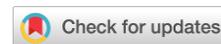


В.И. Стародубов¹, В.В. Береговых², В.Г. Акимкин³,
Т.А. Семенов⁴, С.В. Углева³, С.Н. Авдеев²,
К.А. Зыков^{5, 6}, Т.Н. Трофимова⁷, Н.В. Погосова⁸, С.Н. Переходов^{6, 9}, С.Н. Кузин³,
С.Б. Яцышина³, В.В. Петров³, К.Ф. Хафизов³, Д.В. Дубоделов³, Г.А. Гасанов³, С.Х. Сванадзе³,
А.С. Черкашина³, Е.А. Синицын^{5, 6}, А.В. Рвачева⁶, Н.В. Сергеева⁹, Т.А. Полосова⁶, А.А. Зыкова⁶,
Д.А. Зеленин^{6, 10}, М.Ю. Горбенко¹⁰, И.С. Родюкова^{10, 11}, Н.И. Чаус^{10, 12}, А.В. Сницарь¹⁰



¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральный НИИ эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

⁵ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

⁶ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁷ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, Москва, Российская Федерация

⁹ Туберкулезная клиническая больница № 3 имени профессора Г.А. Захарьина, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Городская клиническая больница имени В.П. Демикова, Москва, Российская Федерация

¹¹ Российский научно-исследовательский институт имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

¹² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

291

COVID-19 в России: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПАНДЕМИЮ. Сообщение 2

За два года пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) произошла эволюция взглядов в различных областях медицины, что привело к мощному развитию научных исследований в области эпидемиологии, клиники, диагностики и терапии COVID-19. В данной статье освещены вопросы эволюции взглядов и подходов к изучению клиники и терапии COVID-19. Установлены симптомы и утяжеление течения сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19. Указана основная стратегия организации хирургической помощи пациентам с COVID-19. Описаны основные критерии терапии COVID-19, необходимости назначения СГКС на индивидуальной основе и необходимости поиска новых методов противовоспалительной терапии COVID-19, одним из которых может стать применение алкилирующих препаратов в ультразвуковых дозах.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, терапия, кардиология, хирургическая помощь

Для цитирования: Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Углева С.В., Авдеев С.Н., Зыков К.А., Трофимова Т.Н., Погосова Н.В., Переходов С.Н., Кузин С.Н., Яцышина С.Б., Петров В.В., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В., Гасанов Г.А., Сванадзе С.Х., Черкашина А.С., Синицын Е.А., Рвачева А.В., Сергеева Н.В., Полосова Т.А., Зыкова А.А., Зеленин Д.А., Горбенко М.Ю., Родюкова И.С., Чаус Н.И., Сницарь А.В. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию. Сообщение 2. Вестник РАМН. 2022;77(4):291–306. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2122>

COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: взаимосвязь и последствия

В декабре 2019 г. в г. Ухань Китайской Народной Республики (КНР) произошла вспышка пневмонии неизвестного происхождения [1]. Новое заболевание, в настоящий момент известное как новая коронавирусная инфекция COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), быстро распространилось, превратившись в пандемию и угрозу всему миру. Возбудитель заболевания — коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) — характеризуется высокой контагиозностью и способностью вызывать осложнения в виде

двусторонней COVID-19-специфичной пневмонии, в части случаев с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, тромбозов, острой дыхательной, сердечной, полиорганной недостаточности и смерти [2]. Скорость распространения COVID-19 оказалась высокой: за первые 6 мес с момента появления первых сообщений о вспышке болезни число инфицированных превысило 10 млн, а умерших — 500 тыс. человек [3]. На 1 мая 2022 г. в мире констатировано более 517 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 6,2 млн смертей. В Российской Федерации к этому сроку зарегистрировано более 18 млн подтвержденных случаев COVID-19 и 369 тыс. смертей [4].

COVID-19 — это заболевание, с которым медицинское сообщество знакомо всего 2,5 года. С момента его появления идет интенсивное накопление информации с помощью регистров, обобщения клинических случаев, наблюдательных и клинических исследований, метаанализов. При этом достаточно быстро появилось понимание того, что существует особо уязвимая категория лиц для развития тяжелых форм инфекции и ее неблагоприятных исходов. Это пожилые лица и люди с хроническими заболеваниями, в первую очередь сердечно-сосудистыми (ССЗ) [2].

В большом числе исследований и метаанализов установлена высокая сопряженность тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, потребовавшей госпитализации, с присутствием ССЗ в анамнезе [5, 6]. При наличии артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности у пациентов с COVID-19 существенно возрастает риск нефатальных осложнений и смерти [6, 7].

По данным ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, перепрофилированного в ковидный госпиталь в 2020 г., летальность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 7,7%. При одномерном регрессионном анализе были

установлены основные факторы, ассоциированные со смертью за период госпитализации. Это возраст > 55 лет, оценка по шкале тяжести клинического состояния NEWS (National Early Warning Score) > 4,0 баллов, сатурация кислорода менее 92,0%, уровень глюкозы > 5,4 ммоль/л, высокочувствительного С-реактивного белка > 25,7 мг/л и клиренса креатинина < 72,0 мл/мин. Причем риск увеличивался по мере нарастания выраженности изменений каждого из перечисленных факторов.

По данным многомерного регрессионного анализа тремя самыми значимыми предикторами наступления жесткой конечной точки — смерти от всех причин за период госпитализации — оказались: более чем 5-кратное повышение аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы в сравнении с нормативными показателями (относительный риск (ОР) 16,8; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 5,0–56,3; $p < 0,001$), выраженные изменения в легких, подтвержденные при помощи компьютерной томографии (КТ) — КТ-4 (ОР 13,4; 95%-й ДИ 3,9–45,5; $p < 0,001$), и инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия за период госпитализации (ОР 11,3; 95%-й ДИ 1,4–90,6; $p = 0,023$). Существенно повышали вероятность смерти также хроническая обструктивная болезнь легких, снижение функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту < 60,0 мл/мин),

V.I. Starodubov¹, V.V. Beregovykh², V.G. Akimkin³, T.A. Semenenko⁴, S.V. Ugleva³, S.N. Avdeev⁵, K.A. Zykov^{6, 7}, T.N. Trofimova⁸, N.V. Pogosova⁹, S.N. Perekhodov^{10, 11}, S.N. Kuzin³, S.B. Iatsyshina³, V.V. Petrov³, K.F. Khafizov³, D.V. Dubodelov³, G.A. Gasanov³, S.Kh. Svanadze³, A.S. Cherkashina³, E.A. Sinitsyn^{6, 7}, A.V. Rvacheva⁷, N.V. Sergeeva⁹, T.A. Polosova⁷, A.A. Zykova⁷, D.A. Zelenin^{6, 10}, M.Iu. Gorbenko¹⁰, I.S. Rodiukova^{10, 11}, N.I. Chaus^{10, 12}, A.V. Snitsar¹⁰

¹ Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

⁴ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

⁵ Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁶ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁷ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

⁹ Professor G.A. Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital No. 3, Moscow, Russian Federation

¹⁰ City Clinical Hospital named after V.P. Demihov, Moscow, Russian Federation

¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

¹² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

COVID-19 in Russia: Evolution of Views on the Pandemic. Report II

Over the two years of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic, there has been an evolution of views in various fields of medicine, which has led to a powerful development of scientific research in the field of epidemiology, clinic, diagnosis and therapy of COVID-19. This article discusses the evolution of views and approaches to the study of the clinic and therapy of COVID-19. The symptoms and aggravation of the course of cardiovascular diseases with COVID-19 have been established. The main strategy for organizing surgical care for patients with COVID-19 is indicated. The main criteria for the treatment of COVID-19, the need to prescribe SGCS on an individual basis, and the need to search for new methods of anti-inflammatory therapy for COVID-19, one of which may be the use of alkylating drugs in ultra-low doses, are described.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, therapy, cardiology, surgery

For citation: Starodubov VI, Beregovykh VV, Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, Avdeev SN, Zykov KA, Trofimova TN, Pogosova NV, Perekhodov SN, Kuzin SN, Iatsyshina SB, Petrov VV, Khafizov KF, Dubodelov DV, Gasanov GA, Svanadze SKh, Cherkashina AS, Sinitsyn EA, Rvacheva AV, Sergeeva NV, Polosova TA, Zykova AA, Zelenin DA, Gorbenko MIu, Rodiukova IS, Chaus NI, Snitsar AV. COVID-19 in Russia: Evolution of Views on the Pandemic. Report II. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(4):291–306. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2122>

сахарный диабет 2 типа, онкологические заболевания и деменция [8].

Пандемия оказывает негативное влияние на обращаемость и доступность кардиологической помощи. Российские данные и международный анализ, проведенный в целом ряде стран, показали, что интенсивность использования кардиологической помощи в период активной волны пандемии снижается на 60–100% [9, 10].

Таким образом, пандемия оказывает на смертность больных с ССЗ как прямые эффекты (за счет повышения числа смертей при наличии ССЗ в анамнезе), так и не прямые (увеличение смертности от ССЗ за счет недостаточного использования ресурсов кардиологической помощи — снижения доступности оказания медицинской помощи на уровне первичного звена здравоохранения, уменьшения обращений за неотложной помощью, поздних госпитализаций при неотложных состояниях, числа плановых госпитализаций, в частности, при хронической сердечной недостаточности).

Кроме того, установлено существенное повышение риска развития инфаркта миокарда, мозговых инсультов, венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, перенесших COVID-19, по данным отдаленного наблюдения (3 мес и более после выздоровления), причем не только в случае тяжелого, но и относительно легкого течения COVID-19 [11, 12].

