

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

COVID-19: ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА

© 2022 г. С. Н. Авдеев^{a,b,*}

^aПервый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

^bНаучно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

*E-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила в редакцию 01.02.2022 г.

После доработки 03.02.2022 г.

Принята к публикации 10.03.2022 г.

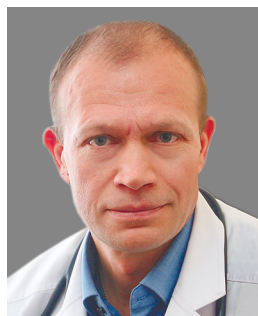
COVID-19 характеризуется тяжёлым течением приблизительно у 5–10% пациентов с необходимостью их перевода в отделение интенсивной терапии и проведения искусственной вентиляции лёгких, что связано с очень высоким риском неблагоприятного прогноза. В настоящее время в реальной клинической практике при ведении тяжёлых пациентов с COVID-19 достаточно широко применяется неинвазивная вентиляция лёгких – НВЛ (в некоторых странах – до 60% всех методов респираторной поддержки). В большинстве исследований, посвящённых эффективности НВЛ при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, потребность в интубации трахеи и госпитальная летальность при использовании НВЛ в среднем составили 20–30%, что позволяет говорить о достаточно высокой эффективности этого метода. Пандемия COVID-19 дала мощный толчок к повсеместному использованию прональной позиции у неинтубированных пациентов с острой дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19. В ряде исследований показано, что прональная позиция может снизить потребность в искусственной вентиляции лёгких и госпитальную летальность. К медикаментозным препаратам, доказавшим свою эффективность при тяжёлых формах COVID-19, относятся ремдесивир, системные глюкокортикостероиды, тоцилизумаб, барицитиниб и антикоагулянты. Среди новых перспективных направлений медикаментозной терапии можно отметить использование тиол-содержащих препаратов (N-ацетилцистеин), ингаляционного сурфактанта и ингаляционных аналогов простациклина.

Ключевые слова: COVID-19, прогноз, неинвазивная вентиляция лёгких, прональная позиция, N-ацетилцистеин, сурфактант, простациклин, илопрост.

DOI: 10.31857/S0869587322070039

Многоцентровые исследования показали, что от 5 до 32% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, нуждаются в переводе в отделение интенсивной терапии (ОИТ), в основном по поводу гипоксемической острой дыхательной

недостаточности (ОДН). Действительно, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) диагностируется у 40–96% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, а 30–88% из них нуждаются в инвазивной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [1]. Большинство тяжёлых и критических пациентов отделений интенсивной терапии – люди пожилого возраста, страдающие ожирением, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом. Зарегистрированная смертность в этих отделениях колеблется от 16 до 78%, а у пациентов, получающих ИВЛ, она стабильно выше – до 88%. В нескольких крупных многоцентровых исследованиях на большой когорте пациентов продемонстрировано, что пожилой возраст, принадлежность к мужскому полу, ожирение, наличие в



АВДЕЕВ Сергей Николаевич – академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий клиническим отделом НИИ пульмонологии ФМБА России, главный пульмонолог Минздрава России.

анамнезе сахарного диабета, хронического заболевания лёгких наряду с потребностью в ИВЛ являются независимыми предикторами смертности в отделениях интенсивной терапии.

Как показано в исследовании LUNG-SAFE, при остром респираторном дистресс-синдроме, ассоциированном с COVID-19, продолжительность ИВЛ значительно выше, чем в отсутствие этого фона: 26 (13–43) дней и 14 (7–23) дней соответственно.

Настоящий обзор посвящён методам респираторной поддержки и медикаментозной терапии, которые продемонстрировали свою эффективность в лечении пациентов с тяжёлыми и критическими формами COVID-19.

Респираторная поддержка. Традиционно считалось, что при ОРДС ранняя интубация (введение эндотрахеальной трубки в трахею с целью обеспечения проходимости дыхательных путей) и ИВЛ способны повысить выживаемость пациентов. Однако, с учётом неблагоприятного прогноза при использовании ИВЛ у пациентов с COVID-19, в настоящее время всё большее внимание уделяют методам неинвазивной респираторной поддержки, к которой относят высокопоточную кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию лёгких (НВЛ).

Неинвазивная вентиляция лёгких — метод респираторной поддержки, при котором основной интерфейс — маска или шлем — легко накладывается и отсоединяется от дыхательных путей пациента [2]. В отличие от традиционной ИВЛ не требуется наложения искусственных дыхательных путей (интубационной трубки, трахеостомы), сохраняются функции глотания, приёма пищи, уменьшается потребность в седативных препаратах и самое важное — существенно снижается риск развития прямых повреждений дыхательных путей и нозокомиальных инфекций.

С момента возникновения пандемии роль НВЛ при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 — предмет бурных споров и обсуждений. В совместном руководстве, выпущенном в Великобритании Обществом интенсивной терапии, Ассоциацией анестезиологов и Королевским колледжем анестезиологов в начале 2020 г, говорилось, что “следует избегать использования НВЛ или аналогичных устройств”, отмечалось, что “нет никаких преимуществ в выживаемости по сравнению с обычной кислородотерапией, а риск заражения вирусом может быть выше”. Всемирная организация здравоохранения в 2020 г. рекомендовала использовать НВЛ только у отдельных пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью. Однако уже спустя несколько месяцев с начала пандемии в рекомендациях Национальной службы здравоохранения Великобритании НВЛ

стала рассматриваться как первая линия респираторной поддержки при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [3]. Подобный подход был также вскоре поддержан в Италии, России и других странах [4, 5].

