратов администрацией они будут причислены к имеющимся ВЕНТИЛЯТОРАМ, которых, как мы знаем из сообщений СМИ, в нашей стране больше, чем в какой-либо другой».

Следует отметить, что с этой проблемой столкнулись врачи во многих странах мира. Жалобы коллег из Испании на оказавшиеся никуда не годными аппараты ИВЛ, второпях выпущенные и предназначенные для амбулаторных условий, а не для ОРИТ, стали достоянием общественности [1]. Правитель-

ство Великобритании аннулировало заказ тысяч таких образцов дыхательной техники, так как для работы необходимы более сложные аппараты. Трагическая гибель пациентов в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга в результате возгораний респираторов «Авента-М» [2] в мае 2020 года пополнила список связанных с нехваткой дыхательной аппаратуры проблем.

Отчаянной попыткой как-то выйти из создавшегося положения стала пришедшая из-за рубежа и, к сожалению, подхваченная в России на высоком уровне идея использования одного респиратора одновременно для нескольких пациентов (рис. 3, 4).



Рис. 3. Пропагандирование идеи использования одного респиратора одновременно для нескольких пациентов



Рис. 4. Подхват в России идеи использования одного респиратора одновременно для нескольких пациентов

Такое предложение оказалось настолько вопиюще непрофессиональным, что повлекло немедленную реакцию профессиональных сообществ анестезиологов США [3] и России [4].

II.1. Переосмысление приоритетов механической респираторной поддержки при COVID-19

Тревожные данные относительно исходов лечения пациентов с COVID-19, требующих инвазивной вентиляции легких, стали поступать весной 2020 года со всех уголков планеты – Китая, Италии, США. Анализ 5700 пациентов клиник в районе Нью-Йорка, находившихся на ИВЛ, продемонстрировал летальность около 90% (Richardson S. et al., 2020) [5], что вызвало большой общественный резонанс. Похожие цифры летальности были получены при анализе первых 125 инвазивно вентилируемых пациентов больницы в Коммунарке – выжило только 17 человек [6]. Летальность у пациентов COVID-19 в Ломбардии (Италия), наиболее пострадавшем районе, в марте 2020 года составила 68% [7].

Такой высокий процент неблагоприятных исходов заставил медицинское сообщество задуматься о стратегии проведения респираторной поддержки, так как привел к осознанию того, что ИВЛ у этой категории пациентов равносильна смертельному приговору. Относительно справедливости столь brutального предположения, однако, достаточно рано стали высказываться сомнения. Они были связаны, прежде всего, с клинико-возрастными характеристиками умерших и принципом констатации причин летального исхода. В частности, в Италии умершими от COVID считали всех, у кого вирус был обнаружен при жизни или после смерти вне зависимости от предшествующих заболеваний. То есть, несмотря на то, что умершие в подавляющем большинстве случаев были людьми весьма преклонного возраста (70–89 лет) с выраженной коморбидной патологией, в том числе: ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, а каждый второй (48,6%) имел три и более сопутствующих заболеваний, по статистике они прошли в качестве умерших от COVID-19.

Среди многочисленных публикаций, посвященных вентиляции легких у пациентов с COVID-19, особого места, пожалуй, заслуживает статья под названием «По мере накопления опыта врачи передумали торопиться переводить пациентов на ИВЛ» [1], подготовленная журналистами издательства Reuters и основанная на интервью 30 врачей из Китая, Италии, Испании,

Германии и США, получивших к апрелю 2020 года опыт лечения такой категории пациентов. В частности, в ответ на вопрос «Убивает ли ИВЛ?» Thierry Fumeaux, глава ОРИТ в г. Ньон (Швейцария) и президент швейцарского общества интенсивной терапии отвечает: «Нет. Убивает заболевание легких». С ним согласен Mario Riccio, глава ОРИТ клиники «The Oglio Po» (район Кремоны, Ломбардия, Италия), который считает, что: «На ИВЛ погибают, но это не подрывает факта, что вентиляция — единственный метод лечения COVID-19». При этом точка зрения David Hill, пульмонолога и реаниматолога клиники в Уотербери (Коннектикут, США), который на вопрос о длительной вентиляции легких замечает: «Это сложно, мы лечим не по протоколам» – и, что не может не импонировать анестезиологам-реаниматологам, добавляет: «Это не бегодня вокруг вентилятора, это бег вокруг профессионализма».

Принимая во внимание физиологические проблемы, присущие механической респираторной поддержке, включающие многочисленные травмы легких (волюмо-, баро-, ателекто-, био-, мио-, эрго-), до перевода пациента на ИВЛ необходима взвешенная оценка ее пользы/риска. В этой связи становится особенно интересен опыт немецкой пульмонологической клиники (The Bethanien Hospital lung clinic, Moers, Germany), известной нежеланием ее специалистов переводить пациентов на ИВЛ [8]. Глава клиники пульмонолог Thomas Voshaar говорит: «Убедительно не рекомендую раннюю интубацию при COVID-19» – и приводит один из клинических случаев, ставший достоянием широкой общест-венности.

Andre Bergmann, 48 лет, врач, спортсмен-троеборец, поступил в клинику с COVID-19. Вскоре после поступления развилась острая нехватка кислорода и, с учетом рентгенологической картины (рис. 5), ИВЛ казалась неизбежной.

Однако на ИВЛ пациента не перевели, а неделю спустя выписали из больницы. Залогом такого феноменального успеха стала принятая в клинике тактика лечения больных с острой дыхательной недостаточностью: вместо ИВЛ врачи используют ингаляцию кислорода через маску и морфин...

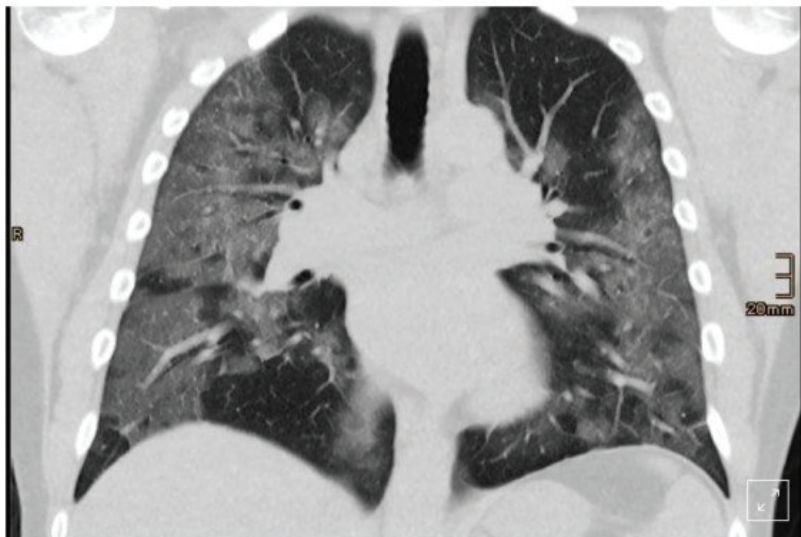


Рис. 5. Рентгенологические изменения в легких у пациента 48 (пульмонологическая клиника в Германии, The Bethanien Hospital lung clinic, Moers, Germany)

II.2. Повреждение легких в результате самостоятельного дыхания? Обоснование использования опиатной седации

Применение морфина с целью вазоплегии, купирования одышки и дыхательной паники при кардиогенном отеке легких не ново, однако введение морфина в терапии первичной дыхательной недостаточности нуждается в пояснении. Такая лечебная тактика преследует профилактику SILI (self-inflicted lung injury) – повреждения легких в результате самостоятельного дыхания, развивающегося у пациентов с COVID-19 и подразумевающего травму альвеол в результате выраженной одышки и, прежде всего, значительного усилия вдоха (Yoshida T. et al., 2019) [9].

Патогенетическая цепочка «самоповреждения легких» запускается гипоксией, которая приводит к гипервентиляции и тяжелому диспноэ – одышке с высоким транспульмонарным градиентом (ΔP_p). Чем больше разница между

плевральным давлением и давлением в дыхательных путях (ΔP_{tp}), тем больше повреждение в большей степени дорзально расположенных альвеол (рис. 6).

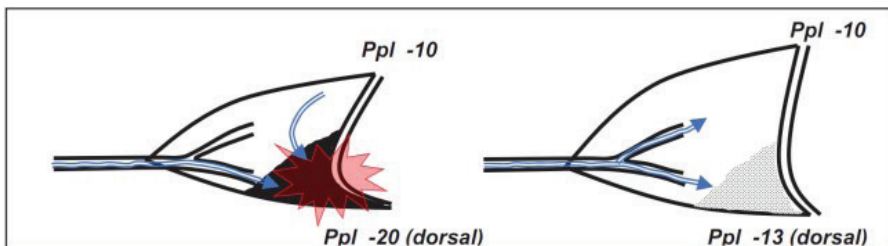


Рис. 6. Механизм развития «самоповреждения легких» (по: Yoshida T., 2019).

Ppl – плевральное давление, Ppl (dorsal) – плевральное давление на дорзальной стороне

Применение морфина преследует цель, во-первых, снизить дыхательное усилие пациента, т.е. транспульмонарный градиент, а во-вторых, потребление кислорода (VO_2) за счет уменьшения работы дыхательной мускулатуры.

Последнее особенно важно, если принять во внимание невысокий коэффициент полезного действия работы дыхательной мускулатуры в целом. Обоснование тому было представлено еще в середине XX века в журнале прикладной физиологии (Campbell E.J.M. et al., 1957) [10]. Согласно данным, представленным на рис. 7, при спокойном паттерне дыхания дыхательная мускулатура потребляет лишь 0,5 мл кислорода на один литр минутного объема дыхания (МОД).

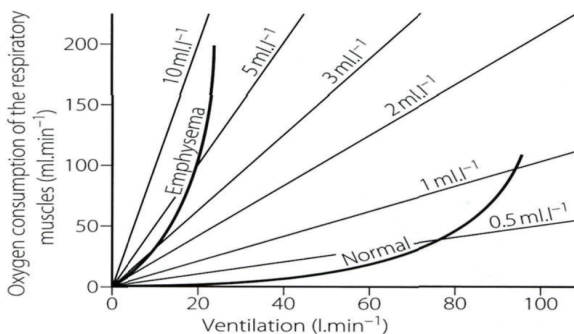


Рис. 7. Потребление кислорода на один литр минутной вентиляции легких при разных паттернах самостоятельного дыхания (объяснение в тексте).

Emphysema – эмфизема, Normal – нормальное состояние

В случае развития тяжелого диспноэ, например, при эмфиземе легких, хронической обструктивной болезни, избыточная работа дыхательных мышц требует значительно большего количества кислорода – до 10 мл O_2 на литр минутной вентиляции. Если представить себе, что при спокойном дыхании МОД составляет 5–6 л, то потребление кислорода дыхательными мышцами окажется, примерно, 2,5–3 мл/мин. В случае одышки и гипервентиляции МОД может достигать 15–25 л и более, тогда на обеспечение работы дыхательной мускулатуры может требоваться 150–250 мл/мин кислорода (10 мл O_2 на литр МОД). Учитывая среднее VO_2 человека 250 мл/мин, «цена дыхания» в такой ситуации становится непомерной.

Таким образом, контроль пациента над своим дыханием, благодаря исключению многочисленных нефизиологических эффектов искусственной вентиляции легких, и являющийся, по мнению Georgopoulos с соавт., «достойным легкочно-защитным механизмом» (Georgopoulos D. et al., 2016) имеет и оборотную сторону медали [11].

Справедливости ради, однако, следует отметить, что SILI – умозрительный феномен, академически строгой доказательной базы относительно реального существования которого пока не существует, а возможность повреждения легких в результате самостоятельного дыхания является теоретическим умозаключением, базирующимся на классических представлениях о биомеханике дыхания и традиционных механизмах повреждения легочной ткани.

II.3. Положение на животе – лучший манёвр мобилизации альвеол

Опыт интенсивной терапии пациентов с вирусными внебольничными пневмониями дал дополнительные многочисленные свидетельства высокой эффективности нахождения пациентов в положении на животе. То, что поворот на живот – пронирование (prone-position, прон-позиция) – эффективная методика, применяемая с целью снижения выраженности гипоксемии, известно было и до эпидемии COVID-19. Доказательная база в пользу пронирования взрослых пациентов с респираторным дистресс-синдромом (РДСВ) стала появляться на рубеже XXI века (Nakos G. et al., 2000; Piedalue F. et al., 2003) [12, 13], а уже в 2008 году метаанализ пяти крупных исследований, посвященных изучению клинических исходов у нескольких тысяч пациентов с РДСВ, находившихся либо на «традиционной» вентиляции, либо на вентиляции с периодическим (≥ 6 ч/день) поворотом на живот, продемонстрировал снижение летальности у наиболее тяжелых пациентов (Alsaghir A.H. et al., 2008) [14]!

Полученные результаты нашли подтверждение и в последующих исследованиях. В 2010 году в результате метаанализа у 1724 пациентов с РДСВ выявлено снижение абсолютной летальности на 10% в подгруппе пациентов с наиболее тяжелой гипоксемией (индекс $PaO_2/FaO_2 < 100$), находившихся на вентиляции с периодическим поворотом на живот (Sud S. et al., 2010) [15]. В пользу пронирования выступил и L. Gattinoni – один из мировых лидеров в области респираторной поддержки (Gattinoni L. et al., 2010) [16].

Опыт лечения пациентов с COVID-19 укрепил позитивное отношение профессиональной общественности к проведению вентиляции в положении на животе. Глава ОРИТ университетского медицинского центра в Стоуни-Брук (Лонг-Айленд, Нью-Йорк, США) Scott Weingart отмечает, что «Изменения положения тела оказывают впечатляющее влияние на оксигенацию» и, напротив, «Если оставить пациента в одной позиции – быстро развивается десатурация» [1]. Улучшение системной оксигенации при поворотах тела обусловлено перераспределением жидкости из задне-базальных отделов легких и повышением их воздушности, и таким образом, улучшением вентиляционно-перфузионных отношений (рис. 8).

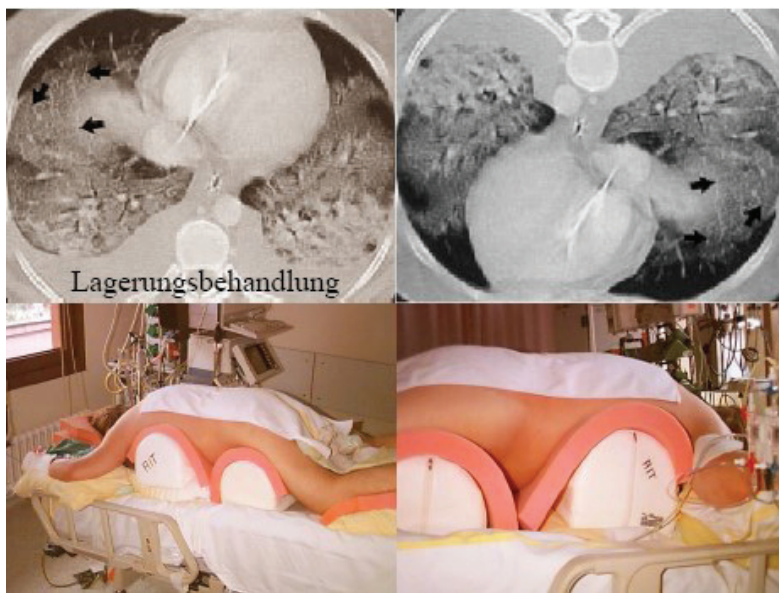


Рис. 8. Перераспределение жидкости из дорзальных отделов легких и повышение их воздушности в результате пронирования пациента (по: Schubert J., 2005)

При очевидных преимуществах мобилизации альвеол посредством периодического пронирования, поворот пациента на живот нередко связан с серьезными трудностями и осложнениями. Вентиляция на животе может вызывать пролежни на лице и носу, приводить к проблемам с дыхательными путями – миграции эндотрахеальной или трахеостомической трубки, обтурации ее просвета и т.п. (Park SY. et al., 2015), что требует внимательного отношения как собственно к процедуре поворота, так и укладке пациента, использованию дополнительных подушек и валиков [17]. За время перепрофилирования «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в инфекционный стационар практически все пациенты с COVID-19, как в инфекционных отделениях, так и в ОРИТ значимую долю времени находились в положении на животе (рис. 9).



Рис. 9. Пациент на ИВЛ через трахеостомическую канюлю в положении на животе (собственное наблюдение)

Следует отметить, что существует элегантное (хотя и очень дорогостоящее) техническое решение многочисленных трудностей, связанных с поворотом критического пациента на живот. Использование специальной вращающейся кровати (рис. 10), способной в постоянном режиме изменять боковой наклон до 62° в каждую сторону, существенно облегчает повороты и снижает связанные с ним риски.

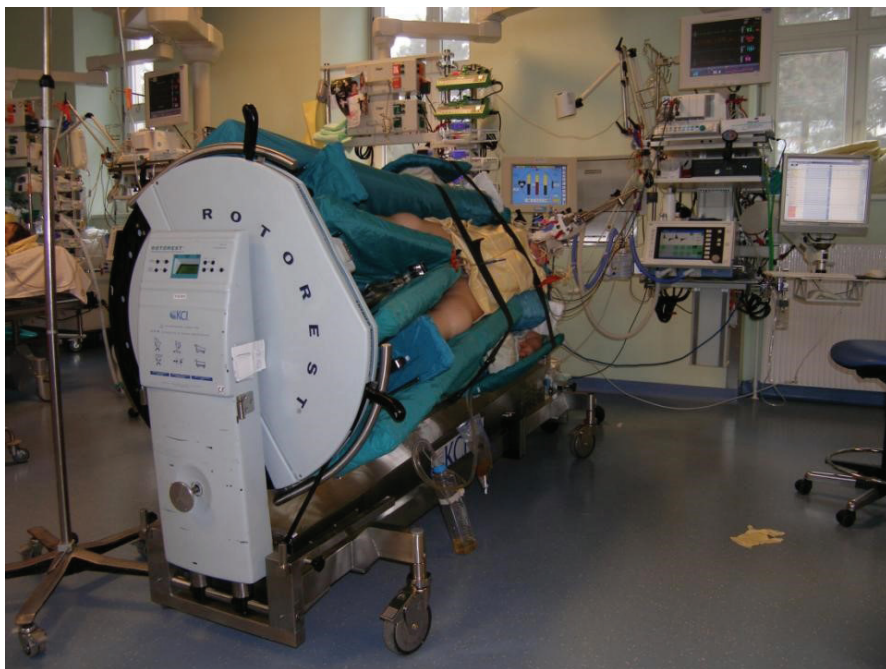


Рис. 10. Вращающаяся кровать, в автоматическом режиме изменяющая боковой наклон до 62° в каждую сторону (университетская клиника г. Вена)

II.4. Пермиссивная гипоксия – новая сущность?

Мировой опыт работы с пациентами COVID-19 обогатил наши клинико-физиологические представления несколькими весьма существенными делами. Одна из них – способность переносить больными даже тяжелую гипоксемию практически без клинической картины, что послужило появлению термина «допустимая гипоксемия» (по аналогии с пермиссивной гиперкапнией). Суть явления состояла в том, что традиционные лабораторные критерии недостаточности кислородного потока и тканевой гипоперфузии – венозная десатурация, значительная артериовенозная разница по парциальному давлению углекислого газа ($\Delta P_{a-v} CO_2$) – не сопровождалась ростом лактата и субъективно достаточно спокойно переносились пациентами.

К слову, «новизна» этого феномена оказалась весьма относительной. В июне 2020 года в своей традиционно блистательной редакционной колонке про-

фессор Martin J. Tobin пишет: «Когда-то я участвовал в эксперименте о влиянии гипоксемии на характер дыхания. Мой пульсоксиметр показывал 80% в течение часа, и я не чувствовал различий между 80% и 90% (и выше)» (Martin J. Tobin, 2020). И добавляет: «Мышление «по протоколу» особенно опасно при ведении пациентов с коронавирусом». В контексте обсуждения вопроса о показаниях к переводу на вентиляцию легких Martin J. Tobin акцентирует внимание на том, что для правильной оценки одышки и клинической переносимости гипоксемии «...обязательно задавать открытые вопросы: "Как вы себя чувствуете? Расскажите?"». И, напротив, вопросы, предполагающие ответ «да» или «нет», могут исказить реальность: «Вопрос "Вы испытываете дискомфорт при дыхании?" не рекомендован» [18].

Неожиданно хорошая переносимость пациентами гипоксемии стала причиной появления еще одного, прямо скажем, не слишком удачного термина – «счастливая гипоксия». Уже упомянутый выше Scott Weingart отмечает: «Пациенты могут разговаривать и смеяться без признаков энцефалопатии, несмотря на критически низкий уровень кислорода». Автор этой главы был неоднократным свидетелем тяжелой гипоксии у пациентов с COVID-19, находящихся в ясном сознании на самостоятельном дыхании. Жалобы такие пациенты зачастую действительно не предъявляли, однако назвать их счастливыми в этот момент едва ли было возможно.

Если не становиться не метафизические позиции, то хорошую переносимость гипоксемии следует обосновать с точки зрения классической физиологии. Для этого необходимо вспомнить о зависимости между доставкой кислорода (DO_2) и его потреблением (VO_2) (рис. 11), а также механизмах поддержания нормального VO_2 в условиях ограниченного кислородного потока.



Рис. 11. Классические представления о зависимости между доставкой кислорода (DO_2) и его потреблением (VO_2) (объяснение в тексте)

Общеизвестная формула доставки кислорода выглядит следующим образом:

$$DO_2 = CB \cdot CaO_2 = CB \cdot Hb \cdot 1,39 \cdot SaO_2 + 0,0031 \cdot PaO_2,$$

где CB – сердечный выброс, л/мин; CaO_2 – содержание кислорода в артериальной крови, мл; SaO_2 – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови, %; Hb – концентрация гемоглобина, г/л; 1,39 – число Хьюфнера, означающее количество мл O_2 , которое может связать каждый грамм гемоглобина (от 1,34 до 1,39 мл, если гемоглобин химически чистый); PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; 0,0031 – количество физически растворенного кислорода в 100 мл крови на каждый мм рт. ст. PaO_2 .

С учетом того, что доля физически растворенного кислорода в крови ничтожна (100 мл артериальной крови при PaO_2 100 мм рт. ст. содержит лишь 0,31 мл O_2), его вкладом в системную доставку можно пренебречь. В этом случае представленная выше формула упрощается и приобретает следующий вид:

$$DO_2 = CB \cdot CaO_2 = CB \cdot Hb \cdot 1,39 \cdot SaO_2.$$

Из формулы становятся очевидными механизмы поддержания кислородной доставки в условиях гипоксемии – это: 1) увеличение сердечного выброса и 2) концентрации гемоглобина в крови. Причем острой адаптогенной реакцией является рост производительности сердца: частоты сердечных сокращений и ударного объема.

Еще одним острым адаптационным механизмом, препятствующим развитию тканевой гипоксемии, является: 3) повышение экстракции (утилизации) кислорода. Формула утилизации кислорода имеет следующий вид:

$$KVO_2 = VO_2 / DO_2 \cdot 100,$$

где KVO_2 – коэффициент утилизации кислорода.

Из курса нормальной физиологии мы помним, что DO_2 составляет в среднем 1000 мл/мин, тогда как VO_2 – 250 мл/мин, таким образом, нормальный KVO_2 находится в пределах 25–30%. Клеточное митохондриальное дыхание, осуществляемое циклом трикарбоновых кислот (циклом Кребса, рис. 12), предположенного биохимиком Гансом Кребсом в 1937 году, – весьма эффективный механизм превращения глюкозы в аденозинтрифосфат (АТФ).

Утилизация кислорода может меняться в широких пределах в зависимости от метаболической активности ткани. Меньше всего кислорода в состоянии покоя потребляют селезенка и почки, а больше всего – ЦНС, миокард и скелетные мышцы; причем KVO_2 в миокарде даже в «покое» составляет 70%, а при интенсивной физической работе может достигать 90% (Чеснокова Н.П. и др., 2017) [19].

Потребление кислорода тканями измеряется не только в процентах от доставки, но и в мл/мин на 100 г массы органа. Профессор Richard E. Klabunde



Рис. 12. Схема цикла Кребса

приводит следующие цифры потребления кислорода органами в зависимости от их метаболического состояния [20] (табл. 1).

Таблица 1

Орган		VO_2 в мл/мин на 100 г массы органа
ЦНС		3
Почки		5
Кожа		0.2
Мышцы в покое		1
Мышцы при сокращении		50
Сердце	Остановленное	2
	ЧСС в покое	8
	Максимальная нагрузка	70

Приведенные в таблице цифры показывают, что VO_2 миокарда имеет весьма широкий диапазон, который зависит от состояния его механической активности. VO_2 остановленным сердцем отражает базальную утилизацию АТФ, главным образом мембранными транспортными системами. Увеличение VO_2 выше базального уровня необходимо для обеспечения сокращения и релаксации миоцитов. При повышенной потребности в кислороде (во время физических упражнений) сердцу необходимо дополнительно извлекать кислород из

крови коронарного русла. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении скелетной мускулатуры.

Таким образом, как «пермиссивная гипоксия», так и «счастливая гипоксемия» – лишь свидетельства функционирующих механизмов компенсации кислородной доставки и его потребления в условиях сниженного абсолютного содержания кислорода в крови.

II.5. Респираторная поддержка: все – кроме ИВЛ

Как клинический контекст, так и чрезвычайные организационные проблемы, в том числе острый дефицит сил и средств систем здравоохранения, связаный с лавинообразным поступлением пациентов с внебольничными пневмониями по всему миру, заставили пересмотреть стратегию респираторной поддержки в целом и показания к переводу больных на инвазивную вспомогательную или управляемую вентиляцию легких в частности. Немаловажный вклад в переосмысление приоритетов внесла и чрезвычайно высокая летальность пациентов с COVID-19, находившихся на ИВЛ, о чем было сказано ранее. В итоге, несмотря на бытовавшие в первые месяцы эпидемии опасения аэрозольного распространения вируса, акценты респираторной поддержки сместились на более широкое использование методов кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ). Более того, предотвращение ИВЛ всеми возможными средствами стало практически лечебной парадигмой у пациентов с COVID-19. Эскалация методов респираторной терапии в зависимости от выраженности гипоксемии и ее клинических проявлений представлена на рис. 13.

