

I-RECOVER

Протокол лечения длительного синдрома COVID-19 (пост-COVID-19 синдром)

("Long Haul COVID-19 Syndrom" / LHCS; постковидного синдрома)

Описанный ниже подход представляет собой согласованный протокол, разработанный в результате сотрудничества группы специалистов, в которой ведущую роль играли д-р Мобин Сайид («д-р Бин»), д-р Рам Йогендра, д-р Брюс Паттерсон, д-р Тина Пирс, и Альянса FLCCC. Учитывая отсутствие данных клинических исследований постковидного синдрома, эти рекомендации основаны на патофизиологических механизмах COVID-19 и постковидных заболеваний, а также нашем коллективном опыте наблюдения значительных устойчивых клинических результатов, полученных при применении описанных далее методов лечения.

Этот протокол также использовался для лечения поствакцинного воспалительного синдрома с аналогичными позитивными результатами. Как и в отношении всех других протоколов Альянса FLCCC компоненты, дозы и продолжительность приема будут изменяться по мере накопления дополнительных клинических данных. Для ознакомления с актуальной информацией, касающейся других методов лечения, обращайтесь по адресу: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (см. раздел LHCS, посвященный постковидному синдрому).

Начальная терапия постковидного синдрома:

ИВЕРМЕКТИН

Доза 0,2–0,4 мг/кг – ежедневно один раз во время приема пищи* в течение 3–5 дней (иногда в случае аносмии требуются более высокие дозы).

* Принимать натощак в случае тошноты, диареи или анорексии.

Через 3–5 дней перейти к приему один или два раза в неделю в зависимости от времени повторения или устойчивости симптомов.

Прекратить прием через 2–4 недели при устранении всех симптомов и отсутствии их повторения.

Относительные противопоказания

– Для пациентов, принимающих варфарин, требуется тщательный контроль и корректировка дозы.

– В отношении беременных или кормящих грудью женщин необходима более тщательная оценка рисков и возможного эффекта.



В случае если не все симптомы устраняются при приеме ивермектина:

КОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ

Прием преднизона со снижением дозы следующим образом:

1. 0,5 mg/kg ежедневно в течение 5 дней;
2. 0,25 mg/kg ежедневно в течение 5 дней;
3. 0,12 mg/kg ежедневно в течение 5 дней.

Принимать утром для снижения влияния на сон.

Побочные эффекты могут включать: повышенный аппетит, изменение настроения, бессонницу, повышенное содержание глюкозы в крови, расстройство пищеварения.

Предписывать всем пациентам:

ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ МАКРОФАГОВ/МОНОЦИТОВ

- Витамин С — 500 мг два раза в день
- Омега-3 жирные кислоты — 4 г ежедневно (Vascepa, Lovaza или ДГК/ЭПК)
- Аторвастатин — 40 мг ежедневно
- Мелатонин — 2–10 мг вечером, начать с малой дозы, повышать по мере переносимости при отсутствии нарушений сна.

Дополнительная добавка:

- Витамин D3 — 2000–4000 МЕ ежедневно

При наличии неврологических симптомов, например, плохой концентрации внимания, забывчивости, расстройств настроения:

ФЛУВОКСАМИН

50 мг – дважды в день в течение 15 дней.

Снизить дозу или прекратить прием в случае возникновения побочных эффектов. Эффективными оказались такие низкие дозы как 9 мг дважды в день.

Требуется тщательный контроль, поскольку у некоторых пациентов может возникать негативная реакция. Некоторые пациенты могут страдать от проявлений острого беспокойства; следует тщательно контролировать и применять терапию, чтобы предупредить изредка возникающие состояния суицидального или агрессивного поведения.

Если одышка или низкий уровень кислорода в крови пациента:

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Обратитесь к пульмонологу, если это возможно, в противном случае проведите томографию грудной клетки (предпочтительно КТ), чтобы оценить возможность наличия вторичной организуемой пневмонии (ОП).

Если получено подтверждение вторичной организуемой пневмонии, начните проведение кортикостероидной терапии, указанной ниже. В случае сохранения симптомов или потребности в кислороде может потребоваться более продолжительный или повторный курс лечения.

