

## ПРОДОЛЖАЮЩИЙСЯ СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ COVID-19 – ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

**ЗАЙЦЕВ АНДРЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0934-7313, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, главный пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, тел. 8-916-588-32-12, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**ТЕРНОВСКАЯ НИНА АНДРЕЕВНА**, врач-пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, тел. 8-903-175-89-29, e-mail: nina.vishna@yandex.ru

**ЧЕЛАН ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**, врач-пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, тел. 8-963-641-69-80

**КУЛАГИНА ИРИНА ЦАЛИКОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5387-5244, канд. мед. наук, заведующая 20-м пульмонологическим отделением Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, e-mail: irina-kulagina@mail.ru

**СИДОРОВ ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, врач-пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3

**ЛИХОДИЙ ВЯЧЕСЛАВ ИВАНОВИЧ**, канд. мед. наук, заведующий 30-м пульмонологическим отделением Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, тел. 8-916-520-21-77

**Реферат. Введение.** Медицинская общественность продолжает поиск современных методов лечения продолжающегося симптоматического COVID-19 и постковидного синдрома. Среди всех проявлений продолжающегося COVID-19, наиболее проблемными и приводящими не только к нарушению качества жизни, но и к инвалидизации пациента, являются респираторные нарушения. Таким образом, представляется актуальным изучение различных вариантов терапии продолжающегося симптоматического COVID-19, в том числе с включением препаратов, обладающих адаптогенным действием. **Цель исследования** - изучить влияние препарата Трекрезан на восстановление пациентов, перенесших COVID-19 (снижение выраженности астении, восстановление функции легких и другие показатели), в сравнении со стандартной (реальная практика) терапией больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Оценить и провести сравнительный анализ безопасности используемых режимов терапии «продолжающегося симптоматического COVID-19» у пациентов, перенесших средне-тяжелое и тяжелое течение новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** В исследование включено 103 пациента с продолжающимся симптоматическим COVID-19, которые были госпитализированы в коечное пульмонологическое отделение. В первую группу включены 53 пациента, которым проводилась терапия с использованием препарата Трекрезан, во вторую включены 50 больных. В ходе обследования больных выполнялись комплексное исследование функции легких, включая определение диффузионной способности легких – DLCO, уровень SpO<sub>2</sub> (сатурация), тест с 6-минутной ходьбой, оценка выраженности астении по шкале MFI-20. Клиническая эффективность комплексной терапии анализировалась на 8-10-й день лечения. Конечными точками, необходимыми для последующего анализа, являлись сроки купирования симптомов COVID-19 (выраженность астении, работоспособность и прочее) и нежелательные явления, развившиеся во время лечения. **Результаты и их обсуждения.** Включение препарата Трекрезан в лечение больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 приводило к улучшению общего самочувствия. Отмечено достоверно более выраженное снижение выраженности астении по шкале MFI-20, выявлено статистически значимое снижение степени одышки и улучшение качества жизни пациентов, отмечено уменьшение стационарного периода. **Выводы.** Установлено, что среднесрочная терапия с использованием адаптогена Трекрезан у больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 и постковидным синдромом уменьшает выраженность симптомов заболевания, повышает толерантность к физической нагрузке, снижает выраженность астении по шкале MFI-20, уменьшает стационарный период.

**Ключевые слова:** терапия адаптогеном, продолжающийся симптоматический COVID-19 и постковидный синдром, астения, сатурация.

**Для ссылки:** Продолжающийся симптоматический COVID-19 – возможности фармакотерапии / А.А. Зайцев, Н.А. Терновская, Е.А. Челан [др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.26–33. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).26-33

## ONGOING SYMPTOMATIC COVID-19 – PHARMACOTHERAPY POSSIBILITIES

**ZAITSEV ANDREY A.**, ORCID ID: 0000-0002-0934-7313, Doctor Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Pulmonologist of the Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3, tel. 8-916-588-32-12, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**TERNOVSKAYA NINA A.**, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3, tel. 8-903-175-89-29, e-mail: nina.vishna@yandex.ru