НВЛ помогает рекрутировать спавшиеся альвеолы и уменьшает работу дыхания [5, 6]. Рандомизированные клинические исследования и руководства поддерживают использование НВЛ в качестве терапии первой линии при обострении хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) с респираторным ацидозом и при острой сердечной недостаточности [2, 7, 8]. Однако оценка эффективности метода при острой гипоксемической дыхательной недостаточности достаточно противоречива.

При гипоксемической ОДН основными целями служат улучшение оксигенации, снижение работы дыхания (работа по преодолению всех видов сопротивления, выполняемая дыхательными мышцами при вентиляции лёгких), уменьшение одышки. Первой цели обычно можно достичь, используя более высокие уровни положительного давления в конце выдоха для вовлечения (рекрутирования) в процесс вентиляции невентилируемых или плохо вентилируемых альвеол [6], что приводит к повышению функциональной остаточной ёмкости лёгких, снижению вентиляционно-перфузионного (V/Q) дисбаланса и шунта и, следовательно, к улучшению оксигенации. Кроме того, применение более высоких уровней положительного давления стабилизирует дыхательные пути, уменьшает неоднородность распределения лёгочных объёмов, снижает нагрузку на дыхательную мускулатуру.

В метаанализе, включавшем 25 исследований с участием 3804 пациентов с гипоксемической ОДН, было показано, что по сравнению со стандартной кислородной терапией неинвазивная вентиляция лёгких с помощью шлемов (отношение риска¹ 0.26) и лицевых масок (ОР 0.76) снижает необходимость интубации трахеи [9]. НВЛ с использованием обоих интерфейсов — шлема (ОР 0.40) и лицевых масок (ОР 0.83) снижает риск смерти.

К настоящему времени опубликовано более 50 исследований эффективности НВЛ при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19; подавляющее их большинство — открытые, наблюдательные (обсервационные) и лишь несколько — рандомизированные контролируемые. В число как первых, так и вторых были включены пациенты с тяжёлой гипоксемической ОДН, состояние которых соот-

¹ Отношение риска (ОР) — показатель, чаще всего используемый при оценке изменений выживаемости. ОР равное 0.5 означает, что в группе вмешательства риск смерти в 2 раза ниже, чем в контрольной.

ветствовало проявлениям тяжёлого или средне-тяжёлого острого респираторного дистресс-синдрома по Берлинской классификации: средние исходные значения соотношения PaO_2/FiO_2 варьировали от ~75 до 200 мм рт. ст., то есть, согласно классическим канонам, эти пациенты имели показания для проведения ИВЛ [10, 11]. О достаточно высокой эффективности НВЛ при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 свидетельствуют данные, касающиеся доли интубированных и умерших пациентов. Безусловно, представленные результаты довольно неоднородны – летальность пациентов варьировала от 0 до 74%, а потребность в интубации трахеи – от 22 до 38%. Судя по большинству исследований, потребность в интубации трахеи и показатели госпитальной летальности составили в среднем 20–30% [11].

В популяционном исследовании, проведённом в Италии с участием 1400 пациентов стационаров, было обследовано 520 человек с симптомами ОДН на фоне COVID-19 [12]. Из 520 пациентов 408 (78.5%) получали только кислородотерапию, 46 (8.8%) – только НВЛ, 25 (4.8%) – инвазивную ИВЛ после НВЛ и 41 (7.9%) – только инвазивную ИВЛ. Спустя 60 дней смертность не увеличивалась при ИВЛ после НВЛ (32.0%) по сравнению с только инвазивной ИВЛ (36.6%) [12], что позволяет высказать предположение о безопасности неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с ОДН на фоне COVID-19.

Утечка воздуха, дискомфорт и повреждение кожи ограничивают переносимость НВЛ с применением лицевой маски, затрудняют длительную терапию с определёнными настройками (например, с высоким положительным давлением в дыхательных путях в конце выдоха). Использование шлема, представляющего собой прозрачный колпак, закрывающий всю голову и закрепляемый мягким воротником на шее пациента, в значительной мере избавляет терапию от этих недостатков и может служить альтернативой при назначении НВЛ [13].

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании, в котором приняли участие 109 пациентов с ОДН на фоне COVID-19 (соотношение PaO_2/FiO_2 ² менее 200 мм рт.ст.), сравнивали эффекты высокопоточной кислородотерапии и НВЛ с использованием шлема [13]. Последняя не привела к значительному улучшению основного результата (числа дней без респираторной поддержки), однако значительно снизила частоту интубации трахеи. НВЛ со шлемом может быть предпочтительной стратегией для улучшения исходов у пациентов с COVID-19.

² PaO_2/FiO_2 – индекс оксигенации, PaO_2 – парциальное давление кислорода, FiO_2 – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе.