КТ Компьютерная Томография

Если симптомы сохраняются или повторно возникают после лечения ивермектином и кортикостероидной терапией:

ЛЕЧЕНИЕ В СЛУЧАЕ ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Выберите антигистаминный препарат I-го и II-го типа, а также стабилизатор тучных клеток, например, лоратадин, фамотидин и рупатадин. Замените препараты в случае недостаточного эффекта. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило однократные дневные дозы для большинства указанных ниже препаратов, однако их можно использовать до трех раз ежедневно при условии соблюдения осторожности и тщательного контроля на случай недостаточного эффекта или побочных явлений.

Терапия первой линии

- Низкогистаминовая диета.
- Антигистаминные препараты I-го типа: лоратадин 10 мг, цетиризин 10 мг или фексофенадин 180 мг – три раза в день в зависимости от переносимости.
- Антигистаминные препараты II-го типа: фамотидин 20 мг или низатидин 150 мг – два раза в день в зависимости от переносимости.
- Стабилизаторы тучных клеток:
 - рупатадин 10 мг – один раз в день или кетотифен 1 мг – один раз в день вечером (повышать дозу в зависимости от переносимости);
 - можно добавить: кромогликат натрия 200 мг – три раза в день (медленно увеличивать дозу) или кверцетин 500 мг – три раза в день.

Терапия второй линии

- Монтелукаст 10 мг (следует учитывать возможность депрессии у некоторых пациентов) – один раз в день.
- Низкодозированный налтрексон (НДН) – начать с ежедневной дозы 0,5 мг, ежедневно повышая на 0,5 мг до ежедневной дозы 4,5 мг. Избегать применения, если препарат содержит опиаты.
- Диазепам 0,5–1 мг два раза в день.
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

ДГК Докозагексаеновая Кислота МЕ Международные Единицы
ЭПК Эйкозапентаеновая Кислота мг/кг Доза в миллиграммах на килограмм массы тела

I-RECOVER

2/3

Протокол лечения длительного синдрома COVID-19 (пост-COVID-19 синдром)

(“Long Haul COVID-19 Syndrom” / LHCS; постковидного синдрома)

Затяжной COVID-19 (называется также «постковидным синдромом»)

Выдержка из «Guide to the Management of COVID-19» [Руководства по лечению COVID-19] подготовленного д-ром Полом Мариком / Альянс FLCCC (Dr. Paul Marik / FLCCC Alliance) — flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

Затяжной COVID-19 (постковидный синдром) характеризуется длительным недомоганием, головными болями, общей усталостью, нарушением сна, выпадением волос, нарушением обоняния, снижением аппетита, болью в суставах, одышкой, болью в груди и спутанностью сознания. [400-411] До 80 % пациентов продолжительное время находятся в болезненном состоянии после COVID-19. Постковидный синдром является не только после инфицирования COVID-19, но также наблюдается у некоторых вакцинированных пациентов (вероятно, вследствие активации моноцитов шиповидным белком, содержащимся в вакцине). Постковидный синдром может продолжаться месяцами после острой инфекции и почти половина пациентов сообщают о снижении качества жизни. У пациентов могут длительное время проявляться нейropsychологические симптомы, в том числе затрагивающие некоторые когнитивные функции. [409,412] Интересной особенностью постковидного синдрома является то, что его нельзя спрогнозировать на основе тяжести исходной болезни; постковидный синдром часто возникает в случаях заболевания легкой-умеренной степени тяжести и у молодых совершеннолетних пациентов, которым не требовалась респираторная поддержка или интенсивная терапия. [411] Комплекс симптомов постковидного синдрома в большинстве случаев очень напоминает синдром системной воспалительной реакции (ССВР), миалгический энцефаломиелит и синдром хронической усталости. [411] Важным отличительным признаком в сравнении с ССВР является то, что состояние, вызванное постковидным синдромом, в большинстве случаев само по себе улучшается, хотя это происходит медленно. Другой важный фактор состоит в том, что постковидный синдром проявляется у большего числа молодых людей в сравнении с их количеством, затронутым тяжелой формой COVID-19, которой болеют люди старшего возраста или лица с сопутствующими заболеваниями. Кроме того, наблюдается сходство между синдромом активации тучных клеток и постковидным синдромом, и многие специалисты считают, что постковидный синдром представляет собой вариант синдрома активации тучных клеток. [413]