Связь между острыми инфекциями (дыхательной, мочеполовой и других систем) и риском сердечно-сосудистых осложнений показана давно [13]. Однако в случае новой коронавирусной инфекции эта связь представляется особенно выраженной. Очень широкий спектр проявлений, свидетельствующих о вовлечении в заболевание практически всех органов — легких, сердца, мозга, почек, печени и др., в значительной степени обусловлен поражением всего сосудистого русла, а точнее, его эндотелия. В связи с этим была сформулирована гипотеза о том, что COVID-19, особенно на поздних стадиях, следует рассматривать как эндотелиальное заболевание [14]. В таком контексте очевидны механизмы взаимосвязи: повреждение клеток эндотелия вирусом SARS-CoV-2 способствует активации молекул адгезии, привлечению лейкоцитов и хемокинов, их миграции в субэндотелиальное пространство и дальнейшей активации воспаления, приводящего к повреждению атеросклеротических бляшек. Отслоение эндотелиальных клеток обнажает тромбогенную базальную мембрану, активирует процессы тромбообразования на уровне микроциркуляции и на уровне крупных сосудов (тромбоз коронарных артерий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей). Тромботический диатез и микрососудистый тромбоз, спровоцированные эндотелиальной дисфункцией, могут предрасполагать к мозговому инсульту, острой почечной и печеночной недостаточности. Показано, что количество поврежденных циркулирующих в крови эндотелиальных клеток у госпитализированных пациентов с COVID-19 превышает нормативные значения в 40–100 раз, а при выписке снижается в 2 раза лишь у 24% больных, при этом в 7% случаев происходит увеличение их количества, т.е. имеет место продолжение васкулита [15]. Представленные выше морфологические изменения состояния эндотелия сохраняются и на отдаленном этапе после перенесенной инфекции COVID-19. Описаны случаи развития подострого миокарда через 1 мес после выздоровления пациента.

Долгосрочные последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19 изучены пока недостаточно, однако накапливаются данные, свидетельствующие о различных

соматических последствиях заболевания, когнитивных нарушениях, снижении качества жизни и психоэмоциональных расстройствах. Анализ данных по недавним вспышкам других коронавирусных инфекций — острого респираторного дистресс-синдрома (SARS) в 2002 г. и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2012 г. — показал, что у четверти выживших больных спустя 6 мес после госпитализации оказываются сниженными функция легких и толерантность к физической нагрузке (по результатам метаанализа 28 исследований) [16].

Изучение последствий новой коронавирусной инфекции ввиду очевидной медико-социальной значимости идет в настоящее время очень активно. Согласно анализу электронных медицинских карт более 150 тыс. больных COVID-19 (в сравнении с более 3 млн больных из группы контроля), к основным постковидным сердечно-сосудистым осложнениям в порядке уменьшения частоты их обнаружения относятся: аритмии (фибрилляция предсердий), декомпенсация хронической сердечной недостаточности, тромбозы и тромбоэмболии, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, миокардиты и перикардиты. Риск развития в течение года указанных осложнений у лиц, которые перенесли COVID-19 без госпитализации, увеличивается примерно на 10%. В случае госпитализации по поводу COVID-19, но без перевода в палату интенсивной терапии или отделение реанимации риск увеличивается примерно в 3 раза, а при переводе в палату интенсивной терапии или отделение реанимации — в 10 раз [17].

По данным российского регистра АКТИВ ($n = 9086$) в постгоспитальном периоде за 6 мес наблюдения почти треть (29%) пациентов, перенесших COVID-19, как минимум 1 раз обратилась в медицинские учреждения за медицинской помощью, причем 30% сделали это амбулаторно, 4,4% потребовалась госпитализация, а 2,5% — вызов скорой медицинской помощи. Из них по поводу артериальной гипертонии обратились 40,2%, ишемической болезни сердца — 10,2%, фибрилляции предсердий — 2,9% наблюдаемых. Летальность в течение 6 мес среди пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих ССЗ в анамнезе, составила 4,4%, при этом летальность среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью оказалась существенно выше — 10,3% [18].

Национальным медицинским исследовательским центром кардиологии им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России проведена оценка жизненного статуса более 700 госпитализированных пациентов с COVID-19 через 3–7 мес после выписки. Установлено наличие долговременных негативных для здоровья последствий новой коронавирусной инфекции у более половины больных, летальность составила 4,4%, причем 96% умерших пациентов имели в анамнезе ССЗ [19]. Госпитализации потребовались 8% пациентов, при этом в 35% случаев госпитализации были экстренными. Каждый десятый (11,6%) пациент с исходным наличием артериальной гипертонии отметил ухудшение ее течения после перенесенной новой коронавирусной инфекции. На момент обследования в рамках программы отдаленного наблюдения какие-либо жалобы имелись у каждого второго (53,5%) больного, госпитализированного ранее по поводу новой коронавирусной инфекции. Среди наиболее частых жалоб через 3–7 мес после выздоровления были одышка (33%), слабость (27,4%), боли в области сердца (11,3%) и ощущение перебоев в работе сердца (8,5%). Еще более высокая частота одышки у обследованных пациентов установлена по данным Шкалы тяжести одышки mMRC, рекомен-

дованной Минздравом России для оценки состояния пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Согласно этой шкале, у 59% пациентов в постковидном периоде имела одышка различной степени тяжести (в 47,2% случаев она была легкой, 8% — средней и 2,8% — тяжелой). У каждого пятого пациента в постковидном периоде выявлены нарушения ритма сердца по данным Холтеровского мониторирования электрокардиограммы, у 40,3% пациентов сохранялись фиброзные изменения в легких по данным КТ, 12% пациентов имели сниженную физическую работоспособность до данным теста шестиминутной ходьбы. Полученные данные указывают на необходимость проведения реабилитационных мероприятий после перенесенной новой коронавирусной инфекции, особенно при наличии у пациентов ССЗ в анамнезе.

Количество переболевших COVID-19 столь велико, что наличие на отдаленном этапе проблем со здоровьем даже у части больных может спровоцировать еще один кризис в сфере здравоохранения, связанный с необходимостью оказания медицинской помощи очень большому количеству хронических больных. Тактика оказания медицинской помощи пациентам в постковидном периоде на данный момент недостаточно отработана, имеется ряд спорных и нерешенных вопросов. Оказание полноценной реабилитационной помощи лимитировано, с одной стороны, неблагоприятной или периодически ухудшающейся эпидемиологической ситуацией, а с другой — недостаточным количеством реабилитационных центров и специалистов данного профиля. В качестве альтернативы традиционным формам оказания реабилитационной помощи рассматривается использование дистанционных телемедицинских технологий, позволяющих реализовывать различные компоненты программ реабилитации, в том числе физические тренировки, в дистанционном формате (с использованием смартфонов и иных гаджетов). В настоящее время прорабатывается проблематика оплаты удаленных врачебных и иных медицинских консультаций в системе обязательного медицинского страхования.

Особенности организации и оказания медицинской помощи пациентам с неотложной хирургической патологией в условиях пандемии COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции вызвала необходимость создания специализированных госпиталей для оказания медицинской помощи в условиях особо опасной инфекции. Московский клинический центр инфекционных болезней (МКЦИБ) «Вороновское» является одним из самых быстро возведенных высокотехнологичных COVID-стационаров. С учетом разноплановости поступающих пациентов и удаленности клинического центра была организована специализированная хирургическая помощь. Применение новых подходов к лечению способствовало снижению смертности и эффективному лечению пациентов с хирургической патологией и новой коронавирусной инфекцией. Принятые меры и слаженность работы коллектива позволили быстро и эффективно наладить работу и оказать квалифицированную медицинскую помощь больным SARS-CoV-2.

ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» была одним из первых стационаров в числе открывшихся на прием пациентов с COVID-19. С марта 2020 г. проис-

ходило поэтапное перепрофилирование больницы в специализированный стационар для лечения пациентов с COVID-19, а в дальнейшем по мере нарастания пандемии принято решение о строительстве крупнейшего московского клинического центра инфекционных болезней для лечения больных с COVID-19 на территории Новой Москвы (МКЦИБ «Вороновское») в качестве филиала ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. В.П. Демикова». В беспрецедентно короткие сроки (30 дней) был построен комплекс, включающий все необходимые элементы для оказания высококачественной помощи инфекционным больным (с возможностью развертывания до 900 коек). Официальной датой начала работы МКЦИБ «Вороновское» стало 17 апреля 2020 г.

При строительстве и организации работы МКЦИБ «Вороновское» было принято несколько стратегических решений. Во-первых, в полной мере реализованы принципы разделения потоков и полной изоляции пациента. Все палаты построены по системе «Мельцеровского бокса», оборудованы системой вентиляции и кислородоснабжения. Во-вторых, изначально был заложен большой реанимационный фонд (240 коек), что составило более 40% коечного фонда с учетом тяжести течения COVID-19.

Основными задачами для эффективной и результативной помощи больным с COVID-19 были определение особенностей медицинской сортировки, факторов риска летальности и прогноза исходов заболевания, разработка принципов рациональной фармакотерапии и интенсивного лечения пациентов, создание хирургической службы в условиях ковидного госпиталя.

За два года работы стационара в общей сложности было пролечено более 26 тыс. больных с COVID-19, 80% пациентов имели среднее и тяжелое течение заболевания с развитием различных осложнений, практически каждый третий нуждался в лечении в реанимационном отделении, что оправдало изначально заложенный большой коечный реанимационный фонд. Ежедневно в стационаре находилось на лечении в среднем около 550 больных.

Значительное число (до 25%) пациентов имели сопутствующую хирургическую патологию или непосредственные хирургические осложнения COVID-19, требующие срочного специализированного лечения. В связи с этим в составе МКЦИБ «Вороновское» организован операционный блок с функционирующей круглосуточной хирургической бригадой, а также налажена бесперебойная консультативная помощь профильных специалистов.

По мере накопления клинического опыта был выявлен ряд организационных трудностей, а также особенностей патогенеза и клинического течения хирургических заболеваний и осложнений у больных с коронавирусной инфекцией, эти обстоятельства требовали особого подхода к лечению и оказанию неотложной помощи. В данной статье нами представлен опыт оказания помощи пациентам с хирургическими заболеваниями и осложнениями COVID-19 в условиях многопрофильного специализированного стационара по основным наиболее часто встречавшимся нозологиям.