В многоцентровом трёхгрупповом открытом адаптивном рандомизированном контролируемом исследовании [14] госпитализированные пациенты с ОДН, вызванной COVID-19, были случайным образом распределены в группы терапии СИПАП (от англ. CPAP – Constant Positive Airway Pressure) – искусственной вентиляции лёгких с применением постоянного положительного давления, высокопоточной кислородотерапии и обычной оксигенотерапии. Первичной точкой исследования была комбинация интубации трахеи или смертности в течение 30 дней. За 13 месяцев 1272 участника были рандомизированы и включены в анализ: 380 пациентов – терапия СИПАП (29.9%); 417 пациентов – высокопоточная кислородотерапия (32.8%); 475 пациентов – традиционная оксигенотерапия (37.3%). Потребность в интубации трахеи или смертность в течение 30 дней были ниже в группе СИПАП. Разницы между высокопоточной кислородотерапией и традиционной оксигенотерапией не обнаружилось. Таким образом, СИПАП по сравнению с традиционной кислородной терапией снижала комбинированный исход интубации или смерти в течение 30 дней после рандомизации у госпитализированных взрослых с ОДН, вызванной COVID-19.

Прональная позиция у неинтубированных пациентов. С момента первого описания в 1970-х годах вплоть до пандемии COVID-19 прональная позиция (положение лёжа на животе) использовалась только при тяжёлой гипоксемической острой дыхательной недостаточности, требующей ИВЛ. Предлагаемые механизмы улучшения оксигенации включают лучшее V/Q ³ соответствие, перераспределение кровотока, изменения объёма лёгких и комплайенса (податливости) грудной стенки. Согласно результатам нескольких рандомизированных контролируемых исследований, прональная позиция у пациентов с тяжёлым острым респираторным дистресс-синдромом на инвазивной ИВЛ повышает выживаемость.

Сегодня известно, что положение пациента лёжа на животе может эффективно улучшить оксигенацию и снизить инспираторное усилие у неинтубированных пациентов с острой дыхательной недостаточностью без использования каких-либо дополнительных ресурсов. В одном из первых исследований с участием таких пациентов, получавших кислород или высокопоточную кислородотерапию/НВЛ при умеренной и тяжёлой ОДН, сообщалось об улучшении оксигенации, но оно не сохранялось после ресупинации (переворачивании) пациентов [15].

³ V/Q – количество воздуха, которое достигает альвеол, делённое на количество кровотока в капиллярах лёгких.

Пандемия COVID-19 дала мощный толчок к повсеместному использованию прональной позиции у неинтубированных пациентов с ОДН на фоне COVID-19. Согласно данным международного опроса, проведённого в 40 странах с участием 502 респондентов, прональная позиция применялась в 46.2% лечебных центров [16], но несмотря на большой интерес к ней медицинских сообществ, доказательства её эффективности по-прежнему ограничены.

В мультицентровом ретроспективном сравнительном исследовании с участием 827 неинтубированных пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 прональная позиция была ассоциирована с меньшей необходимостью в ИВЛ (23.6% против 40.4%) и меньшей госпитальной летальностью (20% против 37.9%) [17].

В проспективном метаисследовании с использованием данных шести открытых рандомизированных контролируемых исследований приняли участие 1126 пациентов с гипоксемической ОДН на фоне COVID-19, которым потребовалась респираторная поддержка с помощью высокопоточной кислородотерапии. Они были случайным образом распределены на 2 группы: в положении лёжа на животе и стандартный уход [18]. Положительный эффект наблюдался у 223 (40%) из 564 пациентов, которым была назначена прональная позиция в бодрствующем состоянии, и у 257 (46%) из 557 пациентов, проходивших стандартное лечение. На 28-й день терапии при сравнении прональной позиции со стандартным лечением отношение рисков для интубации составило 0.75, а для смертности — 0.87. Было продемонстрировано, что у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19 положение лёжа на животе снижает частоту неудач лечения и потребность в интубации.

С другой стороны, некоторые исследования показали отрицательные результаты. Крупное ретроспективное обсервационное исследование, включающее 166 случаев ОДН на фоне COVID-19, нуждающихся в добавлении кислорода (>3 л/мин) и тахипноэ (>24 дыханий в минуту), не показало различий в частоте интубации при прональной позиции (58%) и рутинной терапии (49%) [19]. Таким образом, преимущества прональной позиции у пациентов с острой дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19 ещё предстоит подтвердить.

Следует отметить нежелательные явления. В числе побочных эффектов прональной позиции — дискомфорт, кровотечение из носа, боль в груди, спине, пролежни. Вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, случайное отключение кислородной поддержки также могут возникать при положении лёжа на животе.

Пока нет единого мнения, каким характеристикам должен соответствовать пациент, которому следует рекомендовать прональную позицию. В большинстве исследований позиционирование в состоянии бодрствования применялось к пациентам с гипоксической ОДН от лёгкой до умеренной степени тяжести. Те, кому требовалась срочная интубация, или пациенты с изменённым психическим статусом, гемодинамической нестабильностью, травмой или внутрибрюшной гипертензией не соответствовали критериям для применения прональной позиции. Нет единого мнения и об оптимальной продолжительности, а также частоте процедуры. Продолжительность прональной позиции для каждого сеанса варьировала от <1 ч до >18 ч, сеансы повторялись в течение дня.

В многоцентровом проспективном когортном исследовании с участием 335 пациентов оценивалось влияние длительности прональной позиции на риск интубации трахеи и госпитальной летальности у пациентов с ОДН, связанной с COVID-19 [20]. 187 (56%) из них находились в прональной позиции в течение 12 (95%) часов в день, а 148 (44%) служили контролем. После поправки на другие вмешивающиеся факторы показатель отношения шансов (ОШ)⁴ для интубации трахеи в группе прональной позиции составил 0.36 с постепенным снижением по мере увеличения продолжительности сеансов. Скорректированное ОШ госпитальной летальности в группе прональной позиции ≥ 6 ч/день составило 0.47. Воздействие положения лёжа на животе ≥ 8 ч в день привело к дальнейшему снижению ОШ (0.37). Таким образом, в исследуемой популяции прональная позиция в течение ≥ 6 ч в день снижала риск интубации трахеи, а воздействие в течение ≥ 8 ч в день снижало риск госпитальной летальности.