Постковидный синдром проявляется в очень разнообразных формах и, по-видимому, обусловлен различными патогенетическими механизмами. Далее, вероятно, запоздалая терапия (с применением ивермектина) на начальном этапе проявления симптомов приводит к высокой вирусной нагрузке, которая повышает риски и тяжесть течения постковидного синдрома. Для пояснения причин постковидного синдрома были выдвинуты следующие теоретические предположения. [411]

1. Сохраняющиеся респираторные симптомы (одышка, кашель, снижение переносимости физической нагрузки) могут быть обусловлены неразрешенной организующей пневмонией (активируются легочные макрофаги).
2. Синдром активации моноцитов. Сохранение остатков вирусов в моноцитах приводит к постоянному иммунному ответу, поскольку иммунная система пытается удалить провоцирующий белок (белки) и фрагменты вирусной РНК.
3. Неврологические симптомы могут быть связаны с микро- и (или) микрососудистыми тромботическими заболеваниями, которые, по-видимому, являются типичными в случае тяжелой формы COVID-19. [414] Магнитно-резонансная томография (МРТ) мозга, проведенная через 3 месяца после инфицирования, показала наличие микроструктурных изменений у 55 % пациентов. [415] Кроме того, признаки энцефалопатии могут быть связаны с энцефалитом и аутореактивными антителами к белкам клеток мозга, [416] а также тяжелой формой церебральной вазоконстрикции. [417] Микроциркуляторная часть сосудов мозга экспрессирует рецепторы АПФ2 и «псевдовироны» SARS-

CoV-2 могут связываться с микрососудистым эндотелием, вызывая воспаление микрососудов мозга и образование тромбов. [418].

4. Появление признаков развития синдрома активации тучных клеток (САТК) или возникновения синдрома активации тучных клеток. Тучные клетки присутствуют в мозге, в частности, в области срединного возвышения гипоталамуса, где они находятся в периваскулярном пространстве вблизи от нервных окончаний, имеющих позитивную реакцию на кортикотропин-релизинг-гормон. [419] В результате стимуляции тучные клетки выделяют провоспалительные медиаторы, такие как гистамин, триптаза, хемокины и цитокины, которые могут вызвать воспаление компонентов нейроваскулярной единицы. [419] «Спутанность сознания», нарушение когнитивных функций и общее утомление, наблюдающиеся при затяжном COVID-19, могут быть обусловлены воспалением компонентов нейроваскулярной единицы, связанным с тучными клетками.

Клинические признаки и симптомы могут быть распределены по указанным ниже группам. Причина такого распределения по группам состоит в необходимости проведения целевой органоспецифической или индивидуально подобранной терапии.

1. Дыхательная система: одышка, застой в легких, непрекращающийся кашель и т. д.
2. Неврологические/психиатрические признаки: спутанность сознания, недомогание, усталость, головные боли, мигрени, депрессия, неспособность сосредоточиться и сконцентрироваться, нарушение когнитивных функций, бессонница, головокружение, приступы паники, шум в ушах, потеря обоняния, фантомные запахи и т. д.
3. Мышечно-скелетная система: боль в мышцах, усталость, слабость, боль в суставах, неспособность заниматься физическими упражнениями, недомогание после нагрузки, неспособность к обычной повседневной активности (ПА).
4. Сердечно-сосудистая система: учащенное сердцебиение, аритмия, проявления, сходные с симптомами синдрома Рейно, гипотензия и тахикардия при физической нагрузке.
5. Вегетативная нервная система: синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ), аномальное потоотделение.
6. Нарушение работы желудочно-кишечного тракта: анорексия, диарея, вздутие живота, рвота, тошнота и т. д.
7. Дерматологические признаки: зуд, сыпь, дермографизм.
8. Слизистые оболочки: насморк, чихание, жжение и зуд в глазах.

