

Обзоры и лекции

© ЗАЙЦЕВ А.А., 2023

Зайцев А.А.^{1,2}

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) — КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 105229, Москва, Россия

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», 125080, Москва, Россия

Лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в настоящее время является важной задачей практического здравоохранения. Это связано с широким и неоправданным применением антимикробных препаратов, использованием нерациональных схем противовирусной терапии. Также до сих пор продолжается дискуссия в отношении применения системных глюкокортикостероидов, моноклональных антител. В данной публикации на основании данных исследований и собственных клинических наблюдений представлены клинические рекомендации по фармако-терапии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; фармакотерапия; противовирусные препараты; глюкокортикостероиды; моноклональные антитела; клинические рекомендации.

Для цитирования: Зайцев А.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — клинические рекомендации. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):601–606. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-601-606>

Для корреспонденции: Зайцев Андрей Алексеевич — e-mail: a-zaitsev@yandex.ru

Andrey A. Zaitsev^{1,2}

NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) — CLINICAL RECOMMENDATIONS

¹Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russia, 105229, Moscow, Russia

²Medical Institute of Continuing Education Russian Biotechnological University, 125080, Moscow, Russia

The treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) is the cornerstone of practical healthcare. This is due to the widespread and unjustified use of antimicrobial drugs, the use of irrational antiviral therapy schemes. Also, the discussion regarding the use of systemic glucocorticosteroids and monoclonal antibodies continues to this day. In this publication, based on research data and own clinical observations, clinical recommendations for COVID-19 pharmacotherapy are presented.

Key words: COVID-19; pharmacotherapy; antiviral drugs; glucocorticosteroids; monoclonal antibodies; clinical recommendations.

For citation: Zaitsev A.A. Novel coronavirus infection (COVID-19) — clinical recommendations. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):601–606. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-601-606>

For correspondence: Andrey A. Zaitsev — e-mail: a-zaitsev@yandex.ru

Conflict of interests. The author declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.05.2023 / Accepted 30.05.2023

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 до настоящего времени является актуальной проблемой практического здравоохранения. Следует признать, что до сих пор, несмотря на впечатляющие успехи в создании новых противовирусных препаратов, заболеваемость имеет вспышечный характер, а летальность в случае тяжелого течения остается крайне высокой. На наш взгляд, основная проблема в ведении больных состоит в отсутствии у практических врачей четкого понимания сути заболевания, а также — в отсутствии четких и понятных алгоритмов фармакотерапии. Это, впрочем, объясняется объективными причинами (нет серьезной доказательной базы по целым направлениям патогенетической фарма-

котерапии, не отработаны критерии назначения лекарственных средств и проч.), что и послужило поводом для написания настоящего обзора.

В основе COVID-19 лежит вирусная инфекция с поражением альвеолоцитов II типа, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы. В результате в разные временные промежутки от дебюта инфекции развивается вирусное, цитокиновое, микрососудистое повреждение, протекающее с нарушением газообменной функции легких [1–3]. Его клинико-морфологическая характеристика существенно отличается от пневмонических изменений в традиционном понимании этого патологического процесса. В связи с этим целесообразно

выделять формы заболевания без поражения и с поражением основного органа «мишени» — легких, используя при этом термин не «пневмония», а «повреждение» или «вирусное поражение» [2–4]. Это дает возможность дистанцировать изменения легких у пациентов с COVID-19 от тех, которые имеются при «классической» пневмонии. Такие состояния, как ОРДС, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии, стоит рассматривать как осложнения заболевания. В этом случае и нозокомиальная бактериальная пневмония находит свое законное место в осложнениях болезни, и именно это состояние является единственным показанием к назначению антимикробной терапии. И конечно сепсис, септический шок развиваются вследствие присоединения бактериальной инфекции. В итоге сформулированный диагноз в полной мере отражает клиническое представление о больном, становится основой для обоснованного рационального выбора диагностических и лечебных решений.

Клинические варианты COVID-19:

- иннаппарантная (субклиническая) форма;
- острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;
- вирусное поражение легких;
- вирусное поражение других органов и систем.

Осложнения: острая дыхательная недостаточность (ОДН), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), нозокомиальная пневмония, тромбозы/тромбоэмболии артерий и/или вен, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др.

