



АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ COVID-19 В ПЕРИОДЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ DELTA



- Индийский штамм коронавируса SARS-CoV-2 (B.1.617, или вариант «Дельта») стремительно распространяется по всему миру. Эта версия — или мутация — была впервые обнаружена в Индии в октябре 2020 года. С тех пор исследователи выделили три подтипа, известные как B.1.617.1 («исходный» B.1.617), B.1.617.2 и B.1.617.3., каждый из которых имеет немного разный генетический состав. 18 июня 2021 года ВОЗ заявила, что «Дельта» становится доминирующим вариантом болезни во всем мире.
- В России идет вспышка нового варианта. 90% случаев новых заражений коронавирусной инфекцией в Москве приходится на «Дельту». Самые крупные очаги РФ на 25 июня 2021: Москва и Подмосковье, Санкт-Петербург, Нижегородская область.

Основные характеристики штамма Дельта

- **BB.1.617.2** ([Pango lineageexternal icon](#))
- **Мутации по спайк-протеину:** T19R, (G142D*), 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
- **Международный классификатор** ([Nextstrainexternal icon](#)): 20A/S:478K
- **Маркировка ВОЗ:** Delta
- **Впервые типирован:** Индия
- **Характеристики:**
 - 60 % увеличение трансмиссивности
 - Потенциальное снижение эффективности текущих схем терапии
 - Потенциальное снижение эффективности поствакцинального иммунитета
 - Потенциальное увеличение летальности

•
SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions
CDC-Updated June 23, 2021



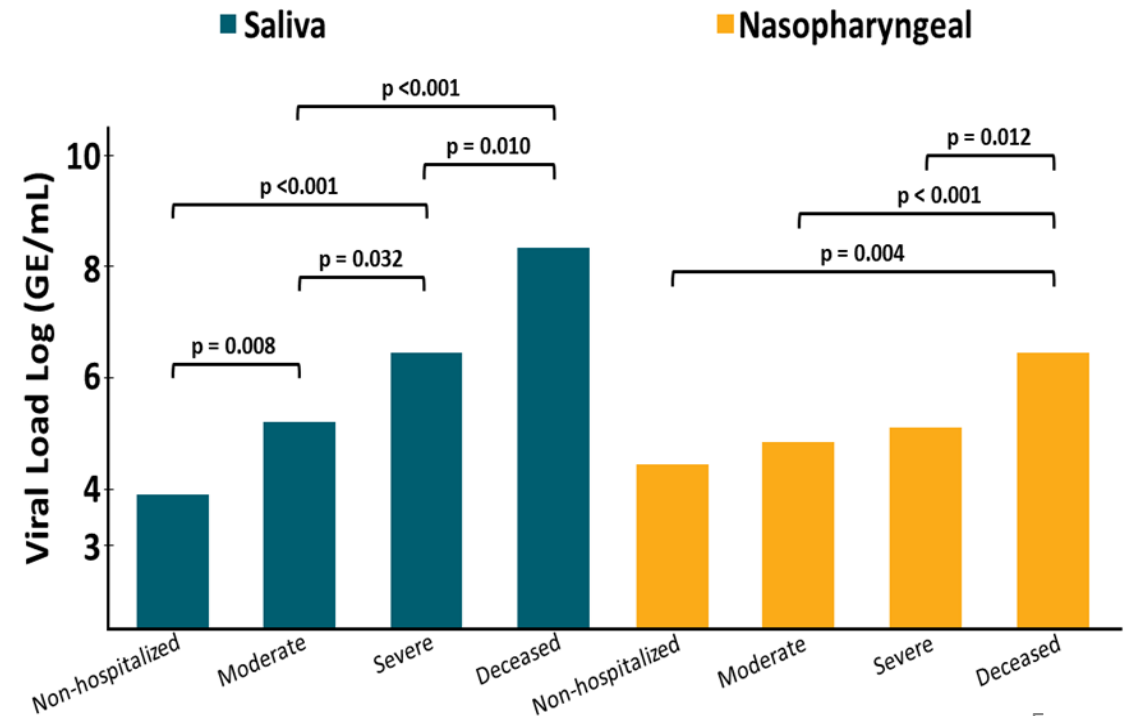
Клинические особенности Delta

- Английские эксперты считают, что B.1.617.2 на 50% более заразен. Немецкие вирусологи получили схожие данные — «Дельта» быстрее распространяется и более эффективно ускользает от действия антител.
- У инфицированных нет потери обоняния.
Характерны симптомы:
головная боль, жар,
боль в горле,
насморк,
кашель.

