

ОБОСНОВАНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ COVID-19

(дополнение к методическим рекомендациям МЗ РФ,
версии 6 от 28.04.2020)

Хадарцев А.А., Иванов Д.В.

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт

Аннотация. Во время пандемии COVID-19 выяснилось, что в клинической картине наиболее опасной является двухстороннее поражение легких, трактовавшееся как пневмония, или пневмонит с четкой картиной при МРТ-исследовании (симптом «матового стекла»), а также симптоматикой острого респираторного дистресс-синдрома.

При составлении программы патогенетического лечения целесообразно использовать уже известные технологии лечения гипоксемии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острого респираторного дистресс-синдрома. К ним относится экстракорпоральная мембранная оксигенация – для улучшения поставки кислорода в кровь мембранными оксигенаторами любого типа. Обосновано использование в этих же целях переносчиков кислорода – перфторуглеродов (перфторана) внутривенно. Обосновано использование подогретых гелий-кислородных смесей для улучшения газотранспортной функции дыхательных путей через наркозно-дыхательную аппаратуру. Аппаратная искусственная вентиляция легких обеспечивает адекватную вентиляцию, однако без нормализации оксигенации крови, гемокоагуляции, обеспечения газотранспортной функции дыхательных путей – она может быть неэффективной. Назначение антикоагулянтов (гепарина, клексана или эноксапарина, фраксипарина) – надежно уменьшает гиперкоагуляцию крови. Введение серотонина-адипината способствует ликвидации острого респираторного дистресс-синдрома.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация, гелий-кислородные смеси

Цель работы: обоснование целесообразности дополнений к методическим рекомендациям МЗ РФ, версии 6 от 28.04.2020.

Материал и методы. Анализ публикаций в системе *elibrary* за последние годы.

Результаты

1. Экстракорпоральная мембранная оксигенация и перфторан.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), ранее применялась в кардиохирургии, отделениях реанимации и анестезиологии, при остром респираторном дистресс-синдроме. Эта технология была свидетельством высокого уровня развития медицины [2,5,21,26]. При ЭКМО используется несколько

измененный контур аппарата искусственного кровообращения. Она применяется при остром развитии обратимой респираторной, сердечной или кардиореспираторной недостаточности, которая не отвечает на стандартное лечение, а также в сердечно-легочной хирургии. Диверсификация применения мембранной оксигенации обусловила их использование для вспомогательной оксигенации при восстановлении функции легких (пневмонии, силикоз, реанимация). Применялись одноразовые оксигенаторы с мембраной из микропористого полипропилена при операциях на сердце, а также мембраны оксигенаторов из полиметилсилоксана (силиконового каучука) [1,17].

В настоящее время ЭКМО широко используется в хирургической и терапевтической клинической практике – при герпес-вирусной инфекции, повторных операциях на клапанах сердца, при острой печеночной недостаточности, при нейроинфекциях, при трансплантации органов, при перитонитах, остром панкреатите [3,23,24,27,29,31,33,34,39,40]. ЭКМО эффективна для нормализации иммунологической реактивности и маркеров системного воспаления при перитоните, абдоминальном сепсисе, гнойных заболеваниях печени [8,20,35,37].

ЭКМО стабильно используется при трансплантациях легких, сердца, чрескожных коронарных вмешательствах, у детей в кардиохирургических отделениях при стентировании, у потенциальных реципиентов сердца. Позитивные результаты получены при ЭКМО во время операций на открытом сердце, необходимости коррекции показателей свертывающей и противосвертывающей систем [7,19,22,25].

ЭКМО улучшает структурно-функциональный статус эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме – снижая их деформируемость, тенденцию к агрегации, оптимизируя расстройства гемодинамики, нарушение кислородтранспортной функции крови и препятствуя нарастанию гипоксии, корригируемой ЭКМО. Определена стабилизация биофизических характеристик эритроцитов при ХОБЛ различной степени тяжести, их метаболического статуса и физико-химических свойств [15].

2. Перфторан.