Пример формулировки диагноза

Основное заболевание. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ-3, 60%). U07.1

Осложнения. ОРДС, ОДН. Нозокомиальная пневмония, вызванная *K. pneumoniae*, тяжелое течение.

Такая формулировка диагноза дает полное представление о заболевании, а специалист получает достаточно информации для обоснования и начала стартовой терапии. Она складывается из нескольких направлений. Это противовирусное лечение, если срок заболевания не превышает 5 сут, противовоспалительная, антикоагулянтная и симптоматическая терапия.

Подтвержденный случай COVID-19

Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений.

Фармакотерапия COVID-19

Противовирусные препараты. Препаратами прямого противовирусного действия, рекомендуемыми при COVID-19, являются: молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир и ремдесивир [1].

Молнупиравир в рамках исследований продемонстрировал достоверное снижение риска госпитализации

или смерти по сравнению с группой плацебо [5], а также благоприятный профиль безопасности.

В основе механизма действия препарата нирматрелвира лежит блокирование активности протеазы SARS-CoV-2-3CL и предотвращение репликации вируса. Ритонавир выступает в качестве фармакокинетического бустера, помогает замедлить метаболизм или распад нирматрелвира с целью сохранения его активности в течение более длительного времени и в более высоких концентрациях.

Результаты исследований демонстрируют, что применение препарата нирматрелвир + ритонавир снижает риск госпитализации и смерти на 89% (в течение 3 дней от появления симптомов) и на 88% (в течение 5 дней от появления симптомов) по сравнению с плацебо [6]. Не было зарегистрировано случаев смерти по сравнению с плацебо у негоспитализированных пациентов высокого риска с COVID-19.

Лечение противовирусными препаратами — молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир — должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

Ремдесивир доступен в форме для внутривенного введения, в связи с чем может использоваться в стационарных условиях. Курс лечения 5 дней по 200 мг внутривенно в первый день, затем по 100 мг внутривенно в каждый последующий день перед выпиской в течение максимум 4 дополнительных дней [7]. В клинических исследованиях ремдесивир характеризовался снижением частоты привлечения ИВЛ [8], снижением смертности у пациентов, которым не проводилась ИВЛ [7].

Рекомендации

Пациентам с инфекцией COVID-19, имеющим факторы риска тяжелого течения¹, как можно раньше (в течение 5 дней) после появления первых симптомов заболевания рекомендуется назначение противовирусной терапии молнупиравиром или препаратом нирматрелвир + ритонавир.

Госпитализированным пациентам с инфекцией COVID-19, не нуждающимся в ИВЛ, как можно раньше (в течение 7 дней) после появления первых симптомов заболевания рекомендуется назначение терапии ремдесивиром.

Патогенетическая противовоспалительная терапия

Глюкокортикостероиды. Госпитализированным пациентам с COVID-19 с поражением легких и явлениями острой дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 90\%$) рекомендовано назначение системных глюкокортикостероидов (дексаметазон, метилпреднизолон).

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора для лечения больных с цитокиновым штормом, они угнетают все фазы воспаления, синтез

¹ Факторы риска тяжелого течения COVID-19 — пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и др.).

широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС [9–13].

Комментарий

Не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения при лечении легких форм COVID-19 как в амбулаторно-поликлинических, так и стационарных условиях. Профилактическое применение ГКС, равно как и раннее назначение (в первые 5 сут заболевания при отсутствии показаний) также не рекомендовано.

Для терапии среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 с поражением легких и дыхательной недостаточностью могут применяться различные схемы введения ГКС: дексаметазон 6–20 мг/сут внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 1–2 введения; метилпреднизолон 125 мг (введение внутривенно каждые 12 ч) или 250–500 мг (введение внутривенно одномоментно).

Максимальная доза ГКС применяется в течение 3–4 сут, а затем снижается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, активности АЛТ и/или АСТ, ЛДГ сыворотки крови) на 20–25% на введение/сутки в первые 2-е суток, далее — на 50% каждые 1–2-е сутки до полной отмены. Терапия ГКС более 10 сут не рекомендована.

Пациенты, получающие ГКС, должны находиться под наблюдением на предмет возникновения побочных эффектов. К ним относятся: гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ.

ГКС необходимо применять с осторожностью при:

- сахарном диабете;
- гипертонической болезни;
- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ожирении;
- признаках активной бактериальной инфекции;
- тромботических нарушениях.