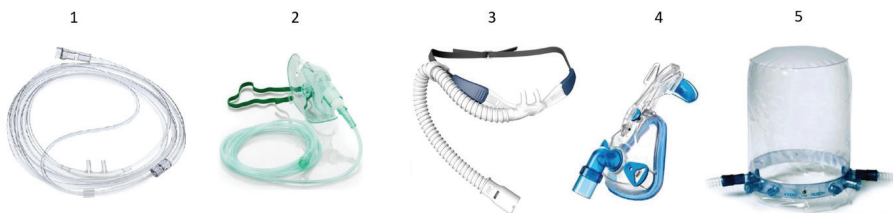


Рис. 13. Устройства для проведения кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких (объяснение в тексте)

Появление одышки и умеренной десатурации (SpO_2 92–94%) на первых этапах заболевания можно купировать низкопоточной (1–6 л/мин) ингаляци-

ей кислорода через носовые канюли (рис. 13, 1) или традиционную маску (рис. 13, 2). В случае нетяжелого течения заболевания этих мер может оказаться достаточно. Быстрое нарастание дыхательной недостаточности (одышка > 30 дыханий /мин, $SpO_2 < 92\%$ при ингаляции кислорода 6 л/мин) требует консультации реаниматолога и решения вопроса о переводе пациента в ОРИТ. Интенсивную терапию острой дыхательной недостаточности в ОРИТ следует осуществлять пошагово (Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Временный локальный протокол «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Версия 2.0 от 14.11.2020 г.).

Шаг 1: предполагает продолжение ингаляции кислорода (6 л/мин) через носовые канюли или маску в положении пациента на животе с чередованием положения на боку. По возможности, следует обеспечить 4 сеанса прон-позиции в сутки, по 4 часа каждый. Целью и первого, и последующих шагов следует считать удержание: 1) $SpO_2 > 92\%$, 2) $PaO_2 \geq 60$ мм рт. ст., 3) $PaCO_2 \leq 50$ мм рт. ст., 4) одышки с ЧДД < 25/мин. При невозможности обеспечить такой результат необходимо переходить к следующему шагу.

Шаг 2а: предполагает применение высокопоточной оксигенации (рис. 13, 3) с начальными параметрами: 1) FiO_2 60%, 2) скоростью потока 40 л/мин, и 3) их увеличением до максимальных (FiO_2 90%, скорость потока 60 л/мин) при необходимости. В случае невозможности удерживать целевые клинико-лабораторные показатели, представленные в первом шаге, следует перейти на следующий уровень.

Шаг 2б: означает начало неинвазивной вентиляции легких через специальную тугую маску (рис. 13, 4) или шлем



Рис. 14. Геморрагические осложнения использования масочной вентиляции на фоне системной гепаринизации пациента (собственное наблюдение)

(рис. 13, 5). Причем шлем предпочтителен из-за значительно лучшей его переносимости пациентами.

В «НМИЦ им. В.А. Алмазова» НИВЛ использовалась как в инфекционных отделениях (с помощью аппаратов для лечения сонного апноэ), так и в ОРИТ на профессиональном дыхательном оборудовании. В среднем по ОРИТ на НИВЛ находились 15,4% пациентов, остальные – на высокопоточной оксигенации, либо на инвазивной ИВЛ.



Рис. 15. Использование шлема у пациента после масочной вентиляции (виден пролежень на переносице, собственное наблюдение)



Рис. 16. В результате устранения диспноэ пациент спит в шлеме (собственное наблюдение)



Рис. 17 Мобильность пациента при использовании неинвазивной вентиляции легких с помощью шлема (собственное наблюдение)

На рис. 14–17 представлены собственные наблюдения неинвазивной вентиляции легких, осуществлявшейся как при функционировании Центра в штатном режиме, так и во время перепрофилирования на лечение пациентов с COVID-19.

Основная сложность проведения НИВЛ через маску связана с плохой ее переносимостью пациентами: чувство дискомфорта и боли в области переносицы не позволяют проводить длительные сеансы (несколько часов) вентиляции без перерывов. Особую актуальность эта проблема приобрела в условиях терапевтической антикоагуляции, предписанной пациентам с COVID-19 отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями (рис. 14). Использование шлема в значительной степени способствует решению этой проблемы (рис. 15) и, несмотря на футуристическую и визуально достаточно громоздкую конструкцию, не мешает пациентам, с одной стороны, спать в шлеме (рис. 16), а с другой – сохранять известную мобильность (рис. 17).

В качестве режимов вспомогательной вентиляции можно использовать СРАР, PS или PPV. Неинвазивную вентиляцию, как и кислородотерапию, следует пытаться осуществлять в прон-позиции (в шлеме – невозможно) или при боковом положении пациента. В случае невозможности достигнуть целевые клинико-лабораторные показатели, представленные в первом шаге, стоит подумать о седации пациента морфином для снижения: а) выраженности диспноэ (дыхательной паники), б) минутной вентиляции и в) потребления кислорода. Не будет лишним напомнить, что такая тактика диктует необходимость непрерывного мониторинга оксигенации (пульсоксиметрии) и вентиляции (капнометрии). При проведении седации морфином приемлемыми считаем показатели: $SpO_2 \geq 88\%$, $PaO_2 \geq 50$ мм рт. ст., $PaCO_2 \leq 60$ мм рт. ст. Нарастание гипоксемии и гиперкапнии, несмотря на проведение неинвазивной вентиляции и медикаментозной седации (исключить избыточную депрессию дыхательных центров!), означает неизбежный переход к интубации трахеи и ИВЛ.

II.6. Показания к переводу на вентиляцию легких

На текущий момент мировые лидеры профессионального медицинского сообщества в качестве показаний к ИВЛ рассматривают не гипоксию как лабораторный феномен, но гипоксию как клинический симптомокомплекс, сохраняющийся у пациента, несмотря на кислородотерапию и методы неинвазивной респираторной поддержки. Если более конкретно, то можно вновь привести слова Scott Weingart из США: «Интубируйте пациента в сознании с гипоксией, если начинается: энцефалопатия, цитокиновый шторм, диспноэ».

Притом, что цитокиновый шторм для анестезиолога-реаниматолога – понятие достаточно умозрительное, то энцефалопатия и диспноэ – совершенно конкретное. Как психомоторное возбуждение на фоне нарастающей гипоксемии, так и, напротив, прогрессирующие вялость и адинамия требуют зачастую уже инвазивной вспомогательной или управляемой вентиляции легких. О необходимости перевода пациента на ИВЛ свидетельствует и выраженное диспноэ, которое делает самостоятельное дыхание энергетически неприемлемым.

Во «Временном локальном протоколе НМИЦ им. В.А. Алмазова» на этапе перевода на ИВЛ оговаривается обсуждение дальнейшей тактики ведения пациента со специалистами центра экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и заблаговременная оценка целесообразности и условий использования экстракорпоральной оксигенации. При этом в отдельных случаях (изолированное поражение легких, отсутствие полиорганной недостаточности и тяжелых сопутствующих заболеваний) допускается согласованное решение о проведении ЭКМО до перевода на ИВЛ [21].

Проведение механической вентиляции легких у пациентов с COVID-19 не имеет принципиальных отличий от таковой при респираторном дистресс-синдроме взрослых. Настройка параметров определяется наличием и паттерном самостоятельного дыхания, состоянием биомеханики аппарата внешнего дыхания (податливостью (С) контура «грудная клетка – легкие» и сопротивлением (R) воздухопроводящих путей), состоянием сердечно-сосудистой системы и волевическим статусом пациента. Подробные рекомендации по выбору режимов и настройкам аппарата ИВЛ при РДСВ представлены в клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов России [22].

Важно отметить, что объективная интерпретация исходов лечения пациентов с COVID-19, нуждающихся в инвазивной ИВЛ, невозможна без учета показаний к ее началу, принятых в каждой конкретной клинике. Возвращаясь к апрельской публикации в JAMA, показавшей 90%-ю летальность у этой категории пациентов (Richardson S. et al., 2020) [23], один из ведущих специалистов в области критической медицины профессор John W. Scott отметил, что правильным ее названием было бы следующее: «Среди пациентов на ИВЛ летальность составила от 25% до 97%» [24].

У автора этой главы в апреле 2020 года появился собственный опыт очно-заочного лечения пациентов с COVID-19 в разных инфекционных стационарах страны: из 12 пациентов, находившихся на ИВЛ, семерых удалось снять с искусственной вентиляции легких и перевести из ОРИТ в инфекционное отделение – таким образом, летальность составила 42%. После перепрофилирования «НМИЦ им. В.А. Алмазова» на лечение этой категории пациентов такой опыт значительно расширился, однако клинические исходы оказались

куда хуже: летальность у больных с COVID-19, находившихся на ИВЛ, стремилась к 100%. Анализ выявил причины такого расхождения: во-первых, разной возможностью к проведению кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких, а во-вторых, отличающимися показаниями к интубации трахеи и началу ИВЛ. Там, где следовали «классическим» показаниям, в частности, без достаточных ресурсов к высокопоточной оксигенотерапии и/или НИВЛ, интубировали пациентов при появлении лабораторной гипоксемии, результаты оказались «лучше». Более «жесткие» критерии перевода на ИВЛ приводили к «ухудшению» ее клинических исходов.

II.7. ИВЛ – когда совсем плохо

Перевод на инвазивную ИВЛ в «НМИЦ им. В.А. Алмазова» рассматривался практически как мера отчаяния и означал, что все методы кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких уже использованы и исчерпали свои возможности. В качестве примера приведем параметры биомеханики аппарата внешнего дыхания во время ИВЛ одного из пациентов, отраженные на дисплее респиратора (рис. 18): $C - 3$ мл/мбар и объем вдоха (V_{Te}) – 0,097 л, несмотря на несущее давление 19 мбар ($\text{driving pressure, } \Delta P = P_{\text{плато}} - P_{\text{EEP}} = 25 - 6 = 19$). То есть дыхательный объем 97 мл – примерно вдвое меньше объема анатомического мертвого пространства – означает практическое отсутствие вклада легких в газообмен. Этим же объясняется и невысокая FiO_2 40% (рис. 18), выставленная на респираторе. Оксигенация у этого пациента поддерживалась только с помощью системы ЭКМО.

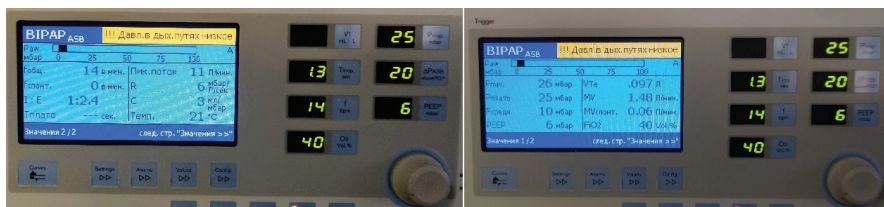


Рис. 18. Показатели биомеханики аппарата внешнего дыхания во время ИВЛ у пациента с крайней степенью тяжести течения COVID-19 (объяснение в тексте, собственное наблюдение)

Нет необходимости убеждать профессиональную аудиторию в важности осуществления расширенного респираторного мониторинга, особенно при проведении МРП у наиболее тяжелых пациентов. Среди инструментов такого экспертного мониторинга особое место занимает неинвазивный газоанализ вдыхаемой и выдыхаемой смесей. С помощью датчиков респиратор оценивает концентрацию кислорода и углекислого газа в магистралах вдоха и выдоха. В результате таких измерений на дисплее аппарата ИВЛ отражается, во-первых, разница в содержании кислорода на вдохе и выдохе, а во-вторых, эмиссия углекислого газа. Эти показатели являются ключевыми критериями эффективности газообмена на уровне альвеолокапиллярной мембраны.

На рис. 19, 20 представлены собственные наблюдения у пациента с крайне тяжелым течением вирусной пневмонии и грубыми нарушениями внешнего газообмена, вызванными SARS-CoV-2.

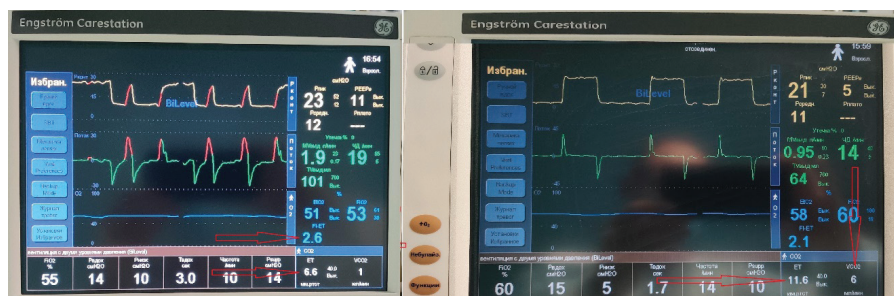


Рис. 19. Показатели неинвазивного газоанализа у крайне тяжелого пациента, находящегося на респираторе Engström Carestation (GE): малая разница Fi-Fet, низкие объемы вдоха и конечно-эспираторная концентрация углекислого газа (объяснение в тексте, собственное наблюдение)

На рис. 19 разница по концентрации кислорода на вдохе и выдохе (Fi-Fet) составляет лишь 2,1–2,6 % (стрелки), в этот момент податливость системы «грудная клетка – легкие» (комплаинс) была 5,8 мл/см H₂O. Чрезвычайно высокая жесткость легких не позволяет достичь необходимых объемов вдоха (TV) – в нашем случае от 64 до 101 мл. В итоге очень малому количеству кислорода удастся попасть из альвеолярной газовой смеси в легочные капилляры из-за практически отсутствия воздушности легочной ткани (в физиологическом состоянии Fi-Fet = 4,5–6%). Эмиссия углекислого газа в этой ситуации также чрезвычайно низка: конечно-эспираторная концентрация EtCO₂ 6,6–

11,6 мм рт. ст., что в абсолютных цифрах (VCO_2) составляет от 1 до 6 мл/мин (стрелки).



Рис. 20. Положительная динамика по показателям неинвазивного газоанализа у этого же пациента: нормальная разница F_i-F_{et} , увеличение дыхательного объема и конечно-экспираторной концентрации углекислого газа (объяснение в тексте, собственное наблюдение)

На рис. 20 видны позитивные изменения состояния внешнего газообмена: F_i-F_{et} повысилась до 4,6%, $EtCO_2$ – до 23,2 мм рт.ст., а VCO_2 – до 246 мл/мин; улучшилась податливость системы «грудная клетка – легкие» – 23 мл/см H_2O (стрелки). Полный неинвазивный газоанализ – оксиметрию и капнометрию – предоставляют в настоящее время единичные образцы дыхательной техники премиального класса. В нашем случае использовался респиратор Engström Carestation (GE, General Electric), аналогичная технология представлена и в новом респираторе компании GE – CARESCAPE R860.

Наконец, от отчаяния и чувства беспомощности, порожденных невозможностью обеспечить сколько-нибудь приемлемый легочный газообмен, прибегали к использованию ЭКМО (рис. 21).

К сожалению, перевод нескольких пациентов с COVID-19 на ЭКМО не увенчался успехом, в том числе потому, что, по формальным критериям, переводить на экстракорпоральную оксигенацию этих пациентов уже не следовало. Включение системы ЭКМО предпринималось в надежде на регресс легочных нарушений, вероятность которого при вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, неизвестна. Таким же актом отчаяния рассматривалось и использование осцилляторной вентиляции легких (рис. 22), предпринятой на фоне работающей системы ЭКМО в попытке улучшить системную оксигенацию.



Рис. 21. Пациент с крайне тяжелым течением COVID-19, находящийся в положении на животе и экстракорпоральной мембранной оксигенации (собственное наблюдение)

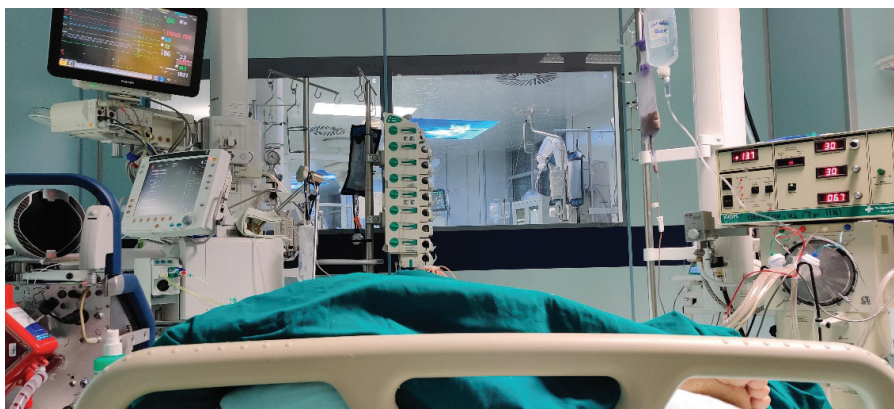


Рис. 22. Попытка использования осцилляторной вентиляции легких у пациента с крайне тяжелым течением COVID-19, находящегося на экстракорпоральной мембранной оксигенации

II.8. Клинические результаты

Анализ исходов лечения пациентов с COVID-19 в «НМИЦ им. В.А. Алмазова», выполненный к.м.н. И.Ю. Кашерининовым, показал общую летальность 13,9%, средняя летальность по ОРИТ составила 47,3%. Анализ умерших подтвердил их клинико-антропометрические особенности, опубликованные итальянскими коллегами, – преклонный возраст (в нашем случае в среднем 71,5 лет) и многочисленная сопутствующая патология, прежде всего, со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

II.9. Организационные аспекты

С организационной точки зрения показателен опыт медицинской помощи в Пресвитерианской больнице Нью-Йорка (New York Presbyterian Hospital) во время пандемии COVID-19, где один реаниматолог мог курировать одновременно 96 (!) пациентов ОРИТ (Deera Kumaraiah et al., 2020) [26]. Такое, однако, оказалось возможным благодаря большому количеству смежного медицинского персонала, дающего в итоге паритетное (т.е. 1:1) соотношение «медицинский сотрудник – пациент». В сформированной иерархии ключевая роль отводилась 1) **владеющему ИВЛ**. Далее, по нисходящей, располагались: 2) **ведущий специалист**, обладающий компетенциями в интенсивной терапии (кардиолог, нефролог, терапевт, трансплантолог, хирург, кардиохирург, анестезиолог), 3) **специалист 2-го уровня** (терапевт, хирург, педиатр), 4) **сотрудник, отвечающий за осмотр** пациента при первом обращении за консультацией реаниматолога (ординаторы всех специальностей, сестры-анестезисты) и 5) **специалист «плавающей потребности»**, выполняющий неотложные задания, в т.ч. контакт с родственниками (обучающиеся ординаторы).

В дополнение были организованы специализированные команды: 1) **«Процедурная»** — в чью ответственность входила катетеризация центральных сосудов в ОРИТ и других отделениях клиники (выполняли хирурги и интервенционные радиологи), 2) **«Интубации»** — силами анестезиологов выполнялись все интубации трахеи, 3) **«Прон-команда»** обеспечивала повороты пациентов (медсестры-физиотерапевты); 4) **«Визуализации»** — помогала при катетеризации сосудов (в т.ч. с использованием ультразвука), выполняла рентгенографию органов грудной клетки (радиологи), 5) **«Гемодиализа»** — проведение эфферентных методов при почечной недостаточности, 6) команда **«Контакта с родственниками»** брала на себя значительную работу такого рода и 7) команда **«Телеконсультации»** предполагала виртуальный «обход» пациентов, находящихся на ИВЛ, два раза в день (обеспечивалась специалистами академических учреждений или ОРИТ-консультантами).

II.10. Заключение

Массовое поступление пациентов с дыхательной недостаточностью преподнесло медицинскому профессиональному сообществу несколько важных клинично-физиологических уроков, о которых речь шла выше. Однако не менее важными оказались уроки организационные и общественно-политические. В социальном плане можно без преувеличения сказать, что анестезиологов-реаниматологов теперь знают все, и традиционная «обида анестезиолога», связанная с нехваткой социального признания и нахождением в тени заслуг хирурга, материализующаяся в том числе профессиональным выгоранием (Moss M. et al., 2016) [25], сменилась широчайшим общественным признанием специальности в целом и искусственной вентиляции легких в частности. Огорчительно, конечно, что для такой реверсии в общественном сознании понадобилась эпидемия. Как бы то ни было, забудем о «профессиональной обиде», во всяком случае, на время.

Кроме значительных сил, требующихся для оказания качественной медицинской помощи, нужны соответствующие ресурсы, и прежде всего – оснащение. Профессиональной дыхательной аппаратуре, в том числе премиального сегмента, имеющей возможности проведения высокопоточной кислородотерапии и НИВЛ, должна быть отведена ключевая роль. Однако без дыхательного и гемодинамического мониторинга даже самый хороший аппарат ИВЛ будет мало эффективен. В этом плане наличие всего необходимого оснащения (газоанализатор, бактериологическая лаборатория, компьютерный томограф и многое другое) должно стать не уделом ведущих клиник, а повсеместной нормой.

Наконец, пожалуй, одним из самых наглядных уроков, преподнесенных пандемией вирусных пневмоний, является безуспешная попытка ускоренной подготовки «реаниматологов» посредством on-line курсов, вебинаров и даже листовок-путеводителей, которая, согласимся с David Hill (пульмонологом и реаниматологом клиники в Уотербери, США), является «рецептом плохого исхода».

С учетом всего вышеизложенного, проведение интенсивной терапии в целом и механической респираторной поддержки в частности являются важными и высокотехнологичными составляющими медицинской помощи, необходимой пациентам с тяжелым течением COVID-19.

Литература

1. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-ventilators-specia-idUSKCN2251PE>
2. <https://tass.ru/proisshestviya/8451429>
3. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/03/joint-statement-on-multiple-patients-per-ventilator>

4. <http://www.far.org.ru/newsfar/475-multipleventilation>
5. 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
6. <https://www.rosbalt.ru/moscow/2020/05/10/1842621.html>
7. <https://medtube.net/infectious-diseases/medical-documents/26119-characteristics-of-covid-19-patients-dying-in-italy>
8. <https://www.physiciansweekly.com/special-report-as-virus/thomas-voshaar-head-doctor-of-the-lung-clinic-at-the/>
9. Yoshida T. et al. December 2019, *Current Opinion in Critical Care*. 26(1): 1
10. Campbell E.J.M., Westlake E.K., Cherniak R.M. – *J Appl Physiol*, 1957; 11: 303–8.
11. Georgopoulos Dimitris, Xirouchaki Nectaria, Tzanakis Nikolaos, Younes Magdy. Driving pressure during assisted mechanical ventilation: Is it controlled by patient brain? – *Respiratory Physiology & Neurobiology*. Vol. 228, 2016. P. 69–75.
12. Nakos G. et al. // *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 360–68.
13. Piedalue F, Albert R.K. // *Respir Care Clin N Am* 2003; 9: 495–509.
14. Alsaghir A.H., Martin C.M. // *Crit Care Med*. 2008 Feb; 36(2): 603–9.
15. Sud S., Friedrich J.O., Taccone P. et al. // *Intensive Care Med*. 2010; 36: 585–99.
16. Gattinoni L. et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. – *Minerva Anestesiol*, 2010.
17. Park S.Y., Kim H.J., Yoo K.H. et al. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. – *J Thorac Dis*. 2015; 7(3): 356–367.
18. Tobin Martin J. Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles. – *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020, 201(11). P. 1319–1320.
19. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Моррисон В.В., Бизенкова. Физиология транспорта газов кровью и кислородного обеспечения тканей. – *Научное обозрение • Медицинские науки*. – № 2, 2017. – С. 40–42.
20. <https://www.cvphysiology.com/CAD/CAD003>
21. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Временный локальный протокол «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Версия 2.0 от 14.11.2020.
22. Ярощцкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (клинические рекомендации общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). – *Анестезиология и реаниматология*, № 2. – 2020. – С. 5–39.
23. 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
24. <https://t.co/Xsxmi3zIL9> <https://t.co/SfSrBUzUWf>
25. Moss M. et al. An Official Critical Care Societies Collaborative Statement: Burnout Syndrome in Critical Care Healthcare Professionals: A Call for Action. – *Crit. Care Med.*, 2016.
26. Kumaraiah Deepa, Yip Natalie, Ivascu Natalia, Hill Lauren. Innovative ICU Physician Care Models: Covid-19 Pandemic at New York Presbyterian NEJM CATALYST INNOVATIONS IN CARE DELIVERY April 28, 2020, DOI: 10.1056/CAT.20.0158

Глава III

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СУРФАКТАНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

*Баутин А.Е., Аптекарь В.В., Лапшин К.Б., Семенов А.П., Минеева Е.В.,
Анохина Н.А., Титова И.Э., Тян Н.А., Лестева Н.А., Кашерининов И.Ю.,
Загородникова К.А., Мазурок В.А., Лейдерман И.Н., Ржеутская Р.Е.*

Список сокращений

A/H1N1	– грипп А, H1N1 – серотип вируса
BiPAP	– Biphasic positive airway pressure / ИВЛ с двухфазным положительным давлением в дыхательных путях
CMV	– controlled mechanical ventilation / принудительная механическая вентиляция
COVID-19	– COronaVirus Disease 2019
NEWS	– National Early Warning Score
PCR/ПЦР	– polymerase chain reaction / полимеразная цепная реакция
PCV	– Pressure Control Ventilation/вентиляция с управляемым давлением
SARS-CoV-2	– Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
ИВЛ	– искусственная вентиляция лёгких
ИМ	– инфаркт миокарда
КТ	– компьютерная томография
НИВЛ	– неинвазивная вентиляция легких
НМГ	– низкомолекулярные гепарины
НФГ	– нефракционированные гепарины
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

Введение

По данным источников литературы, обобщающих опыт лечения пациентов с COVID-19 в стационарах, на долю больных с тяжелым течением вирусной пневмонии, требующих пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), приходится 20–30% [1–3]. Особое внимание к этой группе объясняется тем, что именно она определяет летальность при COVID-19 (смертность в ОРИТ достигает 45–55% [1–3]); для этих пациентов характерны жизнеугрожающие осложнения и полиорганная недостаточность, наконец, интенсивная терапия в ОРИТ вносит основной вклад в стоимость лечения. К настоящему моменту сформировалось представление о трех патогенетических составляющих, определяющих клиническое течение у пациентов с тяжелой формой COVID-19: гипериммунной реакции, генерализованном эндотелиите с развитием тромбоэмболических осложнений и крайне выраженным повреждением легких. Значимость третьего компонента сегодня определяется не только его распространенностью – от 75 до 92% больных, госпитализированных в ОРИТ, имеют острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [1–3], но и отсутствием явного прогресса в интенсивной терапии этого состояния. Действительно, если на основе применения антиинтерлейкиновых препаратов и модификации тактики использования глюкокортикоидов появилась возможность контроля цитокинового шторма, а применение лечебных доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или целевой инфузии нефракционированного гепарина (НФГ) позволяет предупредить тромбоэмболические осложнения, значимого успеха в терапии тяжелой пневмонии с острой дыхательной недостаточностью пока не достигнуто. Общая летальность при ОРДС, ассоциированном с SARS-CoV-2, составляет 45–56%, а при тяжелом ОРДС достигает 61–78% [1–3]. Необходимо отметить то, что основные усилия были приложены к модификации методов коррекции гипоксемии, и это привело к определенному успеху: обозначена крайне важная позиция неинвазивной респираторной поддержки, найдены особенности проведения ИВЛ и уточнены критерии перевода на экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), а также особенности применения этой методики у пациентов с COVID-19. Вместе с тем в фармакологической терапии собственно повреждения легких при тяжелой вирусной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, до сих пор не достигнуто выраженного прогресса. Одним из возможных направлений

эффективного фармакологического воздействия на повреждение легких при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, представляется использование препаратов экзогенного сурфактанта. Доводами для начала применения препаратов сурфактанта стали патогенетические обоснования этого метода лечения, данные о положительных эффектах сурфактант-терапии вирусных пневмоний, полученные в экспериментах на животных, а также позитивный опыт использования препаратов сурфактантов для лечения ОРДС при пандемии вируса гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг.

