ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
Кафедра инфекционных болезней

Лечение больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19, в инфекционном стационаре

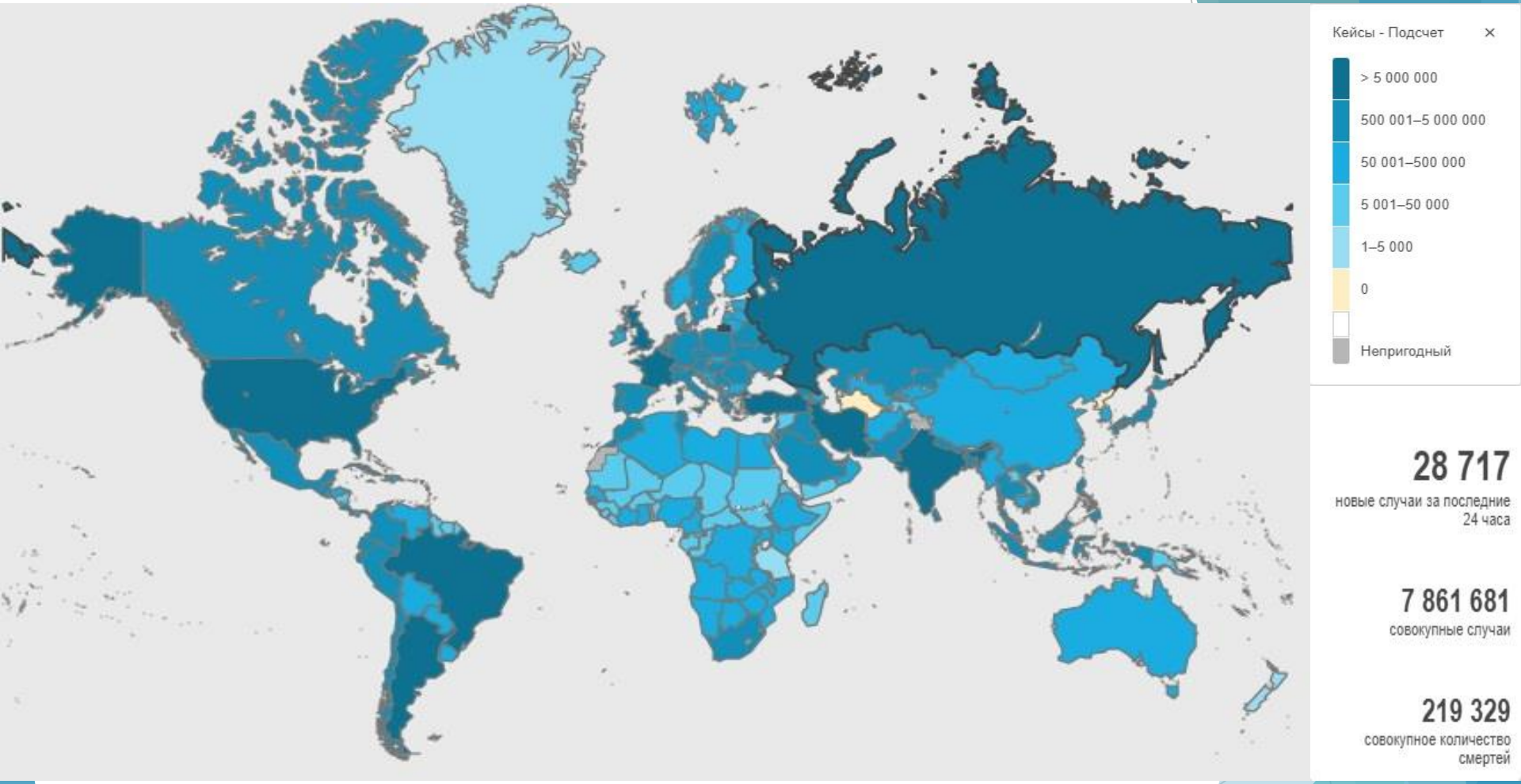
В.В. Куропятник

Актуальность. Данные ВОЗ

Панель управления ВОЗ по коронавирусу (COVID-19)

Имя	Случаи - кумулятивная сумма	Случаи - новые зарегистрированные за последние 24 часа	Смертей - общее количество	Смерти - новые зарегистрированные за последние 24 часа
Глобальный	**238 521 855**	**364 373**	**4 863 818**	**5 707**
Americas	91 589 750	73 091	2 247 451	1 180
Европа	72 401 975	208 958	1 368 021	3 039
Юго-Восточная Азия	43 457 596	27 455	682 813	360
Восточное Средиземноморье	16 031 234	21 315	294 840	381
Западная часть Тихого океана	8 946 762	27 592	122 132	535
Африке	6 093 774	5 962	148 548	212
Соединенные Штаты Аме…	44 194 808	52 209	710 757	540
Индия	34 001 743	15 823	451 189	226
Бразилия	21 582 738	6 918	601 213	202
Объединенное королевство	8 231 441	37 668	137 944	181
Российская Федерация	7 861 681	28 717	219 329	984
Турция	7 508 975	33 860	66 605	237