Ингибиторы ИЛ-6 рецепторов. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется системной гипervоспалительной реакцией с выраженным повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов, получившей название «цитокиновый шторм». По современным представлениям, этот процесс является ведущей причиной развития тяжелых поражений легких с прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Важная роль в развитии патологического воспаления при коронавирусной инфекции принадлежит интерлейкину-6 (ИЛ-6) — это плеiotропный цитокин, который является одним из лабораторных маркеров активности воспалительной реакции при COVID-19. Учитывая это, препараты, воздействующие на систему ИЛ-6, рядом авторов указываются как ключевые в терапии тяжелых и среднетяжелых форм коронавирусной инфекции.

В настоящее время известны результаты многочисленных сравнительных исследований, которые продемонстрировали, что применение ингибитора рецепторов

ИЛ-6 тоцилизумаба сопровождается снижением потребности в ИВЛ и лучшей выживаемостью больных с тяжелым течением COVID-19 [14–17]. В исследовании STOP-COVID [17] изучалась эффективность тоцилизумаба (3924 пациента с COVID-19 в ОРИТ, из которых 433 получили тоцилизумаб в течение первых 2 дней после госпитализации), отмечено, что общая летальность во всех группах составила 39,3%, 28,9% в группе тоцилизумаба и 40,6% в группе сравнения. Лечение ингибитором ИЛ-6 ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти по сравнению с контролем. В плацебо-контролируемом исследовании EMPACTA, включившем 379 больных с тяжелым течением COVID-19, отмечено снижение риска перевода пациентов на ИВЛ или смерти на 44% по сравнению с группой плацебо. В то же время летальность через 28 дней существенно не отличалась между группами (10,4% и 8,6%, соответственно) [18]. Таким образом, это исследование показало, что тоцилизумаб позволяет избежать перевода на ИВЛ у определенной части больных с COVID-19, но не снижает летальность.

Таким образом, ориентируясь в первую очередь на результаты сравнительных исследований и реальную клиническую практику, можно рекомендовать использование ингибитора рецепторов к ИЛ-6 тоцилизумаба при ведении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 с целью купирования явлений «цитокинового шторма».

Другим представителем данной группы является левалимаб — рекомбинантное оригинальное моноклональное антитело к α -субъединице рецептора ИЛ-6. Препарат блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6, что позволяет купировать развитие провоспалительного каскада, препятствуя активации антиген-презентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании CORONA была доказана эффективность и безопасность левалимаба у тяжелобольных пациентов с COVID-19, не требующих ИВЛ. По данным исследования было зафиксировано достижение клинического улучшения на 14-й день наблюдения у 63,1% пациентов с диагнозом коронавирусного поражения легких тяжелого течения, получавших левалимаб однократно подкожно в дозе 324 мг в комбинации со стандартной терапией (СТ) ($n = 103$), по сравнению с 42,7% пациентов в группе СТ и плацебо ($n = 103$). Кроме того, у пациентов из группы левалимаба начиная с 13-го дня отметили более высокую частоту выписки из стационара, составившую 53,9% по сравнению с 39,1% в группе плацебо. При этом частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами [19].

Таким образом, использование моноклональных антител ингибиторов рецептора интерлейкина-6 рассматривается как потенциальный метод лечения и предупреждения осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19.

При консолидированном анализе применения левалимаба в реальной практике ряда учреждений разных регионов РФ у 438 пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19, которым введение препарата осуществлялось в дозе 324 мг подкожно или внутривенно, процент выписанных пациентов варьировал от 93,8 до 100%. Выявлено, что внутривенное введение оказывает более быстрый и выраженный клинический эффект. По мере применения препарата наблюдались снижение потребности в оксигенотерапии и переводе в ОРИТ и сокращение длительности госпитализации при раннем введении вне зависимости от степени поражения легких. Продemonстрирован благоприятный профиль безопасности левалимаба при введении внутривенно и подкожно. Для пациентов, у которых имеются ограничения по применению ГКС, важны выводы, что монотерапия левалимабом по эффективности сопоставима с комбинацией левалимаб + ГКС, но имеет лучшую переносимость и безопасность. Отмечено, что при раннем применении левалимаба у пациентов с КТ 1–3, получивших терапию в первые 2-е суток госпитализации, наблюдалось снижение риска неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ/летальный исход/поздняя выписка из стационара) более чем на 80% [20].