Клинические особенности Delta , способные влиять на исходы

- 1. Ультравысокая вирусная нагрузка, определяется на ранних ПЦР циклах, способен быстро подавлять интерфероновый ответ, что преопределяет уменьшение количества асимптомных и легких пациентов, увеличивает нагрузку на стационары и реанимации
- 2. Высокая вирусная нагрузка предопределяет раннее формирование реакции гипервоспаления, сокращая светлый промежуток от появления симптомов до десатурации
- 3. Крайне сложным становится определение времени введения иммуносупрессивной терапии, так как раннее введение способно увеличить вирусную репликацию, а позднее не влияет на статус выживаемости
- 4. Не ясна чувствительность варианта к стандартной противовирусной терапии

Средняя вирусная нагрузка в слюне и назофарингеальном мазке и ее корреляция с тяжестью заболевания и смертностью (дикий вирус)



Нейтрофильно лимфоцитарный индекс (иН/Л)

- Вычисляется делением абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов.
- Этот показатель предсказывает не только выраженность воспаления, но и вероятность неблагоприятного клинического течения болезни уже при повышении >3 .
- Этот индекс значимо прямо коррелирует с поражением легких на МСКТ.
- Показатели иН/л к 7-му дню лечения предсказывают повышение необходимости инвазивной ИВЛ в 3,3 раза и риск смерти в 11 раз.

Отношение лимфоцитов к С-РБ (индекс Л/С, иЛ/С)

- Вычисляется делением количества лимфоцитов (в тысячах) на показатель уровня С-РБ.
- В данном случае, в отличие от иН/Л, чем выше показатель, тем лучше, и наоборот.
- При COVID-19 иЛ/С >100 к 7-му дню пребывания в стационаре снижает шансы на плохой прогноз на 80%

Критерии госпитализации для ПЦР (+) пациентов

- Температура тела выше 38 градусов более 3х суток, или выше 37.5 градусов более 5 суток.
- Частота дыхательных движений более 22 или ее увеличение при незначительной нагрузке.
- SpO2 < 95% или ее снижение на 4% и более при выполнении теста с 1 минутными приседаниями
- Систolicеское АД менее 90 мм рт.ст. или диastolicеское АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час
- Неврологическая симптоматика: изменение уровня сознания, признаки делирия, длительная высокоинтенсивная головная боль, плохо купирующаяся анальгетиками.
- Боли в грудной клетке, впервые возникшие нарушения ритма
- Пациент ПЦР (+) из следующих групп риска: беременные любых сроков , пациенты старше 60 лет, пациенты, страдающие аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, ВИЧ, ХБП, сахарным диабетом, любыми хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации.

ГКС – препараты первой линии терапии

- Для профилактики и терапии цитокинового шторма:

Дексаметазон в дозе 8-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 1-2 введения;

Метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 ч. с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены .

При прогрессировании синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двух-трехростковой цитопении):

*метилпреднизолон применяется по схеме **125 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч***

*дексаметазон 20 мг/внутривенно в два введения в течение не менее 3 дней с последующим постепенным снижением дозы. Снижение дозы МП/дексаметазона начинается **при условии снижения уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%.***

Назначение антицитокиновой терапии

Условия:

$T > 38\text{ C}$, без снижения SpO_2

Назначение:

- При **оценке ИЛ-6** или
- Если срок госпитализации более 7 суток
- Не рекомендовано: Тоцилизумаб. В пяти РКИ к настоящему времени не удалось продемонстрировать клиническую пользу оттоцилизумаб. [326-330] Учитывая влияние ингибиторов ИЛ-6 на профиль нерегулируемого воспалительного процесса медиаторов, это открытие неудивительно [262]. Тоцилизумаб может быть полезен пациентам, получающих недостаточную дозу кортикостероидов. [331] У пациентов, получающих адекватное терапевтическое В дозе кортикостероидов роль этого препарата кажется ограниченной.