III.1. Патогенетическое обоснование и экспериментальные данные, подтверждающие эффективность применения препаратов экзогенного сурфактанта при вирусных пневмониях

III.1.1. Современные представления о структуре и физиологическом значении сурфактантной системы легких

Сурфактантная система легких подразделяется на неклеточный и клеточный компоненты. Неклеточный представлен сурфактантным альвеолярным комплексом, который включает межфазный сурфактант, резервный сурфактант, а также гипофазу. Клеточный компонент объединяет альвеолоциты I и II типов, секреторные клетки респираторных бронхиол (клетки Клара) и альвеолярные макрофаги. Сурфактант синтезируется альвеолоцитами II типа (АП), однако эти клетки выполняют и репродуктивную функцию, обеспечивая регенерацию альвеолярной выстилки [4, 5].

Сурфактант, выделенный из жидкости бронхоальвеолярного лаважа, представлен липидами (90%) и белками (10%). Нейтральные липиды и холестерин составляют 20% липидной части сурфактанта, остальные 80% приходятся на фосфолипиды. В свою очередь фосфолипиды большей частью представлены фосфотидилхолинами: дипальмитоилфосфатидилхолином (ДПФХ), на долю которого приходится до 65% и фосфатидилглицерином [5].

В состав сурфактанта входят так называемые сурфактант-ассоциированные белки, подразделяющиеся на четыре группы: САБ-А, САБ-В, САБ-С и САБ-Д [7]. В то время как САБ-А и САБ-Д представляют собой большие гидрофильные белки, САБ-В и САБ-С являются гидрофобными низкомолекулярными пептидами. По отношению к массе фосфолипидов содержание САБ-А составляет около 4%, а САБ-В и САБ-С – по 1%. Данные о количестве САБ-Д противоречивы.

Синтез сурфактанта начинается на 16-й неделе внутриутробного периода, а секреция быстро повышается только с 24-й недели. У взрослого ежедневно секретруется до 20% пула сурфактанта [8]. Показано, что секреция стимулируется гипервентиляцией и даже одиночным глубоким вдохом. Стимулируют секрецию простагландин E₂, вазопрессин и эндотелин. После экзцитоза из АП крупные агрегаты сурфактанта абсорбируются на поверхности альвеол и образуют внеклеточный резерв.

Сурфактантная система находится в состоянии динамического равновесия, благодаря которому сохраняется постоянство количества внеклеточного сурфактанта [5, 8]. Чем больше сурфактанта синтезируется альвеолоцитами, тем активнее происходит его удаление путем мукоцилиарного транспорта и ферментативного разрушения с поглощением продуктов распада макрофагами. В элиминации деградированного сурфактанта участвуют также АП, которые активно реутилизируют часть ими же синтезированного сурфактанта [9]. Считается, что подобное поглощение внеклеточных деградированных фосфолипидов с последующей их реутилизацией служит главным механизмом внутриклеточной рециркуляции компонентов сурфактанта [9].

Точный период обновления отдельных компонентов сурфактанта не известен. В экспериментальных исследованиях установлено, что катаболизму подвергается 1–3% фосфатидилхолина, а 90% его пула реутилизируется. Полу-период жизни отдельных компонентов сурфактанта колеблется от 2,5 до 11 ч, что свидетельствует об интенсивном обновлении сурфактантной системы [5].

Важнейшим свойством сурфактанта является его способность снижать поверхностное натяжение на границе воздух – вода, обеспечивая тем самым механику дыхания. Известно, что поверхностное натяжение воды равно 72 мН/м, а адсорбция сурфактанта на границе водного слоя гликокаликса альвеолярного эпителия снижает этот показатель до 23–25 мН/м, что существенно уменьшает усилие дыхательной мускулатуры на вдохе [5]. При выдохе происходит уменьшение поверхности альвеол с угрозой спадения и слипания их стенок. В 1998 г. А. Bangham предположил, что при выдохе основная масса фосфолипидов сурфактанта переходит в водную фазу альвеолярного пространства, что обогащает поверхность альвеол дипальмитоилфосфатидилхолином. Последний при физиологической температуре находится в твердокристаллическом состоянии, обеспечивая «жесткий» каркас альвеол в конце выдоха [5]. Кроме фосфолипидов в поддержании биофизических свойств альвеол значимую роль играют сурфактант-ассоциированные белки групп В и С. Повреждение гена, отвечающего за синтез САБ-В приводит к невозможности поддержания альвеол в раскрытом состоянии, тотальному необратимому ателектазированию и смерти животных [10]. САБ-С влияет на потребление и реутилизацию

фосфолипидов АП и альвеолярными макрофагами, а также предотвращает инактивацию сурфактанта белками сыворотки крови [11].

В конце прошлого века были обобщены данные, свидетельствующие о второй важной функции легочного сурфактанта – обеспечении местного иммунитета [12]. Особую роль в поддержании барьерных свойств сурфактанта играют САБ-А и САБ-D. Повышение резистентности к микроорганизмам достигается в двух направлениях: агрегацией и инактивацией повреждающих агентов, а также влиянием на иммунокомпетентные клетки [5]. САБ-А и САБ-D связывают липополисахарид грамотрицательных бактерий и агрегируют различные микроорганизмы. Эти белки влияют на активность тучных, дендритных клеток, лимфоцитов и альвеолярных макрофагов [5, 13].

III.1.2. Повреждения системы легочного сурфактанта при вирусных пневмониях

На важность вторичного дефицита легочного сурфактанта в патогенезе тяжелых пневмоний было указано еще в конце прошлого века [14]. При этом повреждение системы легочного сурфактанта при вирусных пневмониях имеет мультифакторный характер (рис. 1). Во-первых, воздействие вирусов на легкие в первую очередь определяется повреждением альвеолоцитов II типа, гибель которых приводит к катастрофическому снижению синтеза легочного сурфактанта. Подобное цитопатическое воздействие подтверждено и для SARS-CoV-2 [15]. Второй механизм формирования выраженного вторичного дефицита сурфактанта связан с локальным и системным воспалительным ответом, приводящим к симптомокомплексу ОРДС.

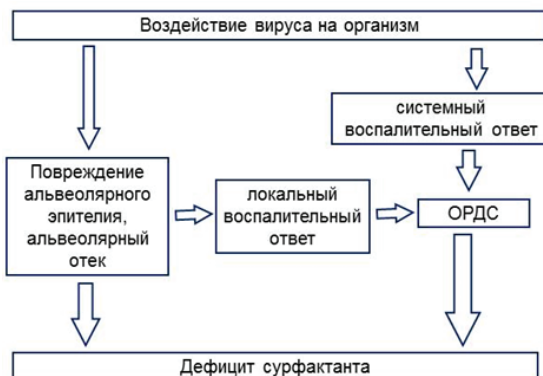


Рис. 1. Ведущие патогенетические механизмы формирования дефицита сурфактанта при тяжелых вирусных пневмониях

III.1.3. Повреждения системы легочного сурфактанта при остром респираторном дистресс-синдроме

Патофизиологические процессы, лежащие в основе развития ОРДС, приводят к структурным нарушениям в системе сурфактанта и снижению его содержания в легких, что является важнейшей причиной развития микроателектазирования и гипоксемии [16–18]. Однако эти изменения ответственны не только за нарушения газообмена, но также вносят вклад в снижение растяжимости легких и уменьшение местной резистентности к инфекции [17, 18].

При ОРДС значительно подавлена способность бронхоальвеолярной жидкости снижать поверхностное натяжение, а ее состав обеднен фосфолипидами, жирными кислотами и нейтральными липидами [16–18]. Кроме того, на фоне ОРДС имеются качественные изменения фосфолипидов сурфактанта: увеличение содержания минорных компонентов и ненасыщенных жирных кислот [19]. Значимым изменениям при ОРДС подвергается и протеиновый компонент комплекса легочного сурфактанта. Снижается содержание сурфактант-ассоциированных белков, причем в большей мере это касается белков типов А, В и С [5, 17, 20].

Структурные нарушения комплекса легочного сурфактанта и снижение его содержания в первую очередь связаны с проникновением в альвеолярное пространство белков плазмы, медиаторов воспаления, свободных радикалов и протеаз. Белки плазмы, особенно мономеры фибрина, ингибируют способность сурфактанта снижать поверхностное натяжение. При полимеризации фибрин-мономеров нити фибрин-полимера связывают фосфолипиды сурфактанта, что сопровождается полной потерей способности снижать поверхностное натяжение [5, 16–18]. Кроме того, синтез сурфактанта снижается вследствие повреждения и гибели АП под воздействием гуморальных факторов воспаления и активированных нейтрофилов.

Вторичный дефицит сурфактанта имеет ключевое значение в поддержании важнейшего патогенетического механизма ОРДС – формировании микроателектазирования со значительным нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения [5, 17, 18]. Эти нарушения приводят к значимому шунтированию крови и поддержанию выраженной гипоксемии. Распространенные зоны микроателектазирования изменяют биомеханику легких, снижают их растяжимость, уменьшают функциональную остаточную емкость (ФОЕ), увеличивают работу дыхания [5, 17]. Важным вкладом вторичного дефицита сурфактанта в патогенез ОРДС следует считать нарушения локального иммунитета и барьерных функций, способствующие быстрому развитию вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП) [5, 21].

III.1.4. Экспериментальные данные об эффективности терапии экзогенными сурфактантами при вирусных пневмониях

Проведенные экспериментальные исследования выявили, что при вирусных пневмониях воздействие экзогенного сурфактанта не ограничивается лишь предупреждением микроателектазирования и улучшением вентиляционно-перфузионных отношений. Так, в экспериментальной модели повреждения легких вирусом гриппа А/Н1N1 минорный фосфолипид сурфактанта пальмитоил-олеоилфосфатидилглицерол показал высокую способность блокировать адгезию вирусов к мембранам клеток бронхиального эпителия. Кроме того, этот компонент сурфактанта легких снижал ассоциированную с инфицированием гибель клеток и продукцию цитокинов [22]. М. Fukushi и соавт. изучали эффекты комбинированной терапии противовирусным препаратом (ланинамивир) и экзогенным сурфактантом в эксперименте на мышах, зараженных летальной дозой вируса гриппа А/Н1N1 [23]. Все животные контрольной группы умерли, тогда как при использовании экзогенного сурфактанта выжили 38% мышей.

III.1.5. Ключевые механизмы воздействия препаратов сурфактанта при вирусных пневмониях

Принимая во внимание биохимические свойства препаратов экзогенного сурфактанта и данные экспериментальных исследований, можно предположить два фармакодинамических направления воздействия при тяжелых вирусных пневмониях.

Первое – собственно заместительная терапия характерного для ОРДС вторичного дефицита легочного сурфактанта. При этом можно рассчитывать на то, что препарат экзогенного сурфактанта осуществляет:

- восстановление содержания фосфолипидов, предотвращение коллапса альвеол и микроателектазирования;
- препараты, содержащие сурфактант-ассоциированные белки, повышают активность альвеолярных макрофагов;
- многократное введение чужеродного сурфактанта стимулирует синтез эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа.

Второй фармакодинамический механизм обеспечивает противовирусные эффекты препаратов экзогенного сурфактанта:

- блокаду рецепторов к вирусам на клеточной мембране эпителия трахеобронхиального дерева и альвеол;

– связывание сурфактант-ассоциированных белков и липидных компонентов с оболочкой вирусов, опсонизацию и представление вирусов для дальнейших иммунологических процессов.

III.2. Препараты сурфактанта в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома

Сурфактант-терапия тяжелых вирусных пневмоний предполагает использование разрешенных для клинического применения препаратов экзогенного сурфактанта. Первоначально эта фармакологическая группа, сегодня включающая более десятка препаратов, была предназначена для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных. В конце прошлого века начали изучать возможность применения экзогенных сурфактантов для лечения ОРДС у взрослых пациентов. К настоящему времени на эту тему проведено уже несколько десятков исследований, в том числе и многоцентровых рандомизированных. Влияние методики на летальность не доказано, однако, во многих работах продемонстрировано снижение сроков респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ, улучшение показателей газообмена (табл. 1).

Таблица 1

Результаты многоцентровых рандомизированных исследований эффективности препаратов сурфактанта при лечении ОРДС

Авторы	Препарат	Число пациентов	Результат
A. Anzueto и соавт., 1996	Exosurf	725	Нет различий в летальности.
R. Spragg и соавт., 2004	Venticute	448	Нет различий в летальности. В подгруппе прямого ОРДС летальность достоверно ниже.
J. Kesecioglu и соавт., 2009	Surfactant HL-10	418	Нет различий в летальности.
D. Willson и соавт., 2015	Calfactant (Infasurf)	308	Нет различий в летальности.

Наиболее известное многоцентровое рандомизированное исследование было выполнено под руководством R.G. Spragg [24], оно включило 448 пациентов. Не было обнаружено снижения летальности при использовании син-

тетического препарата сурфактанта Venticute, но было показано улучшение параметров оксигенации при применении сурфактант-терапии. При дополнительном анализе было установлено, что при прямом ОРДС (113 случаев бактериальных пневмоний и аспираций содержимого желудка) летальность в подгруппе сурфактант-терапии была значимо ниже, чем в контрольной подгруппе (26.3% против 39.3%) [24]. В метаанализе, основанном на материалах 9 крупных рандомизированных исследований, указывается на значимое улучшение оксигенации в ответ на сурфактант-терапию ОРДС [25]. Отрицательные результаты многоцентровых контролируемых рандомизированных исследований и отсутствие доказанной в метаанализах клинической эффективности стали причиной, по которой в настоящее время за рубежом нет экзогенных сурфактантов, разрешенных для лечения ОРДС у взрослых пациентов.

В России для лечения ОРДС у взрослых используется природный препарат Сурфактант-БЛ. В 2003 г. Сурфактант-БЛ был разрешен для лечения ОРДС у взрослых, эффективность препарата продемонстрирована при повреждениях легких различной этиологии [21, 26–28].

В клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР), утвержденных в 2020 г., учитывая позиции доказательной медицины, не рекомендуется рутинное применение сурфактант-терапии при ОРДС. Однако, с учетом данных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований и отечественного опыта, этот документ указывает на возможную пользу сурфактант-терапии при ОРДС с прямым повреждением легких [29].

III.3. Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1

Теоретическое обоснование возможной патогенетической эффективности сурфактант-терапии при вирусных пневмониях и указанные выше экспериментальные данные послужили поводом для попыток клинического применения различных препаратов экзогенного сурфактанта в Европе во время пандемии гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. [30–32].

В указанных клинических наблюдениях применение сурфактант-терапии позволило не только улучшить газообмен, но и сохранить жизнь пациентов, даже в ситуациях с критической гипоксемией, предполагавшей применение ЭКМО. Однако широкое применение сурфактант-терапии для лечения ви-

русной пневмонии при гриппе А/Н1N1 было ограничено отсутствием в Европе препаратов сурфактанта, разрешенных для лечения взрослых пациентов, а представленные выше клинические случаи оставались лишь в рамках «off label» использования экзогенных сурфактантов.

Благодаря наличию препарата сурфактанта, разрешенного к применению у взрослых, в России сурфактант-терапия ОРДС на фоне гриппа А/Н1N1 стала использоваться уже в начале эпидемии 2009 г. А.М. Алексеев и соавт. первыми опубликовали результаты лечения 8 пациентов с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Эти больные требовали ИВЛ с высокими значениями FiO_2 и ПДКВ. Включение Сурфактанта-БЛ в комплексную терапию позволило достигнуть стойкого улучшения газообмена и перевода пациентов на самостоятельное дыхание, летальных исходов не было [33]. Несколько позже в международном издании были опубликованы результаты описательного исследования сурфактант-терапии 30 пациентов с тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 [34]. У всех больных индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ был менее 200 мм рт. ст., что требовало респираторной поддержки с FiO_2 более 0,8. У 28 пациентов было достигнуто улучшение показателей газообмена с последующим переводом на самостоятельное дыхание, скончались два пациента (летальность составила 6,7%).

Результаты первого многоцентрового контролируемого нерандомизированного исследования эффективности применения Сурфактанта-БЛ в комплексной терапии тяжелой пневмонии на фоне А/Н1N1 были опубликованы в 2011 г. [35]. В это исследование включили 48 пациентов из клиник Санкт-Петербурга и Тюмени с подтвержденным диагнозом гриппа А/Н1N1 и тяжелой гипоксией с $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 200 мм рт. ст. на фоне вирусной пневмонии. 23 пациентам основной группы в комплексной терапии применяли эндобронхиальное введение Сурфактанта-БЛ. У 25 пациентов контрольной группы сурфактант-терапию не использовали. Было отмечено более быстрое восстановление газообмена, позволившее раньше перевести пациентов группы сурфактант-терапии на самостоятельное дыхание ($16 \pm 0,89$ против $29,3 \pm 2,8$ суток, $p < 0,001$). В группе применения Сурфактанта-БЛ скончалась одна из 23 пациентов, летальность составила 4,3%. В контрольной группе умерли 16 из 25 больных, летальность была равна 64%, что значительно выше, чем в группе сурфактант-терапии.

Учитывая положительный опыт применения сурфактант-терапии при лечении беременных с ОРДС на фоне гриппа А/Н1N1, этот метод был указан в Информационном письме Министерства здравоохранения России «Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия» [36].

В клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов, обобщающих опыт интенсивной терапии у пациентов в критических состояниях на фоне гриппа А/Н1N1 [37], указано на возможность применения сурфактант-терапии для коррекции тяжелой гипоксемии, рефрактерной к традиционному лечению.

III.4. Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Вполне закономерен современный интерес исследователей к состоянию системы сурфактанта при пневмониях, ассоциированных с SARS-CoV-2, и возможности применения сурфактант-терапии для лечения. При этом эксперты подчеркивают актуальность традиционного взгляда на проблему: дефицит сурфактанта, вызванный гибелью альвеолоцитов II типа, приводит к микроателектазированию, шунтированию крови и снижению комплайнса легких [38, 39]. Однако появилось мнение и о наличии собственно противовирусного воздействия сурфактанта, которое реализуется через блокаду рецепторов альвеолоцитов II типа, связывание сурфактант-ассоциированных белков и липидных компонентов с оболочкой SARS-CoV-2, опсонизацией и представлением вирусов для дальнейших иммунологических процессов [38]. Причем некоторые исследователи считают противовирусное воздействие сурфактанта настолько значимым, что рассматривают гибель альвеолоцитов II типа с последующим снижением синтеза сурфактанта важнейшим механизмом, поддерживающим жизнеспособность и возможность репликации SARS-CoV-2 в легких [38]. В настоящее время в Великобритании, США и Канаде инициированы пилотные исследования эффективности сурфактант-терапии пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2 (Clinical Trials.gov IDs: NCT04375735; NCT04362059; NCT04384731). В эти небольшие рандомизированные проекты планируется включить 20–24 пациентов, больные основных групп будут получать различные препараты сурфактанта, причем будут использованы три разные способа назначения: ингаляционный, инстилляционная и бронхоскопическое введение. Поскольку за рубежом до сих пор нет препаратов сурфактанта, разрешенных для применения у взрослых пациентов, результаты этих исследований могут иметь ключевое значение для начала клинического использования сурфактант-терапии при COVID-19. В попытке спасти пациентов с крайне тяжелыми нарушениями газообмена на фоне вирусной пневмонии врачи из Италии использовали «off label» бронхоскопическое назначение препарата порактант-альфа в серии из пяти наблюдений. Повреждения легких в этих слу-

чаях соответствовали степени тяжелого ОРДС, у всех пациентов индекс PaO_2/FiO_2 был менее 100 мм рт. ст., что требовало инвазивной механической вентиляции легких. На фоне проводимой сурфактант-терапии выжили четверо из пяти больных [40].

Длительный опыт применения в НМИЦ им. В.А. Алмазова сурфактант-терапии острой дыхательной недостаточности различного генеза, а также подтверждения эффективности этого подхода при вирусных пневмониях послужили предпосылками для использования нами ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ во время пандемии COVID-19.

III.5. Одноцентровое ретроспективное контролируемое исследование результатов применения ингаляций препарата сурфактанта в комплексной терапии пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2

III.5.1. Цель исследования

Анализ результатов применения ингаляционной терапии препаратом легочного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

III.5.2. Материалы и методы

Материалом для исследования послужили клинические наблюдения, полученные в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова во время работы по оказанию помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией в период с мая по август 2020 года.

При ретроспективном отборе привлекались данные медицинской документации, если клинический случай соответствовал следующим критериям включения:

- 1) подтвержденная по данным PCR инфекция SARS-Cov-2;
- 2) вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония COVID-19 с поражением не менее 2 ст. по данным компьютерной томографии (КТ);
- 3) острая дыхательная недостаточность с гипоксемией, SpO_2 менее 92% при ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком ≥ 6 л/мин;
- 4) ингаляционная терапия препаратом Сурфактант-БЛ.

Критериями невключения считали:

- 1) допущенные нарушения методики ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ;
- 2) инвазивная искусственная вентиляция легких, начатая до назначения сурфактант-терапии или до поступления в наш стационар.

Сурфактант-БЛ использовали в соответствии с инструкцией по применению препарата, по показанию «профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома». Учитывая указанное обстоятельство, одобрения локального этического комитета для применения Сурфактанта-БЛ не требовалось.

В исследование включили 28 случаев применения ингаляционной терапии сурфактантом. Средний возраст пациентов основной группы составил $60,5 \pm 9,8$ лет, были включены 17 мужчин и 11 женщин.

Контрольную группу составили 40 клинических наблюдений. Были использованы указанные выше критерии включения, но комплексное лечение COVID-19 не сопровождалось ингаляционной терапией сурфактантом. В контрольную группу включили 23 мужчины и 17 женщин, средний возраст пациентов составил $65,5 \pm 13,6$ лет. Таким образом, в основную и контрольную группы представленного исследования вошли 68 случаев тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Комплексная терапия у всех пациентов включала противовирусное лечение (лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин), во всех случаях проводилась коррекция гипериммунного ответа (у 48 (70,6%) пациентов – с использованием моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-6 (Тоцилизумаб или Сарилумаб)), у всех больных применяли лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов.

С целью коррекции гипоксии назначали ингаляцию кислорода через лицевую маску с потоком 6–10 л/мин. При неэффективности этой меры использовали неинвазивные методы респираторной терапии: неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ, опция аппаратов «Drager Evita XL», «Servo-U», Германия) в режиме поддержки давлением, высокопоточную кислородотерапию через носовые канюли (аппарат AIRVO-2, США). 25 пациентов потребовали интубации трахеи и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). ИВЛ проводили в соответствии с принципами «протективной ИВЛ», использовали режимы CMV, PCV, BiPAP (аппараты «Drager Evita 4», «Drager Evita XL», «Servo-U», Германия). У пяти пациентов крайне выраженные нарушения газообмена потребовали применения ЭКМО (аппарат «Cardiohelp», Германия). На всех этапах лечения пациентов методы респираторной терапии сочетали с применением прон-позиции.

Ингаляционную терапию препаратом Сурфактант-БЛ («Биосурф», Россия) проводили с помощью ультразвукового меш-небулайзера Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия). Предварительно готовили эмульсию препарата, содержащую 5 мг в 1,0 физиологического раствора. Препарат назначили в дозе 1 мг/кг, 2–3 раза в сутки, продолжительность терапии составляла от 3 до 5 суток. Критерием прекращения сурфактант-терапии была возможность отмены неинвазивной респираторной поддержки (для пациентов в ОРИТ) или возможность поддержания SpO_2 более 95% при подаче кислорода с потоком 6 л/мин (для пациентов в инфекционных отделениях), а также неэффективность ингаляций сурфактанта.

Учитывая различия в степени повреждения легких и нарушений газообмена, 68 случаев, включенных в исследование, разделили на две группы. В первую вошли 36 больных, лечившиеся в инфекционных отделениях, у которых при ингаляции кислорода с потоком ≥ 6 л/мин не удавалось поддержать SpO_2 выше 92%, что создавало предпосылки для перевода в ОРИТ (16 получали сурфактант в составе указанной выше комплексной терапии, 20 – только комплексную терапию). Во вторую группу вошли 32 пациента с более тяжелыми нарушениями оксигенации, требовавшие применения неинвазивной респираторной поддержки (НИВЛ, высокопоточной кислородотерапии). У 12 больных второй группы дополнительно к комплексной терапии применяли ингаляции сурфактанта, у 20 – только комплексную терапию (рис. 2).

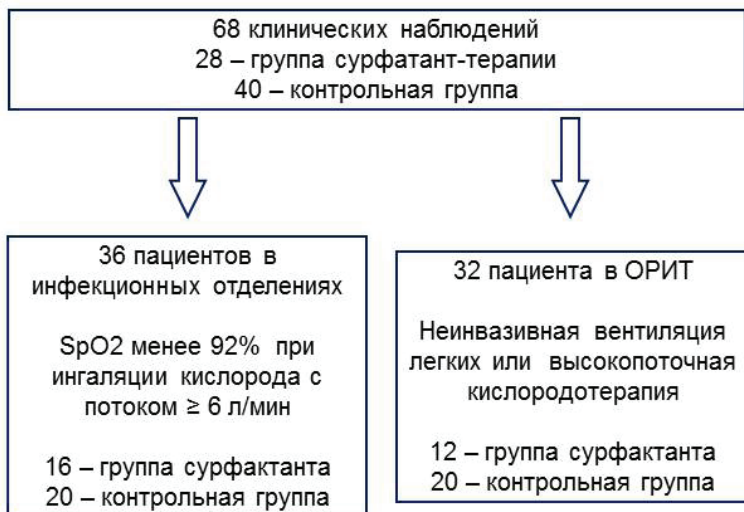


Рис. 2. Схема распределения пациентов в группах исследования

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Учитывая то, что характер распределения данных отличен от нормального, показатели представлены в виде медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль). Межгрупповые сравнения количественных показателей проводили с помощью метода Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

III.6. Обсуждение

Выполненный анализ продемонстрировал возможность ингаляционной терапии препаратом сурфактанта значимо повышать оксигенацию у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Это воздействие, связанное с улучшением вентиляционно-перфузионных отношений, было достаточно ожидаемым, поскольку неоднократно подтверждалось не только в случаях ОРДС различной этиологии [21, 26–28], но и при вирусной пневмонии, вызванной гриппом A/H1N1 [30–35]. Однако настоящее исследование указывает и на возможность предупреждения дальнейшего повреждения легких при назначении экзогенного сурфактанта. Последнее подтверждалось сокращением риска перевода на инвазивную вентиляцию легких и значимым снижением летальности. Возможно, этот протективный эффект связан не столько с предупреждением коллабирования альвеол, сколько с влиянием сурфактанта на локальный иммунитет легких и вероятное противовирусное воздействие. Можно предположить, что использование этого протективного эффекта на более ранних стадиях пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, поможет предупредить выраженное повреждение легких и риск тяжелого течения инфекции, а также значительно снизить число пациентов, требующих респираторной поддержки.