Улучшение газотранспортной функции крови при поражении легких при *COVID-19* можно достичь применением перфторуглеродов, в частности, *перфторана*, что подтверждено использованием его в эксперименте и клинике при различных нарушениях транспортировки кислорода к тканям. Озонирование *перфторана* и физиологического раствора осуществлялось в виде озонкислородной смеси в течение 15 мин с заданной концентрацией озона 3000 мкг/л – при лечении острого перитонита. *Перфторан* успешно применялся при различных гнойных процессах [9-13,18,30]. Результативное применение *перфторана* в

лечении *острого респираторного дистресс-синдрома* (ОРДС), позволяет использовать его при ОРДС, осложняющем течение коронавирусной инфекции [14,36]. Доказана эффективность *перфторана* при хроническом, инфаркте миокарда, токсической энцефалопатии [28,32,38].

3. Гелий-кислородные ингаляции.

Проведены исследования, подтвердившие целесообразность применения гелийсодержащих дыхательных смесей, в частности, при патологии органов дыхания с дыхательной недостаточностью. Но, из-за низкой плотности и высокой скорости диффузии, создающих сложности при хранении (при минимальном нарушении герметичности гелий быстро улетучивается), – применение его в медицине было достаточно ограниченным. При дыхании гипоксической смесью необходим строгий мониторинг сатурации крови кислородом и газового состава крови [4].

Одним из путей повышения эффективности *гелий-кислородных смесей* (ГелКС) является их нагревание. При этом происходит тепловая дилатация бронхов и сосудов с дополнительным снижением сопротивления сосудов малого круга, уменьшением нагрузки на правый желудочек, увеличением кровенаполнения легочных капилляров с повышением диффузионной способности легких, нормализацией газового состава артериальной крови. Терапия подогретой ГелКС улучшает транспорт кислорода и оптимизирует состояние гемодинамики, эффективно устраняя артериальную гипоксемию. Улучшение микроциркуляции с увеличением числа лейкоцитов и нарастанием их фагоцитарной активности приводит к дегидратации, рассасыванию воспалительного очага, более активной доставке антибактериальных препаратов в очаг инфильтрации [41].

Запатентован способ лечения эндо- и экзогенных стрессов, который предусматривает осуществление ингаляции дыхательной газовой смесью из аппарата, работающего по закрытому дыхательному контуру. Вначале ингалируется ГелКС, а затем – гелий-ксенон-кислородная смесь. Устройство содержит источники газов, блок регуляции подачи газов, закрытый дыхательный контур для ингаляций газовых смесей (дыхательная маска, блок смешения газов, соединенный с устройством регуляции подачи газов). Дополнительно устройство состоит из блока смешения газов, соединенного с устройством регуляции подачи газов, устройство переключения блоков смешения газов, соединенное с дыхательной маской и взаимосвязанное с каждым блоком смешения с возможностью образования в процессе ингаляции двух закрытых дыхательных контуров, что обеспечивает эффективность лечебного воздействия за счет снижения сопротивления дыханию и возможности управления плотностью газовой смеси [6, 16].

Изученные свойства гелия позволяют предположить эффективность гелий-кислородных смесей при их использовании у больных с пневмонией, обусловленных коронавирусной инфекцией, чувствительной к теплу. При этом оптимизируется состояние гемодинамики, устраняется артериальная гипоксемия, улучшается микроциркуляция с увеличением числа лейкоцитов и нарастанием их фагоцитарной активности. Это приводит к дегидратации, рассасыванию воспалительного очага, более активной доставке антибактериальных препаратов в очаг инфильтрации.

Таким образом, можно обосновать дополнения к методическим рекомендациям МЗ РФ, версии 6 от 28.04.2020 в соответствии со степенью тяжести COVID-19.