Основная стратегия организации хирургической помощи пациентам с COVID-19

Следует отметить, что принятие решений касательно пациентов, нуждающихся в неотложной хирургической помощи, во время пандемии COVID-19 осложнено необходимостью сохранять и распределять критически важ-

ные ресурсы (такие как больничные койки, места в отделениях интенсивной терапии, аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и возможности для гемотрансфузии), а также средства индивидуальной защиты, которые жизненно важны для защиты как пациентов, так и персонала от внутрибольничной передачи инфекции. Хирург вынужден учитывать, что доступ к операционным залам ограничен (многие из них были преобразованы в отделения интенсивной терапии) и риск распространения вируса существует также и в операционной. Согласно имеющимся данным, доказано, что SARS-CoV-2 распространяется главным образом воздушно-капельным путем и при тесном контакте. Однако, поскольку эти способы передачи не объясняют всех случаев заражения, также необходимо учитывать возможность передачи инфекции аэрозольным [20] и фекально-оральным путем [21], заражения от бессимптомных пациентов [22] и не забывать, что коронавирус человека может сохраняться на поверхностях материалов, таких как металл, стекло или пластик, до 9 дней [23].

Таким образом, с целью обеспечения безопасности медицинского персонала и профилактики распространения инфекции задачи хирурга неотложной помощи во время пандемии COVID-19 можно сформулировать следующим образом: снизить степень распространения вируса от пациента в окружающей среде, свести к минимуму воздействие вируса на персонал в операционной и сократить пребывание в операционной пациента, перенесшего экстренную операцию.

Для реализации поставленных задач после клинического и инструментального обследования пациента в первую очередь решался вопрос о возможности отсрочки хирургического лечения до тех пор, пока больной больше не будет считаться потенциальным источником инфекции или по общему состоянию не станет подвергаться повышенному риску периоперационных осложнений. Если экстренная хирургическая процедура неизбежна (опасное для жизни осложнение, нарушение гемодинамики, шок и пр.), хирург должен пользоваться золотым правилом, которое состоит в том, чтобы привлекать к непосредственному контакту с больным как можно меньшее количество медицинского персонала. Привлеченный персонал, в свою очередь, должен быть отнесен к лицам чрезвычайно высокого профессионального риска и применять в ходе своей работы защитную одежду I типа (согласно рекомендациям Роспотребнадзора) [24].

Пациент после операции наблюдается в операционной, а затем переводится непосредственно в инфекционное отделение SARS-CoV-2 или отделение интенсивной терапии. Маршрут пациента между операционной и палатой должен быть пройден как можно быстрее и напрямую имеет приоритет перед другим транспортом. Если пациент не интубирован, ему надевается хирургическая маска.

Тактика ведения больных определялась на основе клинических, инструментальных и лабораторных данных. Как было указано, основополагающее значение имеет сортировка пациентов на требующих экстренного вмешательства и тех, кому на данном этапе можно проводить консервативное лечение.

Основной инструмент для стратификации риска пациентов — оценка гемодинамического статуса. Кроме того, должны учитываться такие параметры, как возраст, сопутствующие заболевания, прочие клинические и лабораторные показатели. Для анализа перечисленных данных мы использовали шкалу Американского общества

анестезиологов (ASA) и шкалу оценки полиорганной недостаточности SOFA.

Следующий наиболее важный показатель — дифференциальная диагностика локальной и генерализованной бактериальной инфекции, которая производилась на основании определения биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, прокальцитонин, уровень лактата. В случае диагностики внутрибрюшной инфекции степень распространенности процесса оценивалась в соответствии с рекомендациями Всемирного общества неотложной хирургии (WSSES) [31]. Так, при вовлечении в патологический процесс одного органа (без вовлечения брюшины) внутрибрюшная инфекция могла быть классифицирована как неосложненная, и в данном случае приемлемо консервативное лечение с последующим динамическим наблюдением и инструментальным контролем. А в случае осложненного процесса (локального или распространенного перитонита, признаков шока) экстренное хирургическое лечение обязательно [25].

Подобный дифференцированный подход использовался у больных и с другой хирургической патологией, такой как кишечная непроходимость, различные виды кровотечений, острые артериальные и венозные тромбозы и эмболии. Принцип оставался прежним: проводить консервативное лечение там, где это возможно, а в случае необходимости экстренной операции обходиться минимально достаточным объемом вмешательства.

Остановимся подробнее на основных наиболее часто встречающихся видах экстренной хирургической патологии.

Острый аппендицит. На сегодняшний день золотым стандартом лечения острого аппендицита является лапароскопическая аппендэктомия у всех пациентов. Так, в нашем стационаре из 8 больных с COVID-19, у которых был выявлен острый аппендицит, 8 пациентам с тяжелым поражением легких проводилось хирургическое лечение, и ни в одном случае не было исхода в перфорацию и перитонит, а аппендицит в итоге не повлиял на конечный исход заболевания.

Аналогичной тактики мы придерживались у пациентов с осложненным аппендицитом с четко выраженным абсцессом в правой подвздошной ямке ($n = 5$). В этих случаях мы выполняли чрескожное дренирование абсцесса под контролем УЗИ в сочетании с внутривенным введением антибиотиков. В результате лишь у одного больного данная тактика не позволила добиться желаемого результата, что потребовало оперативного вмешательства [26].

Следует также отметить, что, согласно данным литературы, необходимо проявлять осторожность при выборе лапароскопического подхода в лечении патологии брюшной полости у пациентов в острой фазе коронавирусной инфекции из-за опасений по поводу присутствия вируса в брюшной полости и дальнейшей диссеминации патогена в окружающую среду после наложения и снятия пневмоперитонеума [27].

Острый холецистит. Лапароскопическая холецистэктомия остается методом выбора при остром холецистите [28]. Многочисленные рандомизированные и контролируемые исследования показали, что ранняя холецистэктомия связана с более коротким пребыванием пациентов в стационаре без существенной разницы в частоте осложнений в сравнении с консервативным лечением острого холецистита с последующей отсроченной операцией.

В качестве альтернативы холецистэктомии многими авторами рассматривалось наложение чрескожной дренирующей холецистостомы, однако недавнее исследова-

ние CHOCOLATE, в частности, подтвердило отсутствие целесообразности такого подхода и было прервано из-за плохих результатов в группе холецистостомии [29]. Тем не менее в группе наиболее соматически тяжелых пациентов те же руководящие принципы WSES 2016 г., а также отечественные авторы допускают наложение холецистостомы как метода лечения острого холецистита [28, 30].

Так, в МКЦИБ «Вороновское» чрескожная холецистостомия под контролем УЗИ с внутривенным введением антибиотиков в качестве альтернативы хирургическому вмешательству выполнена у 3 тяжелобольных пациентов. Это позволило справиться с воспалением, стабилизировать пациента и отсрочить выполнение хирургического лечения в стадии реконвалесценции пациента после перенесенного COVID-19.

Острая толстокишечная непроходимость. Согласно рекомендациям WSES, предпочтительным методом лечения обструкции левой половины ободочной кишки является операция Гартмана. В случаях когда тяжесть состояния больного и водно-электролитных нарушений заставляет сделать выбор в пользу более короткого времени операции, рекомендовано выполнять петлевую колостомию [31].

Резекция толстой кишки и первичный анастомоз с петлевой илеостомией или без нее должны быть предпочтительным вариантом при неосложненной левосторонней толстокишечной непроходимости. Однако это может значительно увеличить время операции с высоким риском заражения персонала.

В условиях пандемии COVID-19 мы, как правило, накладывали петлевую колостому пациентам с неоперабельными опухолями или тем, кто не подходит для радикальной операции или даже общей анестезии. Установка стента в толстой кишке, вероятно, сыграет свою роль, но эндоскопия может способствовать распространению вируса. Следовательно, мы предлагаем рассматривать его у пациентов с COVID-19 только в том случае, если им невозможно провести хирургическое вмешательство и общую анестезию. За период функционирования МКЦИБ «Вороновское» выполнено семь подобных операций. Как правило, хирургическая тактика не влияла на выживаемость пациентов.

Тонкокишечная непроходимость. Вне зависимости от наличия или отсутствия пандемии консервативное лечение острой тонкокишечной непроходимости в виде назогастральной декомпрессии всегда считалось базовым подходом в случаях, когда нет признаков перитонита, странгуляции или ишемии кишечника. Данный подход эффективен примерно у 70–90% пациентов с неосложненной тонкокишечной непроходимостью [32]. Исключения, безусловно, составляют пациенты с признаками перфорации, некроза кишки, перитонита или динамической тонкокишечной непроходимости, обусловленной нарушением мезентериального кровоснабжения.

Спонтанные гематомы мягких тканей различных локализаций. Особый интерес, на наш взгляд, представляют пациенты со спонтанными гематомами мягких тканей. Гематомы больших объемов (более 500 мл) были выявлены у 82 пациентов, находившихся в нашем стационаре по поводу коронавирусной инфекции. Высокая частота данного вида осложнений была обусловлена нарушениями гемостаза, связанными с основным заболеванием, а также входившими в схему лечения больных с тяжелыми формами COVID-19 большими дозами антикоагулянтов (все пациенты с гематомами получали антикоагулянтную терапию). По локализации в большинстве случаев (до 40%) гематомы располагались на передней брюшной

стенке, в 35% наблюдались гематомы грудной области, в 15% — гематомы мягких тканей конечностей, на оставшиеся 10% случаев приходились мультифокальные гематомы и гематомы прочих локализаций.

В соответствии с основными принципами лечения хирургических осложнений у соматически тяжелых пациентов, мы также старались максимально сужать показания к оперативному лечению гематом у пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции. Выработанная тактика наблюдения Damage control была основана на первичной визуализации гематом с помощью КТ-ангиографии, отслеживании размеров гематом с использованием УЗИ в динамике, контроле анализов, визуальном контроле каждые 2–3 ч в течение первых 12 ч. При неоднозначных результатах УЗИ в динамике рекомендована повторная КТ с оценкой размеров гематомы. Оптимальный срок активного наблюдения должен составлять не более 12 ч.