Использованная нами методика ингаляционной терапии тяжелой вирусной пневмонии SARS-CoV-2 была предложена С.Н. Авдеевым и применяется в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. Поскольку группы пациентов в НМИЦ В.А. Алмазова и в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова не различались по своим исходным характеристикам и степени поражения легких, мы сочли возможным объединить наш опыт и опубликовать полученные данные [41]. В указанной статье представлены подтверждения эффективности сурфактант-терапии в выборке из 112 пациентов (56 получали ингаляции сурфактанта, 66 составили группу ретроспективного контроля). Эффективность сурфактант-терапии тяжелых пневмоний SARS-CoV-2 была подтверждена и в исследовании, выполненном под руководством А.В. Аверьянова в ФНКЦ ФМБА России. В выборке из 49 пациентов, требовавших проведения высокопоточной кис-

лородотерапии в ОРИТ, было показано статистически значимое снижение летальности с 50 до 10% при использовании в составе комплексной терапии ингаляций сурфактанта [42].

Серьезным ограничением представленного исследования является его ретроспективный характер с отсутствием рандомизации, что определялось известными сложностями работы клиники в условиях пандемии. Кроме того, необходимо учитывать неизбежную в подобной ситуации гетерогенность выборки в отношении факторов риска неблагоприятного течения вирусной пневмонии (коморбидности, возраста, ожирения). Обнаружив первые указания на эффективность методики, мы уже не могли вводить критерии, ограничивающие назначение сурфактанта. Гетерогенность выборки определялась еще одной особенностью клинической работы в условиях текущей пандемии COVID-19 – изменением тактики ведения больных на протяжении нескольких месяцев и постепенным улучшением результатов лечения от марта к августу, связанным с оптимизацией организации и методологии. В то время как контрольная группа хронологически представлена относительно равномерно, группа сурфактант-терапии существенно увеличилась на более поздних этапах, когда эффективность методики стала достаточно очевидной. Указанные обстоятельства настоятельно требуют проверки полученных позитивных результатов в рандомизированном контролируемом исследовании. Возможно, эта задача будет решена в рамках проекта, организованного в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (Clinical Trials.gov IDs: NCT04568018, «Surfactant-BL in Adult Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19»).

III.7. Выводы

Включение сурфактант-терапии в комплексное лечение тяжелой двухсторонней пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволило обеспечить улучшение газообмена, статистически значимо сократить риск перевода на инвазивную вентиляцию легких и снизить летальность. Учитывая ограничения настоящей работы, эффективность методики требует подтверждения в многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаниях.

Список литературы

1. 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.

2. Suleyman G., Fadel R.A., Malette K.M. et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6): e2012270.
3. Chand S., Kapoor S., Orsi D. et al. COVID-19-Associated Critical Illness-Report of the First 300 Patients Admitted to Intensive Care Units at a New York City Medical Center. *J Intensive Care Med*. 2020; 35(10): 963–970.
4. Sanders R.L. The composition of pulmonary surfactant / R. L. Sanders // *Lung development: Biological and Clinical Perspectives* / P.M. Farrell ed. – New York: Academic Press, 1982. – Vol. 1. – P. 193–210.
5. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы) // *Креативная хирургия и онкология*. – 2019. – Т. 9. № 1. – С. 50–65.
6. Bončuk-Dayanikli P., Taeusch, W.H. Essential and nonessential constituents of exogenous surfactants. – In: Robertson B. and Taeusch H.W., eds. *Surfactant therapy for lung disease, Lung biology in health and disease*, v. 84. – New York: Marcel Dekker, Inc; 1995. – P. 217–238.
7. Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1988; 138: 990–998.
8. Wright J.R., Dobbs L.G. Regulation of pulmonary surfactant secretion and clearance // *Annu. Rev. Physiol*. – 1991. – V. 53. – P. 395–414.
9. Jacobs H., Jobe A., Ikogami M., Conaway D. the significance of reutilization of surfactant phosphatidylcholine // *J. Biol. Chem*. – 1983. – V. 258. – P. 4159–4165.
10. Noguee L.M., Garnier G., Dietz H.C. et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. – *J. Clin. Invest*. 1994; 93 (4): 1860–1863.
11. Weaver T.E., Conkright J.J. Function of surfactant proteins B and C. – *Annu. Rev. Physiol*. 2001; 63: 555–578.
12. Van Iwaarden J.F. Claassen E., Jeurissen S.H. et al. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2001; 24 (4): 452–458.
13. Wright J.R. Surfactant: A pulmonary link between innate and adaptive immunity. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol*. 2004; 13: 104–105.
14. Günther A., Siebert C., Schmidt R., et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS and cardiogenic lung edema. – *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 1996; 153(1):176–184.
15. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. – *Ann Intern Med*. 2020; 172: 629–632.
16. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы) // *Креативная хирургия и онкология*. – 2019. – Т. 9. № 1. – С. 50–65.
17. Schmidt R., Markart P., Ruppert C., Wygrecka M., Kuchenbuch T., Walmrath D., Seeger W., Guenther A. Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in ARDS due to pneumonia or aspiration. *Respiratory Research* 2007; 8 (1): 55–66.

18. Gunther A., Ruppert C., Schmidt R. et al. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. – *Respir. Res.* 2001; 2 (6): 353–364.
19. Schmidt R., Meier U., Yabut-Perez M. et al. Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and pneumonia. – *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001; 163: 95–100.
20. Green K.E., Wright J.R., Steinberg K.R. et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. – *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1999; 160: 843–1850.
21. Баутин А.Е. Использование сочетания маневра мобилизации альвеол и эндобронхиального введения экзогенного сурфактанта в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома после кардиохирургических вмешательств// *Вестник интенсивной терапии.* – 2015. – № 1. – С. 3–11.
22. Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y. et al. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection. – *Am J. Respir Cell Mol Biol.* 2012; 46(4): 479–87.
23. Fukushi M., Yamashita M., Miyoshi-Akiyama T. et al. Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus. *PLoS One.* 2012; 7(8): e42419.
24. Spragg R.G., Lewis J.F., Walrath H.D. et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 884–892.
25. Meng H., Sun Y., Lu J. et al. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials// *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2012; 26: 849–856.
26. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Мороз В.В., Розенберг О.А. Применение Сурфактанта-БЛ у взрослых с острым респираторным дистресс-синдромом различного генеза. – *Общая реаниматология.* – 2005; 6: 21–29.
27. Гранов А.М., Розенберг О.А., Цыбульский Э.К. и др. Медицина критических состояний. Сурфактант-терапия синдрома острого повреждения легких. – *Вестник РАМН.* – 2001; 5: 34–38.
28. Баутин А.Е., Наумов А.Б., Рубинчик В.Е. и др. Применение препарата экзогенного сурфактанта в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга: от разработки методики к эволюции лечебной тактики// *Трансляционная медицина.* 2014; 1: 92–97.
29. 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>.
30. Busani S., Girardis M., Biagioni E. et al. Surfactant therapy and intravenous Zanamivir in severe respiratory failure due to persistent influenza A/H1N1 2009 Virus Infection. – *Am. J. Respir Crit Care Med.* 2010; 182(10): 1334.
31. Kula R., Maca J., Sklienka P. et al. Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy for ARDS caused by influenza A virus (2009 H1N1). *Bratisl Lek Listy.* 2011; 112(4): 218–22.

32. Witzcak A., Prystupa A., Kurys-Denis E. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating influenza A/H1N1v infection – a clinical approach. – *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20(4): 820–2.
33. Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А(Н1N1), осложненного пневмонией. – *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2009. – № 6. – С. 35–38.
34. Rosenberg O., Alekseev A., Iakovlev A., Shvechkova M., Seiliev A., Volchkov V. Surfactant therapy of A/H1N1 severe pneumonia and ARDS is a chance for survival? *Eur Respir J.* 2010; 36: Suppl. 54, P4261. Электронный ресурс: <https://www.ers-education.org/Media/Media.aspx?idMedia=139453>
35. Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швечкова М.В., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1. – *Забайкальский мед. журнал.* – 2011; 1: 23–27.
36. Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония им беременных. Этиотропная и респираторная терапия// Информационное письмо № 24-5/10/2-9533 от 28 ноября 2009 г.
37. Методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1N1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, 2011. – № 1. – С. 41–47.
38. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110020.
39. Schousboe P, Wiese L, Heiring C. et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020; 24(1): 552.
40. Busani S., Dall'Ara L., Tonelli R. et al. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14: 1–6.
41. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А., Швечкова М.В., Мержоева З.М., Трущенко Н.В., Семенов А.П., Лапшин К.Б., Розенберг О.А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии // *Туберкулез и болезни легких.* – 2020. – Т. 98. № 9. – С. 6–13.
42. 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. – С. 84–88.

Глава IV

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА, ТРОМБОЗЫ И КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ COVID-19

Вавилова Т.В., Власов В.С., Серафимов С.В., Рудаев Л.Я.

Различные штаммы вируса гриппа А, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и SARS-CoV-2 вызвали несколько масштабных эпидемий и пандемий в XX–XXI веке: испанский грипп H1N1 1918 г., азиатский грипп H2N2 1957 г., гонконгский грипп H3N2 1968 г. и H1N1.1–3 2009 г., эпидемия SARS-CoV в 2002 г., MERS-CoV в 2012 г. Одной из самых масштабных эпидемических катастроф оказалась пандемия, вызванная SARS-CoV-2, возникшая в Китае и быстро распространившаяся по всему миру. Родство вирусов гриппа и коронавирусов (оболочечные вирусы с геномом одноцепочечной РНК), схожие клинические проявления позволяют проводить клинико-патогенетические параллели между этими инфекциями.

MERS-CoV использует DPP4 (дипептидилпептидазу 4) в качестве клеточного рецептора, тогда как SARS-CoV и SARS-CoV-2 используют ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) в качестве рецепторов входа в клетки хозяина. Важно отметить, что SARS-CoV-2 имеет более сильное связывание с ACE2 по сравнению с SARS-CoV. ACE2 преимущественно экспрессируется в эпителиальных клетках субсегментарных ветвей бронхов. Некоторые исследователи отмечают низкие уровни ACE2 в альвеолярных эпителиальных клетках и эндотелиальных клетках в неинфицированных легких по сравнению с экспрессией ACE2 в обоих типах клеток в легких пациентов с COVID-19 [Ackermann и др., 2020]. В физиологических условиях ACE2 расщепляет и инактивирует ангиотензин I и ангиотензин II и, следовательно, играет важную роль в регуляции ренин-ангиотензиновой системы. Различия в тканевой экспрессии этих рецепторов могут иметь значение в развитии патогенетических механизмов и клинической презентации заболевания.

Вирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, нагрянула и распространилась неожиданно, но не явила собой высокую специфичность проявлений со

стороны свертывания крови. Анализируя ее влияние на систему гемостаза, нужно обязательно иметь в виду несколько положений:

- Система свертывания крови – одна из ключевых многокомпонентных систем жизнеобеспечения. Ее нарушения в виде чрезмерного патологического, локального или распространенного тромбообразования является основной причиной смерти в современном цивилизованном мире.

- Гемостаз живет и функционирует в тесной взаимосвязи с иммунной системой, системой комплемента, клетками крови и поэтому подвергается взаимному влиянию при различных патологических процессах и физиологических реакциях – инфекционных, аллергических, неопластических, гормональных.

- Реакция свертывания на инфекционный процесс, в том числе вирусной этиологии, изучается давно и постоянно. Данные, полученные при гриппе, свидетельствуют об активном вовлечении компонентов гемостаза.

- Инфекция SARS-CoV-2 в этом смысле не являет собой что-то исключительное. Это предсказуемая реакция на иммунные и клеточные компоненты патогенеза заболевания.

ГРИПП

Влияние гриппозной инфекции на состояние свертывания крови отмечено советскими учеными в середине XX века [Судов, Лемехова, 1958], которые имеют **несомненный** приоритет в изучении данного вопроса. Профессор Богомоллов Б.П. с соавторами, изучая гемостаз у 168 больных гриппом и ОРВИ старших возрастных групп (53 пациента пожилого возраста, 54 пациента старческого возраста и 4 долгожителя) в сравнении с лицами до 60 лет (57 пациентов), отмечал выраженное ускорение свертывания крови I–II фаз, высокую агрегацию тромбоцитов и активацию плазменного компонента в разные фазы заболевания в сочетании с относительно низким уровнем антитромбина. Выявленные изменения, отметили авторы, диктуют необходимость контроля гемостаза у лиц пожилого и старческого возраста, перенесших грипп и ОРВИ [Богомоллов и др., 1990]. В дальнейшем той же группой исследователей были отмечены внутрисосудистые изменения в системе микроциркуляции, гиперкоагуляция, наиболее выраженные при развитии пневмонии, ухудшение фибринолиза, а в период выздоровления – увеличение агрегации тромбоцитов при наблюдении за 232 пациентами с гриппом и ОРВИ, у 91 из которых развилась острая пневмония. Авторами было сделано заключение о необходимости контроля агрегации тромбоцитов и эритроцитов, активности плазменного гемостаза и дифференцированном лечении таких пациентов антиагрегантами

и антикоагулянтами [Богомолов, Девяткин, 2002]. Исследования гемостатической функции с акцентом на состояние сосудистой стенки, белков свертывания и фибринолиза при гриппе продолжаются группой И.Н. Жилинской.

Клинические проявления нарушений в системе гемостаза при вирусных инфекциях в виде тромботических осложнений должны рассматриваться как результат дисбаланса компонентов системы гемостаза. В физиологических условиях данная система играет роль защиты от чрезмерной кровопотери при повреждении сосудистой стенки и нарушении целостности системы кровообращения. Для этого в ходе эволюции сформировано несколько взаимодополняющих компонентов и биохимических механизмов: система плазменной коагуляции, противосвертывания (естественные антикоагулянты) и фибринолиза. Вовлечены в процесс как клеточные, так и плазменные компоненты. Из клеточных компонентов непосредственное участие в событиях принимают эндотелиоциты, тромбоциты и моноциты (носители тканевого фактора). Другие виды лейкоцитов не остаются в стороне, их участие проявляется в кооперации с иммунной системой. Кроме этого эритроциты, будучи безъядерными клетками, несут в себе биологически активные вещества, участвующие в активации тромбоцитов.

Плазменные факторы представлены белками, адгезивными и малыми сигнальными молекулами. Их роль в физиологических процессах строго определена и расписана. При патологии теряется баланс и возникает преобладание свертывания над сдерживающими процессами.

В «оркестре» гемостаза служат не только белки и клетки с непосредственной коагуляционной или антикоагулянтной функцией, но и молекулы и клетки иммунной системы, гормоны, а при патологии этот «коллектив» подвергается еще атаке неопластических и воспалительных молекулярных участников. Так, раковый прокоагулянт является специфическим агентом, запускающим прокоагулянтную активность опухолевых клеток, антифосфолипидные антитела атакуют эндотелиальные клетки, цитокины активируют иммунокомпетентные механизмы и в итоге способствуют образованию нейтрофильных ловушек (NET's) и т.д. Эти универсальные механизмы активации свертывания присущи многим патологическим процессам.

Вирусная инфекция не является исключением. Исследования, касающиеся состояния свертывания крови при респираторных вирусных инфекциях, начались много лет назад. Возможности лабораторных исследований в конце XX и начале XXI века открыли новые горизонты и позволили проникнуть в молекулярные механизмы патогенетических нарушений при вирусных инфекциях.

Одним из наиболее грозных осложнений гриппозной (и иной вирусной респираторной) инфекции является пневмония. Так, гриппозная пневмония,

вызванная вирулентным штаммом гриппа H1N1 во время пандемии гриппа 2009 г., привела к повышению смертности во всем мире [Bonmarin и др., 2015; Dominguez-Cherit и др., 2016; Kumar и др., 2009]. Пациенты, поступавшие в отделение интенсивной терапии с тяжелой гриппозной пневмонией, обычно имели острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), которые усугубляли иммунные реакции и повышали системное воспаление [Jong De и др., 2006; Short и др., 2014]. Патофизиологические механизмы тяжелой гриппозной пневмонии включают чрезмерную активацию иммунной системы в дыхательных путях, приводящую к повреждению альвеолярно-капиллярного барьера, отеку, легочному микроваскулярному тромбозу и прогрессирующей потере дыхательной способности [Harms и др., 2010; Kuiken и др., 2012]. Нарушение целостности альвеолярно-капиллярного барьера при гриппозной пневмонии может приводить к непосредственному контакту клеток крови и тромбоцитов с вирусом гриппа или иммунокомплексами IgG, даже если вирус ограничен альвеолами и дыхательными путями [Boilard и др., 2014; Lê и др., 2015]. Кроме того, имеются доказательства активации тромбоцитов локально генерируемыми агонистами и сигналами повреждения [Ashar и др., 2018; Lê и др., 2015]. Участие тромбоцитов в местных иммунных и воспалительных реакциях во время инфекции гриппа (рис. 1) является примером активности тромбоцитов во внесосудистом пространстве. Отек легких и микроваскулярный тромбоз с вовлечением тромбоцитов и нитей фибрина в областях нарушений целостности альвеолярно-капиллярного барьера являются гистопатологическими признаками гриппозной пневмонии. При этом в кровотоке обнаруживаются тромбоцитарные, тромбоцитарно-нейтрофильные и тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты [Rondina и др., 2012]. Активированные тромбоциты секретируют серотонин, sCD40 лиганд, P-селектин и тромбоцитарный фактор 4 (PF4) в альвеолярном пространстве. Секреция последнего является важным механизмом рекрутирования нейтрофилов в легкие для реализации врожденного иммунитета против вируса гриппа.

Патология плазменного гемостаза при COVID-19 также тесно связана с иммунными реакциями и входит в понятие иммунотромбоза. На перекрестке этих системообразующих патологических процессов находятся клеточные элементы – эндотелиоциты, нейтрофилы, моноциты, тромбоциты, которые экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии и тканевой фактор, формируют экстрацеллюлярные нейтрофильные ловушки (NETs), инактивирующие фибринолиз, продуцируют микрочастицы [Сироткина и др., 2020]. В ходе описанных реакций высвобождаются цитокины (интерферон-гамма, интерлейкины 6, 17a, 9, 1b и другие), что также усиливает формирование NETs, усиливается экспрессия проадгезивных молекул на эндотелии, повышаются

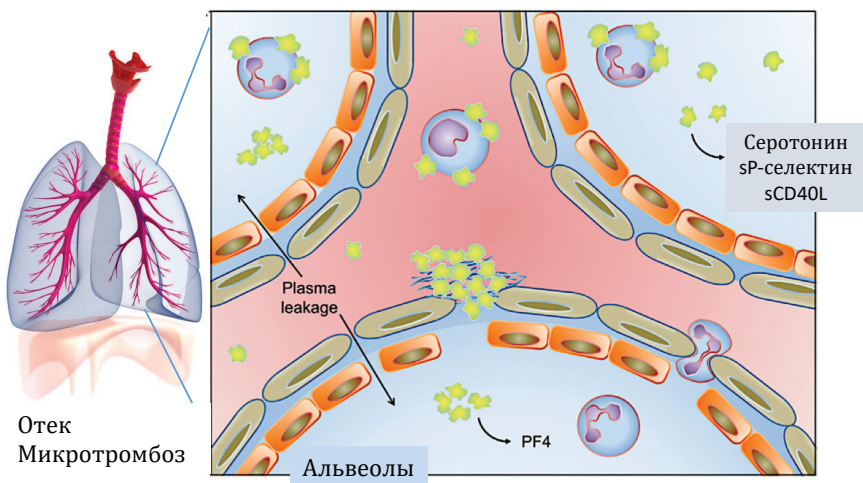


Рис. 1. Тромбоцитарные реакции в легочном кровотоке и альвеолах при гриппе (по [Rondina и др., 2012] в модификации)

прокоагулянтные протеины (фактор VIII, фактор Виллебранда, фибриноген) и снижаются антикоагулянты (антитромбин, протеин S, тромбомодулин).

SARS-CoV-2 проникает в клетки, включая клетки эндотелия, через ангиотензинпревращающий фермент (ACE2), экспрессируемый на поверхности. Действие вируса приводит к повреждению эндотелия и развитию цитокинового шторма, что создает предпосылки к развитию гиперкоагуляционного состояния. Усложняют ситуацию и факторы риска, связанные с характеристиками пациентов (диабет, пожилой возраст, курение, ожирение, заболевания ССС, онкология и др.), а также самой госпитализацией (иммобилизация, установка катетеров, хирургические вмешательства).

Противостоят COVID-ассоциированной коагулопатии антикоагулянты, как естественные (антитромбин, протеины С и S), так и применяемые в виде препаратов (гепарины, ПОАК) [Schmaier, Schmaier, 2020].

Патогенетические механизмы вирусной инфекции SARS-CoV-2 тесно связаны с активацией системы комплемента и образованием его активных составляющих C3a и C5a. C5a инициирует иммунный ответ, активируя Т- и В-лимфоциты, а также другие провоспалительные клетки. Происходит высвобождение цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкинов. Данное явление носит название «цитокиновый шторм» и развивается с большей (в течение нескольких часов) или меньшей скоростью после зараже-

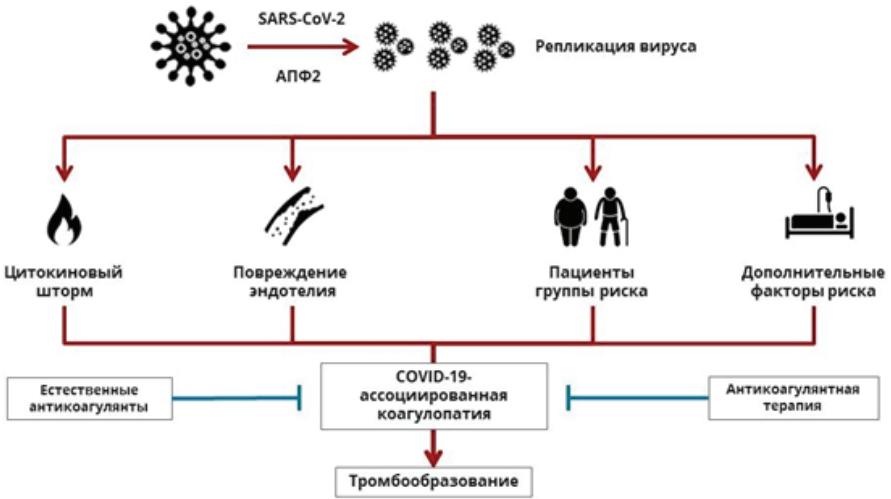


Рис. 2. Последовательность событий и вовлеченные в тромбообразование факторы при COVID-19 (по [Schmaier, Schmaier, 2020] в модификации)

ния. Параллельно происходит высвобождение внеклеточных нейтрофильных ловушек и тканевого фактора, запускающего процессы генерации тромбина и фибрина. Активируются процессы формирования тромбов в сосудах микроциркуляции. Интересно то, что, параллельно с активацией процессов гипервоспаления и гиперкоагуляции компонент системы комплемента C5a ингибирует систему фибринолиза, увеличивая активность PAI-1 на тучных клетках [Chauhan, Wiffen, Brown, 2020].

На рисунке 3 наглядно представлена картина нарушений, развивающихся в легких. Альвеолы попадают «в фибриновый плен» и вентиляционно-перфузионные соотношения нарушаются. Происходит развитие макрофагальных реакций, выброс цитокинов, эндотелиальное повреждение с формированием микротромбов. Одновременно с этим нарастает концентрация D-димера, образующегося в том числе и экстравазально (рис. 3).

Клиническая манифестация васкулопатии и коагулопатии при COVID-19 замечены с первых месяцев развития пандемии и отражены в работах китайских врачей. Сосудистые проявления COVID-19 связаны с формированием тромбов как в зоне микроциркуляции, так и в крупных сосудах с многообразием клинических проявлений, затрагивающих систему легких, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую и центральную нервную системы,



Рис. 3. В неповрежденном легком (слева) наблюдается стабильный кровоток и высокая степень оксигенации. Справа – события, которые развиваются при попадании в альвеолярное пространство вируса (по [Iba и др., 2020] в модификации)

кожу. У пациентов диагностируются венозные и артериальные тромбозы, эмболии, паренхиматозные инфаркты, эритемоподобные очаги поражения («псевдообморожения»).

Наиболее демонстративные нарушения происходят в легочном кровообращении, в частности – поражение легких с развитием микротромбов и инфаркта легкого, нередко случаи ТЭЛА. Также возможно присоединение COVID-19-ассоциированной пневмонии. Развиваются тромбозы, ишемия и нарушение функции различных отделов ЖКТ (в настоящее время нет четкого понимания, влияет ли на это заражение пероральным путем или это общее действие вируса, проникшего в организм через респираторный тракт).

Описываемая в публикациях распространенность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с COVID-19 колеблется от 0 до 13% в палатах общего профиля и от 4 до 35% в отделениях интенсивной терапии,

даже несмотря на адекватную профилактику с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Еще более высокий уровень ВТЭ, до 58%, был зарегистрирован по данным аутопсий, выполненных у пациентов с COVID-19, без подозрений на наличие ВТЭО до наступления летального исхода. Данные несоответствия могут быть объяснены тем, что только в части исследований проводился систематический скрининг на наличие ВТЭО (учитывая все сложности его выполнения в условиях пандемии). Предполагается, что значительная часть тромботических эпизодов могла остаться не диагностированной.

Также, учитывая относительно невысокую встречаемость тромбоза глубоких вен (ТГВ), возможно сделать предположение, что окклюзия кровотока в легких, наблюдаемая у пациентов с COVID-19, может быть вызвана локальной тромботической микроангиопатией, а не результатом эмболизации вследствие ТГВ [Marietta, Coluccio, Luppi, 2020].

Наиболее полный анализ распространенности ВТЭО был выполнен в метаанализе S. Norr с соавторами [Norr и др., 2020]. Было идентифицировано 86 исследований (33 970 пациентов), и 66 исследований (28 173 пациента, средний возраст: 62,6 года, 60,1% мужчин, 19,4% пациентов в ОРИТ) были включены в количественный анализ. Общая оценка распространенности ВТЭ составила 14,1% (95% доверительный интервал [ДИ], 11,6–16,9), 40,3% (95% ДИ, 27,0–54,3) при проведении ультразвукового скрининга и 9,5% (95% ДИ, 7,5–11,7) без скрининга. Анализ подгрупп выявил высокую гетерогенность распространенности ВТЭ 7,9% (95% ДИ, 5,1–11,2) у пациентов вне отделений интенсивной терапии (ОРИТ) и 22,7% (95% ДИ, 18,1–27,6) у пациентов в ОРИТ. Распространенность тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) составила 3,5% (95% ДИ, 2,2–5,1) и 13,7% (95% ДИ, 10,0–17,9) соответственно. Пациенты, у которых развивались ВТЭО, имели более высокие уровни D-димера (средневзвешенная разница, 3,26 мкг/мл; 95% ДИ, 2,76–3,77), чем пациенты без ВТЭО. На основании проведенного анализа авторы сделали заключение, что риск ВТЭО также повышен у всех госпитализированных пациентов, а стратегия тромбопрофилактики нуждается в дальнейших исследованиях и оценке.