Тоцилизумаб 8 мг / кг (максимальная доза 800 мг) может рассматриваться в индивидуальном порядке для пациентов с COVID-19, прогрессирующим на дексаметазоне, кислороде $\leq 92\%$ RA и / или при возрастающей потребности в кислороде и $CRP \geq 75$ мг / л

Препараты патогенетической терапии COVID-19: сравнительная характеристика

Характеристика	Тоцилизумаб (АКТЕМРА)	Сарилумаб (КЕВЗАРА)	Левилимаб (ИЛСИРА)	Олокизумаб (АРТЛЕГИЯ)	Нетакимаб (ЭФЛЕЙРА)	Барицитиниб, тофацитиниб
Механизм действия	Блокада рецепторов ИЛ-6 – ингибирование всех путей			Блокада ИЛ-6 – ингибирование только цитокина	Ингибирование ИЛ-17А	Ингибиторы Jak-киназ
Зарегистрированное показание	ИС, консилиум	ИС, консилиум	Информированное согласие не требуется	ИС, консилиум	ИС, консилиум	ИС, консилиум
Место в МР	Тяжелое и критическое течение (цитокиновый шторм)		Среднетяжелое течение (п/к), тяжелое течение (п/к, в/в)/ /цитокиновый шторм (в/в)	Среднетяжелое течение		
Доза	В/в 400 (800)мг	В/в или п/к 200 (400) мг	П/к однократно 324 мг в виде 2-х инъекций = двойная доза при РА	П/к однократно 64 мг = доза при РА	П/к 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг)	Таблетки 4 мг 1 р/сут = доза при РА в течение 7-14 сут
	1 или 2 раза с интервалом 12ч в сочетании с ГКС		Внутривенно в эскалационной дозе однократно 162 мг x 4 в сочетании с ГКС			

Показания для антицитокиновой терапии

Показатели	Тоцилизумаб <i>или</i> сарилумаб <i>или</i> левилимаб* <i>или</i> канакинумаб <i>или</i> олокизумаб ВНУТРИВЕННО	Левилимаб <i>или</i> олокизумаб <i>или</i> сарилумаб ПОДКОЖНО	Ингиб-ры янус-киназ PER OS/ ингибитор ИЛ-17 (нетакимаб) ПОДКОЖНО
поражение легких на КТ	КТ 1-4	КТ 1-2	КТ 1
<i>в сочетании с 2-мя и более признаками:</i>			
снижение SpO ₂	SpO ₂ ≤ 93, одышка в покое	94-97, одышка при физической нагрузке	97 и выше
С-реактивный белок	≥ 9N или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания	6N ≤ Уровень СРБ < 9N	3N ≤ < 6N
лихорадка	38°C в течение 5 дней или возобновление лихорадки на 5-10 день после «светлого промежутка»	≥38°C в течение 3-5 дней	37,5-37,9°C в течение 3-5 дней
лейкопения	< 3,0*10 ⁹ /л	3,0-3,5 × 10 ⁹ /л	3,5-4,0 × 10 ⁹ /л
лимфопения	< 1,0*10 ⁹ /л	1,0-1,5 × 10 ⁹ /л	1,5-2,0 × 10 ⁹ /л
ИЛ-6	> 40 пк/мл		-
ферритин	> 500 нг/мл		-

* При невозможности применения тоцилизумаба (сарилумаба или канакинумаба) рассматривается применение альтернативной схемы, включающей ингибитор рецептора ИЛ-6 левилимаба внутривенно в эскалационной дозе 162мг×4 однократно

41

пациент, получавший антицитокиновую терапию

23

18



28-71 лет
 $M \pm 57,7$

ПЦР РНК
SARS-CoV-2 и
IgM

Пневмония
КТ-2-3

11

Тоцилизумаб (АКТЕМРА)

14

Адалимумаб (ХУМИРА)

4

Олокизумаб (АРТЛЕГИЯ)

2

Базиликсимаб (СИМУЛЕКТ)

2

Барицитиниб

2

Нетакимаб (ЭФЛЕЙРА)

1

Барицитиниб+хумира

6

Левилимаб (ИЛСИРА)

Тоцилизумаб+хумира

Клинические признаки улучшения состояния



Спасибо
за внимание