Таким образом, показаниями к хирургическому вмешательству служили признаки активной экстравазации по УЗИ или МСКТ, сдавление гематомой сосудисто-нервных стволов с развитием компартмент-синдрома и неэффективность консервативной терапии. В остальных случаях проводилось коррекция антикоагулянтной терапии и динамическое наблюдение с контрольными УЗИ- и МСКТ-исследованиями.

В результате из 82 пациентов было оперировано 15 (18,2%), и летальность в этой группе составила 67%; консервативное лечение получали 67 пациентов (82%), летальность среди них была почти в 2 раза ниже и составила 37%. При этом средние объемы гематомы в обеих группах были сопоставимы (1050 и 950 мл соответственно), а доли больных с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции — идентичны (по 80%).

Одновременно начинаются инфузионная терапия, восполнение дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК), гемотрансфузия, коррекция дефицита факторов свертывания (плазмотрансфузия) в условиях отделения реанимации. Активная хирургическая тактика применялась только у пациентов с продолжающимся кровотечением и нестабильной гемодинамикой, при сдавлении сосудисто-нервных пучков с развитием ишемии, а также с гематомами более 1 л, локализующимися ниже диафрагмы, в сочетании с экстравазацией.

Оценка результатов позволила нам сформировать следующий подход к лечению спонтанных гематом мягких тканей у больных с тяжелыми формами COVID-19: предпочтительно консервативное лечение, заключающееся в коррекции гемостаза путем тщательного подбора доз антикоагулянтов, восполнения дефицита факторов свертывания, коррекции анемии и электролитных нарушений в условиях ОРИТ, а также активного динамического наблюдения — так называемого Damage control — с использованием инструментальных методов контроля. Полученный опыт свидетельствует, что дифференцированный подход к лечению гематом, позволяющий в 1,5 раза снизить летальность у пациентов, имеет уникальный характер и требует дальнейшего внедрения.

Особенности анестезиологических пособий у пациентов с COVID-19 и хирургической патологией

Пациенты с новой коронавирусной инфекцией являются пациентами высокого анестезиологического риска,

поэтому тактика анестезии должна планироваться в предоперационном периоде с возможным прогнозированием развития осложнений у конкретного пациента. Исходя из состояния, клинических данных, наличия сопутствующей патологии и степени ее компенсации, анестезиолог выбирает метод индукции и поддержания анестезии, а также определяет тактику послеоперационного ведения пациента.

Многофункциональные задачи для анестезиолога возникают уже с момента принятия решения о проведении оперативного вмешательства. Предоперационная подготовка, заказ и совмещение компонентов крови, стабилизация и поддержание гемодинамики, адекватная респираторная поддержка, безопасная транспортировка в операционную и непосредственная подготовка пациента к началу оперативного вмешательства выполняются практически одновременно.

Поддержание надежной адекватной проходимости дыхательных путей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией имеет особенное значение. Мероприятия по его обеспечению зависят от области оперативного вмешательства (шея, плевральная, брюшная полость, забрюшинное пространство и т.д.), типа вмешательства (экстренное, плановое), степени поражения легочной ткани. Вследствие гипоксемии время для проведения интубации трахеи снижено, и процедура должна выполняться максимально быстро. Для снижения риска осложнений и неудачной интубации предпочтительно применение видеоларингоскопии [32–35].

При тяжелом легочном поражении необходимо поддерживать и тщательно контролировать газообмен, в таких ситуациях пациенты даже для выполнения краткосрочных оперативных вмешательств переводятся на ИВЛ с последующей транспортировкой в ОРИТ для проведения продленной искусственной/вспомогательной вентиляции легких в послеоперационном периоде.

Протокол лечения новой коронавирусной инфекции включает (при отсутствии абсолютных противопоказаний) обязательное применение антикоагулянтов. Поэтому нередко оперативные вмешательства выполняются при развитии геморрагических осложнений, а у ряда больных — при возникновении специфических хирургических осложнений ковид-инфекции, таких как массивные «спонтанные» гематомы различной локализации, сопровождающиеся развитием геморрагического шока. Операции с массивной кровопотерей проводятся с применением тотальной внутривенной анестезии на основе кетамина, бензодиазепинов и мышечных релаксантов. Тактика инфузионно-трансфузионной терапии выбирается исходя из степени коррекции ОЦК, динамики показателей свертывающе-противосвертывающей системы крови, объема кровопотери, интегральной оценки гемореологии в конце вмешательства.

У пациентов с коронавирусной инфекцией, особенно при ее тяжелом течении, возможно развитие различной urgentной хирургической патологии, в том числе такой, при которой в структуре анестезиологической защиты сочетание общей и регионарной анестезии было бы предпочтительным. Однако на фоне антикоагулянтной терапии в связи с высоким риском местных геморрагических осложнений применение центральных регионарных методов анестезии противопоказано и использование регионарной анестезии сводится к методам местной инфильтрационной анестезии. В то же время следует отметить, что в лечении послеоперационного болевого синдрома методы регионарной анестезии вносят весомый

вклад в быстрое восстановление больного после операции, поэтому при наличии возможностей к их применению их необходимо использовать.

Терапия COVID-19

На протяжении пандемии COVID-19 были изучены различные методы лечения новой коронавирусной инфекции как для амбулаторного лечения, так и для госпитального этапа. К ним относятся стероиды, противовирусные препараты, антагонисты интерлейкина-6 (IL-6), моноклональные антитела, ингибиторы янус-киназ, хлорохин и гидроксихлорохин, колхицин, реконвалесцентная плазма, фамотидин, флувоксамин, ивермектин и др. Основные методы терапии, эффективность которых доказана в строгих научных исследованиях, представлены ниже.

Противовирусные препараты. В период пандемии новой коронавирусной инфекции были разработаны и оценены различные противовирусные препараты для лечения COVID-19. Фавипиравир — ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) — явился одним из первых пероральных противовирусных препаратов, продемонстрировавших возможность снижения вирусной нагрузки при COVID-19 [36]. Ремдесивир является противовирусным препаратом, рекомендуемым в настоящее время для госпитализированных пациентов, и его также можно использовать в амбулаторных условиях в качестве 3-дневного режима лечения. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 1062 госпитализированных с пневмонией, вызванной COVID-19, у пациентов, получавших ремдесивир, было отмечено более быстрое выздоровление по сравнению с плацебо (медиана — 10 против 15 дней, $p < 0,001$) [37].

Новые пероральные противовирусные препараты включают молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир. Оба препарата одобрены для использования в Российской Федерации. Молнупиравир — аналог нуклеозида, который ингибирует репликацию SARS-CoV-2. В международном РКИ 3-й фазы были представлены промежуточные результаты с 775 пациентами, продемонстрировавшими снижение риска госпитализации или смерти при приеме молнупиравира (7,3 против 14,1%, $p = 0,0012$), при этом летальных исходов в группе, получавшей молнупиравир, не было [38]. У пациентов, получавших нирматрелвир/ритонавир в течение 3 дней после появления симптомов, был снижен риск госпитализации и смерти по сравнению с теми, кто получал плацебо, на 6,32% (95%-й ДИ от -9,04 до -3,59, снижение относительного риска — 89,1%) с отсутствием смертей в группах лечения по сравнению с 7 смертями в группе плацебо. Пациенты без признаков высокого риска также продемонстрировали снижение частоты госпитализаций и снижение вирусной нагрузки при приеме нирматрелвира/ритонавира [39].

Одна из перспективных областей исследований COVID-19 — терапия нейтрализующими моноклональными антителами [40]. Эти антитела включают бамнивимаб, этесевимаб, казиривимаб, имдевимаб, сотровивимаб, регданвимаб, тиксагевимаб и цилгавимаб. Хотя данные *in vitro* показывают, что этот класс препаратов по-прежнему эффективен против варианта коронавируса Delta, новые данные свидетельствуют об ограниченной эффективности против более новых вариантов, таких

как Omicron. Кроме того, если лечение моноклональными антителами проводится до вакцинации для профилактики или лечения, вакцинацию следует отложить на 30 или 90 дней соответственно, поскольку это может неблагоприятно повлиять на развивающийся иммунный ответ.

Глюкокортикостероиды. У госпитализированных пациентов с повреждением легких применение глюкокортикостероидов (ГКС) может остановить или смягчить пагубные эффекты неуправляемого системного воспалительного ответа. В исследовании RECOVERY, прагматическом рандомизированном открытом исследовании с участием 6425 госпитализированных пациентов с COVID-19, лечение дексаметазоном (6 мг в день в течение 10 дней) было связано со снижением 28-дневной смертности среди пациентов [41]. Метаанализ других исследований по изучению эффективности системных ГКС при COVID-19 согласовывался с результатами RECOVERY [42]. Снижение смертности, по-видимому, ограничивалось стационарными пациентами, получавшими дополнительный кислород, включая высокопоточную кислородотерапию (ВПКТ) и ИВЛ.

Антагонисты интерлейкина-6. 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 свидетельствуют о потенциальной пользе тоцилизумаба в некоторых подгруппах более тяжелых пациентов, особенно при назначении в течение 24 ч после поступления в отделения интенсивной терапии (ОИТ) у пациентов, нуждающихся в ВПКТ, НВЛ или ИВЛ [43, 44].

Антикоагулянтная терапия. В связи в доказанной связи COVID-19 и сосудистых тромбозов коалиция из трех многоцентровых рандомизированных открытых исследований сравнила полную дозу гепаринов со стандартной профилактической дозировкой у госпитализированных пациентов с COVID-19 [45]. Результаты исследования свидетельствуют о снижении органной недостаточности у пациентов в некротическом состоянии, получающих полную дозу антикоагулянтов, но об отсутствии пользы у пациентов в критическом состоянии, получающих полную дозу антикоагулянтов.