Актуальность. Данные РФ



В **Российской Федерации** с **3 января 2020 г.** до **13 октября 2021 г.** в ВОЗ было зарегистрировано **7 861 681 подтвержденный случай** COVID-19, из которых **219 329 умерли** . По состоянию на **5 октября 2021** года введено **91 151 285 доз вакцины** .

Актуальность. Данные ДНР

Всего на 13 октября зарегистрированных и подтвержденных случаев инфекции COVID-19 на территории Донецкой Народной Республики – 73 319

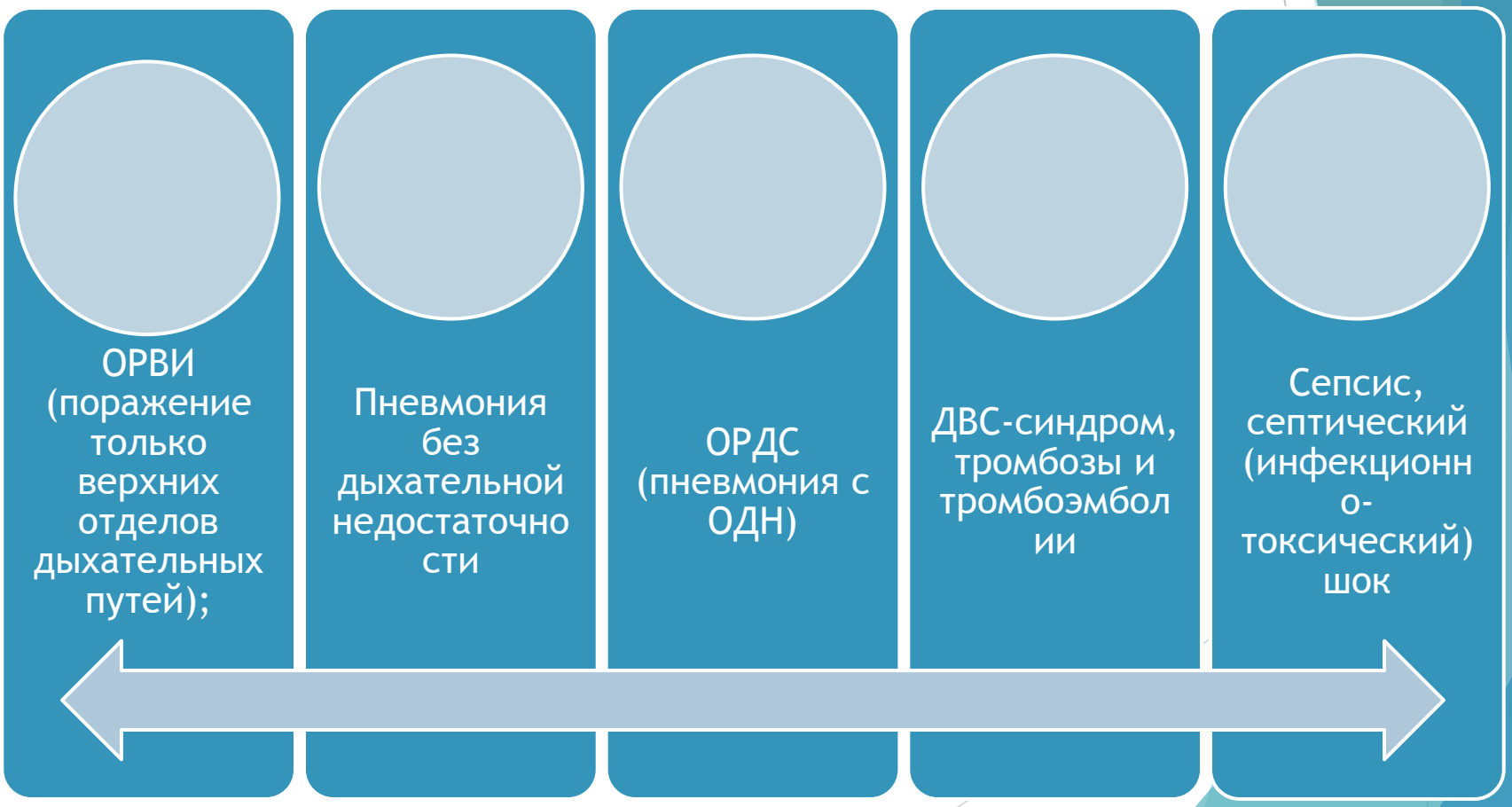
на лечении – 11 266 пациентов

выписаны – 56 475 человек

летальных случаев – 58 578

Всего на лечении 3908 пациентов с пневмониями, из них 1417 на кислородной поддержке