На основании клинических наблюдательных данных о высокой частоте тромботических событий и известных сведениях о коагуляционных нарушениях при гриппозной, коронавирусной инфекции и иных респираторных вирусных заболеваниях развиваются два направления в управлении ковид-ассоциированной коагулопатией: диагностическое и лечебное.

Диагностическая панель сформировалась из ключевых лабораторных тестов, доступных в практических клинико-диагностических лабораториях. В оценке системы гемостаза особое внимание привлекли маркеры активации свертывания крови. В последние годы эти лабораторные показатели склады-

вались не на основании скрининговых тестов, которые отражают только 5% генерации тромбина, а включали в себя следующие ключевые исследования: D-димер, фибриноген, активность фактора VIII, антиген фактора Виллебранда.

В первое время распространения инфекции существовало мнение, что лабораторные изменения при COVID-19 весьма сходны с изменениями, наблюдаемыми при ДВС. Однако данное мнение изменилось достаточно быстро. Коагулопатия при COVID-19 демонстрирует клинические и лабораторные особенности, отличные от ДВС и сепсиса (табл. 1). Например, отсутствие потребления тромбоцитов и факторов свертывания, прежде всего фибриногена, а также очень низкая частота кровотечений и поражение, в основном микроциркуляции в легочной ткани. Синдром ДВС может осложнять коронавирусную инфекцию, но встречается в основном в терминальной стадии заболевания. В целом, клинические состояния, удовлетворяющие критериям шкалы ISTH, достаточно редко встречаются при COVID-19 (протромбиновое время редко удлиняется значимым образом, так же как и редко снижается количество тромбоцитов).

Таблица 1

Лабораторные параметры и их отклонения от референтных значений при синдроме ДВС, сепсис-индуцированной коагулопатии и COVID-19

Лабораторные или клинические данные	Острый синдром ДВС	Сепсис-индуцированная коагулопатия	Коагулопатия при COVID-19
К-во тромбоцитов	↓↓↓	↓↓	↔
АЧТВ (отношение)	↑↑↑	↑	↔
ПВ (отношение), МНО	↑↑↑	↑↑	↔
Фибриноген (концентрация)	↓↓↓	↓↓	↑↑↑
D-димер (концентрация)	↑↑	↑↑	↑↑↑
Эпизоды кровоточивости	Распространены, часто серьезные	Редко	Очень редко

Тромбообразование в микроциркуляторном русле	Распространены в начальной фазе до развития коагулопатии потребления	Распространены, приводят к гипоксии и органной недостаточности	Очень часто, особенно легких
Поражения органов	Полиорганная недостаточность	Полиорганная недостаточность	Чаще поражаются только легкие

Наибольшее внимание при COVID-19 как доступные и хорошо известные маркеры привлекли к себе D-димер и фибриноген. D-димер формируется в итоге гемостатических реакций и фибринолиза как конечный продукт протеолитического воздействия плазмина на перекрестно-сшитый фибрин. Место «рождения» D-димера – не только пространство кровеносной системы, но и экстравазальные зоны, в которых может формироваться фибрин в процессе воспалительных реакций при заболеваниях бронхо-легочной системы, желудочно-кишечного тракта, суставов, при онкологических процессах и т.д. В связи с этим повышение D-димера наблюдается при тромбозах различной локализации, воспалительных заболеваниях и злокачественных новообразованиях. Уровень D-димера увеличивается при беременности и с возрастом после 50 лет по причине накопления хронической патологии. Таким образом, D-димер не патогномоничен для COVID-19, а имеет общебиологическое и патофизиологическое значение.

Повышение D-димера при COVID-19 было отмечено с первых месяцев пандемии и подтвердило свое клиническое значение в последующем. Смещение основных скрининговых тестов (АЧТВ, протромбинового времени) не носило столь существенного характера, хотя и зависело от тяжести заболевания, наличия тромботических осложнений и выживания. В работе Jin X. с соавторами представлен подробный анализ основных показателей коагулограммы в разных клинических ситуациях (рис. 4–6) [Jin и др., 2020]. Изменения концентрации D-димера во всех сравниваемых группах были наиболее наглядными.

Исследованиями было не только показано клиническое значение повышения D-димера в прогнозе течения болезни, но и определен уровень точки отсечения (cut-off) для летального исхода [Zhang и др., 2020]. Установлено, что концентрация D-димера > 2.0 мкг/мл FEU при госпитализации является предиктором летального исхода. Чувствительность данного cut-off составила 92.3%, специфичность 83.3%, область под кривой (AUC) 0.89, что является достаточно хорошими показателями, учитывая, что модель использует всего один лабораторный параметр, широко доступный для измерения в рутинной практике (рис. 7).

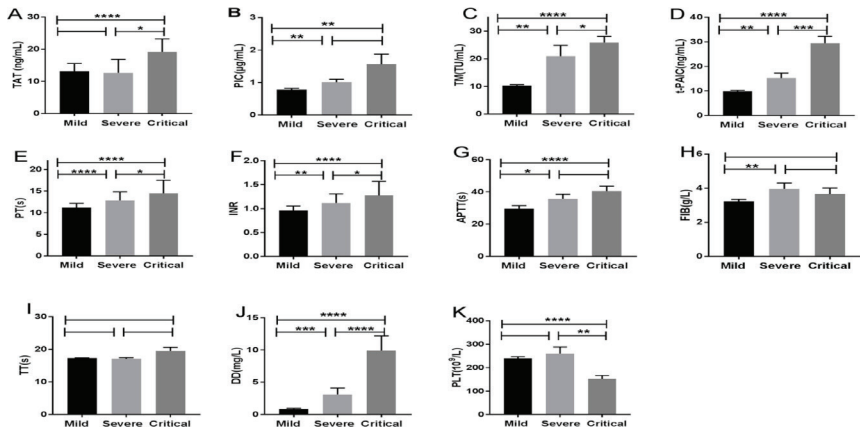


Рис. 4. Изменение показателей коагулограммы у больных COVID-19 в зависимости от тяжести состояния: mild – средней тяжести; severe – тяжелое; critical – критическое. PT(s) – протромбиновое время; INR – МНО; APTT(s) – АЧТВ; FIB(g/L) – фибриноген; TT(s) – тромбиновое время; DD(mg/L) – D-димер; PLT($10^9/L$) – тромбоциты

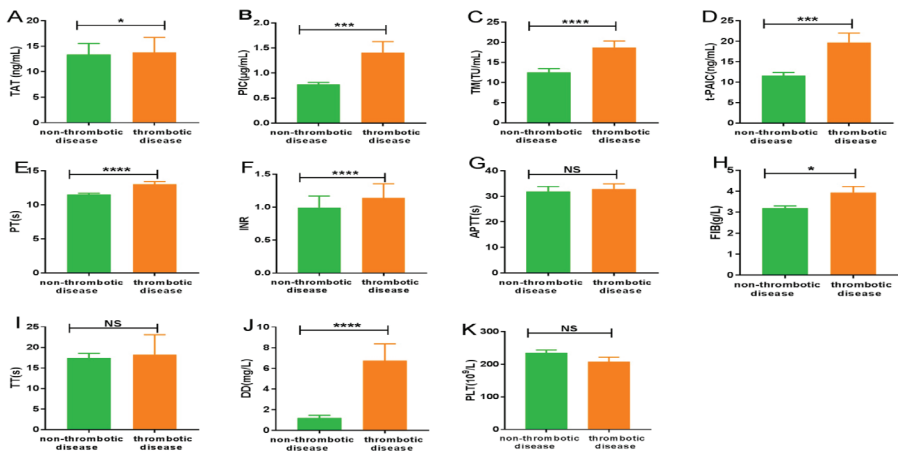


Рис. 5. Изменение показателей коагулограммы у больных COVID-19 в зависимости от наличия тромботических осложнений: non-thrombotic disease – без тромбозов; thrombotic disease – с тромбозами

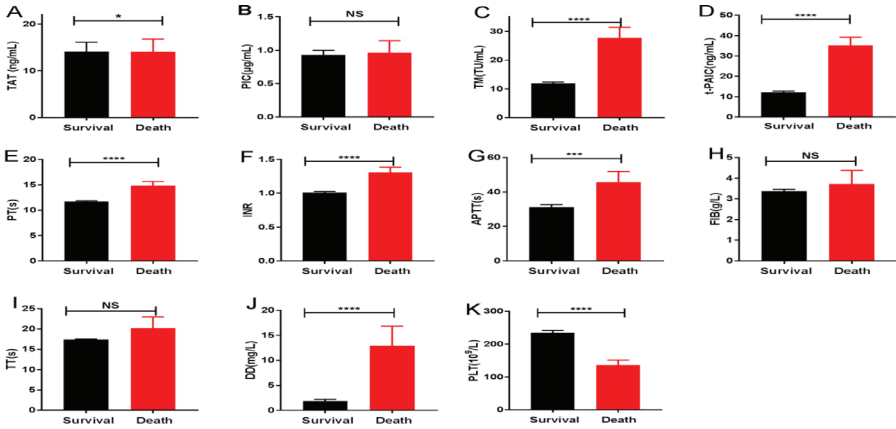


Рис. 6. Изменение показателей коагулограммы у больных COVID-19 в зависимости от исхода болезни: survival – выжившие; death – умершие

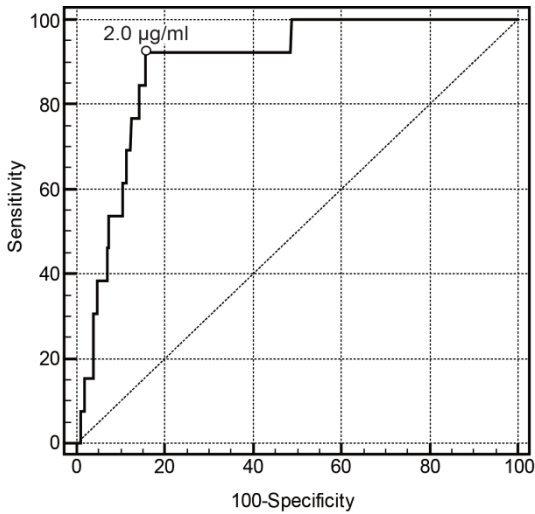


Рис. 7. ROC-кривая для D-димера, измеренного при госпитализации с целью определения риска летального исхода. Cut-off = 2.0 мкг/мл FEU; AUC = 0.89

Статистическая значимость отличий по выживаемости между группами пациентов, имеющими значение D-димера менее или более 2 мкг/мл FEU, достигается уже на 7-й день госпитализации, а риск летального исхода на 40-й день госпитализации у пациентов с концентрацией D-димера > 2.0 мкг/мл FEU более чем в 50 раз выше, чем у пациентов с концентрацией D-димера \leq 2.0 мкг/мл FEU.

В упомянутом выше метаанализе соавторами [Norр и др., 2020] также отмечены различия в исходном D-димере между пациентами с ВТЭО и пациентами без ВТЭО. Исходные уровни D-димера были доступны в 21 исследовании, включавшем 6633 пациентов. Уровень D-димера (средневзвешенное значение) у пациентов, перенесших ВТЭО, составил 3,26 мкг/мл FEU (95% ДИ, 2,76–3,77; P < 0,001; I², 87,3%).

На основании многочисленных исследований и полученных данных D-димер был включен во все клинические рекомендации по лечению пациентов с COVID-19, в том числе во Временные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лабораторные маркеры имеют существенное значение в мониторинге и прогнозировании осложнений у больных с COVID-19. С точки зрения системы свертывания крови важно понять опасность не только тромбозов, но и кровотечений у каждого конкретного больного. В целом количество геморрагических осложнений, несмотря на активное использование антикоагулянтов при коронавирусной инфекции, невелико. Их развитие ассоциировано в большей степени с терминальным синдромом ДВС или предшествующей патологией свертывания. Анализируя лабораторные показатели с точки зрения первичных, минимальных и пиковых значений у 400 пациентов при COVID-19 (из них 38 с тромбозами и 19 с кровотечениями), Al-Samkari H с соавторами [Al-Samkari и др., 2020] получили интересные данные: в группе с тромбоцическими осложнениями наблюдались стабильно более высокие концентрации D-димера, фибриногена, СРБ и ферритина, тогда как в группе с кровотечением отмечены только высокое пиковое значение D-димера и минимальное количество тромбоцитов. В то же время была выявлена значимая разница у пациентов с любыми осложнениями (кровотечение или тромбоз), как первично, так и по минимальному и пиковому значению по уровню прокальцитонина (табл. 2). Полученные данные говорят о риске кровотечения в случае развития сепсиса и ассоциированного с ним синдрома ДВС. Используя комбинацию клинической оценки и лабораторных параметров в соответствии с рекомендациями Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), авторы обнаружили очень низкую распространенность синдрома ДВС (2% тяжелобольных

пациентов). Не наблюдались синхронные и пропорциональные изменения D-димера, протромбинового времени, АЧТВ, фибриногена или количества тромбоцитов, характерные для ДВС-синдрома в его современном понимании. Было отмечено, что клинически значимая тромбоцитопения встречалась редко, а снижение уровня фибриногена ниже контрольного диапазона – чрезвычайно редко. Авторами также сделана ремарка о том, что повышенные уровни D-димера часто встречаются у госпитализированных и критически больных пациентов в целом, но не измеряются и не исследуются на повседневной основе, как это делается в настоящее время у пациентов с COVID-19.

Таблица 2

Результаты исследования параметров коагуляции (протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, D-димер, фибриноген и количество тромбоцитов), воспаления (СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ферритин и прокальцитонин) и высокочувствительного сердечного тропонина у пациентов с наличием или отсутствием тромботических осложнений и кровотечений при COVID-19 (по Al-Samkari H с соавторами в модификации)

Параметр	Отсутствие осложнений, n = 347	Тромбозы, n = 38	p ¹	Кровотечения, n = 19	p ²
D-димер, нг/мл					
Первично	891	1538	0,0002	1189	0,083
Мин. значение	760	1336	0,0006	928	0,17
Пиковое значение	1377	4001	<0,0001	3625	0,0004
ПВ, сек					
Первично	13,9	13,8	0,99	14,0	0,44
Мин. значение	13,6	13,5	0,80	13,9	0,51
Пиковое значение	14,4	16,0	0,0001	16,3	0,011
АЧТВ, сек					
Первично	34,3	34,3	0,88	36,5	0,72
Мин. значение	32,8	30,6	0,61	31,6	0,80
Пиковое значение	37,0	38,1	0,56	47,5	0,059
Фибриноген, мг/дл					
Первично	579	696	0,0045	682	0,50
Мин. значение	549	669	0,0028	486	0,61
Пиковое значение	662	828	0,0001	703	0,19

Тромбоциты, $\times 10^9$ /л					
Первично	188	206	0,083	157	0,072
Мин. значение	163	179	0,091	124	0,0005
Пиковое значение	270	283	0,12	267	0,23
СРБ, мг/л					
Первично	63,3	124,7	0,0011	46,6	0,91
Мин. значение	35,4	94,2	<0,0001	21,4	0,64
Пиковое значение	130,3	277,7	<0,0001	148,4	0,18
СОЭ, мм/ч					
Первично	38	47	0,020	21	0,22
Мин. значение	36	43	0,079	21	0,068
Пиковое значение	56	91	0,0077	65	0,87
Ферритин, мкг/л					
Первично	504	825	0,015	739	0,32
Мин. значение	453	750	0,0056	696	0,49
Пиковое значение	707	1182	0,0020	1075	0,13
Прокальцитонин нг/мл					
Первично	0,13	0,23	0,0040	0,20	0,0046
Мин. значение	0,13	0,22	0,0033	0,20	0,0031
Пиковое значение	0,15	0,55	<0,0001	0,58	0,0002
Высокочувствительный тропонин					
Первично	10	16	0,51	14	0,022
Мин. значение	9	16	0,21	13	0,033
Пиковое значение	6	54	<0,0001	35	0,0003

p¹ – в группе с отсутствием тромбозов против их наличия;

p² – в группе с отсутствием кровотечений против их наличия

Повышение D-димера (особенно >2500 нг/мл) при поступлении и на всем протяжении госпитализации, количества тромбоцитов, СРБ и СОЭ при поступлении ассоциировано с повышенным риском тромбоза, а тромбоцитопения (<150×10⁹) и нарастание D-димера >2500 нг/мл – с повышенным риском кровотечений.

Использование помимо точечной оценки коагуляции лабораторными тестами интегральных методов исследования позволяет получить дополнительную информацию обо всех процессах, включая фибринолиз. С этой точки зрения значимым является выполнение тромбоэластографии. Kruse J.M. с соавторами отметила различия в процессах лизиса фибринового сгустка у пациентов с тромбозом и без тромбоза (рис. 8) [Kruse и др., 2020]. Авторы сделали заключение о снижении фибринолитической активности у пациентов

с COVID-19, более выраженного при тромботических осложнениях. Учитывая полученные данные об ингибировании системы фибринолиза на фоне повышенного уровня D-димера, исследователями было высказано предположение о том, что источником D-димера являются внутриаальвеолярные отложения фибрина с локальной активацией фибринолиза.

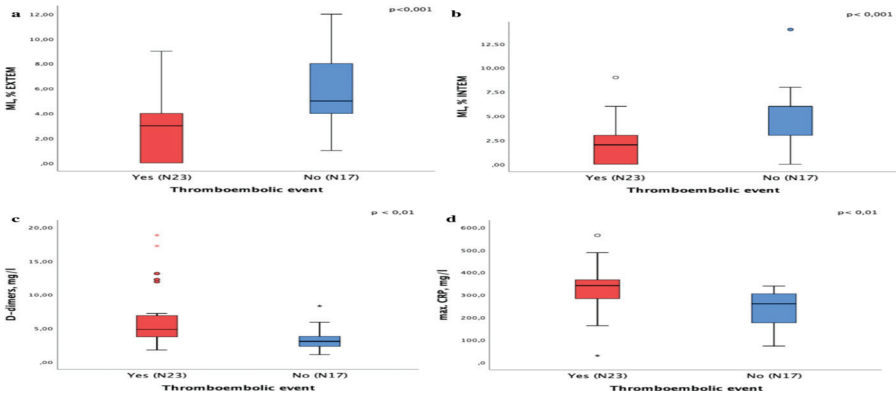


Рис. 8. Результаты измерения максимального лизиса сгустка (ML) методом тромбоэластографии у больных с наличием и отсутствием тромбоэмболических осложнений при COVID-19

В целом системе фибринолиза у больных COVID-19 уделяется большое внимание исследователей для понимания механизмов ковид-ассоциированной коагулопатии и причин развития тромбозов, а также тяжести течения заболевания. В частности, у пациентов с легкой формой инфекции вирус SARS-CoV-2 использует внеклеточные протеазы, включая плазмин, для заражения клеток. Уровень плазмينا увеличивается. У пациентов со среднетяжелой или тяжелой формами заболевания уровни плазмина продолжают нарастать. Однако у пациентов в критическом состоянии наблюдается гиперактивация и перегрузка системы фибринолиза, что приводит к дефициту плазминогена и плазмина [Keragala, Medcalf, Myles, 2020; Medcalf, Keragala, Myles, 2020]. Данная ситуация рассматривается как «плазминовый парадокс». То есть система фибринолиза у пациентов с COVID-19 находится в активированном состоянии и противостоит генерации фибрина, но при переходе в крайне тяжелую форму «не выдерживает нагрузки» и подавляется. Рассматриваются две причины указанного подавления: 1 – дефицит плазминогена в результате потребления, 2 – выраженная супрессия активаторов плазминогена (tPA и uPA) посредством гиперпродукции ингибитора активатора плазминогена PAI-1.

В ограниченном количестве опубликованных работ о состоянии системы фибринолиза у пациентов с COVID-19 обе указанные ранее теории находят аргументы как в свою поддержку, так и в качестве необходимости поиска альтернативных версий. В исследовании Henry et al. представлены данные о снижении уровня плазминогена у пациентов ОРВИ по сравнению с госпитализированными пациентами общего профиля, однако в обоих случаях уровни плазминогена находились в пределах референтного интервала [Henry и др., 2020]. Авторами была сделана отдельная ремарка о том, что полученные результаты не могут объяснить причину наблюдаемого в исследовании Kruse J.M. гипофибринолиза. В ряде других публикаций было отмечено существенное повышение уровней tPA и его ингибитора PAI-1, при этом соотношение данных анализов отличалось как между пациентами, так и между публикациями [Cabrera-García и др., 2021; Zuo и др., 2020]. У отдельных пациентов авторы отметили преобладание процессов активации фибринолиза (значительное повышение tPA на фоне менее выраженного повышения PAI-1) над процессами его ингибирования.

В опубликованных исследованиях также отмечена ассоциация дисбаланса в активирующих и ингибирующих компонентах системы фибринолиза (высокие уровни t-PA и PAI-1) с ухудшением респираторного статуса пациентов [Cabrera-García и др., 2021; Zuo и др., 2020]. При этом повышенные уровни tPA обладают высокой корреляцией с усилением спонтанного лизиса сгустков *ex vivo* и риском летального исхода.

Таким образом, можно сделать предварительный вывод о том, что у большинства пациентов система фибринолиза находится в состоянии хрупкого баланса с повышением как маркеров активации, так и ингибирования. Сложность лабораторной оценки фибринолиза в рутинной лабораторной практике не позволяет получить одновременно большое количество стандартизированной информации об этом важнейшем компоненте системы гемостаза при наблюдательных исследованиях. Несомненно, что требуются специальным образом спланированные клинические исследования с четким дизайном, широким перечнем исследуемых лабораторных параметров системы фибринолиза и определением групп пациентов, которые позволили бы сделать не только окончательные выводы о патофизиологии фибринолитических нарушений, но и сформировать правильные клинические решения по их фармакологической коррекции.

Приведенные факты о патогенезе нарушений гемостатических функций при COVID-19 и клинических проявлениях этих расстройств сформировали в медицинском сообществе однозначное мнение о необходимости и несомнен-

ной пользе применения антикоагулянтной терапии как для профилактики тромботических осложнений, так и для патогенетической терапии коронавирусной инфекции с целью опережающего снижения тяжести течения заболевания и в первую очередь – дыхательных расстройств. Российские рекомендации, разработанные группой экспертов Министерства здравоохранения и прошедшие уже 10-ю редакцию [Коллектив авторов, 2021], в значительной степени базируются на материалах по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, опубликованных специалистами ВОЗ, китайского, американского и европейского центров по контролю за заболеваемостью, на анализе отечественных и зарубежных научных публикаций, нормативно-правовых документах Правительства Российской Федерации, Минздрава России и Роспотребнадзора. Они говорят о том, что назначение низкомолекулярного гепарина (НМГ), как минимум, в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ).

Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска ВТЭО, а также при тяжелых проявлениях COVID-19, лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии. У больных с ожирением (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%. Остается открытым вопрос о лабораторном контроле гепаринотерапии, который при COVID-19 имеет особенности [Hardy и др., 2020].

Методом контроля для НФГ остается измерение АЧТВ и подбор лечебной дозы, поддерживающей этот показатель на уровне увеличения в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормальными значениями. При этом измерение АЧТВ доступно в любой лаборатории и имеет низкую стоимость. Но необходимо помнить о возможной чувствительности теста к дефициту факторов свертывания и волчаночному антикоагулянту при использовании некоторых типов реагентов. Если учесть, что при COVID-19 отмечается пролонгирование АЧТВ (возможно, именно из-за наличия антифосфолипидных антител, выявляемых у некоторых пациентов или белков острой фазы воспаления), возникает вопрос о необходимости использовании альтернативного метода контроля – определения анти-Ха активности специальными тест-системами для НФГ.

Исследование анти-Ха активности для контроля НМГ стало доступным во многих лабораториях. Тест меньше подвержен биологической вариабельности и изменениям, связанным с воспалительным процессом (меньше связывание

препарата с белками плазмы). Однако следует учитывать возможное влияние преаналитических факторов (активация тромбоцитов и выброс PF4, влияние гемолиза, иктеричности или хилезности плазмы), вариабельность методик и реагентов, сложность определения терапевтического диапазона значений, отсутствие валидации для использования при системном воспалении. Кроме того, тест выполняется в малом количестве лабораторий и имеет относительно высокую стоимость по сравнению с рутинными тестами.

Наиболее обсуждаемыми и не вполне ясными вопросами в настоящее время являются позиции по применению прямых пероральных ингибиторов свертывания – прямых антикоагулянтов (ПОАК), использование высоких (лечебных) доз препаратов у пациентов без ВТЭО и продленная профилактика ВТЭО после выписки из стационара.

В рекомендациях однозначно сказано, что те пациенты, которые по каким-либо показаниям принимали антикоагулянты до заболевания коронавирусной инфекцией и госпитализации, должны продолжить прием препаратов в прописанной дозировке и с назначенной кратностью (в сутки). Основания для отмены препаратов или их смены должны быть очень вескими (кровотечение, невозможность приема пищи, крайне тяжелое состояние с полным переводом на парентеральную терапию). При этом необходимо обратить внимание на возможные лекарственные взаимодействия с препаратами для лечения COVID-19. Использование ПОАК исключительно для первичной профилактики ВТЭО при COVID-19 не изучено и может рассматриваться при средне-тяжелой форме в амбулаторных условиях при высоком риске ВТЭО (сильно ограниченная подвижность, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование, крупная операция или травма в предшествующий месяц, носители ряда тромбофилий, дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A в гомозиготной форме, 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) и низком риске кровотечений. Преимущества того или иного ПОАК в рандомизированных исследованиях при COVID-19 не изучались, но такие исследования в настоящее время проводятся [<https://clinicaltrials.gov>, 2021].

Противопоказаниями для использования антикоагулянтов являются продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ и фондапаринукса натрия). Повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению антикоагулянтов.

Если антикоагулянты противопоказаны, следует использовать механические способы профилактики ТГВ нижних конечностей (предпочтительно перемежающуюся пневматическую компрессию). Применение механических способов профилактики ТГВ нижних конечностей в дополнение к антикоагулянтам можно рассмотреть также у больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Относительно продленной профилактики ВТЭО после выписки из стационара дискуссии продолжают, что находит отражение в противоречивых рекомендациях экспертов. Так, в исследовании Rushad Patell с соавторами при анализе 1877 выписанных после COVID-19 пациентов в течение 42 дней было диагностировано 9 эпизодов ВТЭО, что составляет 4,8 на 1000 [Patell и др., 2020]. В 2019 г. на 18 159 историй госпитализации по медицинским показаниям было зафиксировано 56 эпизодов ВТЭО в течение 42 дней (3,1 на 1000). Отношение шансов для ВТЭО после госпитализации, связанной с COVID-19, по сравнению с 2019 годом составило 1,6 (доверительный интервал 95% 0,77–3,1). Авторы делают заключение, что госпитализация по поводу COVID-19, по-видимому, не увеличивает риск ВТЭО на амбулаторном этапе по сравнению с госпитализацией в связи с другим острым заболеванием. Учитывая, что соотношение риска и пользы тромбопрофилактики после выписки остается неясным, целесообразно проведение рандомизированных контролируемых исследований для оценки необходимости продленной профилактики ВТЭО у пациентов с COVID-19.