**CHELAN EKATERINA A.**, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3, tel. 8-963-641-69-80

**KULAGINA IRINA TS.**, ORCID ID: 0000-0002-5387-5244, Candidate of Medical Sciences, Head of the 20th Pulmonology Department of the Main Military Clinical Hospital. Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3, e-mail: irina-kulagina@mail.ru

**SIDOROV YURI A.**, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3

**LIKHODIY VYACHESLAV I.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the 30th Pulmonology Department, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3, tel. 8-916-520-21-77

**Abstract. Introduction.** The medical community continues to search for modern methods of treating the ongoing symptomatic COVID-19 and post-COVID syndrome. Among all symptoms of ongoing symptomatic COVID-19, respiratory disorders are the most challenging and leading not only to impaired quality of life, but also to patient's disability. Thus, it seems relevant to study various options for the treatment of ongoing symptomatic COVID-19, including drugs with adaptogenic effects. **Aim.** The aim of the study was to seek the effects of the drug Trecrezan on the recovery of patients who had COVID-19 (reduction of the severity of asthenia, restoration of lung function and other indicators) in comparison with standard (real practice) therapy of patients who incurred a new coronavirus infection COVID-19. To evaluate and conduct a comparative analysis of the safety of the treatment regimens used for "ongoing symptomatic COVID-19" with patients who have moderate and severe case of a new coronavirus infection. **Material and methods.** The study included 103 patients with ongoing symptomatic COVID-19 who were hospitalized in a pulmonology department. The first group included 53 patients who were treated with the drug Trecrezan, the 2nd group included 50 patients. During the examination of patients, the following was performed: A comprehensive study of lung function, including the designation of the diffusion capacity of the lungs - DLCO, the level of SpO<sub>2</sub> (saturation), a 6-minute walking test, an assessment asthenia severity on the MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) scale. The clinical efficiency of complex therapy was analyzed after 8-10 days of treatment. The endpoints necessary for subsequent analysis were the timing of COVID-19 symptoms resolution (severity of asthenia, performance, etc.) and adverse events developed during treatment. **Results and discussion.** The inclusion of the drug Trekrezan in the treatment of patients with ongoing symptomatic COVID-19 led to an improvement in overall well-being. There was a significant decrease in the severity of asthenia on the MFI-20 scale, a statistically significant decrease in the degree of shortness of breath and improvement in the patient's quality of life were revealed, a decrease in the inpatient period was noted. **Conclusion.** It has been established that medium-term therapy using the adaptogen Trekrezan with patients with ongoing symptomatic COVID-19 and post-COVID syndrome reduces the severity of symptoms of the disease, increases exercise tolerance, reduces the severity of asthenia on the MFI-20 scale, reduces the inpatient period.

**Keywords:** adaptogen therapy, ongoing symptomatic COVID-19 and post-COVID syndrome, asthenia, oxygen saturation.

**For reference:** Zaitsev AA, Ternovskaya NA, Chelan EA, Kulagina Its, Sidorov YA, Likhodiy VI. Ongoing symptomatic COVID-19 – pharmacotherapy possibilities. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 26–33. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).26-33

**В**ведение. В реальной клинической практике с первых дней работы с больными новой коронавирусной инфекцией COVID-19 возникла проблема не только адекватного лечения пациентов, направленного в первую очередь на купирование явлений «цитокинового шторма» и коррекцию нарушений газообмена, но и дальнейшего их ведения после стабилизации процесса и выписки из стационара [1]. Мы все сталкивались с тем, что применение моноклональных антител или терапия метилпреднизолоном приводила к стабилизации процесса, но изменения легочной ткани по результатам компьютерной томографии (КТ) сохранялись у ряда пациентов длительное время, равно как и сохранялись элементы дыхательной недостаточности (эпизоды десатурации в покое и при физической нагрузке), что требовало длительной кислородотерапии [1]. Тогда же возникло предположение, что в случае длительного воспаления, инициируемого вирусом, при наличии нарушений газообменной функции легких целесообразно применение пероральных системных глюкокортикостероидов [1]. И действительно, ряд