Признаётся, что прональная позиция эффективна не во всех случаях, очень сложно предсказать её стойкое влияние на оксигенацию. В нашем с коллегами исследовании проведена оценка изменений аэрации лёгких с помощью УЗИ как возможного способа предсказания ответа со стороны оксигенации при прональной позиции [21]. Значительное увеличение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (более 20 мм рт.ст.) было отмечено у 72.7% пациентов. У реагирующих на прональную позицию исходные нарушения аэрации в задних отделах лёгких были более выраженными ($p = 0.006$) (p — вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы). Снижение общего балла по шкале оценки УЗИ лёгких и балла УЗИ задних отделов было значительно выше у реагирующих ($p < 0.001$). Таким

⁴ Отношение шансов (ОШ) — характеристика, применяемая в математической статистике для количественного описания тесноты связи признака А с признаком Б в некоторой статистической популяции.

образом, у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 ответ на прональную позицию, вероятно, зависит от степени и локализации изменений лёгочной ткани. Изменения аэрации, оцениваемые с помощью УЗИ лёгких, могут быть полезны для прогнозирования реакции оксигенации на прональную позицию у бодрствующих неинтубированных пациентов с ОДН, связанной с COVID-19.

Принятые подходы к медикаментозной терапии COVID-19. В соответствии с двухфазной моделью течения COVID-19 ожидается, что противовирусная терапия будет иметь наибольшую пользу на ранних стадиях заболевания, а направленная на иммунный ответ пациента окажет позитивное влияние позднее. Это разделение нагляднее различимо с точки зрения условий оказания помощи (амбулаторная, стационарная, интенсивная терапия).

Данные о госпитализированных пациентах, не находящихся в критическом состоянии, свидетельствуют о пользе медикаментозного воздействия, направленного как на вирус, так и на системное воспаление, вызванное инфекцией. В числе препаратов такого рода отметим ремдесивир, ингибитор вирусной РНК-полимеразы; американским Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов он одобрен для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. В многоцентровом рандомизированном контрольном исследовании с участием 1062 госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, у получавших ремдесивир было отмечено более быстрое выздоровление по сравнению с плацебо (медиана 10 против 15 дней, $p < 0.001$) [22]. Однако многоцентровое открытое исследование, в котором оценивали ремдесивир вместе с тремя другими перепрофилированными противовирусными препаратами для лечения COVID-19, не выявило преимуществ ремдесивира в плане смертности по сравнению с контрольной группой [23].

В прагматическом рандомизированном открытом исследовании с участием 6425 пациентов в 176 больницах Великобритании лечение дексаметазоном (по 6 мг в течение 10 дней) было связано со снижением 28-дневной смертности среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 [24]. Метаанализ других небольших исследований по изучению эффективности системных глюкокортикостероидов (ГКС) при COVID-19 согласовывался с результатами указанного исследования. Снижение смертности, по-видимому, ограничивалось пациентами стационаров, получавшими дополнительный кислород, включая высокопоточную кислородотерапию и ИВЛ. К сожалению, авторами не проведено разграничений между обычной кислородотерапией и высоко-

поточной, поэтому эффект лечения у некритических больных не ясен.

Поскольку ингибирование интерлейкина-6 (IL-6) эффективно при синдроме высвобождения цитокинов, который может иметь некоторое сходство с критическим течением COVID-19, были проведены исследования по оценке эффективности ингибиторов рецепторов IL-6: тоцилизумаба и сарилумаба. В то время как общие результаты кажутся неоднозначными, многочисленные испытания указывают на потенциальную пользу тоцилизумаба в некоторых подгруппах более тяжёлых пациентов, особенно при назначении в течение 24 ч после поступления в отделение интенсивной терапии у пациентов, нуждающихся в высокопоточной кислородотерапии, НВЛ или ИВЛ [25].

Барицитиниб служит селективным ингибитором янус-киназ 1 и 2. В рандомизированном контрольном исследовании этот препарат в сочетании с ремдесивиром сокращал время до выздоровления по сравнению с ремдесивиром в отдельности, с наиболее сильным эффектом при остром респираторном дистресс-синдроме [26]. Однако остаётся неясным, приносит ли барицитиниб дополнительную пользу пациентам, уже получающим глюкокортикостероиды.

В связи с доказанной связью COVID-19 и сосудистых тромбозов коалиция трёх многоцентровых рандомизированных открытых исследований сравнила терапевтическую дозу гепаринов со стандартной профилактической дозировкой у госпитализированных пациентов с COVID-19 [27]. Опубликованные результаты свидетельствуют о снижении органной недостаточности у пациентов в некритическом состоянии, получающих полную дозу антикоагулянтов, но об отсутствии пользы от высокой дозы у пациентов в критическом состоянии.