В условиях ограниченных доказательств международные рекомендации по профилактике и лечению тромботических осложнений при COVID-19 расходятся во мнении об использовании антикоагулянтов амбулаторно. Так, Национальный институт здоровья США (NIH) не поддерживает использование антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии у негоспитализированных больных с коронавирусной инфекцией для профилактики ВТЭО или артериальных тромбозов [<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy>, 2021]. Также не рекомендуется лабораторная оценка маркеров активации свертывания вне госпитализации. Продленная профилактика рекомендуется только на основании использования модифицированной шкалы International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) при количестве баллов ≥ 4 ; или при количестве баллов ≥ 2 и уровне D-димера более чем в 2 раза выше верхней границы референтного интервала.

Американское общество гематологов (ASH) считает, что решение о продленной профилактике ВТЭО после выписки пациента с COVID-19 из стационара должно приниматься индивидуально на основании оценки риска этих

осложнений в момент выписки и факторов риска кровотечений [<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>, 2021].

Медицинский ресурс для поддержки принятия решений UpToDate отмечает отсутствие рандомизированных исследований у больных COVID-19 для решения вопроса о продленной профилактики, но напоминает о необходимости лечения состоявшегося тромбоза не менее 3 месяцев [<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability#H4278585349>, 2021]. Возможно, риск ВТЭО после коронавирусной инфекции сопоставим с риском у пациентов, госпитализированных по поводу другой острой нехирургической патологии.

Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) в отсутствие данных, специфичных для COVID-19, предлагает рассмотреть возможность длительной тромбопрофилактики с помощью НМГ или ПОАК в течение не менее 2 недель и до 6 недель после выписки из больницы у отдельных пациентов с COVID-19, относящихся к группе низкого риска по кровотечениям, но с ключевыми факторами риска ВТЭО, такими как пожилой возраст, пребывание в отделении интенсивной терапии, рак, предыдущая история ВТЭО, тромбофилия высокого риска, полная иммобилизация, повышенный уровень D-димера (> 2 раз верхней границы референтных значений) и 4 балла и более по шкале IMPROVE [<https://www.isth.org/page/COVID19>, 2020].

Несмотря на сложившееся понимание патогенеза коронавирусной инфекции, роли микротромбообразования в малом круге с развитием уникальной формы дыхательной недостаточности, некоторые успехи в ее лечении, остается немалое количество случаев тяжелого и фатального течения. Имеющиеся сведения о нарушениях в системе фибринолиза заставляют предположить возможную пользу от медикаментозного вмешательства в эту систему. Продолжаются многочисленные исследования, посвященные антицитокинным препаратам, антибиотикам и противовирусным средствам, но ни одно из них на сегодняшний день не сосредоточено на лечении основной тромбоцитической коагулопатии с целью улучшения дыхательной недостаточности при COVID-19. Имеются данные на животных и предыдущее испытание на людях, демонстрирующее преимущество фибринолитической терапии для выживания при лечении острого респираторного дистресс-синдрома. Возможно, ключевым моментом в лечении критической дыхательной недостаточности является необходимость высвобождения легких «из фибринового плена». Некоторые исследователи допускают возможность применения тромболитиков именно для восстановления кровотока по легочным капиллярам при COVID-ассоциированной дыхательной недостаточности.

Литература

1. Ackermann M. и др. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Т. 383. № 2. С. 120–128.
2. Al-Samkari H. и др. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection // *Blood.* 2020. Т. 136. № 4. С. 489–500.
3. Ashar H. K. и др. The Role of Extracellular Histones in Influenza Virus Pathogenesis // *Am. J. Pathol.* 2018. Т. 188. № 1. С. 135–148.
4. Boilard E. и др. Influenza virus H1N1 activates platelets through FcγRIIA signaling and thrombin generation // *Blood.* 2014. Т. 123. № 18. С. 2854–2863.
5. Bonmarin I. и др. Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: The 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons // *Eurosurveillance.* 2015. Т. 20. № 46.
6. Cabrera-Garcia D. и др. High levels of plasminogen activator inhibitor-1, tissue plasminogen activator and fibrinogen in patients with severe COVID-19 // *medRxiv.* 2021. С. 2020.12.29.20248869.
7. Chauhan A.J., Wiffen L.J., Brown T.P. COVID-19: A collision of complement, coagulation and inflammatory pathways // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Т. 18. № 9. С. 2110–2117.
8. Dominguez-Cherit G. и др. Influenza A (H1N1pdm09)-Related Critical Illness and Mortality in Mexico and Canada, 2014 // *Crit. Care Med.* 2016. Т. 44. № 10. С. 1861–1870.
9. Hardy M. и др. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: Guidance for the hemostasis laboratory // *Thromb. J.* 2020. Т. 18. № 1.
10. Harms P.W. и др. Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza // *Am. J. Clin. Pathol.* 2010. Т. 134. № 1. С. 27–35.
11. Henry B.M. и др. Circulating Plasminogen Concentration at Admission in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Semin. Thromb. Hemost.* 2020. Т. 46. № 7. С. 859–862.
12. Iba T. и др. Coagulopathy in COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Т. 18. № 9. С. 2103–2109.
13. Jin X. и др. The values of coagulation function in COVID-19 patients // *PLoS One.* 2020. Т. 15. № 10 October.
14. Jong M.D. De и др. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia // *Nat. Med.* 2006. Т. 12. № 10. С. 1203–1207.
15. Keragala C.B., Medcalf R.L., Myles P.S. Fibrinolysis and COVID-19: A tale of two sites? // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Т. 18. № 9. С. 2430–2432.
16. Kruse J.M. и др. Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis // *Crit. Care.* 2020. Т. 24. № 1.
17. Kuiken T. и др. Pathogenesis of influenza virus infections: The good, the bad and the ugly // *Curr. Opin. Virol.* 2012. Т. 2. № 3. С. 276–286.
18. Kumar A. и др. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada // *JAMA – J. Am. Med. Assoc.* 2009. Т. 302. № 17. С. 1872–1879.
19. Lê V.B. и др. Platelet activation and aggregation promote lung inflammation and influenza virus pathogenesis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Т. 191. № 7. С. 804–819.
20. Marietta M., Coluccio V., Luppi M. COVID-19, coagulopathy and venous

- thromboembolism: more questions than answers // Intern. Emerg. Med. 2020. Т. 15. № 8. С. 1375–1387.
21. Medcalf R.L., Keragala C.B., Myles P.S. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox // J. Thromb. Haemost. 2020. Т. 18. № 9. С. 2118–2122.
22. Nopp S. и др. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Res. Pract. Thromb. Haemost. 2020. Т. 4. № 7. С. 1178–1191.
23. Patell R. и др. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19 // Blood. 2020. Т. 136. № 11. С. 1342–1346.
24. Rondina M.T. и др. In vivo platelet activation in critically ill patients with primary 2009 influenza A(H1N1) // Chest. 2012. Т. 141. № 6. С. 1490–1495.
25. Schmaier A.A., Schmaier A.H. Vascular Disease Patient Information Page: COVID-19-related thrombosis // Vasc. Med. (United Kingdom). 2020. Т. 25. № 6. С. 604–607.
26. Short K.R. и др. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome // Lancet Infect. Dis. 2014. Т. 14. № 1. С. 57–69.
27. Zhang L. и др. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 // J. Thromb. Haemost. 2020. Т. 18. № 6. С. 1324–1329.
28. Zuo Y. и др. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients // medRxiv. 2020.
29. Богомолов Б.П. и др. Гемостаз при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях у пациентов среднего и пожилого возраста // Терапевтический архив. 1990. Т. 62. № 7. С. 98–102.
30. Богомолов Б.П., Девяткин А.В. Микроциркуляция и гемостаз при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях, осложненных пневмонией // Терапевтический архив. 2002. Т. 74. № 3. С. 44–48.
31. Коллектив авторов. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”, Версия 10 (08.02.2021) // 2021. С. 1–260.
32. Сироткина О.В. и др. Микрочастицы клеток крови у больных COVID-19 как маркер активации системы гемостаза // Тромбоз, гемостаз и реология. 2020. № 4. С. 35–40.
33. Судов К.Р., Лемехова Р.С. Свертывание крови и протромбиновое время у больных гриппом // Советская медицина. 1958. Т. 22. № 11. С. 67–69.
34. <https://www.isth.org/page/COVID19>
35. <https://clinicaltrials.gov>
36. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy>
37. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
38. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability#H4278585349>

Глава V

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЛИХОРАДКОЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Кожевин А.П.¹, Тюрина Т.В.¹, Петрова М.В.², Шевелев О.А.²

Список сокращений

МОК	– минутный объем кровообращения
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КЦГ	– краниocereбральная гипотермия
АТГ	– аппаратная терапевтическая гипотермия
АДср	– артериальное давление, среднее
ЦВД	– центральное венозное давление
СИ	– сердечный индекс
иГКДО	– индекс глобального конечного диастолического объема
ВУО	– вариабельность ударного объема
ФАРР	– Федерация анестезиологов и реаниматологов России
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография

¹ – Ленинградская клиническая областная больница, Санкт-Петербург.

² – Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Российский университет дружбы народов, Москва.

МРТ	– магнитно-резонансная томография
ЦНС	– центральная нервная система
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
SOFA	– Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment
APACHE-II	– Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II

Предисловие

Встреча человечества в конце 2019 года с пандемией, вызванной новым вирусом, относящимся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus, ныне известного как SARS-CoV-2, поставила перед медицинским сообществом множество вопросов, касающихся как патогенеза, так и обоснованной терапии заболевания.

В настоящее время распространение COVID-19 («Coronavirus disease 2019») оказывается глобальным и, что особенно важно – с высоким уровнем летальности в тяжелых случаях и с широким кругом осложнений, в который вовлекаются не только легкие, но и другие органы и системы организма.

В патогенезе COVID-19 еще остается много неизученного, однако в настоящее время известно, что критическая форма COVID-19 протекает в виде цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов [1].

Активация провоспалительных механизмов при данном заболевании проявляется в виде ряда неспецифических симптомов и синдромов, среди которых самым частым является лихорадка (> 90% всех случаев заболевания), имеющая важное патогенетическое значение. Учитывая достаточно высокую резистентность к антипиретическим препаратам и роль цитокинов в развитии лихорадки, возникает острая необходимость поиска не только фармакологических, но и других средств влияния на механизмы регуляции цитокинового каскада в ЦНС.

Пиретическая лихорадка губительна для клеток нервной системы и в первую очередь для нейронов коры больших полушарий головного мозга.

Тепловой баланс головного мозга поддерживается благодаря пассивным механизмам удаления избытка теплоты и оказывается очень уязвимым при нейрогенной и септической лихорадке.

Собственная высочайшая теплопродуктивность (около 20% всей теплоты в норме, в покое при массе мозга не более 2% массы тела) и форма головного мозга, близкая к шарообразной, способствуют удержанию теплоты за счет эффективного соотношения площади поверхности к его массе. Положение в жестком костном «футляре» черепа и пассивность путей отведения избытка теплоты приводят к тому, что при нейрогенной и септической лихорадке температура мозга оказывается выше базальной.

Церебральная гипертермия ухудшает условия функционирования мозга, отягчает течение заболевания и является предиктором плохого исхода катастроф, связанных с церебральными поражениями.

Головной мозг оказывается особенно уязвим в условиях перегревания для любых повреждающих факторов – ишемии, гипоксии, реперфузии, травме и инфекции. При выраженной лихорадке и температуре тела выше 38°C формируются условия устойчивого патологического функционирования головного мозга с вегетативной нестабильностью и симпатической гиперактивностью, отражая развитие диэнцефально-катаболического синдрома. Создаются условия для понижения уровня сознания, развития делирия, психомоторного возбуждения, отека головного мозга. Важно и то, что последствия тяжелых лихорадочных состояний могут проявлять себя в течение длительного времени в связи с развитием энцефалопатии, сопровождаются нарушениями когнитивных функций.

Основное внимание при изучении патогенеза и течения коронавирусной болезни сосредоточено на легочных, сердечно-сосудистых и гематологических осложнениях. Однако важно, что неврологические осложнения становятся все более заметной причиной тяжелого течения заболевания, смертности от COVID-19, а нарушения деятельности ЦНС сохраняются в течение длительного периода после выздоровления.

V.1. Особенности поражения нервной системы при новой коронавирусной инфекции

Пациенты с COVID-19 имеют довольно высокий риск развития неврологических осложнений, включая энцефалопатию, инсульт, инфекционные поражения центральной нервной системы [3]. Общепризнанными симптомами заболевания являются потеря обоняния и вкуса. После тяжелого течения коронавирусной болезни многие пациенты сообщают о длительных нейрокогнитивных нарушениях.

Диагностика и лечение неврологических осложнений не отличаются от та-

ковых у других категорий пациентов, но необходимо быть к ним внимательным, понимая, что тяжелый острый респираторный синдром может сопровождаться поражениями нервной системы.

Коронавирусы имеют большие спайковые гликопротеины на поверхности, что и послужило основой для их названия – «согопа». Эти спайковые гликопротеины обеспечивают проникновение вируса через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента, которые экспрессируются во многих типах клеток, включая нейроны и глиальные клетки мозга, что указывает на нейротропизм COVID-19 [4]. Имеется достаточно много описательных свидетельств развития неврологических осложнений, связанных с коронавирусной инфекцией.

Энцефалопатия, проявляя себя как глобальная церебральная дисфункция, связана с инфекцией, лихорадкой и нарушением обмена веществ. Это измененное функциональное состояние является относительно распространенным спутником тяжелого течения COVID-19. Развитие острой энцефалопатии часто не объясняется клиническим состоянием пациентов. Так, при исследовании 13 пациентов с COVID-19 и необъяснимой энцефалопатией, МРТ головного мозга показала лептоменингеальное накопление у 8 пациентов и лобно-височную гипоперфузию у 11, что свидетельствует о развитии выраженного воспалительного процесса [5].

Инсульт регистрируется у 2,5–6% госпитализированных пациентов с COVID-19 [6, 7]. В исследовании 219 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухане отмечено, что инсульт чаще развивается у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска в анамнезе. Внутрочерепные кровоизлияния встречались значительно реже острых ишемических катастроф. Существенно, что у пациентов с развернутой клиникой ишемического инсульта часто симптомы COVID-19 оказываются невыраженными.

Пациенты с тяжелой формой COVID-19 также могут быть подвержены риску тромбоэмболических осложнений из-за ассоциированной с COVID-19 коагулопатией [8]. Пациенты с COVID-19 и цереброваскулярными заболеваниями имели более высокие уровни D-димера, чем пациенты, не имевшие отягощенный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

При остром вирусном энцефалите вирус размножается в мозговой ткани, что приводит к значительным поражениям центральной нервной системы. С этим связывают высокую частоту энцефалопатии у пациентов с COVID-19, которым потребовалась госпитализация. У них отмечено наличие острых симптоматических признаков энцефалопатии, развившихся в результате основного метаболического или токсического процесса, а также проявлений, связанных с нарушениями мозгового кровообращения.

Аносмия (расстройства восприятия запахов) и дисгевзия (расстройства восприятия вкуса) являются общими симптомами COVID-19 и, вероятно, связаны с тем, что вирус непосредственно проникает в мозг и в обонятельную луковицу [9]. При исследовании 417 пациентов с COVID-19 расстройства восприятия запахов были выявлены у 86%, а вкусовая дисфункция – у 88% [10]. Эти расстройства сохранялись на протяжении 2-х недель у 25% пациентов.

179 пациентов, переживших тяжелое течение острого периода заболевания COVID-19, прошли серию стандартизированных нейрокогнитивных и психиатрических тестов через 2 месяца после выписки из больницы [11]. Из них 59% имели нейрокогнитивные нарушения, умеренные нарушения вербальной памяти наблюдали у 38%, расстройства обучения и беглости речи – у 35%, исполнительная функция – у 6,1%. В качестве факторов риска развития нейрокогнитивных нарушений выделены тяжелое течение инфекции COVID-19, гипоксемия, требующая вентиляционной поддержки, церебральная гипоперфузия и пиретическая лихорадка, связанная с воспалительной реакцией и цитокиновым штормом. Делирий и обусловленные стрессом симптомы также увеличивали вероятность развития нейрокогнитивных симптомов, нарушений сна и поведения [12].

Очевидно, что нейропротекторная терапия должна занимать значительное место в комплексной терапии пациентов с COVID-19. В нашу задачу входит рассмотрение подходов, направленных на непосредственную борьбу с лихорадочным синдромом, что в то же время имеет и нейропротекторную ориентированность.

V.2. Патогенетическое значение лихорадки при COVID-19

Лихорадка – типовой патологический процесс, характеризующийся активной задержкой и усилением выработки теплоты в организме вследствие смещения на более высокий уровень «установочной точки» («set point») центра терморегуляции гипоталамуса.

Механизмы развития лихорадки при новой коронавирусной инфекции в целом сходны с таковыми при других инфекционных заболеваниях. Возбудитель, в данном случае COVID-19, будучи опознанным как чужеродный агент антиген-презентирующими клетками при участии главного комплекса гистосовместимости, запускает сигналы широкого круга реакций активации клеточного и гуморального иммунитета. Активация клеток лимфоцитарного пула в итоге обеспечивает включение в развитие воспалительного ответа фа-

гоцитов (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов), стимулируется клеточный иммунитет и выработка антител. Важнейшей иммуномодулирующей системой является большая группа сигнальных молекул (цитокины, хемокины), которые при благоприятном течении гармонизируют системный воспалительный ответ, как типовую защитно-приспособительную реакцию.

Легко проникая через гематоэнцефалический барьер, провоспалительные цитокины сдвигают «set point» нейронов центра терморегуляции гипоталамуса на более высокий уровень. Далее это сопровождается реакциями, ограничивающими теплоотдачу и усиливающими метаболическую теплопродукцию. Повышается температура тела, развивается лихорадка, что играет известную позитивную роль в течении воспалительного ответа организма в пределах ниже пиретических значений (активация синтеза антител, движения макрофагов, цитостатический эффект, активация комплемента и пр.). Эндогенная регуляция лихорадочного ответа основана на системах обратной связи, которые предотвращают чрезмерное повышение температуры тела посредством антипиретических противовоспалительных цитокинов.

Гиперпиретический подъем температуры является самостоятельным фактором, повреждающим клетки головного мозга. Каскады патогенетических реакций при гипертермии мозга оказываются типовыми, такими же, как при ишемии, гипоксии или травме: провоцируется выброс возбуждающих аминокислот (глутамат), развивается перегрузка нейронов кальцием и энергетический дефицит, в итоге формируются все компоненты реакций эксайтотоксичности, что обеспечивает повреждение мозга вне первичного действия травмы или нарушения церебрального кровообращения. Воспаление увеличивает патогенное действие церебральной гипертермии.

При гиперреактивном течении воспалительной реакции может развиться гиперцитокинемия или цитокиновый шторм. Причины его формирования мало изучены, индивидуальны, и предсказать его развитие у конкретного пациента проблематично. Характерными особенностями цитокинового шторма являются быстрая пролиферация и повышенная активность Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с активной продукцией провоспалительных цитокинов. Выработка большого количества медиаторов воспаления приводит к еще большей активации иммунных клеток и высвобождению последними новой порции медиаторов. Сформировавшийся порочный круг вызывает разрушение тканей в очаге воспаления, одновременно реакция распространяется на другие органы и ткани и приобретает системный характер, охватывая весь организм в целом. Мишенью провоспалительного удара цитокинов (IL-1 β , TNF α , IFN γ , IFN α , IL-6) также является головной мозг.

Тяжёлое и крайне тяжелое течение заболевания при инфицировании

COVID-19 сопровождается развитием пневмонии, ОРДСВ со стойкой гипоксемией (развивается более чем у 30% пациентов), а лихорадка с высокими значениями базальной температуры приобретает беспрецедентное патогенетическое значение.

При лихорадке усиливается основной обмен, происходит активация окислительных процессов, и следовательно, возрастает потребность в кислороде (повышение температуры у пациентов на 1°C увеличивает потребление кислорода на 10%), что, в условиях гипоксемии, может привести к катастрофическим последствиям. Особенно уязвимыми оказываются чрезвычайно чувствительные к гипоксии нейроны головного мозга и кардиомиоциты [13].

На фоне повышенного основного обмена происходит усиление продукции CO₂, что в условиях ОРДСВ, а в особенности при проведении ИВЛ в проективных режимах (сопровождающееся пермиссивной гиперкапнией), может привести к критическому уровню декомпенсированного респираторного ацидоза.

Усиливается липолиз, повышается распад гликогена в печени, повышается концентрации глюкозы в крови, что в условиях тканевой гипоксии приводит к незавершенности процессов окисления жирных кислот и повышению образования кетоновых тел.

Повышение температуры на 1°C увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС) на 10 ударов в минуту, что приводит к ухудшению трофической способности миокарда из-за сокращения времени диастолы.

Кроме того, эндогенные пирогены IL-1, IL-6, TNF-α усиливают катаболизм мышечной ткани, а это приводит к снижению массы тела и отрицательному азотистому балансу. Лихорадка у пациентов с развившимся сепсисом способствует дальнейшему перенапряжению симпатoadренальной и гипоталамо-надпочечниковой системы.

При лихорадке снижается секреция желудочного, панкреатического и кишечных соков. Это сопровождается снижением моторики желудка и парезом кишечника. Вследствие данных процессов увеличивается проницаемость слизистой желудочно-кишечного тракта, что увеличивает опасность транслокации абдоминальных патогенов.

Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод, что борьба с лихорадкой, наряду с другими направлениями этиотропной и патогенетической терапии, имеет особое значение.

В настоящее время есть несколько средств антипиретической терапии при COVID-19, среди которых в качестве основных являются НПВС, биологические генно-инженерные препараты (ГИБП), а также физические методы охлаждения.

Жаропонижающие (НПВС) назначают при достижении температуры тела

38°C, а наиболее безопасным препаратом является парацетамол. Существует предположение, что механизм анальгетического и антипиретического действия парацетамола связан с угнетением синтеза простагландинов (блокада ЦОГ-3) в ЦНС, причем непосредственно в гипоталамических центрах терморегуляции и боли. Длительное назначение парацетамола оказывается гепатотоксичным, что может проявиться при дозировке этого препарата более 10 г. Учитывая длительность сохранения лихорадки, при COVID-19 у тяжелых больных, частое применение парацетамола значительно повышает риск развития побочных явлений. В то же время лихорадка часто оказывается фармакорезистентной к НПВС.

Для таргетного ингибирования ИЛ-6 и ИЛ-1 β используют генно-инженерные биологические препараты: тоцилизумаб или сарилумаб и канакинумаб, соответственно, а для ингибирования янус-киназы (JAK – семейство ферментов, регулирующих трансдукцию сигнала в иммунные клетки) – тофацитиниб и барицитиниб.

Их назначение в клинической практике связано с серьезными рисками развития тяжелых осложнений, в частности, с развитием неконтролируемой иммуносупрессии [14].

Применение простых физических методов охлаждения (пузыри со льдом, обертывание влажным покрывалом и т.д.) у пациентов с инфицированием COVID-19, как правило, сопровождается слабовыраженным и короткоживущим клиническим эффектом. Кроме того, у тяжелых пациентов, находящихся на ИВЛ в состоянии медикаментозной седации, возможно развитие опасных осложнений: развитие неконтролируемой гипотермии, локальные обморожения, а внутривенное введение охлажденных растворов может спровоцировать жизнеугрожающие аритмии.

Таким образом, контроль температуры при лихорадке у пациентов с COVID-19 оказывается не простой задачей. Учитывая указанные недостатки и особенности методик борьбы с лихорадкой, нам представляется важным поделиться собственным опытом применения аппаратной терапевтической гипотермии (АТГ).

Прежде приведем результаты применения АТГ при острых нарушениях мозгового кровообращения, как средства нейропротекции и борьбы с нейрогенной лихорадкой, которые были получены на клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии Российского университета дружбы народов в 2015–2020 годах.

Основной материал, посвященный купированию лихорадки у пациентов с различным по происхождению сепсисом, получен на базе Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) в 2018–2019 годах. Кроме того, в

2020 году ЛОКБ являлась ведущим лечебно-профилактическим учреждением Ленинградской области по борьбе с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Позитивные результаты контроля базальной температуры с помощью АТГ, которые были получены в условиях применения у пациентов с сепсисом, стали основанием для применения данной технологии в целях борьбы с лихорадкой у пациентов, инфицированных COVID-19.

V.3. Применение гипотермии для борьбы с лихорадкой у пациентов с сепсисом и тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции COVID-19

В Европейских рекомендациях по реанимации пересмотра 2015 г. (Euroreanimation-2015) терапевтическую гипотермию рассматривают, как технологию охлаждения пациентов для достижения целевой нормотермии – target temperature management (ТТМ). ТТМ рекомендуют применять для борьбы с лихорадкой, что позволяет улучшить состояние пациентов с поражениями головного мозга, так как лихорадка ухудшает течение и исходы заболеваний.

Для поддержания базальной температуры на уровне не ниже 35–36°C обычно используют охлажденные аппликаторы, позволяющие понизить температуру кожи больших областей поверхности тела. Применяемые устройства снабжены системами автоматизированного управления, не допускающими понижения температуры тела ниже установленных значений на основании базального термомониторинга.

Данная технология АТГ эффективна и позволяет справиться с лихорадкой. В то же время охлаждающие матрасы, одеяла и другие аппликаторы громоздки, часто требуют применения гелей в области контакта с кожей и затрудняют манипуляции. Более удобной оказывается технология краниocereбральной гипотермии (КЦГ). Охлаждение кожи области скальпа достигается при использовании шлемов-аппликаторов, закрывающих всю волосистую поверхность головы.

Преимущества КЦГ заключаются также в том, что такой способ охлаждения позволяет достичь селективной гипотермии коры больших полушарий головного мозга. Это основное отличие КЦГ от ТТМ. В свою очередь, гипотермия коры приводит к развитию выраженных эффектов нейропротекции и обеспечивает поддержание нормотермии.

V.4. Эффекты селективной гипотермии коры больших полушарий в остром периоде церебральных катастроф

Начиная с 2011 года на клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии ведутся исследования терапевтических эффектов КЦГ в остром периоде церебральных катастроф. Наибольший материал накоплен при использовании технологии при ишемическом инсульте [14].