клинических наблюдений продемонстрировали улучшение показателей газообмена, повышение толерантности к физической нагрузке при использовании данного метода лечения подобного рода пациентов. Однако терминология подобного рода состояний у больных, перенесших острый период новой коронавирусной инфекции, претерпела весьма интересные моменты. Так, впервые термин «долгий COVID» ввели в обиход сами пациенты, он закрепился в СМИ и социальных сетях, и впоследствии врачи начали использовать его в своей практике. Наконец, 30 октября 2020 года Национальным институтом здоровья Великобритании (NICE) была предложена классификация, которую мы используем в настоящее время [2]:

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до четырех недель);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

Дискуссия по временным рамкам и патогенезу нарушений в случае долгого COVID-19 и постковидного синдрома продолжается и поныне. Однако по мнению большинства авторов именно под определение «лонг-ковида», или продолжающегося симптоматического COVID-19 следует относить ситуации с клиническими проявлениями заболевания, длящиеся более 4, но менее 12 недель с начала заболевания. Среди всех проявлений продолжающегося COVID-19 наиболее

проблемными и приводящими не только к нарушению качества жизни, но и к инвалидизации пациента, являются респираторные нарушения (таблица 1 [3-5]).

Среди них наиболее часто встречающиеся – одышка (порядка 60%) и кашель (50%). Однако крайне серьезной проблемой, на которую указывают подавляющее число пациентов, является усталость (порядка 80% больных), являющаяся одним из основных признаков астенического синдрома.

Таблица 1.

**Обобщенные данные основных исследований симптомов COVID-19 (> 4 нед., 8 нед., 12 нед.) [3-5]**

Table 1.

**Generalized data of the main COVID-19 symptoms (> 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks) [3-5]**

Признаки и симптомы длительного COVID-19		Частота симптомов пост-острой фазы COVID-19		
		4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
Частота встречаемости		13,3%	4,5%	2,3%
Общие симптомы	Лихорадка	3%	3%	-
	Озноб	5%	-	-
	Усталость	45%	77%	55%
Ревматические проявления	Артралгия	15%	27%	-
	Миалгия	15%	13%	16%
Респираторные синдромы	Одышка	33%	63%	14%
	Боль в гр. клетке	20%	22%	11%
	Кашель	43%	46%	17%
	Отделение мокроты	-	8%	2%
Отоларингологические	Ринорея	28%	15%	-
	Боль в горле	15%	9%	-
	Аносмия	56%	25%	16%
	Нарушение вкуса	50%	10%	9%
	Аносмия/ нарушение вкуса	9%	23%	7%

Таким образом, представляется актуальным изучение различных вариантов терапии продолжающегося симптоматического COVID-19, в том числе с включением препаратов, обладающих адаптогенным действием.

**Цель исследования:** изучить влияние препарата Трекрезан на восстановление пациентов, перенесших COVID-19 (снижение выраженности астении, восстановление функции легких и др. показатели), в сравнении со стандартной (реальная практика) терапией больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

**Задачи исследования:**

1. Оценить сравнительную клиническую эффективность препарата Трекрезан в сравнении со стандартной (реальная практика) терапией больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, по таким показателям, как выраженность астении, сроки восстановления

работоспособности, восстановление диффузионной способности легких и пр.

2. Оценить и провести сравнительный анализ безопасности используемых режимов терапии «продолжающегося симптоматического COVID-19» у пациентов, перенесших среднетяжелое и тяжелое течение новой коронавирусной инфекции.

**Критерии включения пациентов в исследование.**

Пациенты включались в исследование по следующим критериям:

- возраст от 18 до 75 лет;
- подтвержденный медицинской документацией диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19, которую перенес пациент (на момент включения в исследование эпидемиологически безопасен);

- пациент, перенесший среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 и предъявляющий жалобы на астению, снижение работоспособности, одышку и пр., что входит в понятие «продолжающийся симптоматический COVID-19» (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);

- больные с продолжающимся симптоматическим COVID-19, которые нуждаются в продолжении лечения в условиях пульмонологического стационара;

- устное согласие на участие в исследовании.

