

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАД. И. П. ПАВЛОВА**

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО

ПС СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова

Академик РАН профессор

Ю.С.Полушин

20 ____ г.



НО-ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Методические рекомендации

Санкт-Петербург - 2021

NO-терапия пациентов, перенесших COVID-19: методические рекомендации. – СПб., 2021. – 16 с.

Настоящие рекомендации по респираторной терапии пациентов, перенесших COVID-19, включают совокупность методик применения газовой смеси оксида азота (NO) в дыхательный контур пациента и мониторинга его концентрации, что позволяет выполнять сбалансированные по интенсивности и направлению воздействия на респираторный тракт, микроциркуляцию, свертывающую систему, окислительный метаболизм поврежденных органов и тканей пациента.

Включенные в настоящие рекомендации методики NO-терапии обладают высокой клинической эффективностью и уменьшают сроки медицинской реабилитации пациентов.

Методические рекомендации предназначены для врачей физической и реабилитационной медицины, физиотерапевтов, пульмонологов, инфекционистов и могут быть успешно использованы в программах медицинской реабилитации, реализуемых в стационарах, поликлиниках и санаториях.

Автор рекомендаций

Пономаренко Г.Н. – заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, руководитель курса физиотерапии и лечебной физической культуры факультета последипломного образования – профессор кафедры физических методов лечения Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И. П. Павлова.

Список сокращений

- АД – артериальное давление
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДВС-синдром – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ТОРС – Тяжёлый острый респираторный синдром
- ЧД – частота дыхания
- ЧСС – частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемией вспышку новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызывающей острый респираторный дистресс-синдром тяжёлого течения (SARS-CoV-2). Несмотря на то, что у большинства людей развиваются лёгкие или средней степени тяжести формы COVID-19, у 14-15% пациентов развивается тяжёлая острая респираторная инфекция. Высокому риску заболевания COVID-19 в тяжёлой форме, в большей степени, подвержены пожилые граждане и инвалиды в связи с возрастными физиологическими изменениями и сопутствующими нарушениями здоровья.

После перенесенного заболевания не менее чем у 45% пациентов из числа инвалидов и пожилых граждан наблюдаются последствия тяжёлого поражения органов дыхания, нервной системы и сопутствующих заболеваний, которые требуют динамического наблюдения и продолжительной реабилитации. Ожидается, что тяжёлые осложнения коронавирусной инфекции у пациентов могут привести к увеличению степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, а у пожилых граждан – к инвалидизации. Пациенты, имеющие нарушения функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, нуждаются в дополнительных мерах по восстановлению их обычной жизнедеятельности в бытовой, профессиональной и общественной жизни.

Основными у реконвалесцентов являются синдромы: дыхательной недостаточности, астенический, иммунной дисфункции, психоэмоционального напряжения (табл. 1), которые обусловлены патофизиологическими механизмами воздействия коронавируса на клетки различных органов и тканей – «мишеней» организма.

Таблица 1 – Постковидные синдромы у реконвалесцентов

Основные синдромы	Основные симптомы
Синдром дыхательной недостаточности	Одышка; изменение частоты и глубины дыхания; остановка дыхания; участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры; кашель; боль в груди; тахикардия; снижение АД и др.
Астенический синдром	Слабость; сонливость; недомогание, утомляемость; адинамия; снижение работоспособности и эмоциональной реактивности; головная, мышечная боль и др.
Синдром иммунной дисфункции	Снижение массы тела без нарушения диеты; потливость по ночам; светобоязнь; выпадение волос; нарушение репродуктивной функции; структурные изменения кожи, слизистых оболочек и высыпания; иммунодефицитные состояния и др.
Синдром психоэмоционального напряжения	Эмоциональное, умственное истощение, утрата жизненной мотивации; раздражительность; приступы тревоги и страхов; апатия; невнимательность; рассеянность; эмоциональная лабильность; физическое утомление и др.

Клиническая картина может иметь атипичный характер и не соответствовать тяжести заболевания и прогнозу.

Вирус SARS-CoV-2 может вызывать ряд неврологических расстройств, при которых на фоне выраженной интоксикации у реконвалесцентов наблюдаются изменения обоняния (аносмия) и вкуса, судороги, спутанность сознания, энцефалопатия, нарушение терморегуляции организма.