Ингаляционные препараты. Терапия экзогенным сурфактантом успешно и безопасно применяется для лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных, однако ее эффективность у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) пока не доказана. Первые исследования, посвященные эффективности ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелых форм COVID-19, были выполнены в российских центрах [46]. Ингаляционный сурфактант снижал потребность в переводе больных в ОИТ и необходимость ИВЛ, общая продолжительность госпитализации была значительно короче в группе сурфактанта по сравнению с контрольной группой.

До пандемии COVID-19 было показано, что ингаляционные аналоги простациклина приводят к значительному улучшению отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и PaO_2 без негативного влияния на механику легких или системную гемодинамику у пациентов с ОРДС и легочной гипертензией [47]. К настоящему времени опубликовано несколько клинических исследований, посвященных эффективности ин-

галяционных аналогов простациклина при тяжелых формах COVID-19 [48]. В целом эти исследования показали, что ингаляционные простаноиды могут быть возможной терапевтической опцией для улучшения оксигенации у пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19.

Респираторная поддержка. С учетом неблагоприятного прогноза при использовании ИВЛ у пациентов с COVID-19 в настоящее время все большее внимание уделяют методам неинвазивной респираторной поддержки, к которой относят ВПКТ и неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) [49]. С момента развития пандемии COVID-19 место НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19 стало предметом бурных споров и обсуждений. В начале 2020 г. в авторитетных руководствах говорилось, что «следует избегать использования НВЛ или аналогичных устройств», было также отмечено, что «нет никаких преимуществ в выживаемости по сравнению с обычной кислородотерапией, а риск заражения вирусом может быть выше» [50].

К настоящему времени рекомендации по использованию НВЛ претерпели значительные изменения. Уже опубликовано достаточно большое число исследований, посвященных эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19 [51], подавляющее большинство исследований открытые, наблюдательные (обсервационные) и лишь несколько — рандомизированные контролируемые исследования [52]. Во все приведенные исследования были включены пациенты с COVID-19 с тяжелой гипоксемической ОДН, которые соответствовали тяжелому или среднетяжелому ОРДС по Берлинской классификации: средние исходные значения соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ варьировали от ~75 до 200 мм рт. ст., т.е., согласно классическим канонам, данные пациенты имели показания для проведения ИВЛ [49]. Об эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19 позволяют судить данные о доле интубированных и умерших пациентов. Безусловно, представленные результаты довольно неоднородны: летальность пациентов варьировала от 0 до 74%, а потребность в интубации трахеи — от 22 до 38% [53–55]. В целом в большинстве исследований потребность в интубации трахеи и показатели госпитальной летальности в среднем составили 20–30%, что позволяет говорить о достаточно высокой эффективности НВЛ при ОДН у пациентов с COVID-19 [56].

В многоцентровом, адаптивном, рандомизированном исследовании RECOVERY-Respiratory Support [55] потребность в интубации трахеи или смертность в течение 30 дней были ниже в группе СРАР (отношение шансов (ОШ) 0,72; 95%-й ДИ 0,53–0,96). Не было никакой разницы между ВПКТ и традиционной оксигенотерапией (ОШ 0,97; 95%-й ДИ 0,73–1,29). Таким образом, НВЛ 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. Эффекта по сравнению с традиционной оксигенотерапией при использовании ВПКТ не наблюдалось.

Прональная позиция у неинтубированных пациентов. До пандемии COVID-19 прональная позиция (положение лежа на животе) использовалась только при тяжелой гипоксемической ОДН, требующей ИВЛ. Предлагаемые механизмы улучшения оксигенации включают лучшее V/Q-соответствие, перераспределение кровотока, изменения объемов легких и комплаенса грудной стенки [57]. Сегодня известно, что прональная позиция может эффективно улучшить оксигенацию и снизить инспираторное

усилие у неинтубированных пациентов с ОДН без каких-либо дополнительных ресурсов. В проспективном, априорно спланированном метаисследовании 6 открытых РКИ проанализирована позиция по сравнению со стандартным лечением снизила риск интубаций трахеи и ИВЛ на 28-й день на 25% (ОР 0,75; 95%-й ДИ 0,62–0,91) и риск летальных исходов на 13% (ОР 0,87; 95%-й ДИ 0,68–1,11) [58]. Изменения аэрации, оцениваемые с помощью УЗИ легких, могут быть полезны для прогнозирования ответа на проанализированную позицию у неинтубированных пациентов с ОДН, связанной с COVID-19 [59].

Иммунодепрессивная терапия COVID-19: эволюция подходов

Актуальность проблемы COVID-19 сложно переоценить. По данным ВОЗ, в мире к маю 2022 г. зафиксировано более 6,2 млн смертей от COVID-19 [60]. В России более 18 млн заболевших и 375 тыс. умерших пациентов от коронавирусной инфекции [61], а по такому важному показателю, как избыточная смертность (временное увеличение смертности в популяции по сравнению с ожидаемой), к концу декабря 2021 г. Россия находится на одном из первых мест в мире (374,6 смерти на 100 тыс. населения с абсолютными потерями более 1 млн человек) [62, 63]. Эти данные требуют критического анализа имеющихся и поиска новых подходов к лечению и профилактике COVID-19.

Патогенетическая терапия, направленная на воспалительные механизмы развития заболевания, является одним из ключевых компонентов лечения COVID-19. Имеются две основных стадии воспалительного процесса. В рамках ранней стадии после попадания в организм вируса SARS-CoV-2 развиваются стандартные защитные реакции, а успешная элиминация инфекции зависит от исходного состояния здоровья и объема вирусной нагрузки. В большинстве случаев иммунный ответ организма достаточен для элиминации вируса, но у некоторых пациентов развивается тяжелая поздняя стадия, когда основным повреждающим фактором является уже не сам вирус, а гиперергический иммунный ответ с переактивацией лейкоцитов и формированием

так называемого цитокинового шторма, что в ряде случаев приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома.

Рациональное назначение препаратов зависит от стадии инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2. Логично применение на ранних этапах при активной репликации вируса противовирусных препаратов, а на поздних — иммунодепрессантов (веществ, которые в терапевтических концентрациях частично или полностью подавляют иммунный ответ на действие антигена). Следует отметить, что понятие «иммунодепрессанты» достаточно широкое, так как к ним относят большой спектр средств — от цитостатиков до антигистаминных препаратов [64, 65]. Представляется удобным деление иммунодепрессантов на «большие» и «малые» в зависимости от степени влияния на развитие иммунных реакций. Примером «малых» иммунодепрессантов являются и производные 4-аминохинолина (хлорохин, гидроксихлорохин), которые активно применялись на начальных этапах терапии COVID-19 и неэффективность которых была продемонстрирована позднее. К «большим» иммунодепрессантам относят антиметаболиты, алкилирующие соединения, некоторые макролиды, антилимфоцитарные и моноклональные антитела, системные глюкокортикостероиды (СГКС) [62, 65].

В рамках этой статьи будет обсуждаться применение именно «больших» иммунодепрессантов. Использование этих препаратов на ранней стадии может приводить к пролонгированию инфекции, например, терапия СГКС достоверно задерживает элиминацию вируса SARS-CoV-2 в среднем на 4 дня [66]. Это заставляет усомниться в целесообразности превентивного применения иммунодепрессантов в начале заболевания, что достаточно распространено в настоящее время. Следует отметить, что, к сожалению, пока отсутствуют надежные биомаркеры, которые позволили бы разделить раннюю и позднюю стадии развития COVID-19.

Российские врачи в своей деятельности ориентируются на Временные методические рекомендации Минздрава России. За время пандемии этот документ претерпел значительные изменения, так как ни один из препаратов, назначаемых два года назад, не применяется сегодня. На рис. 1 представлена динамика назначений иммуноде-

299

Версия 1 (29.01.2020)	Версия 5 (08.04.2020)	Версия 15 (22.02.2022)
Лопинавир/ритонавир	Лопинавир/ритонавир	Фавипиравир, Ремдесивир, Молнупиравир
Рекомбинантный ИФН бета-1b	Рекомбинантный ИФН бета-1b	Умифеновир
Рибавирин	Рекомбинантный ИФН-альфа	Синтетическая мРНК
	Хлорохин, Мефлохин, Гидроксихлорохин	Иммуноглобулин человека против COVID-19
	Азитромицин	Рекомбинантный ИФН-альфа
	Тоцилизумаб	Моноклональные АТ к S-белку
	Надропарин	Ингибиторы JAK-киназ
		Ингибиторы IL-6 и IL-6R
		Ингибиторы IL-1βR, 17A, IL-1R
		СГКС, ИГКС
		Антикоагулянтная терапия

Рис. 1. Иммунодепрессанты в различных версиях Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» Минздрава России [67]

прессантов (выделено цветом) от первой до актуальной на настоящий момент 15-й версии рекомендаций. Можно отметить, что все большую нишу занимают препараты, подавляющие иммунный ответ, такие как СГКС, блокаторы рецептора к IL-6, блокаторы IL-6, IL-1 β , IL-17, ингибиторы JAK-киназа.

Столь значительные изменения в тактике ведения пациентов от неприятия иммунодепрессантов до их доминирования в терапевтических схемах связано в том числе и с тем, что в начале пандемии рекомендации были зачастую не подкреплены данными контролируемых исследований или основаны на результатах плохо организованных работ с недостаточной статистической мощностью. Изначально большинство исследований было ретроспективными с небольшим числом пациентов, а зачастую и анализами клинических случаев. В рамках этой статьи проанализировано влияние различных иммунодепрессантов на 28-дневную летальность госпитализированных пациентов с COVID-19.

Среди блокаторов рецепторов IL-6 при COVID-19 наиболее изученным является тоцилизумаб. Данные отдельных исследований разноречивы, поэтому особое

внимание уделяется метаанализам с наибольшей доказательностью. На рис. 2, 3 представлены два практически одновременно опубликованных метаанализа, в которых оценивалась 28-дневная смертность у больных с COVID-19 при применении тоцилизумаба. В эти работы были включены одинаковые исследования, но выводы, к которым пришли авторы, значительно различаются: в одном метаанализе выявлено достоверное ($p < 0,02$) снижение смертности на 11%, а в другом достоверных изменений не отмечено. Возникает вопрос: какой же из этих метаанализов следует учитывать при формировании клинических рекомендаций? Таким образом, на окончательное суждение влияют не только отдельные исследования, но и особенности их суммарной математической обработки.