#### **Критерии исключения.**

Пациент не может участвовать в исследовании при наличии любого из следующих критериев:

- несоответствие критериям включения;
- подтвержденная или предполагаемая непереносимость препарата Трекрезан;
- продолжающаяся острая инфекция (например, бактериальная), требующая назначения антибактериальных препаратов и других методов лечения;
- легкое течение COVID-19 в анамнезе, отсутствие признаков «продолжающегося симптоматического COVID-19»;
- беременность, кормление грудью.

#### **Материалы и методы**

Данное исследование является открытым, сравнительным, рандомизированным исследованием в параллельных группах. Для набора респондентов проводилась простая рандомизация. Каждому последовательно включенному в исследование присваивался соответствующий порядковый номер: нечетные номера (1, 3, 5 и так далее) составили 1-ю группу, в которой проводилась терапия Трекрезаном; четные номера (2, 4, 6 и так далее) вошли во 2-ю группу – терапия без использования адаптогенов. Трекрезан применялся по схеме – в первый день 3 таблетки (600 мг) в сутки, в последующие 7 дней по 1 таблетке (200 мг). Всего на курс 10 таблеток (суммарная доза 2000 мг), длительность курса составила 8 дней. Трекрезан является иммуномодулирующим лекарственным средством с выраженными адаптогенными свойствами. Препарат стимулирует выработку  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, способствует повышению и коррекции иммунного статуса организма за счет активации клеточного и гуморального иммунитета, стимулирует фагоцитарную активность макрофагов. Препарат укрепляет иммунную систему организма, повышает выносливость при физических и умственных нагрузках, уменьшает действие различных токсинов, повышает устойчивость организма к гипоксии, низким и высоким температурам и другим неблагоприятным факторам окружающей среды. Известно, что при ОРВИ рациональная терапия предусматривает симптоматическое лечение, противовирусную терапию в группах риска [12],

но нередко клиническая ситуация развивается с формирования астенического синдрома, что требует фармакологической коррекции.

В исследование включено 103 пациента с продолжающимся симптоматическим COVID-19, которые были госпитализированы в коечное пульмонологическое отделение. В первую группу включены 53 пациента, которым проводилась терапия с использованием препарата Трекрезан, во 2-ю включены 50 больных.

В ходе обследования больных выполнялись:

- комплексное исследование функции легких, включая определение диффузионной способности легких - DLCO
- уровень  $SpO_2$  (сатурация)
- тест с 3 или 6 мин ходьбой
- оценка выраженности астении по шкале MFI-20.

С целью оценки эффективности во время всех визитов оценивались:

- наличие продолжающихся симптомов COVID-19;
- наличие астении.

Клиническая эффективность комплексной терапии анализировалась на 8-10-й день лечения. Конечными точками, необходимыми для последующего анализа, являлись сроки купирования симптомов COVID-19 (выраженность астении, работоспособность и пр.) и нежелательные явления, развившиеся во время лечения. Фармакоэкономический анализ включал в себя оценку общей стоимости заболевания (cost of illness – COI), предполагающей учет прямых затрат.

#### **Результаты исследования.**

В 1-ю группу включено 53 пациента (49 мужчин) с продолжающимся симптоматическим COVID-19, которые получали комплексное лечение, включающее препарат Трекрезан. Средний возраст больных составил  $56,5 \pm 11,0$  года. Время с начала заболевания –  $46,7 \pm 13,1$  суток. Во 2-ю группу включены 50 пациентов (47 мужчин), средний возраст –  $55,4 \pm 10,9$  лет. Время с появления первых признаков COVID-19 составило  $48,7 \pm 14,1$  суток. Все пациенты предъявляли жалобы на одышку. У 69 пациентов (67%) наблюдался кашель, в 7,8% (8) случаях он был продуктивным. У всех пациентов сохранялись различной выраженности изменения на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Согласно оценке КТ-специалистов сохраняющийся объем поражения значительно варьировал от 5 до 45%, что объясняется как различными сроками заболевания, так и включением пациентов, перенесших различное течение новой коронавирусной инфекции. Нарушение газообменной функции легких по результатам пульсоксиметрии  $SpO_2 < 94\%$  (в покое или при физической нагрузке) наблюдалось также у всех больных. Средний уровень  $SpO_2$  в первой группе составил  $91,1 \pm 2,2\%$ , во второй –  $90,9 \pm 1,9\%$ . Уровень С-реактивного белка (СРБ)