Перспективные подходы к медикаментозной терапии COVID-19. Тиол-содержащие препараты. В настоящее время ведётся достаточно много дискуссий о возможной роли окислительного стресса в патогенезе COVID-19. У госпитализированных пациентов была продемонстрирована выраженная связь между биомаркерами окислительного стресса и тяжестью заболевания. Повышенный уровень стресса и снижение антиоксидантных индексов могут усугубить тяжесть течения COVID-19 [28]. Чрезмерный окислительный стресс может быть причиной альвеолярного повреждения, тромбоза и дисрегуляции эритроцитов, наблюдаемых при COVID-19.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что N-ацетилцистеин (NAC) и эрдостеин, которые также классифицируются как муколитические агенты, будучи тиоловыми препаратами, проявляют множественное фармакологическое

действие, имеющее отношение к лечению ряда респираторных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ) [28]. Помимо мощных антиоксидантных и противовоспалительных свойств эти препараты проявляют антибактериальную и противовирусную активность, способны влиять на тонус бронхов. Тиол-содержащие препараты могут модулировать воспаление и окислительный стресс, действуя через NF- κ B (ингибитор пути). Учитывая важность окислительного стресса при COVID-19 и фармакологические свойства препаратов на основе тиолов, можно высказать предположение о вероятной роли тиолов в лечении COVID-19. Пероральный и внутривенный глутатион, а также его предшественники, такие как N-ацетилцистеин (NAC) и эрдостеин, могут стать основой нового подхода к лечению и применяться для блокирования NF- κ B, устранения синдрома цитокинового шторма и респираторного дистресса, наблюдаемых у пациентов, страдающих COVID-19 [28].

В двухцентровом ретроспективном когортном исследовании в Греции, включавшем 82 пациента с вирусной пневмонией, вызванной COVID-19, сообщалось о более низкой частоте прогрессирования тяжёлой дыхательной недостаточности, уменьшении потребности в ИВЛ и риска летальных исходов при получении пациентами NAC в дозе 1200 мг/сут [29].

В российском исследовании случай-контроль 24 пациентов с подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 и рентгенологическими данными, соответствующими тяжёлой пневмонии, вызванной COVID-19, получали NAC в суточной дозе 1200–1800 мг внутривенно, 22 пациента были включены в исследование как контрольная группа [30]. Терапия NAC обеспечила значительное улучшение параметров оксигенации и снижение уровня С-реактивного белка как маркера воспаления, числа баллов по шкале NEWS-2 и продолжительности госпитализации. Кроме того, в группе приёма по данным компьютерной томографии было отмечено более быстрое снижение уровней С-реактивного белка и объёма поражения лёгочной паренхимы, а также восстановление показателей оксигенации [31].

Однако в бразильском исследовании, в котором 67 пациентов с тяжёлой формой COVID-19 были рандомизированы для получения NAC в дозе 21 г (приблизительно 300 мг/кг) в течение 20 ч и 68 пациентов – в группу контроля, различий между двумя группами, имея в виду необходимость инвазивной ИВЛ, выявлено не было [32]. Не обнаружено различий и по вторичным конечным точкам (смертность, госпитализация в ОИТ, время инвазивной ИВЛ).

Несмотря на противоречивые клинические данные, фармакология тиол-содержащих препаратов предполагает, что их следует рассматривать в качестве дополнительной терапии у пациентов с пневмонией и другими осложнениями COVID-19, а также в качестве дополнения к стандартному лечению пациентов, выписанных из стационара после COVID-19. В настоящее время проводится несколько клинических рандомизированных контрольных исследований с целью изучения воздействия N-ацетилцистеина при COVID-19.

Ингаляционный сурфактант. Использование экзогенного сурфактанта (смеси поверхностно-активных веществ, выстилающих лёгочные альвеолы и бронхиальное дерево изнутри) может стать перспективным методом лечения пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, ассоциированным с COVID-19. Лёгочный сурфактант продуцируется альвеолоцитами II-го типа, его основная функция – снижение поверхностного натяжения в альвеолах и тем самым предотвращение коллапса лёгких, поддержание газообмена. Кроме того, лёгочный сурфактант участвует в обеспечении барьерной и защитной функции лёгких, влияя на врождённый и адаптивный типы иммунного ответа. Сурфактант также обладает противовоспалительными свойствами, снижает выработку фактора некроза опухоли-альфа, IL-1, IL-6 и, таким образом, может эффективно способствовать восстановлению повреждённых альвеол при ОРДС, ассоциированном с COVID-19 [33].

SARS-CoV-2 преимущественно атакует альвеолоциты II типа, высвобождение вируса с последующей репликацией приводит клетки к апоптозу, в итоге – к гибели пациента. Повреждение альвеолоцитов II типа резко снижает продукцию лёгочного сурфактанта и его секрецию в альвеолярное пространство, что приводит к коллапсу альвеол и воспалению, повышению проницаемости капилляров, отёку и тромбозу микрососудов.

Терапия экзогенным сурфактантом безопасно и успешно применяется для лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорождённых, однако её эффективность у взрослых пациентов с ОРДС пока не доказана. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях не удалось подтвердить эффективность терапии сурфактантом при ОРДС у взрослых, вероятно, из-за некоторых методологических ограничений, таких как неадекватность сроков, доз, способов доставки сурфактанта, гетерогенность групп пациентов с ОРДС.

На сегодня опубликовано несколько небольших исследований возможности применения экзогенного сурфактанта при ОРДС, ассоциированном с COVID-19 [33, 34]. В двух из них (включающих всего 5 и 7 пациентов) препарат

применялся у интубированных пациентов, вводился во время бронхоскопии. Первые результаты оказались весьма многообещающими: экзогенный сурфактант приводил к улучшению параметров оксигенации, увеличению статической податливости лёгких, кроме того, в одном из исследований была выявлена положительная тенденция к снижению смертности [34].