Если же проанализировать результаты исследования RECOVERY, имеющего наибольший вес, то становится очевидным, что эффективность и безопасность препаратов, воздействующих на систему IL-6, значительно различаются в подгруппах пациентов. Например, тоцилизумаб высокоэффективен у мужчин (снижение смертности на 19%) и абсолютно неэффективен женщин. Также его

300

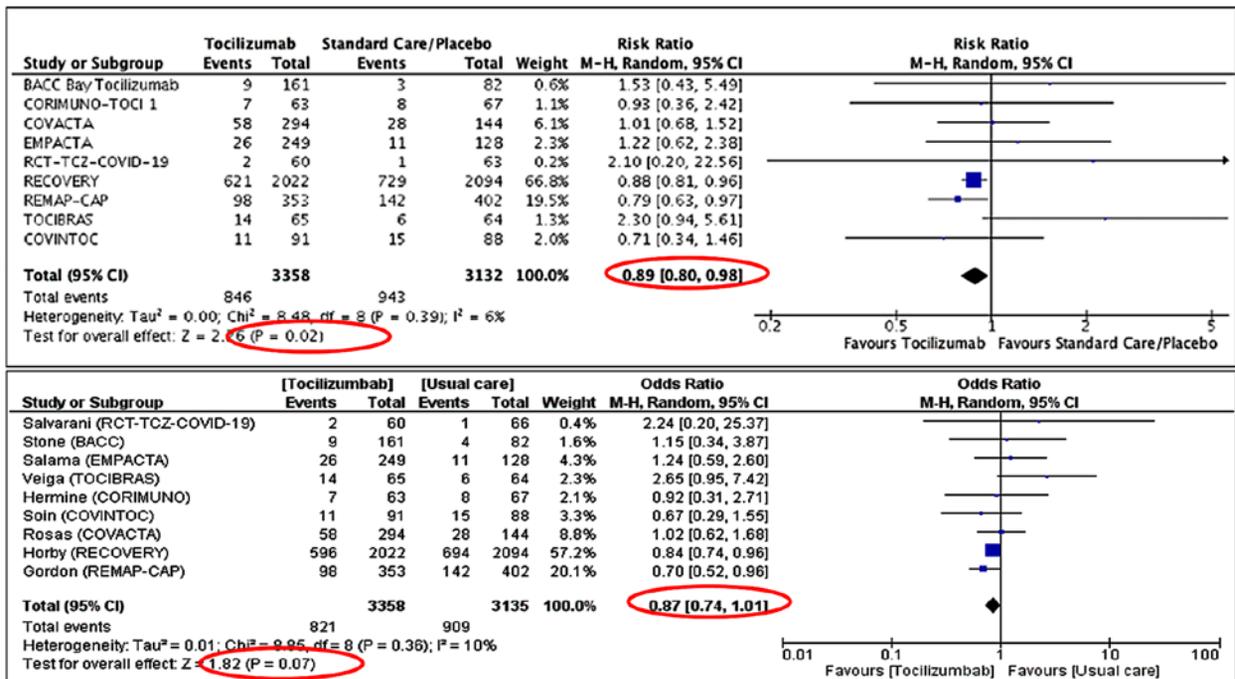


Рис. 2. Влияние тоцилизумаба на 28-дневную смертность госпитализированных пациентов с COVID-19 [68, 69]

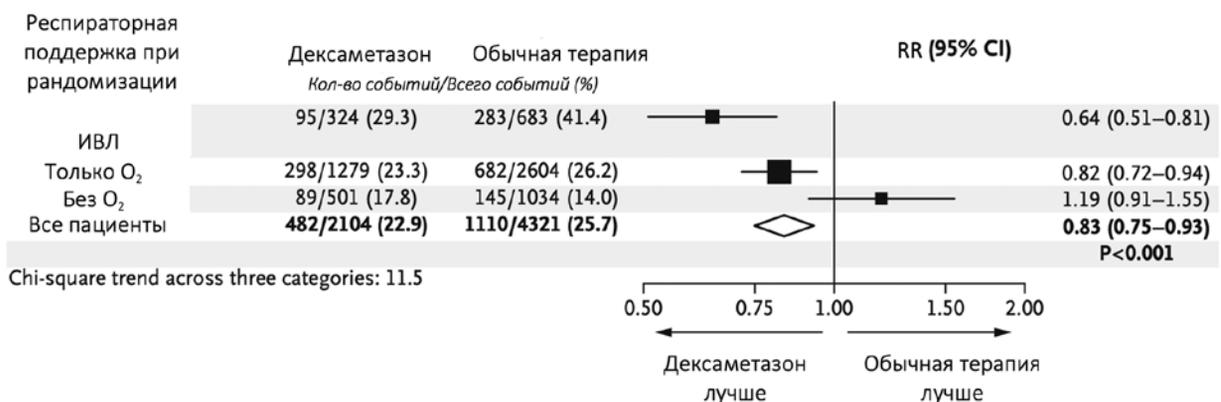


Рис. 3. 28-дневная смертность при применении дексаметазона (6 мг в сутки) у госпитализированных пациентов с COVID-19 [73, 74]

эффективность в значительной степени зависит от того, принимает ли пациент СКГС [70]. Таким образом, становится очевидной необходимость выделения фенотипов COVID-19 и персонализированного назначения иммунодепрессантов.

Наблюдается меньший разброс результатов (но и меньшее количество исследований), посвященных применению JAK-киназ, которые блокируют индукцию генов, стимулированных IFN, путем подавления фосфорилирования фактора транскрипции STAT-1, оказывая противовоспалительное действие. Наибольшей доказательной базой обладает барицитиниб, и на его примере было продемонстрировано достоверное снижение 28-дневной смертности [71].

Наиболее острый вопрос — использование СКГС при COVID-19. В начале пандемии клиницисты избегали назначать СКГС, опасаясь развития побочных эффектов, связанных с иммунодепрессивным действием. Затем позиция кардинально изменилась, и сейчас в большинстве схем лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 СКГС присутствуют [67]. Если проанализировать все основные качественные исследования, то можно заключить, что 28-дневная смертность при применении СКГС достоверно снижается на 15%, но, если из этого списка исключить всего лишь одно исследование RECOVERY, достоверность теряется [72]. Таким образом, ключевым для решения вопроса о включении СКГС в рекомендации по терапии COVID-19 является одно крупное исследование, в котором было показано, что дексаметазон высокоэффективен только у пациентов с дыхательной недостаточностью (ДН) (на ИВЛ или кислородотерапии), при этом у больных без ДН была отмечена тенденция к увеличению смертности на 19% [73].

Это свидетельствует о том, что «упреждающее» необоснованное назначение СКГС у пациентов без ДН может приводить к ухудшению состояния пациентов с COVID-19. Необходимо подчеркнуть, что в исследовании применялись низкие дозы дексаметазона — 6 мг в сутки. При сравнении эффективности низких (6 мг) и средних (12 мг) доз дексаметазона достоверной разницы по 28-дневной смертности выявлено не было (32,3 и 27,1% соответственно, $p = 0,09$) [74]. При назначении еще более

высоких доз (20 мг/сут 5 дней, затем по 10 мг/сут 5 дней) пациентам с COVID-19, двусторонними инфильтративными изменения в легких и PaO_2/FiO_2 ниже 300 мм рт. ст. в рандомизированном клиническом исследовании умерли 64% пациентов в группе дексаметазона и 60% пациентов в контрольной группе (пациентам не назначали СКГС) ($p = 0,50$) [75]. Таким образом, по имеющимся данным увеличение доз дексаметазона не приводит к снижению 28-дневной смертности при COVID-19, но при этом в актуальных отечественных рекомендациях минимальная дозировка для госпитализированных пациентов составляет 16 мг [67], что представляется завышенным.

Важен ответ на вопрос, каким группам реанимационных пациентов нужно назначать дексаметазон. Была проанализирована эффективность коротких курсов (3 дня по 12 мг) применения дексаметазона у тяжелых пациентов. В целом по ОРИТ достоверного снижения смертности не было выявлено, у пациентов на ИВЛ — недостоверное снижение смертности на 22%. После разделения группы по возрасту было выявлено, что у пациентов младше 65 лет отмечено значительное снижение смертности — на 53% ($p < 0,05$), при этом у пожилых пациентов какой-либо эффект применения дексаметазона отсутствовал (рис. 4). У пациентов старше 65 лет была достоверно выше частота гипергликемии, бактериальных инфекций и септического шока. Аналогичное заключение о неэффективности дексаметазона у пациентов старше 70 лет было сделано при анализе исследования COVIP с включением более 3 тыс. больных [77].