у всех пациентов находился на уровне менее 20 мг/л, что послужило дополнительным критерием исключения бактериальной инфекции перед включением респондентов в исследование. Уровень прокальцитонина у всех пациентов был менее 0,1 нг/мл. В первой группе уровень СРБ составил  $6,3 \pm 3,1$  мг/л, во второй –  $7,1 \pm 3,8$  мг/л.

Важно, что у всех больных, включенных в анализ, были различные проявления астенического синдрома и средний балл по шкале MFI-20 был более 40 практически у всех пациентов (в норме не выше 20 баллов). Оценка выраженности астении по шкале MFI-20 в первой группе составила  $44,5 \pm 13,9$ , во второй группе –  $41,2 \pm 13,1$ .

У всех пациентов наблюдались различной выраженности нарушения газообменной функции легких по данным комплексного обследования, включающего определение диффузионной способности (трансфер-фактор CO - DLCO). По данным исследования показатель DLCO составил в среднем 64% от должного (%долж.). В 1-й группе DLCO составил  $64,7 \pm 6,9$ %долж., во 2-й группе –  $63,8 \pm 6,7$ %долж. Другие параметры легочных функциональных тестов находились в пределах нормальных значений, за исключением 14 пациентов (13,6%), у которых был выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений (общая емкость легких (ОЕЛ) < 80 %долж., объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)/ Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) > 70%), у 9 (8,7%) – обструктивные нарушения (ОФВ1/ ЖЕЛ < 70%, ОЕЛ > 80%долж.). По нашему мнению, рестриктивные изменения наблюдались у пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19 с присоединением бактериальной инфекции (нозокомиальная пневмония), которые получали лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Одышка наблюдалась у всех пациентов, ее выраженность – от легкой до умеренной степени, качество жизни было снижено и составило 75 баллов из 100.

Все пациенты, помимо препарата Трекрезан, получали комплексную терапию, включающую системные глюкокортикостероиды в дозе 25-35 мг в сутки, антикоагулянты (эноксапарин в дозе 0,8 мг в сутки), также проводилась оксигенотерапия через носовые канюли с потоком 5-15 литров в минуту.

На фоне комплексного лечения в группе пациентов, получавших препарат, обладающий адаптогенным эффектом, – Трекрезан (группа 1), средний балл по шкале MFI-20 составил  $31,9 \pm 9,5$ , тогда как в группе 2 этот показатель –  $36,7 \pm 6,4$ . Субъективное улучшение отметили 45 (85%) боль-

ных на фоне терапии Трекрезаном, тогда как в группе 2 отметили улучшение 37 (74%) пациентов.

Таким образом, включение препарата Трекрезан в лечение больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 приводило к улучшению общего самочувствия. Отмечено достоверно более выраженное снижение выраженности астении по шкале MFI-20 в группе пациентов, получающих Трекрезан.

Уровень СРБ на фоне проводимой терапии снижался в обеих группах и составил в среднем  $2,5 \pm 3,4$  мг/л. При повторных обследованиях, которые проводились с интервалом в 8-9 дней, было выявлено увеличение трансфер-фактора CO (DLCO) – в первой группе DLCO на фоне терапии составил  $68,7 \pm 5,7$ %долж., во второй –  $67,9 \pm 5,7$ %долж. Кроме того, выявлено статистически значимое снижение степени одышки и улучшение качества жизни пациентов. Уровень SpO<sub>2</sub> после лечения в первой группе составил  $93,1 \pm 1,8$ %, во второй группе SpO<sub>2</sub> на 9-е сутки терапии составил  $93,3 \pm 1,6$ %.