Клинические варианты и проявления COVID-19



Классификация COVID-19 по степени тяжести

Легкое течение

- Т тела < 38 °С, кашель, слабость, боли в горле
- Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения

Среднетяжелое течение

- Т тела > 38 °С
- ЧДД > 22/мин
- Одышка при физических нагрузках
- КТ/ RO- min/ средний объем поражения
- SpO2 < 95%
- СРБ сыворотки крови >10 мг/л

Тяжелое течение

- ЧДД > 30
- SpO2 ≤ 93%
- PaO2 /FiO2 ≤ 300 мм рт.ст.
- Снижение уровня сознания, ажитация
- Нестабильная гемодинамика
- КТ/ RO- значительный/ субтотальный объем поражения
- Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л
- qSOFA > 2 балла

Крайне тяжелое течение

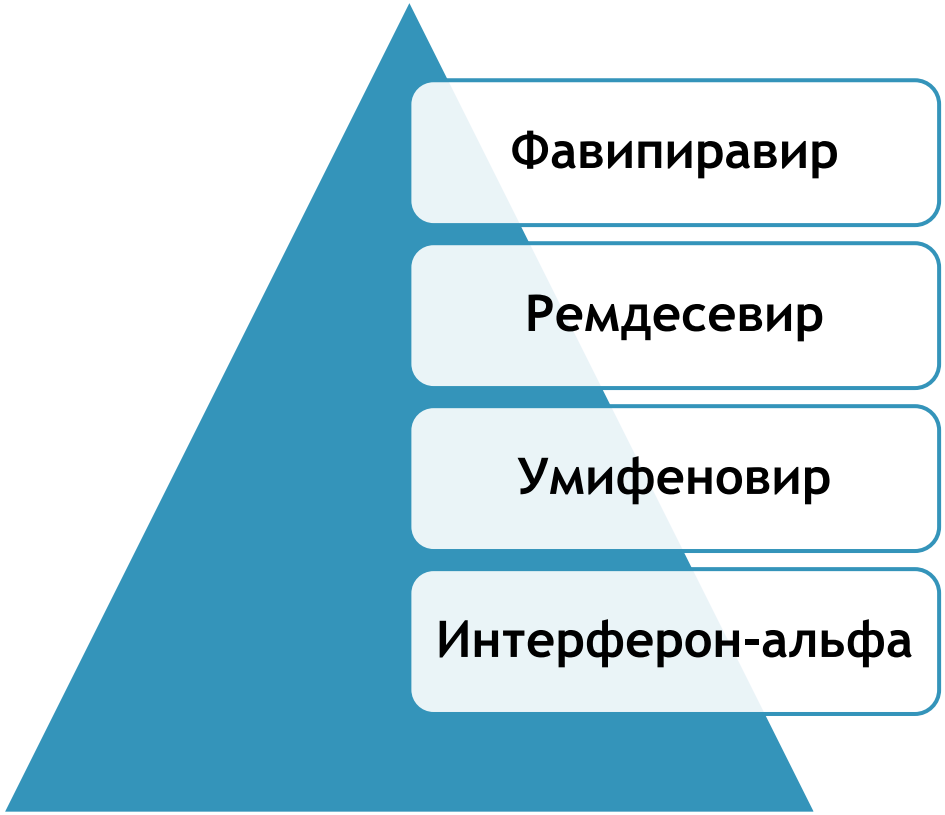
- Стойкий фебрилитет
- ОРДС
- ОДН, требует респираторной поддержки
- ПОН
- КТ/ RO - значительный/ тотальный объем поражения

Предикторы тяжелого течения

- Злокачественное новообразование
- Ожирение
- Сахарный диабет
- Заболевания ССС, почек, легких
- Гипоальбуминемия
- Возраст старше 60 лет

Этиотропная терапия

Этиотропная терапия



Этиотропная терапия

- **Фавипиравир (коронавир)** - ингибитор РНК-полимеразы
- По данным литературы использование связано с быстрыми темпами вирусного клиренса и положительной RO-динамикой (на 14 сутки) по сравнению с лечением лопинавир-ритонавир
- РКИ препарата продолжаются
- Собственные наблюдения
  - 8 пациентов, получивших препарат по полной рекомендуемой схеме. У всех больных отмечена элиминация вируса после завершения приема препарата, однако на сроки разрешения пневмонии препарат не влиял.
  - У 1 больного наблюдался выраженный вестибуло-атактический синдром, который был проявлением поражения головного мозга вирусом и не разрешился к моменту выписки из стационара

Этиотропная терапия

- **Ремдесивир** – нуклеотидный аналог АТФ, конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2

- Лиофилизат 1-й день: 200 мг однократно в/в., со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней.