В частности, показано, что применение КЦГ, предпринятое в течение первых суток дебюта развития патологии, обеспечивает уменьшение летальности на 27–48% в группах пациентов с разной степенью тяжести нарушений мозгового кровообращения (NISS от 12 до 27 баллов), развивается быстрое и стабильное уменьшение неврологического дефицита (NISS) на 34% в течение первых 2–7 суток. Существенно улучшался функциональный результат на 90±15 день (Rankin). Отмечено снижение числа пневмоний у пациентов с инсультом, которым проводили КЦГ, в 1,5–2,7 раза.

Существенно, что КЦГ позволяла успешно купировать нейрогенную лихорадку и позволяла поддерживать нормотермию у данной категории пациентов.

Несмотря на локальность охлаждения, КЦГ вызывает развитие широкого круга системных эффектов. В период проведения гипотермии у пациентов с инсультом отмечено достоверное снижение МОК на 16–18%. Снижалось потребление кислорода – VO_2 уменьшался на 15–18%. В течение сеанса КЦГ снижалась артериовенозная разница по O_2 с одновременным повышением rvO_2 , что свидетельствует о снижении метаболических потребностей организма. Не было выявлено достоверной динамики изменений уровня лактата в артериальной и смешанной венозной крови при длительной индукции КЦГ (16–24 часа). Процедура охлаждения не сопровождалась заметными изменениями КОС и водно-электролитного баланса (Ca^{2+} , K^+ , Na^+ и Cl^- в смешанной венозной крови). Не было обнаружено динамики изменений уровня гликемии при процедуре охлаждения и согревания.

После прекращения охлаждения в течение 20–25 минут параметры возвращались к исходному уровню, причем температура тела в течение всего сеанса длительностью до 24 часов оставалась не ниже 35,5–36°C.

Достоверных изменений АД и ЧСС в период охлаждения не наблюдали.

Отмечено снижение суточных потерь азота на 23,1–25,9%, что указывает на перестройку путей метаболизма с частичным купированием синдрома гиперкатаболизма. КЦГ приводила к достоверному снижению уровня основного обмена на 18,8% при суточном охлаждении.

Значительный нейропротекторный эффект, выраженное влияние на системный метаболизм и достигаемая возможность в купировании нейрогенной

лихорадки стали основанием для разработки Клинических рекомендаций, включающих в комплекс терапии применение КЦГ при лечении диэнцефального синдрома с гиперкатаболизмом и пароксизмальной симпатической гиперактивностью – синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСА). Указанные Клинические рекомендации основаны на многолетнем опыте применения технологии в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиале НМИЦ им. В.А. Алмазова [15].

Основными рекомендациями применяемой методики КЦГ при острой фокальной ишемии мозга и синдроме ПСА являются следующие: поддерживать температуру кожи головы на уровне 5–10°C в течение 16–24 часов и более, руководствуясь клинической картиной, не допускать снижение базальной температуры ниже 35,5°C.

Данная технология воспроизводится при помощи отечественного аппарата терапевтической гипотермии «АТГ-01», предназначенного для индукции гипотермии одновременно у двух пациентов. Аппарат снабжен системой автоматизированного поддержания режимов охлаждения по данным мониторинга аксиальной и тимпанической температуры, температуры кожи головы.

V.5. Результаты применения КЦГ для борьбы с лихорадкой и поддержания у пациентов с сепсисом и инфицированных COVID-19

В исследование эффективности применения КЦГ с целью купирования лихорадки и поддержания нормотермии были включены пациенты с диагнозом сепсис, который был поставлен на основании современных критериев, принятых на III международном консенсусе в отношении определения сепсиса и септического шока (Sepsis-3, 2016).

В исследование были включены 78 пациентов; средний возраст – 55±7 лет; мужчин – 70, женщин – 8; средний балл по шкале SOFA 6±3; средний балл по шкале APACHE-II 12±9 [14]. По характеру и источнику развития сепсиса: абдоминальный – 23 пациента, последствия тяжелой пневмонии – 25, одонтогенный сепсис – 4, онкогематологический – 10, катетер-инфицированный – 4, уросепсис – 6, криптогенный – 6.

При проведении КЦГ уже через 2–3 часа средняя ректальная температура за сутки составила 36,94±0,2, тимпаническая температура – 35,12±0,1°C. У пациентов, которым не проводили КЦГ, средняя суточная ректальная температура была существенно выше и составила 38,64±0,2, тимпаническая – 38,81±0,2°C.

Оценка состояния пациентов включала ежедневный мониторинг измене-

ний оценок по двум шкалам DRS-R-98 (DELIRIUM RATING SCALE-R-98) и RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale). Было отмечено, что у пациентов, которым проводилась процедура КЦГ, достоверно снижалась частота развития острого делирия (в особенности гиперактивных форм). Локальная церебральная гипотермия приводила к формированию у пациента мягкой седации, уменьшению нарушений циклов сна – бодрствования, способствовало сохранению высших психических функции, что, в конечном итоге обеспечивало более быстрое восстановление функции ЦНС после перенесенной септической энцефалопатии. Кроме того, отмечено уменьшение частоты развития и тяжести полинейропатии критических состояний, связанных с сепсисом.

Адреномиметическая поддержка проводилась согласно с рекомендациями ФАРР по ведению пациентов септическим шоком. В результате было отмечено, что у пациентов, которым проводилась процедура охлаждения, потребовались большие значения доз для поддержания гемодинамики, но длительность симпатомиметической поддержки не изменилась. Отмечено, что быстрое прерывание процедуры, с неконтролируемым согреванием пациента, может значительно ухудшить его состояние, что необходимо учитывать при выполнении исследований (МСКТ, МРТ). По нашему клиническому опыту продолжительность процедуры должна составлять не менее 3–5 дней, а процесс согревания у пациентов с сепсисом, должен проходить очень медленно – не менее 24 часов и включать постепенное повышение температуры шлема-аппликатора.

Каких-либо осложнений, свойственных процедурам общей гипотермии, не отмечено. При оценке летальности оказалось, что количество летальных исходов у пациентов, получавших КЦГ, составило 11,2%, у пациентов, не получавших процедуру, – 21,5%.

Учитывая полученный позитивный опыт применения КЦГ у пациентов с сепсисом для борьбы с лихорадкой и поддержания нормотермии, мы сочли возможным использовать её у пациентов, инфицированных COVID-19.

Наш скромный опыт получен у 36 пациентов с подтверждённым ПЦР диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19» с крайне тяжелой формой течения, сопровождавшейся стойкой фебрильной лихорадкой 38,8–40,2°C, с развившимся тяжелым ОРДСВ, сепсисом, септическим шоком, СПОН. Все пациенты группы имели признаки развития цитокинового шторма.

Оценка по шкале SOFA составляла в среднем 10±4 баллов. У всех пациентов имелись противопоказания для введения ГИБП. Средний возраст пациентов данной группы составлял 60±5 лет, мужчин – 34, женщин – 2.

Коморбидный фон: ИБС, ГБ II-III ст. / 2–3 ст. (с риском ССО от 2 до 4); распространённым атеросклерозом; ожирением II-IV ст.; метаболическим синдромом; СД-II типа. Все пациенты находились на ИВЛ, в состоянии ме-

дикаментозной седации, всем пациентам осуществлялась поддержка гемодинамики вазопрессорными и/или инотропными препаратами (норадреналин/адреналин) в качестве монотерапии и в сочетании.

Минимальная температура (назальная) пациентов перед КЦГ $38,8^{\circ}\text{C}$, максимальная (назальная) – $41,2^{\circ}\text{C}$, средняя – $39,8\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Процедура КЦГ обеспечивала быстрое понижение базальной температуры. Минимальная температура (назальная) пациентов во время КЦГ – $35,6^{\circ}\text{C}$, максимальная – $36,7^{\circ}\text{C}$, средняя – $36,2\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Среднее время достижения нормотермии – $1\pm 0,5$ часов. Во время охлаждения проводили температурный мониторинг тимпанической и пищеводной температуры. Средняя продолжительность процедуры составила $3\pm 0,5$ суток, максимальная – 7 суток.

В течение первого часа от начала процедуры КЦГ, проводимой по методике, такой же, как и у пациентов с другими видами сепсиса, отмечали активное снижение как пищеводной, так и тимпанической температуры, что не сопровождалось дестабилизацией гемодинамики и увеличением потребности в симпатомиметиках (рис. 1).

Косвенную оценку температуры мозга в период охлаждения проводили при помощи регистрации тимпанической температуры, базальной – при регистрации пищеводной температуры.

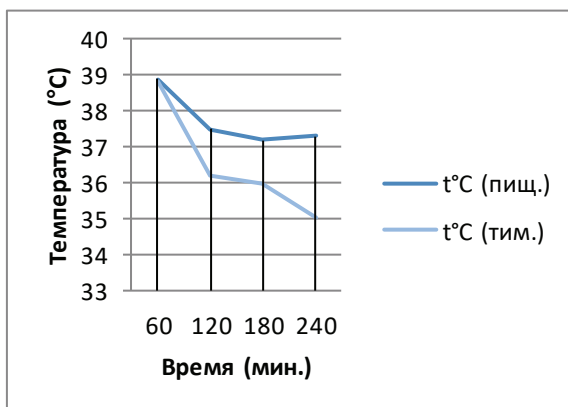


Рис. 1. Диаграмма изменения тимпанической и базальной температуры в первые два часа индукции КЦГ

Снижение тимпанической температуры происходило значительно активнее, чем температуры в пищеводе, что, по-видимому, отражает более выраженное снижение температуры мозга, чем тела. Минимальная тимпаническая температура достигала 28°C. В течение всего периода процедуры выявленные различия пищеводной и тимпанической температуры сохранялись. Применение на этом фоне парацетамола (ацетаминофена) не приводило к заметным изменениям базальной температуры. Потребность в дополнительном применении НПВС снизилась на 60%.

У всех пациентов была достигнута стойкая нормотермия. В этот же период снижался уровень CRP на ~20–25% от исходного у всех пациентов, увеличивался уровень PaO₂ на 10–15% без изменения параметров ИВЛ, положения пациента и FiO₂ во вдыхаемой газовой смеси. Уровень лейкоцитов в периферической крови сохранялся прежний с сохранением абсолютной лимфопении. Наблюдали углубление седации без увеличения доз седативных препаратов на –2 балла по шкале RASS, а также снижение оценки по шкале SOFA на 2 балла и снижение оценки по шкале APACHE-II на 3 балла. Снижался объем назначения опиоидов для седации и синхронизации с ИВЛ.

КЦГ применили у крайне тяжелых пациентов в претерминальном периоде с некупируемой антипиретиками лихорадкой, септическим шоком, СПОН, с чем связаны в основном неблагоприятные исходы: умерли 34 пациента из 38. Основная причина смерти – прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность, СПОН. 4 пациента выжили.

Несмотря на скромный опыт, по нашему мнению, применение процедуры краниocereбральной гипотермии для купирования лихорадки у пациентов с тяжелыми формами инфицирования COVID-19 оправдано. Достижение нормотермии при применении КЦГ требует минимальных усилий, позволяет уменьшить фармакологическую нагрузку, обеспечить более безопасное снижение температуры до приемлемых значений и пролонгировать эффект нормотермии столько времени, сколько нужно для стабилизации состояния пациента.

Заключение

Безусловно, представленный опыт применения КЦГ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией ограничен. Необходимо проведение более масштабных исследований. Однако в целом опыт применения технологии КЦГ для коррекции нейрогенной лихорадки у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, пациентов с синдромом ПСГА, у пациентов с сепсисом

и, наконец, у пациентов, инфицированных COVID-19, вполне убедительно свидетельствует об эффективности КЦГ как для купирования гипертермии, так и для поддержания нормотермии у лихорадящих больных в течение длительного времени.

Связать эффективное купирование лихорадки при локальной гипотермии кожи краниоцеребральной области головы только с процессами отведения избытка теплоты от больших областей поверхности тела, так как это происходит при ТТМ, вряд ли возможно.

Область охлаждения при КЦГ ограничивается волосистой частью поверхности головы и тепловой поток, который формируется за счет снижения температуры кожи головы до 5–10°C, не способен обеспечить элиминацию избытка всей теплоты организма, образующейся при высочайшем уровне теплопродукции в условиях пиретической лихорадки.

В то же время, учитывая весьма ярко себя проявляющие эффекты нейропротекции, полученные, в частности, при ишемическом инсульте, возможно предположить, что понижение температуры головного мозга, развивающееся при длительной индукции КЦГ, способно уменьшить влияние провоспалительных цитокинов на нейроны центров терморегуляции гипоталамуса и ограничить центрогенные механизмы лихорадочной реакции.

По-видимому, именно индукция селективной церебральной гипотермии обеспечивает общее подавляющее влияние на лихорадочный термогенез. Данное предположение позволяет также рассчитывать на определенный вклад гипотермической нейропротекции в облегчение течения заболевания и предупреждение поражений головного мозга, которые являются частым следствием коронавирусной инфекции. Разумеется, требуются дополнительные исследования для подтверждения высказанных предположений, но практический опыт применения КЦГ свидетельствует о безопасности и эффективности применения технологии для купирования тяжелой лихорадки.

Литература

1. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm <https://doi.org/10.1111/eci.13209>. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>.
2. Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В. и др. Терапевтическая гипотермия, 2018, изд. РУДН. 273 С.
3. Rachel Bridwell, Brit Long, Michael Gottlieb Neurologic complications of COVID-19. – *Am J Emerg Med.* 2020 Jul; 38(7): 1549.e3–1549.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.024. Epub 2020 May 16.

4. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah NG., Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. – *Antiviral Res*, 2020; 176: 104742. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
5. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection [letter]. – *N Engl J. Med* 2020; 382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597
6. Li Y., Li M., Wang M. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. – *Stroke Vasc Neurol* 2020; 5(3): 279–284. doi:10.1136/svn-2020-000431
7. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young [letter]. – *N Engl J. Med* 2020; 382(20): e60. doi:10.1056/NEJMc2009787
8. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. – *Thromb Res* 2020; 191: 9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
9. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P. et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? – *Viruses* 2019; 12(1): 14. doi: 10.3390/v12010014
10. Méndez R., Balanza-Martinez V., Luperdi S. et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. – *MedRxiv*. doi: 10.1101/2020.09.23.20190090
11. Devita M., Bordignon A., Sergi G. et al. The psychological and cognitive impact of Covid-19 on individuals with neurocognitive impairments: research topics and remote intervention proposals. – *Aging Clin Exp Res* 2020. doi: 10.1007/s40520-020-01637-6
12. Sacho R.H. The effect of spontaneous alterations in brain temperature on outcome: a prospective observational cohort study in patients with severe traumatic brain injury / R.H. Sacho, A. Vail, T. Rainey, A.T. King, C.J Childs // *Neurotrauma*. — 2010. — № 27 (12). — P. 2157–2164.
13. Halyabar O. et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome, *Pediatric Rheumatology*, <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-019-0309-6>.
14. Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В. и др. Гипотермия головного мозга в терапии церебральных поражений, 2019, изд. «Русайенс». 229 С.
15. Ценципер Л.М., Шевелев О.А., Полушин Ю.С. и др. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности: патофизиология, диагностика и лечение. – *Российский нейрохирургич. журнал им. Л.А. Поленова*. Т. XII, № 4, 2020. С. 59–65.

Глава VI

ЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ И НОВАЯ КОРОНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Ценципер Л.М., Кондратьев А.Н.

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, затронула более 110 миллионов человек. В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно или с минимально выраженной симптоматикой острого респираторного заболевания. В тяжелых случаях вирус поражает легкие, развивается пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, развиваются вирусные миокардиты, острое повреждение почек. Случаев вирусного поражения эндокринных органов описано крайне мало. При этом общеизвестным является факт, что пациенты с сахарным диабетом (СД) тяжелее переносят НКИ.

Патогенез поражения тканей и органов, в том числе и эндокринных, связан с тем, что SARSCoV-2 использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) в качестве рецептора для проникновения в клетки хозяина. Кроме того, вирусная рибонуклеиновая кислота (РНК) была обнаружена в плазме пациентов с COVID-19, что может свидетельствовать о виремии. Гипофиз, щитовидная железа, поджелудочная железа, надпочечники, яички, яичники экспрессируют АПФ-2. Именно этим во многом объясняются эндокринные нарушения, возникающие при НКИ. Второй, не менее важной, причиной является развитие критических состояний при тяжелой форме НКИ, которые вызывают различные нейрогуморальные нарушения.

VI.1. НКИ и гипоталамо-гипофизарная система

Пути проникновения вируса в центральную нервную систему (ЦНС) до сих пор окончательно не определены. Рассматривается как гематогенный, так и прямой пути, через lamina cribrosa. Как уже говорилось выше, ткани гипоталамуса и гипофиза экспрессируют АПФ-2 и теоретически могут быть мише-

ниями для вируса. На вскрытии пациентов, умерших от НКИ, в гипоталамусе выявляли отек и дегенерацию нейронов наряду с идентификацией вирусного генома. Биохимические доказательства участия гипоталамо-гипофизарной системы в течение атипичной пневмонии были впервые представлены Leow MK et al. в 2005 году. Через 3 месяца после выздоровления был обследован 61 человек, переживший тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). 40% пациентов имели признаки центрального гипокортицизма, 87,5% из них испытывали усталость и/или постуральное головокружение. У 5% развивался центральный гипотиреоз. Авторы предположили возможность преходящего гипофизита или прямого повреждения гипоталамуса, которое могло бы привести к состоянию гипоталамо-гипофизарной дисфункции.

В настоящее время имеются сведения, что SARS-CoV-2 может вызывать иммунно-опосредованный гипофизит. Эти данные должны стать поводом для настороженности клиницистов в отношении больных с длительными жалобами на слабость, головокружение, анорексию, апатию. Вероятно, следует более широко обследовать таких пациентов на предмет надпочечниковой недостаточности.

Случаев возникновения центрального несахарного диабета (цНД) вследствие НКИ не описано. Однако COVID-19 может стать причиной декомпенсации уже имеющегося цНД. Это может быть связано как с повышенными потерями жидкости вследствие лихорадки и тахипноэ, так и со снижением чувства жажды. Таким больным необходим тщательный контроль водно-электролитного баланса, своевременная коррекция доз десмопрессина, дефицита жидкости.

VI.2. НКИ и щитовидная и паращитовидные железы

Данные о поражении щитовидной железы (ЩЖ) коронавирусом крайне скудны. Исследование, проведенное во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 году, показало, что у пациентов с атипичной пневмонией уровни Т3 и Т4 в сыворотке крови были ниже по сравнению с контролем как в острой фазе, так и в период в реконвалесценции. Это могло быть следствием синдрома «эутиреоидной слабости или патологии» (СЭП). У пациентов в критических состояниях не редко отмечается уменьшение размеров ЩЖ за счет снижения объема фолликулов. Однако аутопсийное исследование больных НКИ показало выраженное разрушение фолликулярных и парафолликулярных клеток ЩЖ. Повреждение парафолликулярных клеток теоретически может приводить к низкому уровню сывороточного кальцитонина. Именно такой механизм, как предполагается, лежит в основе остеонекроза головки бедренной кости, наблюдаемого у выздоровевших пациентов с НКИ.

При COVID-19 существует повышенный риск развития синдрома нетиреоидных заболеваний щитовидной железы (НТЗ), характеризующихся сниже-

нием свободного трийодтиронина, повышением реверсивного Т₃, нормально низким или сниженным свободным тироксином, нормально низким или сниженным ТТГ. Степень подавления ТТГ и общего Т₃ по данным ряда исследований коррелировала с тяжестью заболевания. Существует предположение, что НТЗ являются адаптивными состояниями, поэтому их медикаментозная коррекция в большинстве случаев не рекомендуется.

Британская ассоциация тиреологов и Общество эндокринологов опубликовали консенсусное заявление по вопросам, связанным с ведением пациентов с патологией ЩЖ во время заболевания НКИ. Рекомендуется продолжать назначенные им лекарства в обычном режиме.

COVID-19 как тяжелое вирусное заболевание может вызвать тиротоксический криз у человека с нелеченным или плохо компенсированным тиротоксикозом или рецидив тиреотоксикоза. Клиническая картина тиротоксического криза малоспецифична. Наличие в анамнезе тиреотоксикоза, наличие зоба, офтальмопатии являются поводом для настороженности в плане развития и/или усугубления тиреотоксикоза, проведения лабораторного контроля ТТГ, свТ₃, свТ₄. Крайне низкий уровень ТТГ при высоких Т₄/Т₃ будут свидетельствовать о тяжелом тиреотоксикозе. Таким пациентам показан безотлагательный прием тиростатиков (пропилтиоурацил (ПТУ) или тиамазол (меркаптоимидазол, ММИ). Стартовая доза 50–100 для пропицила или 20–30 для тиамазола. Способ введения: пероральный или через зонд. Суточная доза ММИ – 30–120 мг, ПТУ – 150–1500 мг. Неорганический йод (раствор калия йодида, раствор Люголя) назначается через час после первой дозы тиростатиков: перорально по 5 капель каждые 6 часов (0,25 мл или 250 мг) или 1 г йодида натрия в/в капельно каждые 12 часов (на 1 л 0,9% р-ра хлорида натрия 0,5 г йодида натрия). Все рекомендации для ведения COVID-19 в стационаре совместимы с лечением тиротоксического криза.

Необходимо помнить, что пациенты, принимающие анти тиреоидные препараты (АТП), подвержены риску развития агранулоцитоза. На фоне COVID-19 его диагностика может быть затруднена. При развитии признаков агранулоцитоза рекомендуется немедленно прекратить прием АТП и как можно раньше сделать развернутый клинический анализ крови.

COVID-19 потенциально может провоцировать усугубление гипотиреоза, вплоть до микседематозной комы, у пациентов с плохо контролируемым или нелеченным гипотиреозом. Гипотиреоз может стать причиной отсутствия лихорадки при НКИ. Сочетание некомпенсированного гипотиреоза и COVID-19 расширяет показания к госпитализации даже при температуре не выше 38°C. Пациентам с отеками, сонливостью, отсутствием лихорадки при значительном поражении легких, выраженной системной воспалительной реакции, показано исследование ТТГ, свТ₄. При первичном гипотиреозе уровни ТТГ будут значительно повышены, свТ₄ на нижней границе или ниже нормальных

значений. Лечение заключается в приеме препаратов тироксина, перорально или через зонд. Стартовая доза – 100–500 мкг (чем старше больной, тем ниже доза), в дальнейшем – 100–175 мкг ежедневно. Все рекомендации для ведения COVID-19 в стационаре совместимы с лечением микседематозной комы.

Гипокальциемия, в отсутствии патологии паращитовидных желез, нередко, по некоторым данным до 80%, встречается у больных с НКИ. Она может являться предиктором неблагоприятного исхода.

Пациентам с патологией паращитовидных желез рекомендуется соблюдать режим приема препаратов, проводимый до начала заболевания НКИ. При появлении признаков суб-декомпенсации гипопаратиреоза следует увеличить дозу принимаемых препаратов кальция и витамина D. При развитии гипокальциемического криза (судороги, мышечный спазм, уровень общего кальция ниже 2.0 ммоль/л) показано внутривенное введение 10–20 мл глюконата кальция и назначение активных метаболитов витамина D.

Пациентам с гиперпаратиреозом, которым вследствие НКИ отложено запланированное оперативное лечение, следует уменьшить потребление кальция с едой, увеличить прием жидкости. Тем, кто получает патогенетическую терапию препаратами цинакальцета (Мимпара)? следует продолжать лечение. При повышении уровня альбумин-скорректированного кальция более 3,5 ммоль/л может развиваться гиперкальциемический криз, который проявляется анорексией, тошнотой, неукротимой рвотой, острой болью в животе, олигурией, нарушением сердечного ритма, укорочение интервала QT, миалгиями, мышечной слабостью. Гиперкальциемический криз при первичном гиперпаратиреозе является показанием для проведения операции в срочном порядке. Однако у пациента с COVID-19 и угрозой гиперкальциемического криза целесообразно проведение консервативных мероприятий, направленных на коррекцию гиперкальциемии и регидратацию, назначение антирезорбтивной терапии (бисфосфонаты, деносумаб), что в ряде случаев позволяет и отложить оперативное лечение до стабилизации состояния пациента

V.3. НКИ и надпочечники

Одна из основных иммуноинвазивных стратегий, используемых SARS-CoV, заключается в том, чтобы снизить реакцию надпочечников хозяина на стресс. Существует гипотеза, что аминокислотные последовательности SARS-CoV-2 являются молекулярными имитаторами АКТГ хозяина. Антитела, продуцируемые против вирусных частиц, непреднамеренно разрушают циркулирующий АКТГ, что может быть одной из причин развития надпочечниковой недостаточности. .

Надпочечниковая недостаточность (первичная, вторичная), так же как гиперкортизолизм (болезнь или синдром Кушинга), связана с нарушением есте-

ственного иммунитета. Пациенты с гипо- и гиперкортизолизмом в большей степени подвержены инфекционным заболеваниям и тяжелее их переносят. Больные с патологией надпочечников имеют худшие исходы при НКИ. Во многом это объясняется проблемами проведения адекватной заместительной терапии у пациентов в критических состояниях. В случае болезни/синдрома Кушинга увеличивается риск тромбозов, гипергликемии, геморрагий. Поэтому по всем международным и Российским рекомендациям пациенты с патологией надпочечников должны соблюдать строгую изоляцию.

В случае подозрения на COVID-19 при появлении даже незначительных симптомов у больных с надпочечниковой недостаточностью следует незамедлительно изменить заместительную терапию. Рекомендуется удвоить дозы глюкокортикоидов. При нетяжелом течении COVID-19 без падения давления и с температурой ниже 37,5°C больной может быть оставлен дома. В случае среднетяжелого или тяжелого течения заболевания показана экстренная госпитализация в стационар и перевод на парентеральные формы гормонов. У пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью необходимо тщательно контролировать уровни калия и натрия плазмы. Больным с пневмонией показано парентеральное введение гидрокортизона 25–50 мг каждые 8 часов. Ряд исследователей считают, что пациентам с тяжелым течением НКИ необходима непрерывная внутривенная инфузия гидрокортизона (200 мг в сутки).

Для лечения болезни/синдрома Кушинга рекомендована консервативная терапия. Оперативные вмешательства на гипофизе, надпочечниках рекомендуется отложить до полного восстановления пациента после НКИ.

VI.4. НКИ и половые железы

Данные о COVID-19 и женской гонадной функции отсутствуют или ограничены. Хотя теоретически SARS-CoV-2 может иметь тропность к тканям яичников и эпителиальным клеткам эндометрия из-за экспрессии АПФ-2 в этих тканях. Женщины репродуктивного возраста в принципе лучше переносят НКИ (как и другие инфекционные заболевания) за счет противовоспалительного действия эстрогенов.

Мужчины с COVID-19 подвергаются более высокому риску осложнений. Рецепторы АПФ-2 экспрессируются в яичках, главным образом в сперматогониях, клетках Лейдига и клетках Сертоли. Уровень экспрессии там, пожалуй, самый высокий в организме. Поэтому нельзя исключить прямое воздействие коронавируса на тестикулы, что приводит к развитию орхо-эпидидимитов. Описаны случаи появления у пациентов с НКИ болей и дискомфорта в мошонке, снижения потенции. Нормальные или высокие уровни ЛГ и ФСГ при нормальных или низких уровнях тестостерона доказывают первичный характер гипогонадизма.