Возможно, раннее начало терапии экзогенным сурфактантом, до проведения интубации трахеи и ИВЛ, может оказаться ещё более эффективным. Теоретически такая терапия снизит риск прогрессирования заболевания, уменьшит потребность в интубации трахеи и ИВЛ и, возможно, снизит летальность. Один из доступных в настоящее время методов доставки сурфактанта — ингаляционный. Развитие технологий привело в последние годы к широкому внедрению в клиническую практику меш-небулайзеров с вибрирующей сеткой, которые улучшили лёгочную депозицию лекарственных препаратов и сократили время процедуры. Важно, что при использовании ингаляторов нового поколения ультраструктура и целостность сурфактанта, его характеристики не изменяются. В моделях на животных небулайзерная терапия сурфактантом сопровождалась меньшей частотой неблагоприятных гемодинамических эффектов по сравнению с болюсным введением, приводила к улучшению однородности распределения препарата. Следует отметить, что в России более 20 лет назад был разработан оригинальный сурфактант-БЛ на основе лёгких крупного рогатого скота, максимально приближенный по своему составу к лёгочному сурфактанту человека.

Первое опубликованное исследование (в нём участвовали 122 пациента), посвящённое эффективности ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжёлых форм COVID-19, было выполнено в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова и Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) [35]. 56 пациентов получали ингаляционный сурфактант-БЛ в дозе 1 мг/кг 2–3 раза/день, 66 составили группу контроля. Среди получавших терапию сурфактантом умерли 14.3%, среди не получавших — 41% ($p = 0.001$). Таким образом, судя по результатам этого пилотного исследования, ингаляционная терапия сурфактантом способна улучшить прогноз при тяжёлой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Автор данной статьи с коллегами использовали ингаляционный сурфактант-БЛ в суточной дозе 150–300 мг в качестве дополнительной опции для получавших НВЛ пациентов с COVID-19, ассоциированным с ОРДС [36]. Ингаляции проводились с помощью меш-небулайзера, поме-

щённого в дыхательный контур. На 5-й день терапии соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ у пациентов значительно улучшилось по сравнению с контрольной группой (184 (155–212) мм рт.ст. против 150 (91–173) мм рт.ст., $p = 0.02$). Ингаляционный сурфактант достоверно снижал потребность в переводе больных в отделение интенсивной терапии (24.2% против 46.9%, $p = 0.05$) и инвазивной ИВЛ (18.2% против 40.6%, $p = 0.04$). Продолжительность НВЛ и госпитализации были значительно короче в группе с использованием сурфактанта по сравнению с контрольной группой.

Эти предварительные данные позволяют предположить, что у пациентов с COVID-19, ассоциированным с ОРДС, находящихся на НВЛ, возможно использование небулайзерного сурфактанта, способствующее благоприятным исходам. Однако сегодня крайне необходимы данные более крупных клинических исследований, в том числе рандомизированных контролируемых. В связи с этим проводится ряд более крупных испытаний ингаляционной терапии сурфактантом при COVID-19, ассоциированным с ОРДС.

Ингаляционные аналоги простациклина. Острый респираторный дистресс-синдром характеризуется диффузным альвеолярным поражением, приводящим к отёку и ателектазам. При ОРДС дисбаланс вазоконстрикции в хорошо вентилируемых областях и вазодилатации в плохо вентилируемых областях приводит к перераспределению кровотока из хорошо вентилируемых альвеол в плохо вентилируемые и V/Q дисбалансу, что, в свою очередь, вызывает гипоксемию. Другими факторами, способствующими снижению перфузии хорошо вентилируемых альвеол, являются обструкция сосудов из-за отёка, воспаления и (микро)тромбоза. Морфологические исследования показали, что лёгочный эндотелиит и микроангиопатия значительно чаще встречаются при COVID-19 по сравнению с другими вирусными респираторными заболеваниями.

Использование лёгочных вазодилататоров (препаратов, расширяющих сосуды) может уменьшить вазоконстрикцию, увеличить перфузию по лёгочным сосудам и улучшить оксигенацию. При ОРДС в качестве препаратов, способствующих избирательному увеличению притока крови к частично вентилируемым альвеолам, рассматривались ингаляционный оксид азота (NO) и ингаляционные аналоги простациклина — эпопростенол, илопрост, трепростинил. Ингаляционные вазодилататоры имеют потенциальное преимущество — препарат доставляется только в вентилируемые участки лёгких.

Аналоги простациклина обладают мощным сосудорасширяющим действием, лёгочная вазодилатация достигается за счёт повышения концентрации циклического аденозинмонофосфата

в гладкомышечных клетках, взаимодействия препаратов с рецепторами простаглицина, открытия калиевых каналов и, возможно, путём антагонизма с эндотелином. Помимо того аналоги простаглицина обладают антитромботическим, противовоспалительным и антипролиферативным действием, оказывая эти эффекты за счёт ингибирования активации тромбоцитов и подавления продукции IL-6 и фактора некроза опухоли-альфа. Важными терапевтическими эффектами простаглицина при лечении COVID-19 являются модуляция экспрессии молекул адгезии и взаимодействия между макрофагами и активированным эндотелием. Аналоги простаглицина также снижают лёгочную секвестрацию лейкоцитов и тромбоцитов, служащую важным механизмом развития ОРДС.