Этиотропная терапия

- **Умифеновир (Арбидол)** - ингибитор слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран
- Лечение легкой формы COVID-19 в амбулаторных условиях
- Медикаментозная профилактика COVID-19 как здоровым лицам, так и лицам из групп риска (старше 60 лет или с сопутствующими хроническими заболеваниями)
- Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19, включая медицинских работников
- Противопоказан при беременности

Клиническая характеристика пациентов COVID-19, получавших противовирусные препараты

Показатель	Группы обследованных		
	Лопинавир-ритонавир (калидавир) n=117	Гидроксихлорохин (иммард) n=25	Контрольная группа n=21
Тяжесть заболевания:			
легкое	18	3	5
средней тяжести	72	14	10
тяжелое	27	8	6
Длительность лихорадки(дни)	13,7	25,3	10,6
Респираторная поддержка	45,3%	33,3%	40,4%
Перевод в ОИТ	19,7 %	16,0%	19,0 %
Исходы пневмонии (СКТ/Ро):			
Норма	42,2%	13,3%	33,3%
Динамика отсутствует	7,8 %	6,7%	22,2%
Динамика положительная	36,7%	6,7%	22,2%
Стадия разрешения	11,1 %	26,7 %	22,2%
Доза дексаметазона (мг)	8	15,2	10,3
Длительность приема дексаметазона (дни)	11,5	10	7

Этиотропная терапия

- Показатели в группе контроля, не получавших противовирусные препараты, достоверно не отличались от таковых в двух исследованных группах.
- При сравнении эффективности противовирусных препаратов можно отметить у больных, получавших калидавир, меньшую продолжительность лихорадки, более высокую частоту нормальных показателей СКТ легких при контрольном обследовании
- Частота побочных симптомов была больше при лечении калидавиром.
- При лечении иммардом токсические кардиологические признаки не наблюдались.

Патогенетическая и антибактериальная терапия

O_2-терапия

- Пациенты с тяжелым течением заболевания получали поддержку кислородом
- Старт с 5 л/мин до 15 л/мин
- Коррекция скорости потока до достижения оптимального уровня $SpO_2 \geq 90\%$.

Глюкокортикостероиды (ГК)

- ГК являются препаратами первого выбора для лечения больных с тяжелым и очень тяжелым течением (пневмония с дыхательной недостаточностью/ОРДС, признаки «цитокинового шторма»)
  - Метилпреднизолон в дозе 125 мг/введение в/в каждые 12 ч
  - Дексаметазон в дозе 16-24 мг/сутки в/в за 1-2 введения
  - Максимальная доза ГК применяется в течение 3-4 суток
  - Доза ГК снижается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови)
  - Доза постепенно снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток, до полной отмены

ГК
Собственные наблюдения

- 56 пациентов с COVID-19, подтвержденной ПЦР мазков из носоротоглотки
- Гендер: женщин – 29, мужчин-27
- Возраст: 35-81 год, средний возраст 59,4±1,4)
- Пациенты госпитализированы в поздние сроки болезни (8,8±1,02)

- Критерии назначения ГК:
  - степень ДН(SpO_2 ниже 92 %, ЧДД, ЧСС, АД)
  - КТ:
    - 48,2 % - более 50 %поражения легких (КТ-3)
    - 51,8 % - 25-50 % поражение легочной ткани (КТ-2)

- Дексаметазон в/в в средней дозе 12 мг/сутки, однако у 16,1 % начальная доза составила 20-16 мг/сутки
- Длительность курса ГК была(9,6±0,7) дней

ГК
Собственные наблюдения

- На фоне проводимой терапии в 1 сутки у **78,6 %** пациентов нормализовалась температура тела, улучшались показатели газообмена
- В среднем стойкая нормализация наблюдалась через 3,4 ± 0,5 суток,
- Всем пациентам осуществлялась респираторная поддержка, антибиотикотерапия, вводились антикоагулянты