Для стационарных больных (тяжелого течения)

- *экстракорпоральная мембранная оксигенация* (обеспечение поставки кислорода в кровь мембранными оксигенаторами любого типа)
- *переносчики кислорода* – перфторуглероды (перфторан) внутривенно (обеспечение поставки кислорода в кровь)
- *подогретые гелий-кислородные смеси* (обеспечение газотранспортной функции дыхательных путей через наркозно-дыхательную аппаратуру)
- *прямые антикоагулянты* (гепарин внутривенно, клексан или эноксапарин, фраксипарин – 20-40 ед. подкожно (обеспечение уменьшения свертывания крови))
- *искусственная вентиляция легких* (без нормализации оксигенации крови, гемокоагуляции, обеспечения газотранспортной функции дыхательных путей может быть неэффективной!)
- **серотонин-адипинат** 1,0 – 2 раза в день в/мышечно, или в/венно

Для стационарных больных (легкого и среднетяжелого течения)

1. Сочетание

- *прямых антикоагулянтов* (клексан, фраксипарин) 20-40 ед. подкожно (под контролем свертывания крови)
- *переносчиков кислорода* перфторуглеродов (перфторан) внутривенно (под контролем насыщения кислородом крови) – оксигемометрия, пульсоксиметрия (прибор пульсоксиметр)

2. Фоновое лечение

- витамин D3 (вигантол, аквадетрим, минисан и др.) с содержанием витамина D свыше 1000 мг

Для больных после выписки

1. Фоновое лечение

– витамин *D3* (вигантол, аквадетрим, минисан и др.) с содержанием витамина *D* свыше 1000 мг

2. Для предупреждения развития психосоматических заболеваний

У всех, находившихся в течение длительного времени на самоизоляции, а также после перенесенного COVID-19, высока вероятность развития психоэмоционального стресса по типу синдрома военного времени (афганского, чеченского) – с переходом в психосоматические заболевания. Описаны «панические атаки», соматоформные заболевания, которые могут распространяться на большие популяции людей, ограничивая трудоспособность, создавая избыточную нагрузку на систему здравоохранения и социального обеспечения.

Разработанный нами запатентованный и апробированный способ профилактики и лечения таких стрессовых расстройств заключается в осуществлении **транскраниальной электростимуляции** (ТЭС), усиленной чрескожным (электрофоретическим) введением естественного заменителя нехватки стрессзащитных веществ – *серотонина*.

Имеются отечественные портативные устройства для осуществления ТЭС – «Альфария» и «ТЭС-03», которые могут приобрести все, кто будет пользоваться этим способом. Их цена от 6 до 10 тыс. рублей. *Серотонин* можно приобрести через аптечную сеть. Разработаны и утверждены рекомендации по использованию разработанного способа.

При отсутствии возможности введения *серотонина* можно применять *аминалон* (гаммалон), другие стимуляторы ГАМК (гаммааминомасляной кислоты), обеспечивающие противострессорное действие. Показана эффективность разработанной технологии у человек. Оценка эффективности на программно-аппаратном комплексе «Симона-111».

Литература

1. Абдуллин И.Ш., Ибрагимов Р.Г., Зайцева О.В., Парошин В.В. Плазменная модификация композиционных полимерных мембран для медицины // Вестник Казанского технологического университета. 2013. Т. 16, № 9. С. 11–16.
2. Абусуев А.А., Ершов А.Л., Асельдерова А.Ш., Булач Т.П., Марусанов В.Е. Тяжелая гипоксемия при остром респираторном дистресс-синдроме: стратегия и тактика респираторной поддержки // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2017. № 3. С. 72–77
3. Андриевская И.А. Механизмы и закономерности развития нарушений морфофункционального состояния плаценты и кислородтранспортной функции периферической крови рожениц и крови пуповины при обострении герпес-вирусной инфекции. Автореф. Дисс. д.б.н. Иркутск: Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 2011