Важно, что уменьшение выраженности астенических проявлений, положительная тенденция к нормализации газообмена привели к уменьшению стационарного периода: в 1-й группе составил  $11,4 \pm 1,7$  дней, тогда как во второй группе этот показатель составил  $12,5 \pm 1,6$  суток.

В ходе терапии у 26% (27) больных в обеих группах отмечались различные нежелательные явления. В подавляющем числе случаев это были явления, индуцированные приемом системных глюкокортикостероидов (ГКС): сухость и зуд кожи, стероидные угри, а также лабораторные, такие как повышение уровня глюкозы, требующее в ряде случаев применения инсулина. Дополнительных нежелательных лекарственных реакций в 1-й группе, которые можно было бы связать, по мнению исследователей, с приемом препарата Трекрезан не наблюдалось.

При оценке фармакоэкономических показателей лечения было отмечено, что в 1-й группе период стационарного наблюдения составил  $11,4 \pm 1,7$  дней, тогда как во второй группе этот показатель –  $12,5 \pm 1,6$  суток. Таким образом, у больных, принимавших комплексную терапию с добавлением препарата Трекрезан, удалось сократить пребывание в стационаре в среднем на 1 день. Учитывая среднюю закупочную стоимость препарата – 375 руб, а также средний койко-день в пульмонологическом стационаре – 3500 руб, можно говорить о лучших фармакоэкономических показателях терапии в 1-й группе (Таблица 2).

**Некоторые характеристики больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 на фоне комплексной терапии**

**Some characteristics of patients with ongoing symptomatic COVID-19 during complex therapy**

Показатель	Группа 1 n = 53		Группа 2 n = 50		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Возраст, лет	56,5±11,0		55,4±10,9		
Время с начала заболевания, сут	46,7±13,1		48,7±14,1		
SpO <sub>2</sub> %	91,1±2,2		90,9±1,9		< 0,001
СРБ, мг/л	6,3±3,1	2,5±3,4	7,1±3,8	2,5±3,4	< 0,001
Выраженность астении - MFI-20, баллы	44,5±13,9	31,9±9,5	41,2±13,1	36,7±6,4	< 0,001
DLCO, % от должного	64,7±6,9	68,7±5,7	63,8±6,7	67,9±5,7	< 0,001
Субъективное улучшение, %		85 (45)		74 (37)	< 0,001
Койко-день, сутки	11,4±1,7		12,5±1,6		< 0,001

### **Дискуссия.**

Данная работа позволяет определить проблемные моменты ведения пациентов с продолжающимся симптоматическим COVID-19.

Очевидно, что всем пациентам с продолжающимся симптоматическим COVID-19 рекомендуется проведение пульсоксиметрии с измерением SpO<sub>2</sub> для выявления признаков дыхательной недостаточности (ДН). Пульсоксиметрия рекомендуется в качестве простого и надежного скринингового метода, позволяющего выявлять пациентов с ДН. Необходимо проводить измерение в динамике и записывать параметры сатурации не только в покое, но и при нагрузке (ходьба по комнате).

При наличии возможностей все пациенты с персистирующими респираторными симптомами после COVID-19 должны проходить комплексное функциональное обследование легких, включая спирометрию, бодилетизмографию, измерение диффузионной способности легких [6-8]. Это связано с тем, что наиболее частым функциональным нарушением респираторной системы после COVID-19 является нарушение диффузионной способности легких, что влияет на качество жизни пациентов, служит причиной одышки, а также слабости и утомляемости [8-11].

Для оценки выраженности одышки всем пациентам с продолжающимся симптоматическим COVID-19 целесообразно проводить оценку одышки и толерантности к физической нагрузке по шкале Борга, использовать тест с 3- или 6-минутной ходьбой (3MWT или 6MWT) либо 1-минутный тест «сесть-встать» (1STST) соответственно возможностям пациента.