Бурные дискуссии развиваются при обсуждении возможности применения цитотоксических препаратов для лечения COVID-19. В ретроспективном исследовании было отмечено, что прием ингибиторов топоизомеразы II и алкилирующих препаратов у пациентов с онкопатологией ассоциирован со снижением смертности при развитии COVID-19 [102]. В литературе имеются единичные описания клинических случаев использования цитотоксических препаратов для лечения COVID-19, однако следует отметить, что их широкое применение ограничено выраженными побочными эффектами. Одним из успешных примеров возможного решения этой проблемы является применение ингаляций ультранизких

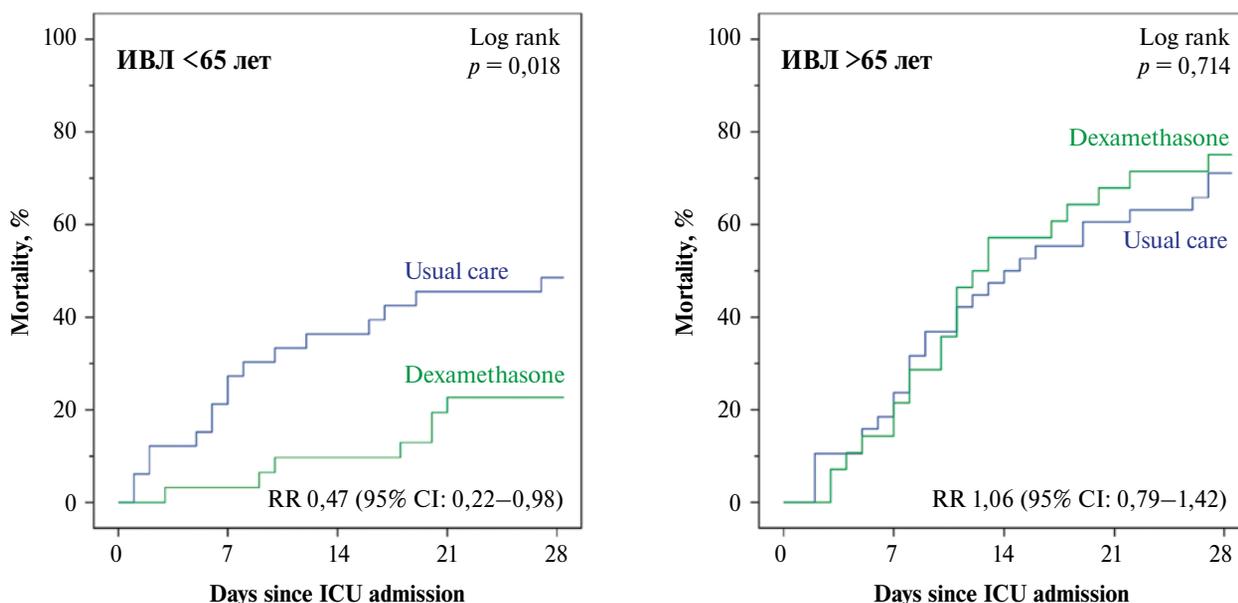


Рис. 4. Целевые группы для короткого курса дексаметазона среди тяжелобольных пациентов COVID-19 (пояснения в тексте) [75, 76]

доз алкилирующего препарата мелфалан в дозе, в 100 раз ниже обычной терапевтической, при которой реализуется противовоспалительное, а не цитотоксическое действие за счет блокады поверхностных клеточных цитокиновых рецепторов. У пациентов, получавших ингаляции ультранизких доз мелфалана, зарегистрированы достоверно лучший клинический эффект по сравнению с контролем по шкале клинического улучшения ВОЗ, более быстрое снижение одышки и достоверно более быстрое снижение уровня С-реактивного белка при отсутствии побочных эффектов [78, 79]. Требуется проведение плацебо-контролируемого исследования для решения этого вопроса.

Заключение

Пандемия COVID-19 дала огромный импульс не только развитию новых лабораторных технологий, но и совершенствованию клинико-диагностических исследований.

COVID-19 — это серьезный вызов для здравоохранения в глобальном масштабе. ССЗ утяжеляют течение COVID-19 и ассоциированы с худшим прогнозом. COVID-19 может приводить к сердечно-сосудистым осложнениям как в остром периоде болезни, так и на отдаленном этапе. В связи с этим своевременная вакцинация пациентов с ССЗ должна рассматриваться как императив. Наличие многочисленных симптомов и утяжеление течения ССЗ на отдаленном этапе после COVID-19 указывают на необходимость проведения реабилитационных мероприятий, активной кардиоваскулярной профилактики, особенно вторичной, у пациентов с ССЗ с целью достижения оптимального контроля ключевых показателей здоровья.

Одним из принципиальных и сложных вопросов в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией явилась организация хирургической помощи. С учетом тяжести состояния пациентов и невозможности их транспортировки в другие лечебные учреждения было принято решение о концентрации специализированной хирургической помощи в МКЦИБ «Вороновское». Оказание медицинской помощи в экстремальных условиях особо опасной инфекции соответствует принципам военной медицины и военно-полевой хирургии, с помощью которых ситуационно удалось решить задачи в предельно сжатые сроки. Накопленный опыт организации медицинской помощи в экстремальных условиях может быть использован не только в мирное время, но и в условиях военных конфликтов и массового поступления раненых и пострадавших в очаге особо опасных инфекций. Полученные результаты исследований имеют большое фундаментальное и несомненное прикладное значение.

В начале пандемии «большие» иммунодепрессанты не назначались, в настоящее время СГКС, ингибиторы JAK-киназ и блокаторы IL-6 и IL-6R являются важной

составной частью патогенетической противовоспалительной терапии COVID-19. СГКС должны назначаться на индивидуальной основе, так как они неэффективны у пациентов без ДН и в старших возрастных группах. Необходимо дальнейшее определение фенотипических характеристик пациентов, у которых эффективна иммунодепрессивная терапия. Комбинация иммунодепрессивных препаратов требует исследования их эффективности и безопасности. На основе изучения патогенеза заболевания необходим поиск новых методов противовоспалительной терапии COVID-19, одним из которых может стать применение алкилирующих препаратов в ультранизких дозах. Таким образом, для науки и практики всегда важны новые знания, которые являются двигателем прогресса и основой практических решений.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.И. Стародубов — разработка концепции исследования; В.В. Береговых — разработка концепции исследования; В.Г. Акимкин — разработка концепции исследования; Т.А. Семененко — редактирование текста статьи; С.В. Углева — разработка концепции исследования, написание текста, редактирование статьи на этапе подготовки к публикации; С.Н. Авдеев — разработка концепции исследования; К.А. Зыков — разработка концепции исследования; Т.Н. Трофимова — разработка концепции исследования, написание текста; С.Н. Переходов — разработка концепции исследования; С.Н. Кузин — разработка концепции исследования; С.Б. Яцышина — разработка концепции исследования, подбор методик; В.В. Петров — подбор методик; К.Ф. Хафизов — подбор методик; Д.В. Дубодолов — разработка концепции исследования, подбор методик; Г.А. Гасанов — статистическая обработка материала; С.Х. Сванадзе — статистическая обработка материала; А.С. Черкашина — подбор методик; Е.А. Синицын — разработка концепции исследования; А.В. Рвачева — разработка концепции исследования; Н.В. Сергеева — разработка концепции исследования; Т.А. Полосова — разработка концепции исследования; А.А. Зыков — разработка концепции исследования; Д.А. Зеленин — разработка концепции исследования; М.Ю. Горбенко — разработка концепции исследования; И.С. Родюкова — разработка концепции исследования; Н.И. Чаус — разработка концепции исследования; А.В. Сницарь — разработка концепции исследования. Все авторы внесли значимый вклад и одобрили рукопись перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan, China: Wuhan Municipal Health Commission. Available from: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989> (In Chin.)
2. COVID-19 Research and Innovation. Powering the world's pandemic response — now and in the future. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/achievement-report-grif_web_finalversion15.pdf?sfvrsn=39052c73_9&download=true
3. COVID-19, MERS & SARS/NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. (n.d.). Retrieved September 6, 2020. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/covid-19>
4. Коронавирус. Available from: <https://coronavirus-monitor.info/>

5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
6. Xu J, Xiao W, Liang X, et al. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1533. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11051-w>
7. Tian W, Jiang W, Yao J. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1875–1883. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
8. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Кардиология*. — 2021. — Т. 61. — № 2. — С. 4–14. [Boytsov SA, Pogosova NV, Paleev FN, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1532>
9. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — № 3. — С. 3801. [Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
10. Banerjee A, Chen S, Pasa L, et al. Excess deaths in people with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(14):1599–1609. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa155>
11. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
12. Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583–590. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
13. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611–2618. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041747>
14. Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
15. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 // *Consilium Medicum*. — 2021. — Т. 23. — № 6. — С. 469–476. [Buryachkovskaya LI, Melkumyants AM, Lomakin NV, et al. Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):469–476. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.6.200939>
16. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS) outbreaks after hospitalization or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52(5):jrm00063. doi: <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
17. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–264. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
18. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (актив SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — № 11. — С. 4165. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4165. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4165>
19. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2022. — Т. 18. — № 2. — С. 118–126. [Pogosova NV, Paleev FN, Ausheva AK, et al. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):118–126. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-03>
20. Ti LK, Ang LS, Foong TW, et al. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anaesth*. 2020;67(6):756–758. doi: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4>
21. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
22. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406–1407. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
23. Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246–251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
24. Письмо Роспотребнадзора от 11.04.2020 № 02/6673-2020-32 «О направлении рекомендаций по применению СИЗ для различных категорий граждан при рисках инфицирования COVID-19» (вместе с МР 3.1/3.5.0172/1-20. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. 3.5. Дезинфектология. Рекомендации по применению средств индивидуальной защиты (в том числе многоразового использования) для различных категорий граждан при рисках инфицирования COVID-19. Методические рекомендации).
25. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12:29. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0141-6>
26. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):27. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00306-3>
27. De Simone B, Chouillard E, Di Saverio S, et al. Emergency surgery during the COVID-19 pandemic: what you need to know for practice. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(5):323–332. doi: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0097>
28. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2016;11:25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0082-5>
29. Loozen CS, van Santvoort HC, van Duijvendijk P, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *BMJ*. 2018;363:k3965. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3965>
30. Щеголев А.А. (ред.). Желчекаменная болезнь: учебно-метод. пособие. — М.: РНИМУ, 2015. — 35 с. [Shchegolev AA (red.). *Zhelchekamennaya bolezni: uchebno-metod. posobie*. Moscow: RNIMU; 2015. 35 s. (In Russ.)]
31. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg*. 2018;13:36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0192-3>
32. Ten Broek RP, Krielen P, Di Saverio S, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the World