Поражение свёртывающей системы крови и изменения стенки сосудов могут привести к тромбообразованию, и, как следствие, к возникновению инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, и коагулопатии. Последствия ИВЛ проявляются в нарушении функции глотания и речи. Реабилитационные технологии используют для купирования остаточных проявлений лёгочной недостаточности (антигипоксические методы), стимуляции репаративной регенерации лёгочной ткани (репаративно-регенеративные методы), повышения уровня неспецифической резистентности организма (иммунокорректирующие методы), усиления альвеолокапиллярного транспорта (вентиляционно-

перфузионные методы), восстановления баланса тормозных и активирующих процессов в коре головного мозга, коррекции астеноневротического и иммуносупрессивного синдромов.

В связи с быстрым нарастанием удельного веса пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, возрастает роль эффективной медицинской реабилитации реконвалесцентов. Применяемые реабилитационные технологии должны эффективно воздействовать на ведущие клинические постковидные синдромы – дыхательной недостаточности и гиперкоагуляции. Перспективным методом их коррекции является терапия монооксидом азота – NO-терапия.

Терапия экзогенным оксидом азота (NO-терапия) - метод лечебного применения газообразного монооксида азота. Используемый в данном методе, экзогенный газообразный оксид азота получают плазмохимическим способом из кислорода и азота атмосферного воздуха в соответствии с обратимой химической реакцией: $N_2 + O_2 = 2NO - 180.9 \text{ кДж}$. Молекула оксида азота, является короткоживущим соединением, срок жизни которой составляет примерно 10 сек.

Увеличение содержания монооксида азота в дыхательной смеси повышает плотность вдыхаемой газовой смеси с 1,29 до 1,32 гл⁻¹. Такое снижение при незначительном уменьшении аэродинамического сопротивления дыханию, значительно увеличивает конвективный перенос кислорода в бронхах и бронхиолах, повышает коллатеральную вентиляцию альвеол. В результате следующего за этим снижения тонуса гладкой мускулатуры бронхов, последующего их расширения и изменения скорости вентиляции газов в легких, дыхание становится редким и глубоким, увеличивается объем формированного выдоха и жизненная емкость легких. Повышение концентрации NO ведет к расширению сосудов в отделах легких с лучшей вентиляцией, что усиливает альвеолокапиллярную диффузию O₂ и CO₂, ускоряет транспорт кислорода к альвеолокапиллярной мембране, увеличивает парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂), перераспределяя, таким образом, легочный кровоток от отделов с низким уровнем вентиляции/перфузии (V/Q) к отделам с нормальными уровнями. В результате возникающей гипероксии

происходит увеличение альвеолярного кровотока, которое сопровождается усилением метаболизма легочной ткани, активацией клеточного иммуногенеза и микросомальных детоксикационных систем.

Под воздействием экзогенного газообразного оксида азота увеличивается количество синтезируемого в эндотелиальных клетках NO, являющегося вазодилататором и антиагрегантом тромбоцитов и эритроцитов и ингибитором тромбообразования.

NO в клетках нервной системы выступает в качестве медиатора межнейронных коммуникаций, синаптической пластичности и памяти, а также медиатора, обуславливающего релаксацию гладкомышечных клеток, активацию клеточного фагоцитоза и иммунитета, апоптоза аномальных и стареющих клеток мерцательного эпителия и торможение активности ферментов антиоксидантной системы.

Таким образом NO-терапия обладает бронходилатирующим, вазоактивным, метаболическим, антитоксическим, противовоспалительным и иммуностимулирующим лечебными эффектами.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Пациенты не ранее чем через 14 дней после стационарного лечения с подтвержденным случаем COVID-19 среднетяжелого, тяжелого, крайне тяжелого течения:

- имеющие реабилитационный потенциал
- не имеющие противопоказаний для проведения медицинской реабилитации
- не нуждающиеся в стационарном наблюдении
- состояние которых по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) оценивается в 2-3 балла;
- подписавшие информированное добровольное согласие на проведение медицинской реабилитации.