Подход к лечению

Подход к лечению должен быть индивидуальным в соответствии с группой клинических признаков и симптомов. Однако, в общем, по-видимому, у пациентов, не получивших удовлетворительного противовирусного лечения (ивермектин) во время выраженного проявления симптомов и удовлетворительного противовоспалительного лечения, а также терапии с использованием реполяризации макрофагов (кортикостероиды, статины, омега-3 жирные кислоты, флуоксамин, ивермектин и т. д.) в течение острой фазы COVID-19, развитие постковидного синдрома является намного более вероятным. Для пациентов с сохраняющимися симптомами нарушений дыхательной системы рекомендуется провести томографию грудной клетки (предпочтительно КТ). Пациентам с неразрешенной пневмонией (организующейся пневмонией) необхо-

I-RECOVER

3/3

Протокол лечения длительного синдрома COVID-19 (пост-COVID-19 синдром) ("Long Haul COVID-19 Syndrom" / LHCS; постковидного синдрома)

димо пройти курс лечения кортикостероидами (преднизолоном) под тщательным наблюдением. Следует измерять уровень С-реактивного белка (СРБ) и проводить для таких пациентов продолжительное лечение кортикостероидами (с подбором дозы в зависимости от уровня СРБ). Как и в случае пациентов, выздоровевших после септического шока, [420] продолжительное (в течение многих месяцев) нарушение иммунной системы с повышенным уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может способствовать развитию постковидного синдрома. По-видимому, это является следствием синдрома активации моноцитов, и в таком случае показана терапия с использованием реполяризации моноцитов. Кроме того, анализ содержания цитокинов может обеспечить возможность применения целевой противовоспалительной терапии (маравирока для пациентов с высоким уровнем CCR5). Следует отметить, что в значительной степени аналогично омега-3 жир-

ным кислотам кортикостероиды способствовали повышению экспрессии про-разрешающих липидов, в том числе протектина D1 и резолвина D4. [421] У неизвестного числа пациентов, выздоровевших после организующейся пневмонии, обусловленной COVID-19, развивается фиброз легких с результирующим ограничением активности. Исследования функции легких показывает рестриктивный характер изменений со сниженным остаточным объемом легких и уменьшенной диффузионной способностью легких по монооксиду углерода. [406] Этим пациентам следует направить к пульмонологу, имеющему опыт лечения фиброза легких. Для таких пациентов может быть показана противфиброзная терапия, [380-383] однако требуются дополнительные данные перед рекомендацией этой терапии к более широкому применению. Как указано выше, блокатор серотониновых рецепторов (ципрогептадин) может снизить риск фиброза легких. [256]

Литература

256. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
380. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
381. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
382. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
383. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
400. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
401. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
402. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
403. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
404. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
405. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
406. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
407. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
408. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
409. Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
410. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
411. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
412. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
413. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
414. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020.
415. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – An MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine* 2020.
416. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
417. Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
418. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
419. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
420. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
421. Andreakeos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
422. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
423. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
424. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
425. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF-κB, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
426. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
427. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
428. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

Оговорка об ограничении ответственности

Протокол I-RECOVER разработан исключительно на основе клинической практики и, соответственно, предназначен только для целей ознакомления сотрудников медицинских учреждений с потенциально эффективными эмпирическими методами лечения постковидного синдрома. Никогда не пренебрегайте профессиональной медицинской консультацией, основываясь на каких-либо данных, с которыми вы ознакомились на нашем веб-сайте или которые опубликованы на нем. Эти данные не могут заменить профессиональную медицинскую консультацию или лечение пациента. Лечение конкретного пациента зависит от многих факторов и, таким образом, должно проводиться по усмотрению лечащего врача или другого квалифицированного сотрудника медицинского учреждения. Всегда обращайтесь к ним за консультацией при возникновении любых вопросов, касающихся вашего здоровья или заболеваний.



Регулярно проверяйте наличие изменений наших протоколов! Наши рекомендации по применению лекарственных препаратов и дозы могут обновляться по мере появления дальнейших результатов научных исследований.