- Society of Emergency Surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg.* 2018;13:24. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0185-2>
33. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033–2040. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>
 34. Bahloul M, Chaari A, Ben Algia N, et al. Pulmonary embolism in intensive care unit “literature review”. *Trends Anaesth Crit.* 2012;2(1):25–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2011.11.005>
 35. Reyes Valdivia A, Aracil Sanus E, Duque Santos Á, et al. Adapting vascular surgery practice to the current COVID-19 era at a tertiary academic center in Madrid. *Ann Vasc Surg.* 2020;67:1–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.06.001>
 36. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):531–534. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>
 37. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–1826. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
 38. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of COVID-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509–520. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>
 39. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397–1408. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>
 40. Bruzzesi E, Ranzenigo M, Castagna A, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. *New Microbiol.* 2021;44(3):135–144.
 41. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
 42. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids And Mortality Among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-Analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330–1341. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
 43. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491–1502. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>
 44. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637–1645. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
 45. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790–802. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
 46. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А., и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии // *Туберкулез и болезни легких.* — 2020. — Т. 98. — № 9. — С. 6–12. [Bautin AE, Avdeev SN, Seyliev AA, et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(9):6–12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>
 47. Avdeev SN, Trushenko NV, Chikina SY, et al. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Respir Med.* 2021;185:106489. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106489>
 48. Tsareva NA, Avdeev SN, Kosanovic D, et al. Inhaled iloprost improves gas exchange in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2021;25(1):258. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03690-7>
 49. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М., и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на доэанимационном этапе // *Пульмонология.* — 2020. — Т. 30. — № 2. — С. 151–163. [Avdeev SN, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, et al. Practical guidelines for oxygen therapy and respiratory support for patients with COVID-19 in the pre-life support. *Pulmonology.* 2020;30(2):151–163 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>
 50. Faculty of Intensive Care Medicine, Intensive Care Society, Association of Anaesthetists and Royal College of Anaesthetists. Critical care preparation and management in the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.icmanaesthescovid-19.org/critical-care-preparation-and-management-in-the-covid-19-pandemic>
 51. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001692. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01692-2020>
 52. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, et al. Noninvasive Ventilatory Support of COVID-19 Patients Outside the Intensive Care Units. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(6):1020–1026. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1080OC>
 53. Avdeev S, Yaroshetskiy A, Tsareva N, et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;39:154–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.075>
 54. Grieco DL, Menga LS, 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;325(17):1731–1743. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682>
 55. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(6):546–558. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0028>
 56. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Пульмонология.* — 2020. — Т. 30. — № 5. — С. 679–687. [Avdeev SN. Noninvasive ventilation in patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Pulmonologiya.* 2020;30(5):679–687. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-679-687>
 57. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):387–393. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.97-04023>
 58. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, 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;9(12):1387–1395. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00356-8)
 59. Avdeev SN, Nekudova GV, Trushenko NV, 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;25(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03472-1>
 60. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> (accessed: 11.05.2022).
 61. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. Коммуникационный центр Правительства Российской Федерации. 11.05.2022. [Otchet o tekushei situacii po bor'be

- s koronavirusom. Available from: Kommunikacionnii centr Pravitel'stva Rossiiskoi Federacii. 11.05.2022. (In Russ.)] Available from: <https://стопкоронавирус.рф>
62. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммунодепрессантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2003. — Т. 2. — № 2. — С. 2–34. [Okovityj SV. Klinicheskaya farmakologiya immunodepressantov. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2003;2(2):2–34. (In Russ.)]
 63. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet*. 2022;399(10334):1513–1536. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)
 64. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451–1454. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
 65. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., и др. Клиническая иммунология. — Красноярск: Поликор, 2020. — 386 с. [Kozlov VA, Savchenko AA, Kudryavcev IV, i dr. Klinicheskaya immunologiya. Krasnoyarsk: Polikor; 2020. 386 s. (In Russ.)]
 66. Wang J, Yang W, Chen P, et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249481. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249481>
 67. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15. 22.02.2022. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf
 68. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, et al. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med*. 2021;47(6):641–652. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06416-z>
 69. Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *Lung*. 2021;199(3):239–248. doi: <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00451-9>
 70. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–1645. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
 71. Patoulias D, Doumas M, et al. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4671–4674. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05884-4>
 72. Ma S, Xu C, Liu Sh, et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):83. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00521-7>
 73. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
 74. The COVID STEROID 2 Trial Group; Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2021;326(18):1807–1817. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18295>
 75. Jamaati H, Hashemian SMR, Farzanegan B, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. (2021);897:173947. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173947>
 76. Oganessian A., Zykov K, Surovoy Y, et al. Target Groups for a Short Dexamethasone Course among Critically Ill COVID-19 Patients. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:5557302. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/5557302>
 77. Jung C, Wernly B, Fjølner J, et al. and the COVID study group. Steroid use in elderly critically ill COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;58(4):2100979. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00979-2021>
 78. Duarte MBO, Leal F, et al. Outcomes of COVID-19 Patients under Cytotoxic Cancer Chemotherapy in Brazil. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3490. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12123490>
 79. Синицын Е.А., Зыкова А.А., Шамин Р.В., и др. Эффективность и безопасность применения ингаляций ультранизких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2022. — Т. 7. — № 2. — С. 12–23. [Sinitsyn EA, Zykova AA, Shamin RV, et al. Efficacy and safety of ultra-low dose inhaled melphalan in the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(2):12–23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.2.2>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Углева Светлана Викторовна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Ugleva, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а [address: 3a, Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia]; e-mail: uglevas@bk.ru, SPIN-код: 8840-5814, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

Стародубов Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Vladimir I. Starodubov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: starodubov@mednet.ru, SPIN-код: 7223-9834, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278>

Береговых Валерий Васильевич, д.т.н., профессор, академик РАН [Valery V. Beregovykh, PhD in Technical Sciences, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: beregovykh@ramn.ru, SPIN-код: 5940-7554, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Vasily G. Akimkin, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: vgakimkin@yandex.ru, SPIN-код: 4038-7455, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Семененко Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор [Tatiana A. Semenenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: meddy@inbox.ru, SPIN-код: 8375-2270, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Sergey N. Avdeev, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: serg_avdeev@list.ru, SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Зыков Кирилл Алексеевич, д.м.н., профессор РАН [Kirill A. Zykov, MD, PhD, Professor of the RAS]; e-mail: kiriliz@inbox.ru, SPIN-код: 6269-7990, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>

- Трофимова Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор [*Tatiana N. Trofimova*, MD, PhD, Professor];
e-mail: ttrofimova@sogaz-clinic.ru, SPIN-код: 9733-2755, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>
- Погосова Нана Вачиковна**, д.м.н., профессор [*Nana V. Pogosova*, MD, PhD, Professor];
e-mail: nanapogosova@gmail.com, SPIN-код: 4168-6400, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>
- Переходов Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор [*Sergey N. Perekhodov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: persenmd@mail.ru, SPIN-код: 8770-6877, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7166-0290>
- Кузин Станислав Николаевич**, д.м.н., профессор [*Stanislav N. Kuzin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: kuzin@cmd.su,
SPIN-код: 1372-7623, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>
- Яцьшина Светлана Борисовна**, к.б.н., с.н.с. [*Svetlana B. Yacyshina*, PhD in Biology, Senior Research Associate];
e-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.ms, SPIN-код: 7156-2948, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4737-941X>
- Петров Вадим Викторович** [*Vadim V. Petrov*]; e-mail: petrov@pcr.ms, SPIN-код: 9852-8292,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3503-2366>
- Хафизов Камиль Фаридович**, к.б.н. [*Kamil F. Khafizov*, PhD in Biology]; e-mail: khafizov@cmd.su, SPIN-код: 9082-5749,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5524-0296>
- Дубоделов Дмитрий Васильевич**, к.м.н. [*Dmitry V. Dubodelov*, MD, PhD]; e-mail: dubodelov@cmd.su,
SPIN-код: 4860-7909, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>
- Гасанов Гасан Алиевич** [*Gasan A. Gasanov*]; e-mail: gasanovgt500@gmail.com, SPIN-код: 9726-9380,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0121-521X>
- Сванадзе Нино Хвичаевна**, врач-эпидемиолог [*Nino Kh. Svanadze*, MD]; e-mail: svanadze@cmd.su,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7524-3080>
- Черкашина Анна Сергеевна**, к.х.н. [*Anna S. Cherkashina*, PhD in Chemistry]; e-mail: cherkashina@pcr.ms,
SPIN-код: 7854-7358, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7970-7495>
- Синицын Евгений Александрович** [*Evgeny A. Sinitsyn*]; e-mail: sinymlad@list.ru, SPIN-код: 3156-7024,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-5932>
- Рвачева Анна Валерьевна**, к.м.н. [*Anna V. Rvacheva*, MD, PhD]; e-mail: arvacheva@mail.ru, SPIN-код: 5267-9598,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9277-2291>
- Сергеева Наталья Васильевна** [*Natal'ya V. Sergeeva*]; e-mail: Tkb_3@mail.ru
- Полосова Татьяна Александровна**, к.м.н., доцент [*Tatiana A. Polosova*, MD, PhD, Associate Professor].
- Зыкова Александра Алексеевна**, к.м.н. [*Alexandra A. Zyкова*, MD, PhD]; e-mail: zyкова.aal@medsigroup.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9577-4815>
- Зеленин Дмитрий Александрович**, к.м.н. [*Dmitrii A. Zelenin*, MD, PhD]; e-mail: zelenin@68gkb.ru,
SPIN-код: 9418-3070, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6622-4734>
- Горбенко Михаил Юрьевич**, к.м.н. [*Mihail Yu. Gorbenko*, MD, PhD] e-mail: gorbenko@pochta.ru,
SPIN-код: 8064-1419, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-5459>
- Родюкова Ирина Сергеевна**, к.м.н., доцент [*Irina S. Rodyukova*, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: irina.rodyukova@gmail.com, SPIN-код: 8161-4082, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9548-6426>
- Чаус Николай Иванович**, к.м.н., доцент [*Nikolay I. Chaus*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: nikchaus@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5891-3417>
- Сницарь Артем Владимирович**, сердечно-сосудистый хирург [*Artem V. Snitsar*, MD]; e-mail: snitsar@68gkb.ru,
SPIN-код: 3059-5317, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6053-4651>