В отношении лечения больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 доказательная база требует продолжения текущих исследований.

Так, для назначения антикоагулянтов, как парентеральных, так и пероральных, в «постковидный период» доказательной базы в настоящее время недостаточно. Однако в случае сохранения повышенных показателей D-димера, сохранения массивных изменений на КТ органов грудной клетки, сохранения дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии, целесообразно продолжить применение антикоагулянтов – низкомолекулярных гепаринов п/к, пероральных антикоагулянтов (апиксабан, ривароксабан) в профилактических дозах. В нашем исследовании применялись лечебные дозы эноксапарина, однако каких-либо преимуществ подобного рода терапии от лечебных доз и пероральных антикоагулянтов, по нашему мнению, получено не было.

В данном исследовании у 69 пациентов (67%) наблюдался непродуктивный кашель, в 7,8% (8) пациенты предъявляли жалобы на отхождение мокроты. Это позволяет сделать вывод, что кашель у пациентов с продолжающимся симптоматическим COVID-19, как правило, непродуктивный. Для его купирования целесообразно назначение противокашлевых препаратов [13]. Если у больного имеются жалобы на продуктивный кашель, что наблюдается, как правило, у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19 с присоединением нозокомиальной бактериальной инфекции, рекомендовано использование мукоактивных лекарственных средств.

Самый главный вопрос, требующий ответа, связан с назначением системных глюкокортикостероидов. В настоящее время такой подход существует, есть ряд клинических наблюдений [1] и рекомендаций по их использованию. В нашем исследовании мы подтвердили необходимость включения терапии ГКС у больных с нарушением газообменной функции легких, снижением DLCO

и сохраняющимися изменениями в легких, которые визуализируются при компьютерной томографии. Рекомендуемая доза преднизолона или метилпреднизолона составляет 25-35 мг в сутки в течение 2-3 недель с последующей отменой препарата (общая продолжительность терапии – 6-7 недель). В данном контексте необходимо упомянуть рекомендации [5], где подобного рода назначения признаются экспертами как основные,

если диагностируются организирующая пневмония или бронхолит при сохранении респираторных жалоб, в случае исключения острой инфекции. Полученные нами данные являются одними из первых, в которых демонстрируется положительный опыт применения ГКС при продолжающемся COVID-19 (таблица 3). Их применение приводит к повышению SpO<sub>2</sub>, увеличению показателя DLCO и уменьшению выраженности одышки.

Таблица 3.

**Возможная лечебная стратегия при ведении больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 [5]**

Table 3.

**Possible treatment strategy in the management of patients with ongoing symptomatic COVID-19 [5]**

Изменения на КТ	Лечебные мероприятия	Медикаментозная терапия
Организирующая пневмония, фибринозная организирующая пневмония	Немедикаментозная терапия, симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов	Преднизолон: 25 мг/сут, 3 нед.; 20 мг/сут, 1 нед.; 15 мг/сут, 1 нед.; 10 мг/сут, 1 нед.; 5 мг/сут, 1 нед. Всего – 7 нед.
Ретикулярные изменения, утолщение междольковых перегородок, фокальный или мультифокальный с-м, «матовые» уплотнения, субплевральные паренхиматозные тяжи	Немедикаментозная терапия, симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов	Преднизолон: 25 мг/сут, 2 нед.; 20 мг/сут, 1 нед.; 15 мг/сут, 1 нед.; 10 мг/сут, 1 нед.; 5 мг/сут, 1 нед. Всего – 6 нед.
Признаки фиброза (грубые фиброзные тяжи с явным искажением паренхимы или без него, бронхоэктазия/ бронхиолоэктазы), «сотовая перестройка»	Немедикаментозная терапия, симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения антифибротических препаратов	
«Новые» эмфизематозные или кистозные изменения в легких (пневматоцеле)	Немедикаментозная терапия, симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям).	Нет рекомендаций
Фиброзоподобные, субплевральные ретикулярные изменения, без «сотовой перестройки», утолщение прилегающей плевры	Немедикаментозная терапия, симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения N-ацетилцистеина	N-ацетилцистеин 1800 мг/сут в течение от 6-и и более месяцев

В зависимости от клинической ситуации по показаниям может меняться доза, кратность и продолжительность ГКС на основе решения врачебного консилиума.