Таким образом, в актуальные схемы патогенетической терапии коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных со среднетяжелым течением COVID-19 и имеющих факторы риска тяжелого течения, при наличии патологических изменений в легких по результатам компьютерной томографии возможно включение блокатора рецептора интерлейкина-6 [20–21].

Рекомендация 1

Госпитализированным пациентам с среднетяжелой и тяжелой инфекцией COVID-19, признаками дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии и/или иных методов респираторной поддержки, в дополнение к противовоспалительной терапии (ГКС), рекомендуется введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 (левалимаба или тоцилизумаба).

Условная рекомендация 2

Госпитализированным пациентам с COVID-19, лихорадкой выше 38 °С более 5 сут в случае наличия у пациента факторов риска прогрессирующего течения COVID-19, при уровне С-реактивного белка более 30 мг/л и/или уровне ИЛ-6 более 30 пк/мл может быть рассмотрено введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 левалимаба.

Симптоматическое лечение

Жаропонижающие препараты. Рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов пациентам с гипертермией выше 38 °С, мышечными и суставными болями с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью.

Комментарий

Применение НПВС может быть рекомендовано только с симптоматической целью для достижения жаропонижаю-

щего и анальгетического эффектов. Назначение их длительным курсом нецелесообразно. Кроме того, с практической точки зрения следует помнить о том, что назначение НПВС может дезориентировать врача в оценке эффективности проводимой терапии.

Рекомендованы к применению парацетамол 325–500 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза 1500 мг), ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза 1200 мг), комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол и ибупрофен [22]. Данные препараты лишены ряда побочных эффектов, свойственных остальным НПВП (эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, бронхоспазм, нарушение картины периферической крови и проч.).

Не рекомендуется назначение селективных НПВС вследствие возможных побочных явлений.

Противокашлевые препараты. Кашель у пациентов с COVID-19 встречается более чем в 60% случаев [1, 23]. Кашель, как правило, непродуктивный (сухой), причем, как у больных с легким течением, так и у пациентов с поражением легких и дыхательной недостаточностью. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 кашель приводил к серьезным, а порой и фатальным последствиям. Нередкими являлись случаи развития пневмоторакса, эпизодов десатурации на фоне кашля. В настоящее время известно, что развитие кашля при SARS-CoV-2-инфекции обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое, как правило, не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления [23–25]. Под воздействием повреждающего действия вируса эпителиальные клетки дыхательных путей синтезируют и высвобождают множество факторов роста, цитокинов, медиаторов воспаления, включая брадикинин и гистамин. Они в свою очередь могут действовать на рецепторы и ионные каналы на окончаниях чувствительных нервов в дыхательных путях, вызывая формирование потенциала действия и повышая возбудимость этих нервов к последующему действию раздражителя [23–25]. Учитывая, что большое количество сенсорных окончаний блуждающего нерва начинаются в эпителии и субэпителиальной слизи оболочке дыхательных путей, их раздражение приводит к появлению сухого кашля [25–26].

Комментарий

У больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с жалобами на непродуктивный (сухой) мучительный кашель, значительно нарушающий качество жизни (болевого синдром, нарушение сна), рекомендовано назначение противокашлевого средства с симптоматической целью (бутамират, леводро-пропизин, ренгалин).

Это крайне важный вопрос, так данные о реальной практике изобилуют назначением мукоактивных средств, тогда как, учитывая механизм их действия, целесообразность применения мукоактивных средств при COVID-19 представляется сомнительной, ввиду практически полного отсутствия продукции бронхиального секрета, что подтверждается морфологическими изменениями в бронхолегочной системе при данной инфекции. И только лишь при тяжелом течении COVID-19, при раз-

витии геморрагических инфарктов легких и тромбозов легочных сосудов при минимальных десквамативных поражениях трахеи и бронхов иногда может возникать выделение серозно-гнояного экссудата, обусловленное в подавляющем числе случаев присоединением внутрибольничной инфекции у пациентов, находящихся на инвазивной ИВЛ [23, 27].