- Пациенты, имеющие нарушения функций вследствие заболеваний или состояний центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы, обусловленные перенесенной новой коронавирусной инфекцией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Пневмония в острой стадии, легочно-сердечная недостаточность выше II стадии, острые гнойные заболевания легких, спонтанный пневмоторакс, бронхиальная астма с часто повторяющимися и тяжелыми приступами, хронические абсцессы легких при резком истощении больных, сопровождающиеся обильным выделением гнойной мокроты и кровохарканьем, выраженный пневмосклероз, эмфизема легких, ОНМК по геморрагическому типу, общие противопоказания к медицинской реабилитации и назначению лечебных физических факторов, положительный анализ на COVID-19.

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Метод NO-терапии реализуется при помощи аппарата для терапии оксидом азота АИТ-NO-01 «ТИАНОКС», разрешенного к лечебному применению Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и включенного в Реестр изделий медицинской техники (регистрационное удостоверение № РЗН 2020/10977 от 22.06.2020 г). производства ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ», Россия.

Аппарат смонтирован в прямоугольном корпусе каркасного типа внутри которого расположены генератор монооксида азота, нейтрализатор, электроблок, блоки подачи воздуха, очистки и мониторинга NO и NO₂ (рис.1).

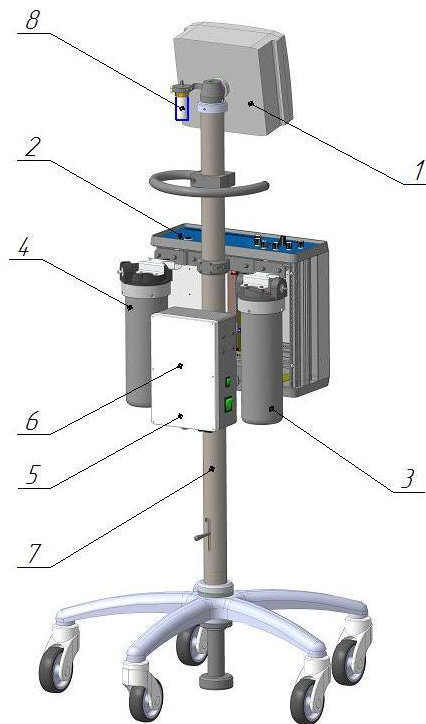


Рисунок 1 - Общий вид аппарата для терапии оксидом азота

1 – блок мониторинга NO и NO₂; 2 – генератор; 3 – нейтрализатор; 4 – блок очистки; 5 - электроблок; 6 – блок подачи воздуха; 7 – стойка с основанием; 8 – влагоотделитель.

Аппарат осуществляет производство NO-содержащей газовой смеси из окружающего воздуха. Он обеспечивает регулировку концентрации NO в NO-содержащей газовой смеси, объемный расход которой составляет $0,45 \pm 0,2$ л/мин. с допустимым отклонением от устанавливаемых значений концентраций NO $\pm 20\%$;

Синтезируемая в генераторе NO-содержащая газовая смесь с объемной скоростью $0,45 \pm 0,2$ л/мин, поступает в блок очистки и далее подается в терапевтический контур пациента. В контуре NO перемешивается с основным дыхательным потоком, который подается от внешнего побудителя (аппарат ИВЛ, компрессор, концентратор кислорода и т.п.) или от блока подачи воздуха аппарата. Непосредственно перед подачей пациенту из дыхательного контура забирается проба газа для анализа в блоке мониторинга. Объемная скорость газа, поступающего на мониторинг $0,45 \pm 0,2$ л/мин. Концентрация NO и NO₂ в подаваемой па-

циенту дыхательной смеси выводиться на дисплей в ppm. Для поддержания точности измерений периодически включается режим продувки электрохимических датчиков «чистым воздухом». Продувка включается автоматически и не требует вмешательства оператора. Периодичность продувки определяется системой внутренней диагностики. После мониторинга газовая смесь проходит очистку от нитрозных газов в нейтрализаторе.

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОЦЕДУР

Газовый поток направляют через лицевую маску посредством гибкого подвода. Используют 2-й или 3-й режимы работы.