До пандемии COVID-19 было показано, что ингаляционный илопрост приводит к значительному улучшению соотношения PaO_2/FiO_2 и PaO_2 без негативного влияния на механику лёгких или системную гемодинамику у пациентов с ОРДС и лёгочной гипертензией. К настоящему времени опубликовано несколько клинических исследований, посвящённых эффективности ингаляционных аналогов простаглицина при тяжёлых формах COVID-19.

Эффективность и безопасность ингаляционного эпопростенола (iEpo) и ингаляционного NO у 38 пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19 и рефрактерной гипоксемией, находящихся на ИВЛ, изучена авторами работы [37]. Всем пациентам в качестве исходного лёгочного вазодилатора вводился ингаляционный эпопростенол. 16 пациентов (42%) были классифицированы как “ответчики” (увеличение $PaO_2/FiO_2 > 10\%$) на iEpo со средним увеличением PaO_2/FiO_2 на 34.1 (24.3–53.9) мм рт.ст. Не было обнаружено каких-либо факторов, которые помогли бы предсказать, какие пациенты с рефрактерной гипоксемией могут получить пользу от терапии лёгочными вазодилаторами.

В ретроспективном одноцентровом когортном исследовании его авторы обнаружили, что комбинированное использование ингаляционного iEpo и прональной позиции улучшало оксигенацию (84.0 ± 25.6 против 124.7 ± 62.7 мм рт.ст.; $p < 0.001$) у 43 интубированных пациентов с COVID-19 с рефрактерной гипоксемией, включая тех, которые не ответили на прональную позицию или iEpo по отдельности [38]. Эпопростенол доставляли путём непрерывной небулизации с помощью меш-небулайзера. У 27 пациентов (63%) PaO_2/FiO_2 улучшилось более чем на 20% при комбинации ингаляционного эпопростенола и прональной позиции, выживаемость оказалась более высокой среди “ответчиков” по сравнению

с не отреагировавшими на лечение (52 против 81%; $p = 0.025$).

Первым и пока единственным исследованием эффективности ингаляционных аналогов простаглицина у неинтубированных пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, стало исследование случай-контроль [39]. В общей сложности 23 пациента получили хотя бы одну ингаляционную илопрост, 22 были включены в контрольную группу. Илопрост вводили с помощью меш-небулайзера 4 раза в сутки в течение 5 дней. До этого 7 пациентов получали НВЛ, а 16 нуждались в дополнительной кислородотерапии. На 5-е сутки терапия привела к более значительному улучшению показателей PaO_2/FiO_2 по сравнению с группой контроля. Исследование показало, что ингаляционный илопрост может быть возможной терапевтической опцией для улучшения оксигенации у неинтубированных пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19.

Насколько известно автору, публикации по рандомизированным контролируемым исследованиям эффективности ингаляционных аналогов простаглицина при ОРДС, ассоциированным с COVID-19, пока отсутствуют; однако в настоящее время проводится несколько таких испытаний.

* * *

COVID-19 характеризуется тяжёлым течением приблизительно у 5–10% пациентов с необходимостью их перевода в отделение интенсивной терапии и проведения искусственной вентиляции лёгких, что связано с очень высоким риском неблагоприятного прогноза. В настоящее время в реальной клинической практике при ведении тяжёлых пациентов с COVID-19 достаточно широко применяется неинвазивная вентиляция лёгких – НВЛ (в некоторых странах – до 60% всех методов респираторной поддержки). В большинстве исследований, посвящённых эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19, потребность в интубации трахеи и госпитальная летальность при использовании НВЛ в среднем составили 20–30%, что позволяет говорить о достаточно высокой эффективности метода. Пандемия COVID-19 дала мощный толчок к повсеместному широкому использованию прональной позиции у неинтубированных пациентов с ОДН на фоне COVID-19. В ряде исследований показано, что прональная позиция может снизить потребность в ИВЛ и госпитальную летальность. К медикаментозным препаратам, доказавшим свою эффективность при тяжёлых формах COVID-19, относятся ремдесивир, системные глюкокортикостероиды, тоцилизумаб, барицитиниб и антикоагулянты. Среди новых перспективных направлений медикаментозной терапии можно отметить использование тиол-со-