В этой связи для лечения сухого кашля при COVID-19 должны использоваться противокашлевые препараты [1, 23, 27–29] — бутамират, леводропропизин, комбинация антигистаминных к брадикинину, морфину и гистамину, а в значительно более редких случаях при наличии мокроты (присоединение бактериальной инфекции) — мукоактивные средства.

Антибактериальная терапия

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков [30]. В патогенезе поражения легких при COVID-19 лежат иммунные механизмы — синдром активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия.

Бактериальные инфекции нечасто осложняют течение COVID-19. Известно, что вторичная инфекция у больных с COVID-19 развивается в среднем в 17,6% [31]. Как правило, это тяжелые пациенты, которым проводится ИВЛ. Среднее время до появления вторичных инфекций составляет порядка 17 дней. В метаанализе 24 исследований, включавших 3338 пациентов, частота бактериальной коинфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5%; вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов; в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9%; бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [32].

Комментарий

Назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправданно только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции: появление гнойной мокроты, повышение прокальцитонина крови более 0,5 нг/мл, повышение уровня лейкоцитов крови более 10 тыс./мкл с повышением количества палочкоядерных нейтрофилов более 10% (необходимо учитывать, что лейкоцитоз может быть обусловлен терапией глюкокортикостероидами, а не бактериальной инфекцией).

Таким образом, наиболее оправданным, если не единственным показанием к назначению антибиотиков у больных с COVID-19 является нозокомиальная инфекция.

Применение антибиотиков у пациентов с нозокомиальной пневмонией на фоне течения COVID-19 проводится по общим правилам — с учетом тяжести состояния пациента, преморбидного фона, факторов риска инфекции, вызванной резистентными бактериями, результатов этиологической диагностики и, конечно, на основании результатов микробиологического исследования. В терапии могут использоваться следующие антибактериальные препараты: имипенем/циластатин, меропенем, биопенем, дорипенем, пиперацillin/тазобактам, поли-

миксин В или полимиксин Е (только в комбинации), ванкомицин, линезолид, тигециклин, фосфомицин (только в комбинации), цефтазидим/авибактам, цефепим/сульбактам, азтреонам (в комбинации с цефтазидимом/авибактамом) и др.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Баранов А.А., Баранова Н.Н., Бойко Е.А., Брико Н.И., Васильева И.А., Гончаров С.Ф., Даниленко Д.М., Драпкина О.М., Зайцев А.А., Исаева И.В., Качанова Н.А., Лиознов Д.А., Лобзин Ю.В., Малеев В.В., Маманова Н.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Временные методические рекомендации*. Москва, 2022. [Avdeev S.N., Adamyan L.V., Baranov A.A., Baranova N.N., Boyko E.A., Briko N.I., Vasilyeva I.A., Goncharov S.F., Danilenko D.M., Drapkina O.M., Zaitsev A.A., Isaeva I.V., Kachanova N.A., Lioznov D.A., Lobzin Yu.V., Maleev V.V., Mamanova N.A. et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Temporary methodological recommendations*. Moscow, 2022. (In Russian)].
2. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020;6:76–80. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Kryukov E.V., Golukhova E.Z., Rybka M.M. Practical experience of managing patients with a new COVID-19 coronavirus infection in a hospital (preliminary results and recommendations). *Attending physician*. 2020;6:76–80. (In Russian)].
3. Зайцев А.А. Письмо в редакцию. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(2):84–86. [Zaitsev A.A. Letter to the editor. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;22(2):84–86. (In Russian)]. DOI: 10.36488/смч.2020.2.84-86
4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Пащенко М.Б., Кудряшов О.И., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91–97. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V., Patsenko M.B., Kudryashov O.I., Chernetsov V.A., Kryukov E.V. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital. methodological recommendations. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91–97. (In Russian)].
5. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M., Musungaie D. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N. Engl. J. Med*. 2021;386.
6. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A., et al. EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N. Engl. J. Med*. 2022;386:1397–408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542
7. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: Final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399:1941–1953.
8. Ali K., Azher T., Baqi M., Binnie A., Borgia S., Carrier F.M., Cavayas Y.A., Chagnon N., Cheng M.P., Conly J. et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: A randomized controlled trial. *Can. Med. Assoc. J*. 2022;194:E242–E251.
9. Johnson R., Vinetz J. Dexamethasone in the management of COVID-19. *BMJ*. 2020;370:m2648. DOI: 10.1136/bmj.m2648
10. Munch M., Myatra S. 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: 10.1001/jama.2021.18295
11. Papamanoli A., Yoo J., Grewal P. et al. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *Eur. J. Clin. Invest*. 2021;51(2):e13458. DOI: 10.1111/eci.13458

12. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л. с соавт. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и химиотерапия*. 2020;22(2):88–91. [Zaitsev A.A., Golukhova E.Z., Mamalyga M.L. et al. Efficacy of pulse therapy with methylprednisolone in patients with COVID-19. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russian)]. DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91
13. Webb S., Higgins A., McArthur C. Glucocorticoid Dose in COVID-19: Lessons for Clinical Trials During a Pandemic. *JAMA*. 2021;326(18):1801–1802. DOI: 10.1001/jama.2021.16438
14. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A. et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e474–8.
15. Menzella F., Fontana M., Salvarani C. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit. Care*. 2020;24:589.
16. Potere N., Di Nisio M., Cibelli D. et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case-control study. *Ann. Rheum. Dis*. 2021;80(2):1–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218243
17. Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med*. 2020 Oct 20. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6252
18. Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. Accessed September 19, 2020. URL: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>
19. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm. Res*. 2021;70(10–12):1233–46. DOI: 10.1007/s00011-021-01507-5
20. Горюдин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В., Ванюков А.А., Чумакова Ю.Е. Об эффективности профилактической терапии левилимабом при COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):14–23. [Gorodin V.N., Moysova D.L., Zotov S.V., Vanyukov A.A., Chumakova Yu.E. Features of proactive anti-inflammatory therapy with levilimab in COVID-19. *Infectious diseases*. 2021;19(3):14–23. (In Russian)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23
21. Тавлуева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А. с соавт. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):7–13. [Tavluueva E.V., Ivanov I.G., Lytkina K.A. et al. The use of levilimab in patients with a new coronavirus infection (COVID-19) in real clinical practice. *Clinical pharmacology and therapy*. 2021;30(3):7–13. (In Russian)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37
22. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*. 2008;8:10–13. [Zaitsev A.A. Treatment of acute respiratory viral infections. *The attending physician*. 2008;8:10–13. (In Russian)].
23. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии (обзор). *Пульмонология*. 2022;32(2):232–238. [Okovity S.V., Sukhanov D.S., Zaitsev A.A. Cough with a new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy (review). *Pulmonology*. 2022;32(2):232–238. (In Russian)].
24. Zacccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526
25. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018;198(7):868–879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC
26. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J. Physiol*. 2020;598(23):5541–5554. DOI: 10.1113/JP280276
27. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2015. [Zaitsev A.A., Okovity S.V., Miroshnichenko N.A., Kryukov E.V. Cough: Methodological recommendations for doctors. Moscow: GVKG named after N.N. Burdenko. 2015. (In Russian)].
28. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020;2:78–86. [Zaitsev A.A. Cough: problems and solutions. *Practical pulmonology*. 2020;2:78–86. (In Russian)].
29. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности левопронта в лечении непродуктивного кашля. *Практическая пульмонология*. 2021;2:65–74. [Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Feigelman S.N. Study of the effectiveness of levopront in the treatment of unproductive cough. *Practical pulmonology*. 2021;2:65–74. (In Russian)].
30. Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В., Козлов Р.С. с соавт. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терпевтический архив*. 2020;11:4. [Maleev V.V., Zaitsev A.A., Yakovlev S.V., Kozlov R.S. et al. On the use of antibacterial therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Therapeutic Archive*. 2020;11:4. (In Russian)].
31. Chedid M., Waked R. et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *Journal of Infection and Public Health*. 2021;14(5):570–576.
32. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect*. 2020;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046

Поступила 15.05.2023 / Принята к печати 30.05.2023

Информация об авторе/Information about the author

Зайцев Андрей Алексеевич — д-р мед. наук, профессор, главный пульмонолог Минобороны России, главный пульмонолог ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России, заведующий кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО РосБИОТЕХ

Andrey A. Zaitsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Pulmonologist of the Ministry of Defense of Russia, Chief Pulmonologist of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Head of the Department of Pulmonology with a course in Allergology, Medical Institute for Continuing Education of the Russian Biotechnological University (BIOTECH University)