Пациентам, перенесшим COVID-19, с дыхательной недостаточностью I степени назначают NO-терапию по 2-му режиму (10-20 ppm) продолжительностью 15-20 мин, ежедневно, а с дыхательной недостаточностью II степени – по 3-му режиму (20-40 ppm) продолжительностью 25-30 мин ежедневно, курс – 10-15 процедур. Повторный курс при необходимости можно провести через 1-2 месяца.

Процедуры NO-терапии не рекомендуется проводить в один день с ультрафиолетовым облучением, ультразвуковой терапией, углекислыми ваннами, сероводородными ваннами, подводным душем-массажем, массажем, локальной баротерапией, парафиновыми, грязевыми, озокеритовыми аппликациями.

ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОЦЕДУР

Включение аппарата

1. Зафиксировать аппарат в рабочем положении при помощи тормозного устройства.
2. Подключить аппарат к электрической сети.
3. Переключатель «СЕТЬ» на электроблоке перевести в положение включено: «I». При этом должен автоматически включаться блок мониторинга и загореться световой индикатор, расположенный на кнопке. После завершения установки «нуля» блок мониторинга автоматически перейдет в режим измерения.
4. На боковой стенке блока подачи воздуха переключателем «НАСОС» включить блок.

5. Нажатием кнопки «ПУСК/СТОП» включить генерацию NO. При этом загорается световой индикатор и на мониторе блока мониторинга отображается концентрация NO, NO₂ в дыхательном контуре пациента.

6. Переключателем установить режим работы аппарата в зависимости от потока в дыхательном контуре и требуемой терапевтической дозы NO.

7. По показаниям блока мониторинга установить требуемую концентрацию NO в дыхательном контуре при помощи ручек тонкой настройки.

Время выхода аппарата в установившийся режим работы составляет не более 10 мин.

Проведение процедуры

1. После настройки аппарата закрепить маску на лице пациента, плотно прижав ее к окружающим тканям.
2. По окончании процедуры генерация NO прекращается и раздается звуковой сигнал. Нажатием кнопки «ПУСК/СТОП» можно произвольно завершить процедуру.
3. После каждой регулировки концентрации или смены режима работы аппарата необходимо время (1-3 минуты) для стабилизации показаний блока мониторинга.
4. Подключение пациента к дыхательному контуру допускается только при установившемся режиме работы аппарата при стабилизированных показаниях концентрации NO на экране блока мониторинга.
5. При работе аппарата в комбинации с внешними побудителями дыхательной смеси (концентратор кислорода, компрессор, аппарат искусственной вентиляции легких и т.п.) включение генерации оксида азота должно производиться только после включения внешнего побудителя. Оксид азота должен подаваться в установившийся поток газовой смеси.
6. Перед выключением внешнего побудителя следует выждать время необходимое для продувки газового тракта аппарата и дыхательного контура. Время

продувки зависит от типа дыхательного контура и объемного потока. Продувка считается завершенной, если концентрация NO в дыхательном контуре по показаниям блока мониторинга менее 0,5 ppm.

7. Необходимо периодически сливать жидкость из колбочки влагоотделителя. Контроль уровня жидкости осуществляется визуально. Периодичность зависит от уровня влажности в дыхательном тракте.
8. В аппарате могут быть установлены пороги высокой и низкой концентрации NO и высокой концентрации NO₂. При достижении порогового значения концентрации срабатывает звуковая сигнализация. Параметр, по которому сработала сигнализация, мигает на экране блока мониторинга. Установка порогов производится при помощи клавиатуры блока мониторинга.

Выключение аппарата

1. Нажатием кнопки «ПУСК/СТОП» выключить генерацию NO; при этом световой индикатор должен погаснуть.
2. Продуть газовый тракт аппарата и дыхательного контура до снижения концентрации NO в дыхательном контуре по показаниям блока мониторинга менее 0,5 ppm. Выключать аппарат без продувки запрещено. Оставшийся в газовых трактах NO перейдет в NO₂ - устойчивый токсичный метаболит реакции взаимодействия NO и O₂.
3. Перевести Переключатель на электроблоке в положение выключено: «O»; при этом блок мониторинга перейдет в режим продувки датчиков и после ее завершения автоматически выключится.
4. Отключить аппарат от электрической сети.

МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АППАРАТА

1. Аппарат соответствует требованиям ГОСТ Р МЭК 60601-1-2 (для устройств группы 1, класса В по ГОСТ Р 51318.11, не относящихся к системам жизнеобеспечения).
2. При использовании аппарата необходимо соблюдать требования Правил пожарной безопасности для учреждений здравоохранения ППБО 07-91.
3. При работе аппарата все трубки газового тракта должны быть надежно закреплены на соответствующих штуцерах при помощи накидных гаек, а разъемы Luer Lock должны быть закручены до упора.
4. Работа аппарата допускается только в помещении, оборудованном исправной системой приточно-вытяжной вентиляции по ГОСТ 12.4.021. Во время проведения терапии вентиляция должна работать в непрерывном режиме.
5. Предельная допустимая концентрация (ПДК) NO и NO₂ при работе аппарата в воздухе рабочей зоны по ГОСТ 12.1.005 не должна превышать для ПДК NO₂=2 мг/м³ (1,05 ppm). ПДК NO=5 мг/м³(4,01 ppm), класс опасности 3 по ГОСТ 12.1.007.
6. Контроль содержания NO и NO₂ в воздухе рабочей зоны должен вестись постоянно. Контроль должен осуществляться поверенными средствами измерения потребителя. При превышении ПДК работу вести нельзя!
7. При нарушении герметичности линии подачи NO необходимо выключить генерацию NO.
8. При появлении в режиме измерения на экране блока мониторинга надписи «НИЗКИЙ ПОТОК» необходимо выключить генерацию NO.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Многочисленными научными исследованиями и практическими наблюдениями доказана высокая эффективность методов терапии монооксидом азота воспалительных, дистрофических, дисфункциональных заболеваний.

Монооксид-азотные смеси, применяемые в аппарате АИТ-NO-01 «ТИА-НОКС» в составе комплексной терапии пациентов с последствиями перенесенной острой коронавирусной инфекцией и сопутствующими постковидными осложнениями существенно расширяют диапазон лечебного воздействия: улучшают общее состояние, стабилизируют дыхательные и гемодинамические показатели систем жизнеобеспечения организма, препятствуя развитию острого респираторного дистресс-синдрома и коагулопатических осложнений. В результате курса NO-терапии уменьшается степень нарушений проходимости сегментарных бронхов в очаге поражения, активации перекисного окисления липидов и нарушения в системе антиоксидантной защиты. Происходит улучшение микроциркуляции в очаге поражения с увеличением числа функционирующих капилляров и альвеол, что нивелирует гемодинамические сдвиги в малом круге кровообращения и препятствует развитию микротромбозов в области альвеолокапиллярных мембран.

NO-воздушные смеси не оказывают побочного воздействия на другие органы и ткани, вызывают мягкие, безболезненные лечебные эффекты и улучшают исходы реабилитации пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, настоящие рекомендации содержат научные и практические данные, свидетельствующие о выраженном лечебном действии терапии экзогенным монооксидом азота у больных после перенесенного COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 2.0 (31.07.2020) URL:https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/27-05-20/Vremennye_klin_rekomendatsii_po_reabilitatsii_pri_COVID-19_VERSIYa_1_MAJ_2020.pdf
2. Кулешов В.И., Левшин И.В. Выбор метода баротерапии – периодической гипербарической или гипербарической оксигенации. – СПб, 2001. – 208 с.
3. Медицинская реабилитация пациентов, перенесших COVID-19, в санаторно-курортных организациях: методические рекомендации. Версия 2.0. – М., 2021. – 36 с.
4. Пономаренко Г.Н. Основы физиотерапии: учебник / под ред. Г.Н.Пономаренко. – М.:Медицина, 2007. – 568 с.
5. Пономаренко, Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина. / Г.Н. Пономаренко, Д.В. Ковлен // Клинические рекомендации, основанные на доказательствах: 3-е изд-е, перераб., доп.: под ред. акад. А.Н.Разумова. – М.: Наука, 2020. - 248 с.
6. Рекомендации по организации работы санаторно-курортных учреждений в условиях сохранения риска распространения COVID-19 от 20.05.2020 № 02/9876-2020. – 23 с.
7. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 2001. – 400 с.
8. COVID-19: профилактика и реабилитация. – М.:Наука, 2020. – 160 с.