державших препаратов (N-ацетилцистеин), ингаляционного сурфактанта и ингаляционных аналогов простациклина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy // *JAMA Intern. Med.* 2020. V. 180. P. 1345–1355. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3539>
2. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция лёгких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций – к реальной клинической практике // *Пульмонология.* 2018. № 1. С. 32–35.
3. NHS. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID-19 (confirmed or suspected). 2020, 6 April. Version 3. <https://amhp.org.uk/app/uploads/2020/03/Guidance-Respiratory-Support.pdf>
4. Vitacca M., Nava S., Santus P., Harari S. Early Consensus Management for non-ICU ARF SARS-CoV-2 Emergency in Italy: From Ward to Trenches // *Eur. Respir. J.* 2020; 2000632.
5. Авдеев С.Н., Царёва Н.А., Мерзоева З.М. и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе // *Пульмонология.* 2020. № 2. С. 151–163.
6. L'Her E., Deye N., Lellouche F. et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. № 9. P. 1112–1118.
7. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция лёгких у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в стационаре и домашних условиях // *Пульмонология.* 2017. № 2. С. 232–249.
8. Avdeev S.N., Tretyakov A.V., Grigor'iants R.A. et al. Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Anesteziol. Reanimatol.* 1998. № 3. P. 45–51.
9. Ferreyro B.L., Angriman F., Munshi L. et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure. A systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2020. V. 324. № 1. P. 57–67.
10. Avdeev S., Yaroshetskiy A., Tsareva N. et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19 // *Amer. J. Emerg. Med.* 2021. V. 39. P. 154–157. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.075>
11. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция лёгких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Пульмонология.* 2020. № 5. P. 679–687.
12. Potalivo A., Montomoli J., Facondini F. et al. Sixty-day mortality among 520 Italian hospitalized COVID-19 patients according to the adopted ventilatory strategy in the context of an integrated multidisciplinary clinical organization: a population-based cohort study // *Clin. Epidemiol.* 2020. V. 12. P. 1421–1431.
13. Grieco D.L., Menga L.S., Cesarano M. et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial // *JAMA.* 2021. V. 325. № 17. P. 1731–1743.
14. Perkins G.D., Ji C., Connolly B.A. et al. An adaptive randomized controlled trial of non-invasive respiratory strategies in acute respiratory failure patients with COVID-19. *MedRxiv*, 2022. <https://doi.org/10.1101/2021.08.02.21261379>
15. Scaravilli V., Grasselli G., Castagna L. et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: a retrospective study // *J. Crit. Care.* 2015. V. 30. № 6. P. 1390–1394.
16. Alqahtani J.S., Mendes R.G., Aldhahir A. et al. Global current practices of ventilatory support management in COVID-19 patients: an international survey // *J. Multidiscip. Healthc.* 2020. № 13. P. 1635–1648.
17. Perez-Nieto O.R., Escarraman-Martinez D., Guerrero-Gutierrez M.A. et al. APRONOX group. Awake prone positioning and oxygen therapy in patients with COVID-19: The APRONOX study // *Eur. Respir. J.* 2021; 2100265.
18. Ehrmann S., Li J., Ibarra-Estrada M., Perez Y. et al. Awake Prone Positioning Meta-Trial Group. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. V. 9 (12). P. 1387–1395.
19. Padrao E.M.H., Valente F.S., Besen B.A.M.P. et al. Awake prone positioning in COVID-19 hypoxemic respiratory failure: exploratory findings in a single-center retrospective cohort study // *Acad. Emerg. Med.* 2020 V. 27 (12). P. 1249–1259.
20. Esperatti M., Busico M., Fuentes N.A. et al. Argentine Collaborative Group on High Flow and Prone Positioning. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study // *Crit. Care.* 2022. V. 26 (1). P. 16.
21. Avdeev S.N., Nekudova G.V., Trushenko N.V. et al. Lung ultrasound can predict response to the prone position in awake non-intubated patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care.* 2021. V. 25(1). P. 35.
22. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report // *New Engl. J. Med.* 2020. V. 383. P. 1813–1826.
23. WHO Solidarity Trial Consortium. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384. № 6. P. 497–511.
24. RECOVERY Collaborative Group. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384. № 8. P. 693–704.
25. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY):

- a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet*. 2021. V. 397 (10285). P. 1637–1645.
26. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. et al. ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384. № 9. P. 795–807.
 27. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators. Lawler P.R., Goligher E.C., Berger J.S. et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 385. № 9. P. 790–802.
 28. Cazzola M., Rogliani P., Salvi S.S. et al. Use of Thiols in the Treatment of COVID-19 // *Current Evidence. Lung*. 2021. V. 199. № 4. P. 335–343.
 29. Assimakopoulos S.F., Aretha D., Komninou D. et al. N-acetyl-cysteine reduces the risk for mechanical ventilation and mortality in patients with COVID-19 pneumonia: a two-center retrospective cohort study // *Infect. Dis. (Lond)*. 2021. V. 53. № 11. P. 847–854.
 30. Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Merzhoeva Z.M., Berikhanov Z.G. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients // *J. Infect.* 2022. V. 84. № 1. P. 94–118.
 31. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Мержоева З.М. и др. Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжёлой COVID-ассоциированной пневмонии // *Пульмонология*. 2021. № 1. С. 21–29.
 32. de Alencar J.C.G., Moreira C.L., Muller A.D. et al. COVID Register Group. Double-blind randomized placebo-controlled With N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Clin. Infect. Dis.* 2021. V. 72. № 11. P. e736–741.
 33. 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. V. 14. P. 1–6.
 34. Piva S., DiBlasi R.M., Slee A.E. et al. Surfactant therapy for COVID-19 related ARDS: a retrospective case-control pilot study // *Respir. Res.* 2021. V. 22. P. 20. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01603-w>
 35. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А. и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжёлой формы COVID-19-пневмонии // *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020. № 9. С. 6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>
 36. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Y. et al. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome // *Respir. Med.* 2021. V. 185. P. 106489.
 37. DeGrado J.R., Szumita P.M., Schuler B.R. et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of Inhaled Epoprostenol and Inhaled Nitric Oxide for Refractory Hypoxemia in Patients with Coronavirus Disease 2019 // *Crit. Care Explor.* 2020. 2 (10). P. e0259.
 38. Li J., Fink J.B., Augustynovich A.E., Mirza S. et al. Effects of Inhaled Epoprostenol and Prone Positioning in Intubated Coronavirus Disease 2019 Patients with Refractory Hypoxemia // *Crit. Care Explor.* 2020. V. 2 (12). P. e0307.
 39. Tsareva N.A., Avdeev S.N., Kosanovic D. et al. Inhaled iloprost improves gas exchange in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care*. 2021. V. 25. № 1. Article number 258.