4. Антонов А.А., Буров Н.Е. Гемодинамические эффекты гелиево-кислородной терапии у пациентов с оперированной коронарной недостаточностью // Вестник интенсивной терапии. 2011. № 1. С. 55-59.
5. Арзин Д.Н., Румянцева И.В., Костромин А.А., Валиуллин Л.Р., Закиров И.И., Петрушенко Д.Ю., Поспелов М.С. Применение метода экстракорпоральной мембранной оксигенации крови в комплексном лечении пневмонии H1N1 у детей. В книге: Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2019) XVIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, 2019. С. 12–13
6. Бобровников А.В. Способ лечения онкологических заболеваний с использованием газовых смесей кислорода и благородного газа аргона. Патент на изобретение RU 2678927 С2, 04.02.2019. Заявка № 2015109455 от 18.03.2015.
7. Бокерия Л.А., Диасамидзе К.Э., Лобачева Г.В., Шаталов К.В., Ким А.И., Самсонова Н.Н., Серегин К.О., Харькин А.В. Возможности коррекции геморрагических осложнений у кардиохирургических больных при экстракорпоральной мембранной оксигенации // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2006. Т. 7, № S5. С. 196
8. Васин Ю.В. Роль и место малопоточной мембранной оксигенации крови в лечении больных абдоминальным сепсисом. Автореф. дис. к.м.н. Москва, 1995
9. Воробьев С.И. Перфторуглеродная кровезамещающая эмульсия перфторан: хронология создания // Вестник РАЕН. 2007. Т. 7, № 1. С. 98–108
10. Голубев А.М., Рагимов Р.М., Манасова З.Ш., Саидов М.З. Острый перитонит и факторы неспецифической резистентности при введении озонированного перфторана (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. 2008. Т. 4, № 1. С. 50–54
11. Голубев А.М., Рагимов Р.М., Османов А.О. Применение озонированного перфторана при остром перитоните // Общая реаниматология. 2005. Т. 1, № 1. С. 9–12
12. Дурново Е.А., Фурман И.В. Клинические результаты применения перфторана в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами // Стоматология. 2007. Т. 86, № 4. С. 35–40
13. Магомедов С.М., Манасова З.Ш., Бахмудова И.Г. Влияние внутрибрюшинного введения озонированного перфторана (FO3) на течение острого перитонита в эксперименте // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2006. № 2 (49). С. 147
14. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Власенко А.В., Осипов П.Ю., Герасимов Л.В. Эндотрахеальное применение перфторана в условиях ИВЛ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом // Общая реаниматология. 2005. Т. 1, № 2. С. 5–11
15. Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Бакирова Р.Е., Ключев Д.А., Муравлёв В.К. Характеристика эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. С. 603
16. Наумов С.А., Костромитина Г.Г., Бабилов А.С. Способ лечения стресса и устройство для его осуществления. Патент на изобретение RU 2524765 С1, 10.08.2014. Заявка № 2012158370/14 от 29.12.2012.
17. Перекрестов А.П., Андреев А.И. Мембранный оксигенатор. Патент на полезную модель RU 190014 U1, 14.06.2019. Заявка № 2018127308 от 24.07.2018
18. Перфторан в профилактике образования послеоперационных спаек при перитоните (экспериментальное исследование) [опыты на крысах линии вистар] // Ветеринария. Реферативный журнал. 2004. № 4. С. 1204

19. Пискарёва А.С., Зайцева Е.В., Шматова А.А. Исследование изменений основных показателей общего анализа крови, возникших в ходе применения экстракорпоральной мембранной оксигенации у детей кардиохирургического профиля. В сборнике: Инновации в медицине и фармации - 2018 Сборник материалов дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Белорусский государственный медицинский университет, 2018. С. 321–325
20. Польшкина Т.В. Экспериментальное исследование влияния некоторых антиоксидантов на липидный метаболизм головного мозга при эндогенной интоксикации. Дисс. к.м.н. Москва: Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 2005
21. Попугаев К.А., Губарев К.К., Кругляков Н.М., Захлевный А.И., Белоусова К.А., Лобанова И.Н., Рудаков В.С., Абудеев С.А., Багжанов Г.И., Бахарев С.А., Назаренко М.Б., Шмарова Д.Г., Восканян С.Э., Удалов Ю.Д., Кретьова Е.Ю., Осташкин А.С., Забелин М.В., Самойлов А.С. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации для лечения респираторного дистресс-синдрома в условиях специализированного ЭКМО-центра // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2017. Т. 5, № 1. С. 68–77
22. Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Догонашева А.А., Алиев Э.З. Результативность и факторы риска механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19, № 4. С. 54–60
23. Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г., Спирина Е.А., Корнилов М.Н., Мойсюк Л.Я. Успешное применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации при тяжелой острой дыхательной недостаточности, развившейся в раннем периоде после трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 16, № 1. С. 34–40
24. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Сайтгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Слободяник В.В., Минина М.Г., Пчельников В.В., Еремеева О.А., Лавренов П.Г. Периферическая вено-артериальная мембранная оксигенация как метод механической поддержки кровообращения перед трансплантацией сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013. Т. 15, № 2. С. 23
25. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Слободяник В.В., Захаревич В.М., Еремеева О.А., Мясютин С.А. Чрескожное трансфemorальное дренирование левого предсердия как метод объемной разгрузки левого желудочка при проведении периферической вено-артериальной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013. Т. 15, № 4. С. 70–83
26. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-NCOV. временные методические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации // Пульмонология. 2019. Т. 29, № 6. С. 655–672
27. Пулатов О.Х. Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов и их коррекция при остром деструктивном панкреатите. Дисс. к.м.н. Москва: ГОУВПО "Московская медицинская академия", 2008
28. Радионов И.А., Мухамадияров Р.А. Коррекция окислительного стресса липосомальной формой антиоксидантов и перфторана при экспериментальном хроническом панкреатите // Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90, № 1. С. 48–52
29. Ройхель В.М. Патогенез и диагностика некоторых медленных проиновых нейроинфекций. Автореф. дис. д.м.н. Москва, 1997

