

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕВОФЛУРАНА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии  
ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России*

Авторы статьи делятся опытом использования ингаляционного анестетика севофлурана с доказанным противовоспалительным эффектом для седации у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких. Препарат был применен у 15 пациентов с разной степенью тяжести новой коронавирусной инфекции в виде ингаляции из емкости объемом 100–200 мл с 10 мл анестетика. Для лечения легкой формы заболевания проводились 4 ингаляции в сутки, для средней степени тяжести – 6 ингаляций, при тяжелой форме ингаляции проводились каждые 3 часа. Все пациенты, получавшие ингаляции севофлурана, выздоровели, нормализация температуры достигалась за 48 часов. В качестве иллюстрации приведены 3 клинических случая успешного лечения новой коронавирусной инфекции с помощью ингаляций севофлурана.

*Ключевые слова:* COVID-19, воспаление, севофлуран, ингаляции, патогенетическая терапия.

## USE OF SEVOFLURANE IN PATHOGENETIC THERAPY OF NEW CORONAVIRAL INFECTION

S.I. Sitkin, O.B. Pozdnyakov

*Tver State Medical University*

The authors of the article share their experience of using the inhalation anesthetic sevoflurane with a proven anti-inflammatory effect for sedation in ventilated patients with COVID-19. The drug was used in 15 patients with different severity of new coronavirus infection by inhalation from a 100–200 ml container with 10 ml of anesthetic. For the treatment of a mild form of the disease 4 inhalations were carried out per day, for moderate severity – 6 inhalations, in case of a severe form of the disease inhalations were carried out every 3 hours. All patients who received inhalation of sevoflurane recovered, temperature normalization was achieved within 48 hours. As an illustration, 3 clinical cases of successful treatment of a new coronavirus infection using sevoflurane inhalation are given.

*Key words:* COVID-19, inflammation, sevoflurane, inhalation, pathogenetic therapy.

### Введение

В настоящее время пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ – COVID-19) захватила всю планету. Число инфицированных людей продолжает стремительно расти. По состоянию на конец марта 2021 года более 127 млн человек были инфицированы коронавирусом (SARS-CoV-2), из них более 2,7 млн умерли [1].

Наиболее частой причиной смерти при COVID-19 является дыхательная недостаточность в результате острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Главной причиной повреждения легких является чрезмерная воспалительная реакция с выбросом активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) [2].

Воспалительный процесс при COVID-19 вызывает вторичную альтерацию структурных единиц органов и систем, приводя к еще более массивному воспалению (порочный круг) и, как следствие, к гибели клеток.

Высокая летальность при COVID-19 связана с отсутствием на сегодняшний день эффективного этиотропного лечения. Главный акцент в лечении сделан на патогенетическую терапию, а именно путем воздействия на воспалительную реакцию с помощью глюкокортикоидов (дексаметазон) [3] и блокаторов провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (тоцилизумаб), а также на симптоматическую терапию (парацетамол) [4]. Однако используемая патогенетическая терапия далеко не всегда является эффектив-

ной, о чем свидетельствует высокая летальность пациентов в отделениях реанимации. Дексаметазон и тоцилизумаб, согласно последнему международному пересмотру эффективной терапии COVID-19, отнесены в группу «возможно эффективных» препаратов, поскольку существенно летальность не снижают [3].

В последние годы во всем мире активно изучается влияние ингаляционных анестетиков на воспаление и иммунный ответ [5–8]. В ряде исследований был показан мощный ингибирующий эффект летучих анестетиков на провоспалительные цитокины с одновременным стимулирующим действием на противовоспалительные цитокины [9].

Из всех ингаляционных анестетиков на сегодняшний день севофлуран является одним из самых популярных в мире [10–11]. В последние годы помимо собственно анестезиологических аспектов данного препарата активно изучаются его возможности в отношении блокирования воспалительной реакции [12]. Противовоспалительное действие севофлурана достаточно многогранно. В ряде исследований было показано, что данный ингаляционный анестетик способен снижать выработку лейкоцитами активных форм кислорода [13–15]. Известно, что избыточная выработка активных форм кислорода приводит к повреждению собственных клеток и тканей и является главным звеном патогенеза сепсиса [16–17].