VI.5. НКИ и ожирение

Ожирение является одним из предикторов тяжелого течения НКИ.

Развитие висцерального ожирения сопровождается повышением секреции провоспалительных цитокинов: ФНО-а, ИЛ-1 β , ИЛ-6, MCP-1 и адипокинов: лептина, резистина. Нарушения обмена липидов: избыток свободных жирных кислот в крови и накопление метаболически активной жировой ткани в брюшной полости и других органах является фактором риска развития системного воспаления (СВ). Связующими звеньями между СВ и болезнями внутренних органов является прямое повреждающее органы и системы влияние активированных клеток иммунной системы и цитокинов. Эти факторы могут предрасполагать к повышенному цитокиновому ответу на НКИ. Кроме этого больные с ожирением часто страдают синдромом сонного апноэ, сахарным диабетом 2-го типа, инсулинорезистентностью, склонны к тромбообразованию, хуже переносят нахождение в прон-позиции, чаще имеют дисфункцию сурфактанта, у людей с повышенным абдоминальным ожирением легочная функция еще больше ухудшается из-за снижения диафрагмальной экскурсии, объема выдоха, функциональных возможностей и комплаентности дыхательной системы.

Жировая ткань экспрессирует АПФ-2 и является дополнительной мишенью для вируса. По данным китайских медиков, ожирение было связано с более высоким (на 142%) риском развития тяжелой пневмонии. По данным исследователей из Великобритании, 72,1% пациентов с подтвержденным COVID-19 имели избыточный вес или ожирение, а среди пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 30, требовавших проведения интенсивной терапии, 60,9% умерли. Среди 4103 пациентов в Нью-Йорке ИМТ > 40 кг/м² был вторым по силе независимым предиктором госпитализации после старости. Французские врачи предоставили данные о том, что около 50% пациентов, поступающих в палаты интенсивной терапии, имели ИМТ > 30 кг/м². Пациенты с ИМТ \geq 35 кг/м² чаще требовали перевода на ИВЛ. Также было отмечено, что у людей с ожирением 2–3-й степени могут развиваться деструктивные альвеолиты.

VI.6. Нарушения углеводного обмена и НКИ

У пациентов с острыми тяжелыми заболеваниями часто наблюдается так называемая «стрессорная гипергликемия» (СГ). Термин появился в клинической практике в конце XIX века, когда начали регистрировать повышение уровня глюкозы в крови при тяжелых ранениях и инфекциях у лиц, не страдавших прежде сахарным диабетом (СД). По некоторым оценкам около половины пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имеют повышенный уровень глюкозы в крови. Гипергликемию долгое время рассматривали как

адаптивную реакцию, не требующую коррекции. Однако дальнейшие исследования показали её негативную роль в течение тяжелых заболеваний различного генеза. Гипергликемия является одним из проявлений синдрома гиперметаболизма, характерного для критических состояний различной природы. Причиной ее развития является повышение уровней «стрессорных» гормонов, все они являются контринсулярными, способствующими глюконеогенезу, гликогенолизу, развитию инсулинорезистентности. Одна из основных ролей в развитии гипергликемии последнее время отдается провоспалительным цитокинам (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), которые вызывают выраженную устойчивость к действию инсулина в скелетных мышцах и печени. Таким образом, все эти факторы в сочетании с относительной инсулиновой недостаточностью, связанной с ограниченной компенсаторной способностью β -клеток поджелудочной железы, способствуют развитию гипергликемии плохо поддающейся коррекции. Максимальная эффективность инсулина у больных в критических состояниях снижается примерно на 50% от нормальной.

Пациенты с хронической гипергликемией, как и больные с ожирением, имеют повышенный уровень провоспалительных белков, цитокинов, нарушения гуморального и клеточного иммунитета, склонны к инфекционным заболеваниям, тромбозам, эндотелиальной дисфункции. Пациенты с СД более чем в 2 раза чаще попадают в ОРИТ, а смертность среди них в 3 раза по сравнению с пациентами без СД или с компенсированным СД. Контроль гликемии улучшает клинические исходы не только за счет нормализации всех звеньев метаболизма (белковый, жировой, углеводный обмен), но и за счет анаболического и противовоспалительного действия инсулина.

Клетки поджелудочной железы, как экзо-, так эндокринные, экспрессируют рецепторы АПФ-2, причем уровень мРНК в поджелудочной железе выше, чем в легких. Экзокринное повреждение поджелудочной железы проявляется повышением уровня сывороточной амилазы и/или липазы у 1–2% и 17% пациентов с нетяжелым и тяжелым COVID-19 соответственно. Вирусное поражение β -клеток островков Лангерганса приводит к инсулиновой недостаточности. Другой причиной гипергликемии при НКИ является то, что коронавирус может прикрепляться к клеткам хозяина через дипептидилпептидазу 4 (ДПП-4), которая физиологически участвует в модуляции действия инсулина и как фермент играет важную роль в метаболизме глюкозы, отвечает за деградацию инкретинов, таких, как глюкагоноподобный пептид-1. Помимо индуцирования большого количества цитокинов, SARS-CoV-2 повышает сывороточный уровень фетуина А (альфа-фетопротейн), гликопротеина, который нарушает чувствительность клеток к инсулину.

В предварительных отчетах, представляющих клиническую характеристику пациентов с новой инфекцией COVID-19, гипергликемия отмечалась более чем в 50% случаев. Наличие сахарного диабета у больных с COVID-19 ассо-

цируется с тяжелым течением заболевания, развитием ОРДС, большей частотой присоединения бактериальной инфекции, возникновением тромбозов, инфарктов и инсультов, повышенной смертностью.

Как уже говорилось выше, НКИ может быть как самостоятельной многофакторной причиной развития гипергликемии у лиц с исходно нормальным углеводным обменом, так и способствовать суб-декомпенсации у пациентов с СД. Среди пациентов, поступающих в стационар, гипергликемия не редко является впервые выявленной. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) позволит дифференцировать СГ от впервые выявленного СД. Развитию/усугублению гипергликемии во многом способствует применение кортикостероидов (КС), причем зачастую в неоправданно высоких дозах. По данным нескольких исследований исходы у пациентов с впервые возникшей гипергликемией по сравнению с больными с нормогликемией и СД были хуже.

Оптимизация гликемического контроля может иметь решающее значение для улучшения результатов лечения COVID-19.

Целевые уровни гликемии у пациентов с тяжелыми заболеваниями являются предметом дискуссии вот уже не одно десятилетие. Общепризнано, что интенсивный строгий гликемический контроль (4,4–6,1 ммоль/л) по сравнению с умеренным (7,8–10,0 ммоль/л) не имеет преимуществ, а напротив, может увеличивать риск гипогликемии. В то же время уровень гликемии выше 10,0 ммоль/л может увеличить риск госпитальных осложнений. Нижний предел целевого уровня гликемии четко не установлен, значения, превышающие 6,1 ммоль/л, обычно рекомендуются для минимизации риска развития гипогликемии.

Среднетяжелое и тяжелое течение НКИ предполагает существенный пересмотр пероральной сахароснижающей терапии. Прием практически всех групп препаратов (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP – 1), бигуаниды, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), тиазолидиндионы, препараты сульфонилмочевина) должен быть прекращен. Их прием при НКИ сопровождается высоким риском развития лактат-ацидоза, дегидратации, гипогликемии, кетоацидоза, желудочно-кишечных осложнений.

Золотым стандартом лечения гипергликемии у пациентов с НКИ в стационаре является инсулинотерапия.

Для пациентов, находящихся в ОРИТ, наиболее эффективным методом введения инсулина является непрерывная внутривенная инфузия. Это связано с тем, что у больных в критическом состоянии, при гипоксии, нарушенной микроциркуляции, нестабильной гемодинамике значительно меняется всасывание вводимого подкожно препарата. Помимо этого, с помощью непрерывной инфузии удастся снизить вариабельность гликемии, вызванную введением кортикостероидов, питательных смесей. Существуют определенные сложности, связанные с этой методикой, она требует ежечасного контроля гликемии

и коррекции вводимых доз, что не очень удобно для персонала. Кроме того, при плохом контроле возрастает риск гипогликемии. Поэтому врачи нередко предпочитают частые подколки короткого инсулина (КИ) или проведение базис-болюсной инсулинотерапии (ББТ), хотя эти методики имеют свои, недостатки (снижение биоусвояемости инсулина, повышение вариабельности гликемии). Переход от внутривенного введения инсулина к подкожному рекомендован, когда пациент становится клинически стабильным.

Вне ОРИТ пациенты, получавшие ингибиторы ДПП-4, могут продолжить прием препарата. Ингибирование ДПП-4 модулирует воспаление и обладает антифибротическими эффектами, поэтому предполагается, что ингибиторы ДПП-4 могут быть полезны при тяжелом течении COVID-19. Потенциальное снижение выраженности цитокинового шторма COVID-19 под действием ингибиторов ДПП-4 возможно, но до сих пор нет данных, подтверждающих их эффективность.

В большинстве случаев, особенно при терапии кортикостероидами, требуется назначение инсулина. Предпочтительной методикой является ББТ. Рандомизированные клинические испытания показали, что ББТ улучшает гликемический контроль и снижает частоту госпитальных осложнений по сравнению с подкожными инъекциями КИ или введением смешанного инсулина (микс). Для ББТ используются как инсулины длительного, 24 часового действия (Гларгин), так и средней продолжительности действия (НПХ). Инъекции короткого инсулина проводятся перед приемом пищи, по уровню гликемии. Контроль гликемии осуществляется 4–5 раз в сутки. Пациентам, ранее получавшим инсулинотерапию, проводится коррекция доз в зависимости от уровней гликемии. Как уже говорилось выше, подбор доз инсулина у пациентов с НКИ является непростой задачей, во многом вследствие выраженной инсулинорезистентности, усугубляемой вводимыми КС. Общепринятых рекомендаций по дозам инсулина в настоящее время не существует.

По нашему опыту, суточные дозы вводимого инсулина нередко превышают 100 Ед. Применение инсулинов средней продолжительности действия, по нашему мнению, является наиболее безопасным, так как у многих пациентов гипергликемия наблюдается в основном в дневное и вечернее время (введение КС, прием пищи). Около 30% больных с гипергликемией, в том числе и с СД 2-го типа, которых мы наблюдали, демонстрировали нормальные утренние уровни гликемии без вечерних инъекций. У больных с тяжелой гипергликемией целесообразно использовать небольшие дозы КС и как можно раньше отказываться от их применения, так как осложнения гипергликемии могут быть существенно полезны КС. Особое внимание следует уделять «исключению» стрессорного компонента в развитии гипергликемии. Использование опиоидов, альфа-2-адреноагонистов позволяет снижать активность симпатической нервной систе-

мы, достигать вегетативной стабильности и умеренной седации, что во многом способствует нормализации гликемии. Нам также представляется целесообразным применение в ходе лечения пациентов с гипергликемией, особенно хронической, имеющих ангиопатии, цитопротекторов, в частности Цитофлавина, препарата, обладающего противовоспалительным, метаболическим эффектами, увеличивающего устойчивость мембран к воздействию ишемии, гипоксии, угнетающего избыточную продукцию свободных радикалов, препятствующего развитию оксидантного стресса и перекисного окисления липидов.

Приведем несколько клинических примеров.

Клинический пример 1

Больная С., 68 лет, поступила в инфекционное отделение на 10-е сутки от начала заболевания с подтвержденной НКИ. В анамнезе: ГБ 2-й ст., СД 2-го типа, субкомпенсированный. Принимала метформин, ингибитор SGLT2, препарат сульфанилмочевины, HbA1c исходно 7,8%. При поступлении состояние средней тяжести. В сознании, контактна, адекватна. Кожный покров и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Повышенное питание, ИМТ 32. АД 150/80 mmHg, ЧСС 90/мин. ЧД 16–20/мин, SpO₂ – 96% на фоне инсуффляции увлажненного кислорода 7л/мин. Живот мягкий, безболезненный. Жажда, полиурии нет. Стул регулярный. Лихорадка до 37,7°C. По данным КТ – вирусная пневмония, 60% поражения, КТ-3. Гликемия при поступлении 14 ммоль/л. Глюкозурии, кетонурии нет. Пациентке отменены пероральные сахароснижающие препараты. Начата терапия антикоагулянтами (НМГ), КС (дексазон 16 мг/сутки, дважды по 8 мг), гастропротекторами, муколитиками, ББТ (инсулин НПХ утром 10 Ед п/к + КИ перед едой по уровню гликемии). Обращало на себя внимание, что на фоне терапии КС уровни гликемии в течение дня доходили до 20–22 ммоль/л, что требовало увеличение доз НПХ до 20, а затем и до 30 Ед, дозы вводимого КИ достигали 30–50 Ед/сут, при этом гликемия в утренние часы оставалась в пределах нормальных значений. Контроль гликемии осуществлялся 4–5 раз в сутки. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности пациентка была переведена в ОРИТ, где получала инспираторную неинвазивную поддержку, внутривенную инсулинотерапию (дозы в течение суток доходили до 100 Ед), дозы КС были повышены до 48 мг дексаметазона. Параллельно пациентка в течение 2 суток получала дексмететомидин с целью седации и НВС, 5 дней получала Цитофлавин 20 мл/сутки. Через 6 дней больная была переведена в инфекционное отделение. Состояние средней тяжести, стабильное. Кожный покров и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Микроциркуляция удовлетворительная. АД 130–150/80 mmHg, ЧСС 74/мин. ЧД 16–18/мин, SpO₂ – 98% на фоне инсуффляции увлажненного кислорода 3 л/мин. Живот мягкий, безболезненный. Жажда, полиурии нет. Стул регулярный. Не лихорадит. Дозы КС снижены до 16 мг дек-

сазона в сутки, через 2 дня до 8 мг/сут, затем через 2 дня до 4 мг/сут, еще через 2 дня – отменены. У пациентки отмечалась выраженная положительная динамика как клинически, так и лабораторно, снизились уровни лейкоцитов, СРБ, ферритин. Однако сохранялась выраженная гипергликемия, даже после отмены КС. Дозы НПХ составляли 24–28 Ед, КИ до 30 Ед/сут. Больная была выписана на 28-е сутки с рекомендациями продолжить наблюдение у эндокринолога по месту жительства, проводить курсы цитофлавина по 2 табл. 2 раза в сутки в течение 3 недель 2–3 раза в год.

Клинический пример 2

Больная Е., 63 года, поступила в инфекционное отделение на 7-е сутки от начала заболевания с подтвержденной НКИ. В анамнезе: ГБ 2 ст., диабет отрицает. При поступлении состояние средней тяжести. В сознании, контактна, адекватна. Кожный покров и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Повышенное питание, ИМТ 34. АД 140/80 mmHg, ЧСС 80/мин. ЧД 16–18/мин, SpO₂ – 95% на фоне инсуффляции увлажненного кислорода 7л/мин. Живот мягкий, безболезненный. Жажды, полиурии нет. Стул регулярный. Лихорадка до 38,7°С. По данным КТ – вирусная пневмония, 60% поражения, КТ-3. Гликемия при поступлении 13,5 ммоль/л. Глюкозурии, кетонурии нет. Был выполнен анализ на HbA1c, его уровень равнялся 8,5%. Пациентке была начата терапия антикоагулянтами (НМГ), КС (дексазон 16 мг/сутки, дважды по 8 мг), гастропротекторами, муколитиками, ББТ (инсулин НПХ утром 10 Ед п/к + КИ перед едой по уровню гликемии). На фоне терапии КС уровни гликемии в течение дня доходили до 20–25 ммоль/л, что требовало увеличение доз НПХ до 20, а затем и до 50 Ед в сутки (34 Ед утром и 16 Ед вечером), дозы вводимого КИ достигали 40–50 Ед/сут. Контроль гликемии осуществлялся 4–5 раз в сутки. При гликемии более 20 ммоль/л проводились внутривенные инфузии инсулина с ежечасным контролем гликемии. Введение КС продолжалось в течение 14 суток с последующим в течение 8 дней снижением дозы до полной отмены. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика как клинически, так и лабораторно, снизились уровни лейкоцитов, СРБ, ферритина. Гипергликемия сохранялась, даже после отмены КС. Дозы НПХ составляли 50 Ед, КИ до 30 Ед/сут, на этом фоне гликемия натошак 6–7 ммоль/л, в течение дня до 16 ммоль/л. Больная была выписана на 30-е сутки с диагнозом: сахарный диабет 2-го типа, впервые выявленный, под наблюдение эндокринолога по месту жительства, с рекомендациями проводить курсы цитофлавина по 2 табл. 2 раза в сутки в течение 3 недель 2–3 раза в год.

Таким образом, мы наблюдали развитие тяжелой гипергликемии как у пациентки с ранее диагностированным диабетом, так и с впервые выявленным. Гипергликемия у последней была более выраженной, несмотря на то, что клинически больная была стабильнее. Не исключено, что это связано с исходно

длительной гипергликемией, о чем можно судить по уровню гликированного гемоглобина, с хроническим воспалением, которое усугубилось при присоединении вирусной инфекции. Обе пациентки требовали значительных доз инсулина. Причем потребность в нем сохранялась при отмене КС и нормализации лабораторных показателей, что может свидетельствовать о стойкости инсулинорезистентности и, вероятно, длительном «шлейфе» воспалительного и нейрогуморального ответа на НКИ.

Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 10(08.02.2021). Министерство здравоохранения РФ.
2. Нейроонкология глазами анестезиолога-реаниматолога / под ред. проф. д-ра мед. наук А.Н. Кондратьева, д-ра мед. наук А.Ю. Улитина. – Барнаул: ИП Колмогоров И.А., 2020. – 229 С.
3. Руднов В.А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях. – Медицина неотложных состояний. 2013. 2 (49): 54–61.
4. Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, Ong K-C, Kaw GJ-L, Lee LS-U (2005) Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). – Clin. Endocrinol (Oxf) 63: 197–202.
16. De Jongh F, Jobsis A., Elte J. (2001). Thyroid morphology in lethal non-thyroidal illness: a post-mortem study. – Eur J. Endocrinol 144: 221–226.
17. Wei L., Sun S., Xu C., Zhang J., Xu Y., Zhu H. et al (2007). Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. – Hum Pathol 38: 95–102.
18. Pal R., Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. – Journal of Endocrinological Investigation <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>
19. Marazuela M., Giustina A., Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. – Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders (2020) 21: 495–507. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09569-2>
20. Brancatella A., Ricci D., Viola N., Sgrt D., Santini F., Latrofa F. Subacute thyroiditis after Sars-COV-2 infection. – J. Clin. Endocrinol Metab. 2020; 105(7): 1–4.
21. Ippolito S., Dentali F., Tanda M.L. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. – J. Endocrinol Invest. 2020; 43(8): 1171–1172.
22. Asfuroglu Kalkan E., Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. – J. Endocrinol Invest. 2020; 43(8): 1173–1174.
23. Fliers E., Bianco A.C., Langouche L., Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. – Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3(10): 816–825.
24. Lundholm M.D., Poku C., Emanuele N., Emanuele M.A., Norma Lopez N. SARS-CoV-2 (COVID-19) and the Endocrine System. – Journal of the Endocrine Society. 2020, Vol. 4, No. 11, 1–13 doi:10.1210/jendso/bvaa144
25. Arlt W., Baldeweg S.E., Pearce S.H.S., Simpson H.L. Clinical management guidance during the COVID-19 pandemic adrenal insufficiency. – Eur. J. Endocrinol. 2020; EJE-20-036: 1–21.
26. Puig-Domingo M., Marazuela M., Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. – Endocrine. 2020; 68(1): 2–5.

27. Isidori A.M., Arnaldi G., Boscaro M. et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. – *J. Endocrinol Invest.* 2020; 43(8): 1141–1147.
28. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS – implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. – *Med Hypotheses.* 2004. 63: 855–862.
29. Bancos J., Hazeldine V., Chortis P., Hampson A.E., Taylor J.M., Lord W., Arlt. J. Eur, Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. – *Eur. J. Endocrinol.* 176(4), 471–480 (2017). <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0969>
30. Jing Y., Li R.Q., Hao-Ran W. et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. [Published online ahead of print 2020]. – *Mol Hum Reprod.* 2020; 26(6): 367–373.
31. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation. – *Endocr Rev.* 2007; 28(5): 521–574.
32. Verma S., Saksena S., Sadri-Ardekani H. ACE2 receptor expression in testes: implications in coronavirus disease 2019 pathogenesis. – *Biol Reprod.* 2020; 103(3): 449–451.
33. La Marca A., Busani S., Donno V., Guaraldi G., Ligabue G., Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online.* 22, 2020. doi:10.1016/j.rbmo.2020.07.017
34. Gagliardi L., Bertacca C., Centenari C. et al. Orchiopididymitis in a boy with COVID-19. – *Pediatr. Infect Dis J.* 2020; 39(8): e200–e202.
35. Illiano E., Trama F., Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? – *Andrologia.* 2020; 52(6): e13654.
36. Holtmann N., Edimiris P., Andree M. et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. – *Fertil Steril.* 2020; 114(2): 233–238.
37. Dietz W., Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity* [Internet]. 2020 <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.22818>
38. Qingxian C., Fengjuan C., Fang L., Xiaohui L., Tao W., Qikai W. et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *SSRN Electron J* [Internet]. <https://www.ssrn.com/abstract=3556658>
39. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.22831>
40. Dhurandhar N.V., Bailey D., Thomas D. Interaction of obesity and infections: interaction of obesity and infections. – *Obes Rev.* 2015; 16: 1017–29.
41. Vieira-Potter V.J. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues: adipose tissue macrophage modulation. – *Cell Microbiol.* 2014; 16: 1484–92.
42. Mraz M., Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. – *J. Endocrinol.* 2014; 222: R113–27.
43. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation.* 2020.
44. Hayden M.R. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. – *Journal of International Medical Research.* 2020. 48(7) 1–16 DOI: 10.1177/0300060520939746
45. Casqueiro J., Casqueiro J., Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. – *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16 (Suppl 1), S27–S36 (2012). <https://>

doi.org/10.4103/2230-8210.94253

46. Marik P.E., Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! – *Crit Care*. 2013; 17: 305.

47. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. – *Lancet*. 2020; 395: 507–513.

48. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. – *Acta Diabetol*. 2010; 47: 193–199.

49. Raj V.S., Mou H., Smits S.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. – *Nature*. 2013; 495: 251–254.

50. Shamoon H., Hendler R., Shervin R.S. Sinergistic interactions among anti-insulin hormone in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. – *J. Clin. Endocrinol Metabol*. 1981; 52: 1235–41.

51. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after infarction with and without diabetes: a systematic overview. – *Lancet*. 2000; 355: 773–8.

52. van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients. – *N. Engl. J. Med*. 2001; 345: 1359–67.

53. van den Berghe G., Wouters P., Weekers et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: insulin dose versus glycemic control. – *Crit Care Med*. 2003; 31 (22): 359–66.

54. Nasraway S. Hyperglycemia during critically illness. – *JPEN*. 2006; 30 (33): 254–8.

55. Pittas A.G., Siegel R.D., Lau D. Insulin therapy and in hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. – *JPEN*. 2006; 30 (22): 164–72.

56. Awadhesh Kumar Singh*, Ritu Singh Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Sep; 167: 108382. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108382.

57. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. – *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8: 546–50. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)

58. Expert Recommendation on Glucose Management Strategies of Diabetes Combine with COVID-19. – *J. ClinInternMed*. 2020 Mar; 37(3): 215–219.

59. Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab. Syndr*. 14, 211–212 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.002>

60. Rayman G., Lumb A., Kennon B., Cottrell C., Nagi D., Page E. et al. New Guidance on Managing Inpatient Hyperglycaemia during the COVID-19 Pandemic. – *Diabet Med*. 2020: dme.14327.

61. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld A.L. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. – *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8: 546–50.

62. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V. et al. Hyperglycaemia on admission to hospital and COVID-19. – *Diabetologia*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05216-2>.

63. Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X. et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. – *Diabetes Obes Metab*. 2020. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>.

Авторы:

Кондратьев Анатолий Николаевич – Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист МЗ РФ по анестезиологии-реаниматологии СЗФО, заведующий НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова», председатель Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада (Санкт-Петербург);

Александрович Юрий Станиславович – д.м.н., профессор, проректор по послевузовскому и дополнительному профессиональному образованию СПбГПМУ, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии с курсом ФПК и ПП СПбГПМУ, главный внештатный детский анестезиолог-реаниматолог комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, главный детский анестезиолог-реаниматолог МЗ РФ в СЗФО (Санкт-Петербург);

Анохина Наталья Анатольевна – заведующая отделением ревматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Аптекарь Валерия Владимировна – клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Афанасьев Василий Владимирович – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, главный токсиколог Ленинградской области, сотрудник Института токсикологии, (Санкт-Петербург);

Баутин Андрей Евгеньевич – д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования «НМИЦ им. В.А. Алмазова», главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике МЗ РФ (Санкт-Петербург);

Власов Владимир Сергеевич – аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Дрягина Наталья Владимировна – к.м.н., заведующая КДЛ с экспресс-группой, ст. н. с. НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Загородникова Ксения Александровна – к.м.н., заведующая отделом клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Кашерининов Игорь Юрьевич – к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 4 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Кожевин Антон Петрович – врач анестезиолог-реаниматолог Ленинградской областной клинической больницы (Санкт-Петербург);

Латишин Кирилл Борисович – заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 14 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Лейдерман Илья Наумович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Лестева Наталия Александровна – к.м.н., ст. н. с. НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова», заведующая отделением анестезиологии и реанимации (Санкт-Петербург);

Мазурок Вадим Альбертович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Минеева Евгения Викторовна – к.м.н., заведующая кардиологическим отделением № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Петрова Марина Владимировна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической деятельности ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ (Москва);

Ржеутская Рита Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Ризаханов Даниял Магомедович – к.м.н., начальник отдела координации медико-биологических исследований НПФ «Полисан» (Санкт-Петербург);

Рудаев Лев Яковлевич – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Киришская клиническая межрайонная больница» (г. Кириши, Ленинградская область);

Семенов Андрей Петрович – заведующий кардиологическим отделением № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Серафимов Станислав Викторович – к.м.н., главный врач ГБУЗ «Киришская клиническая межрайонная больница» (г. Кириши, Ленинградская область);

Титова Инга Эдуардовна – врач-кардиолог отделения хирургического лечения пациентов онкологического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Тюрина Татьяна Венедиктовна – д.м.н., профессор, главный врач Ленинградской областной клинической больницы, главный внештатный кардиолог Ленинградской области (Санкт-Петербург);

Тян Наталья Афанасьевна – заведующая кардиологическим отделением консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Ценципер Любовь Марковна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, эндокринолог, ст. н. с. НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Шевелев Олег Алексеевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ реабилитации ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ (Москва).