30. Руденков М.Н., Марьяновский Б.М. Перфторан в комплексном лечении тяжелой гнойной патологии // Альманах клинической медицины. 2005. № 8-5. С. 61–62
31. Седов А.П., Парфенов И.П. Способ лечения и профилактики печеночной недостаточности путем детоксикации крови. Патент на изобретение RU 2195322 С2, 27.12.2002. Заявка № 2000119996/14 от 26.07.2000
32. Скоромец А.А., Барышев Б.А., Ендальцева С.М., Вершинин В.Н., Тоточиков А.А., Краснов В.С., Алиева М.С. Применение кровезаменителя перфторана в комплексном лечении токсической энцефалопатии // Медицина катастроф. 2008. № 3 (63). С. 52–53
33. Тарасова Т.В. Разработка патогенетического подхода к терапии системного липидного дистресс-синдрома при экспериментальном перитоните на основе препаратов с антиоксидантным действием. Дисс. д.б.н. Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, 2004
34. Фирсова А.Г., Цилько А.А., Шалькевич А.Л., Рябушко Е.С., Башкевич А.В., Евграфова Л.В., Пушкарева Л.В. Успешное применение v-а экмо в детской кардиохирургии: случай из практики // Научные стремления. 2018. № 23. С. 27–31
35. Хахалин О.Е., Старых В.С. Способ лечения гнойных заболеваний печени. Патент на изобретение RU 2215562 С2, 10.11.2003. Заявка № 2002100685/14 от 03.01.2002
36. Шаповалова Н.В., Лаврентьев А.А., Ермоленко С.В., Струк Ю.В., Пешков В.В. Перфторан и курсорф в лечении респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. 2006. Т. 2, № 3. С. 33–35
37. Шматова А.А., Пискарьева А.С. Анализ изменений маркеров системного воспаления в биохимическом анализе крови в период проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации. В сборнике: Молодежь в науке: Новые аргументы Сборник научных работ IX Международного молодежного конкурса. Отв. ред. А.В. Горбенко, 2018. С. 200–203
38. Шувалов С.С., Ушаков В.Ю. Перспективы использования препарата "перфторан" для профилактики развития реперфузионного синдрома у больных острым инфарктом миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5, № 4. С. 82–85
39. Яковлев А.Ю., Бояринов Г.А., Зайцев Р.М., Емельянов Н.В., Дудина Е.В. Коррекция метаболизма у больных перитонеальным сепсисом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005. Т. 6, № 3. С. 127–130
40. Яншин Д.В. Влияние оксигенации на функцию печени у больных с острой печеночной недостаточностью. Автореф. дис. к.м.н. Москва, 1990
41. Frazier M. D., Cheifetz I. M. // Paediatr. Respir. Rev. – 2010. – Vol. 11, N 1. – P. 46-53.