Севофлуран также оказывает иммуномодулирующий эффект, действуя через лейкоциты [18]. Важ-

нейшим компонентом его противовоспалительного действия является блокирование ядерного фактора NF-κB, контролирующего экспрессию генов воспаления и синтеза провоспалительных цитокинов [19].

Позитивное влияние севофлурана на течение ОРДС было доказано не только в эксперименте, но и в клинических исследованиях [20]. В апреле 2020 года в университете Цюриха стартовало рандомизированное контролируемое исследование «SevCov», изучающее влияние севофлурана на течение ОРДС, вызванного НКИ. Результаты планируются опубликовать в 2022 году.

В 2020 году, учитывая пандемию COVID-19 и большое число тяжелых пациентов в отделениях реанимации, активно поднимается вопрос об использовании севофлурана для седации пациентов с ОРДС, находящихся на ИВЛ [21–24].

Мы хотим поделиться опытом использования ингаляций севофлурана в патогенетической терапии НКИ. Ингаляции севофлурана были использованы у 15 пациентов с COVID-19 с легкой, средней и тяжелой формой заболевания в период с ноября 2020 г. по июнь 2021 г. У всех пациентов блокирование воспаления и улучшение состояния наступало за 24–48 часов.

Для одной ингаляции используется 10 мл севофлурана, который заливается в емкость 100–200 мл. Для предотвращения быстрого испарения анестетика емкость закрывается ладонью. В дальнейшем емкость с севофлураном подносится к носу пациента, после чего ладонь, закрывающая ее, приоткрывается, и делается вдох, после чего ладонь снова закрывает ингалятор. Вдыхание севофлурана продолжается до состояния легкой сонливости. Данного количества севофлурана хватает на 30 минут ингаляций.

Для лечения легкой формы заболевания используется 4 ингаляции в сутки, для средней степени тяжести – 6 ингаляций, при тяжелой – ингаляции проводятся каждые 3 часа.

В качестве примера мы приводим 3 клинических случая.

**Клинический пример 1 (легкая степень тяжести).** Пациентка 24 лет с НКИ, подтвержденной положительным ПЦР-тестом на коронавирус, была отправлена на домашнее лечение. В клинической картине имели место потеря обоняния, сильная слабость, ломота во всем теле, температура 37,5–38 °С в течение 5 дней. Для снижения температуры использовала парацетамол с временным эффектом. Ингаляции севофлурана начаты на 5-е сутки по 4 ингаляции в день. На следующие сутки температура нормализовалась, но ингаляции были продолжены. Самочувствие улучшилось, однако слабость продолжалась еще одну неделю. Впоследствии пациентка выписана с выздоровлением.

**Клинический пример 2 (средняя степень тяжести).** Пациентке 55 лет в августе 2020 г. в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко был выставлен диагноз «низкодифференцированная аденокарцинома поперечной ободочной кишки с метастазами в яичники» и выполнена двусторонняя овариоэктомия, резекция части ободочной кишки с выведением колостомы. С августа по ноябрь получила три курса химиотерапии.

НКИ заболела остро 10 ноября 2020 г. с потерей обоняния, сильной слабостью, ломотой во всем теле, лихорадкой 38–39 °С в течение 7 суток, одышкой при легкой физической нагрузке. Для снижения температуры использовала парацетамол с временным эффектом. На КТ органов грудной клетки выявлена полисегментарная пневмония с 30% поражением легких.

Ингаляции севофлурана начаты на 7-е сутки от начала заболевания по 6 раз в день в течение 2 дней. Уже на следующий день температура не повышалась выше 37,2 °С и к вечеру полностью нормализовалась, оставаясь нормальной и в дальнейшем. Слабость сохранялась еще три недели. Исход – полное выздоровление. В феврале 2021 г. выполнена реконструктивная операция по удалению колостомы. В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное.