Также до настоящего времени небольшое количество исследований оценивает выраженность астении с использованием современных инструментов. В данном случае было показано, что все пациенты демонстрировали различные проявления астенического синдрома и средний балл по шкале MFI-20 был более 40 (в норме не выше 20 баллов). На фоне проводимой терапии с использованием адаптогена Трекрезан субъек-

тивное улучшение отметили 45 (85%) больных, и отмечено достоверно более выраженное снижение выраженности астении по шкале MFI-20 (таблица 2). Также необходимо отметить, что в группе больных, применявших препарат Трекрезан, отмечено уменьшение стационарного периода, что позволяет говорить о лучших фармакоэкономических показателях терапии.

Очевидно, что полученные данные расширяют наши возможности в отношении применения глюкокортикостероидов, адаптогенов в терапии «лонг-ковида».

**Прозрачность исследования.** Исследование проводилось при поддержке фармацевтической компании «Солофарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы получили грант на проведение исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зайцев А.А. Письмо в редакцию // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – № 22(2). – С.84-86. [Zaitsev AA. Pis'mo v redaktsiyu [Letter to the editor]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2020; 22 (2): 84-86. (In Russ.)]. DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.84-86.
2. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. Social Science & Medicine. 2021; 268: 113426, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>
3. Ngai JC, Ko FW, Ng SS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. Respirology. 2010; 15 (3): 543-550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021; 27 (4): 601-615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
5. Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, Soccia PM, Nicod LP, von Garnier C; Swiss COVID Lung Study Group and the Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. Respiration. 2021; 100 (8): 826-841. DOI: 10.1159/000517255.
6. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц., Крюков Е.В. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Практическая пульмонология. - 2020. – № 1. – С.78-81. [Zaitsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, Kulagina ITs, Kryukov EV. Kliniko-funktsional'naya harakteristika pacientov, perenesshih novuyu koronavirusnyuyu infektsiyu COVID-19 [Clinical and functional characteristics of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]. 2020; 1: 78-81. (In Russ.)].
7. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Малашенко М.М., Черняк А.В., Кулагина И.Ц., Чернов С.А., Крюков Е.В. Роль функционального исследования системы дыхания в оценке эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19 // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 3. – С.82-88. [Savushkina OI, Zaitsev AA, Malashenko MM, Chernyak AV, Kulagina ITs, Chernov SA, Kryukov EV. Rol' funktsional'nogo issledovaniya sistemy dyhaniya v ocenke effektivnosti medicinskoj reabilitatsii pacientov, perenesshih COVID-19 [The role of functional research of the respiratory system in assessing the effectiveness of medical rehabilitation of patients who have undergone COVID-19]. Medicinskij al'yans [Medical alliance]. 2021; 9 (3): 82-88. (In Russ.)].
8. Лещенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Пульмонология. – 2021. – № 31 (5). – С.653-662. [Leshchenko IV, Glushkova TV. O funktsional'nyh narusheniyah i razvitiy fibroza legkih u bol'nyh, perenesshih novuyu koronavirusnyuyu infektsiyu [On functional disorders and the development of pulmonary fibrosis in patients who have undergone a new coronavirus infection]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2021; 31 (5): 653-662. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662
9. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology. 2021; 27 (4): 328-337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
10. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. EClinical Medicine. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
11. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. – 2008. – Т.10, № 10. – С.80-86. [Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. Ratsional'naya farmakoterapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy [Rational pharmacotherapy of acute respiratory viral infections]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2008; 10 (10): 80-86. (In Russ.)].
12. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения // Практическая пульмонология. - 2020. - № 2. - С.78-86. [Zaitsev AA. Kashael': problemy i resheniya [Cough: problems and solutions]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]. 2020; 2: 78-86. (In Russ.)].