**Клинический пример 3 (тяжелая степень).** Пациент 59 лет отмечает субфебрильную температуру (37,2–37,5 °С) в течение 10 дней с 15 декабря 2020 г. В клинической картине болезни – потеря обоняния, слабость. Для снижения температуры использовался парацетамол с временным эффектом. К 10-м суткам появилась одышка при незначительной физической нагрузке. На 11-е сутки в клинической картине появились ознобы с обильным потоотделением и лихорадка до 39,6 °С без реакции на парацетамол. Насыщение гемоглобина кислородом снизилось до 94%. На КТ органов грудной клетки выявлена полисегментарная пневмония с 75% поражением легких. Объем форсированного выдоха составил 1500 мл. От госпитализации отказался (сам пациент – анестезиолог-реаниматолог). В этот же день в домашних условиях начато лечение: дексаметазон 8 мг в/м два раза в сутки, ингаляции севофлурана каждые 3 часа, антикоагулянт эликвис 2,5 мг два раза в сутки. Уже к вечеру этого же дня температура снизилась до субфебрильных значений (37,2 °С), а на следующий день полностью нормализовалась. Ингаляции севофлурана были продолжены еще один день. Дексаметазон и эликвис использовались еще одну неделю с понижением дозы. Слабость и одышка при обычной физической нагрузке сохранялись еще две недели. Спустя 1,5 месяца на КТ органов грудной клетки сохранялись остаточные явления пневмонии с 15% поражением легких. В анализах крови выявлен повышенный титр антител к COVID-19 (IgG 9,5 г/л). Полное восстановление физических кондиций заняло 3 месяца. Спустя 6 месяцев сохранялся повышенный титр антител (IgG 14,8 г/л).

## Обсуждение

Противовоспалительный эффект севофлурана доказан в многочисленных экспериментальных работах. Поскольку главным в патогенезе COVID-19 является выраженная воспалительная реакция, в 2020 г. появились рекомендации по его использованию для седации пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ. На наш взгляд, применение данного ингаляционного анестетика должно быть более ранним, когда у пациента еще нет большого объема поражения легких. Более логичным подходом является блокирование воспалительной реакции на ранних стадиях заболевания.

Наши примеры показывают высокую эффективность ингаляций севофлурана в качестве патогенетической терапии НКИ. Нами получена приоритетная справка на патент «Способ патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

### Заключение

Учитывая продолжение пандемии и рост летальности от COVID-19, мы настоятельно рекомендуем использовать данный способ патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции у пациентов, находящихся в отделениях реанимации.

### Литература/References

1. John Hopkins University. Coronavirus Resource Center 2020. – Text: electronic. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата обращения: 06.08.2021).
2. Merad, M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J.C. Martin. – Text: visual // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – Vol. 20. – P. 355–362.
3. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis / R.A. Siemieniuk, J.J. Bartoszko, L. Ge [et al.]. – Text: visual // BMJ. – 2020. – Vol. 370. – P. m2980.
4. The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection 2019-nCoV. Temporary guidelines Ministry of Health of the Russian Federation. – Text: electronic // Pulmonologiya. – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. 655–672. (In Russ.). – URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-655-672> (дата обращения: 06.08.2021).
5. Volatile Anesthetics Improve Survival after Cecal Ligation and Puncture / I.K. Herrmann, M. Castellon, D.E. Schwartz [et al.]. – Text: visual // Anesthesiology. – 2013. – Vol. 119. – № 4. – P. 901–906.
6. Immune Modulation by Volatile Anesthetics / L.M. Stollings, L. Jia, P. Tang [et al.]. – Text: visual // Anesthesiology. – 2016. – Vol. 125. – № 2. – P. 399–411. doi: 10.1097/ALN.0000000000001195.
7. Yuki, K. Mechanisms of the Immunological Effects of Volatile Anesthetics: A Review / K. Yuki, R.G. Eckenhof. – Text: visual // Anesth Analg. – 2016. – Vol. 123. – № 2. – P. 326–335. doi: 10.1213/ANE.0000000000001403.
8. Volatile anesthetics affect macrophage phagocytosis / H. Zha, E. Matsunami, N. Blazon-Brown [et al.]. – Text: electronic // PLoS One. – 2019. – Vol. 14. – № 5. – P. e0216163. – doi: 10.1371/journal.pone.0216163.
9. Sevoflurane Protects against Acute Kidney Injury in a Small-Size Liver Transplantation Model / H. Kong, S. Zhu, L. Wang [et al.]. – Text: visual // Am. J. Nephrol. – 2010. – Vol. 32. – P. 347–355.
10. De Hert, S. Sevoflurane / S. De Hert, A. Moerman. – Text: electronic // F1000Res. – 2015. – Vol. 4. – P. 626. – doi: 10.12688/f1000research.6288.1.eCollection 2015.
11. Tumanyan, S.V. Syndrome of postanaesthetic agitation and its prophylaxis in case of anesthesia with sevoflurane in pediatric oncology / S.V. Tumanyan, E.Yu. Semiletkina, D.A. Rozenko. – Text: visual // Bulletin of intensive care. – 2017. – № 2. – P. 31–36.
12. The anesthetic agent sevoflurane attenuates pulmonary acute lung injury by modulating apoptotic pathways / L. Wang, Y. Ye, H. Su, J. Yang. – Text: electronic // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2017. – Vol. 50. – P. e5747. – doi: 10.1590/1414-431X20165747.
13. Sevoflurane posttreatment prevents oxidative and inflammatory injury in ventilator-induced lung injury / J. Wagner, K.M. Strosing, S. Spassov [et al.]. – Text: electronic // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – № 2. – P. e0192896. – doi: 10.1371/journal.pone.0192896. eCollection 2018.

14. Differences in Production of Reactive Oxygen Species and Mitochondrial Uncoupling as Events in the Preconditioning Signaling Cascade Between Desflurane and Sevoflurane / F. Sedlic, D. Pravdic, M. Ljubkovic [et al.]. – Text: visual // Anesth Analg. – 2009. – Vol. 109. – № 2. – P. 405–411.

15. Sevoflurane modulates the release of reactive oxygen species, myeloperoxidase, and elastase in human whole blood: Effects of different stimuli on neutrophil response to volatile anesthetic in vitro / G. Minguet, T. Franck, J. Joris, D. Serteyn. – Text: visual // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2017. – Vol. 30. – № 4. – P. 362–370.

16. Kaymak, C. Reactive Oxygen Species (Ros) Generation in Sepsis / C. Kaymak, H. Basar, S. Sadras. – Text: visual // Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 36. – P. 41–47.

17. Galley, H.F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis / H.F. Galley. – Text: visual // British Journal of Anaesthesia. – 2011. – Vol. 107. – № 1. – P. 57–64.

18. The volatile anesthetic sevoflurane reduces neutrophil apoptosis via Fas death domain-Fas-associated death domain interaction / S. Koutsogiannaki, L. Hou, H. Babazada [et al.]. – Text: electronic // FASEB J. – 2019. – Vol. 33. – № 11. – P. 12668–12679. – doi: 10.1096/fj.201901360R.

19. Sevoflurane Inhibits Nuclear Factor-κB Activation in Lipopolysaccharide-Induced Acute Inflammatory Lung Injury via Toll-Like Receptor 4 Signaling / X.J. Sun, X.Q. Li, X.L. Wang [et al.] – Text: electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № 4. – P. e0122752. – doi: 10.1371/journal.pone.0122752.

20. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled pilot study / M. Jabaudon, P. Boucher, E. Imhoff [et al.]. – Text: visual // Am J Respir Crit Care Med. – 2017. – Vol. 195. – № 6. – P. 792–800.

21. Osrser, B.A. Sedating ventilated COVID-19 patients with inhalational anesthetic drugs / B.A. Osrser, D.-S. Wang, W.-Y. Lu. – Text: electronic // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 55. – P. 102770. – doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102770.

22. Jerath, A. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS / A. Jerath, N.D. Ferguson, B. Cuthbertson. – Text: visual // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46. – P. 1563–1566.

23. Sedating Mechanically Ventilated COVID-19 Patients with Volatile Anesthetics: Insights on the Last-Minute Potential Weapons / A. Suleiman, A.B. Qaswal, M. Alnouti [et al.]. – Text: electronic // Sci. Pharm. – 2021. – Vol. 89. – № 6. – doi: 10.3390/scipharm89010006.

24. Nieuwenhuijs-Moeke, G.J. Sevoflurane, a sigh of relief in COVID-19? / G.J. Nieuwenhuijs-Moeke, J.S. Jainandunsing, M.M.R.F. Struys. – Text: visual // Br. J. Anaesth. – 2020. – Vol. 125. – № 2. – P. 118–121. – doi: 10.1016/j.bja.2020.04.076.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки статьи.

*Ситкин Сергей Иванович (контактное лицо) – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел.8-903-631-28-43; e-mail: sergei\_sitkin@mail.ru.*