- Однако у **37,5 %** больных при улучшении клинического состояния (нормализация температуры тела, повышение уровня SpO_2 и толерантности к физической нагрузке) при контрольном СКТ исследовании не отмечена положительная динамика в легких
- Дексаметазон пролонгированно с постепенным снижением дозы, при этом курс лечения достигал 14-20 дней

- Побочные симптомы:
  - лейкоцитоз (в единичных случаях- гиперлейкоцитоз)
  - гипергликемия у больных СД, что не являлось поводом для отмены дексаметазона и требовало коррекции доз ССП или перехода на инсулин

Антикоагулянты

- Всем пациентам в обязательном порядке назначалась терапия низкомолекулярными гепаринами под контролем коагулограммы

- Низкомолекулярные гепарины
  - Эноксапарин натрия (анфибра, гемапаксан, квадрапарин, клексан)
  - Надропарин (фраксипарин, элмапарин)
  - Далтепарин (дальтеп, фрагмин)
  - Парнапарин (флюксум)
  - Бемипарин (цибор)
- Нефракционированный гепарин
- Пероральные антикоагулянты
  - Ривароксабан (ксарелто)
  - Апиксабан
  - Дабигатран этексилат (прадакса)

Ингибиторы интерлейкинов

- Антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб).
- Блокатором ИЛ-6 (олокизумабом) возможно применение комбинированной терапии, путем назначения антагониста рецептора ИЛ-6 и при неэффективности терапии через 12-24 часа, дополнительное применение блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) в рекомендуемых дозах.
  - Барицитиниб (олумиант) - ингибитор янус-киназы, рекомендовано 4 мг 1 р/сут per os в течение 7-14 дней.
  - Нетакимаб (эфлейра) - рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, ингибирующие ИЛ-17А. Назначается 60 мг/мл 2,0 мл п/к.
  - Олокизумаб (артлегия) - гуманизированные моноклональные антитела изотипа иммуноглобулина G4/каппа, разработанные в качестве антагониста ИЛ-6. Назначается 128 мг 0,8 мл п/к или в/в капельно.

Ингибиторы интерлейкинов

- Моноклональные антитела, ингибирующие рецепторы ИЛ-6:
  - Левилимаб (илсира) - эскалационная доза – 648 мг в/в в сочетании с ГКС однократно (четыре преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл)
  - Тоцилизумаб (актемра) - 4-8 мг/кг в/в (не больше 800 мг) в сочетании с ГКС.
  - Сарилумаб (кевзара) – назначается в дозе 200 мг или 400 мг п/к или внутривенно.

- Моноклональные антитела, ингибирующие рецепторы ИЛ-1β:
  - Канакинумаб – назначается в дозе 4 мг/кг (не больше 300 мг) внутривенно при невозможности использования или неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба.
  - Анакинра - назначается в дозе 200-400 мг/сут, в течение 10 дней внутривенно капельно.

Ингибиторы интерлейкинов

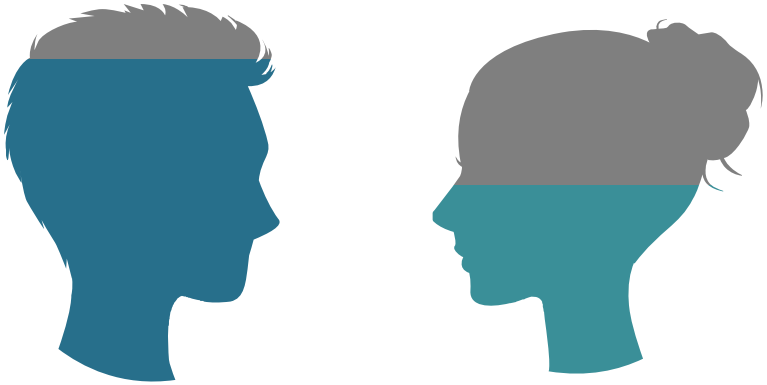
- Антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра) назначаются в сочетании с ГКС.
- Повторное введение ингибиторов интерлейкина возможно при сохранении фебрильной лихорадки более 12 ч после первой инфузии.
- **Показанием** для назначения ингибиторов интерлейкина при течении заболевания типичном для SARS-CoV-2, наличие поражение легочной паренхимы, соответствующих КТ1-4 в сочетании с 2 или более нижеуказанными признаками:
  - SpO2 ≤ 93%, одышка в покое/прогрессирующая одышка в течение первых 2-3 дней
  - СРБ ≥ 8N или рост уровня СРБ в 3 раза на 3-5 дни заболевания
  - Лихорадка > 38 °С в течение 2-3 дней;
  - Число лейкоцитов < $3,0*10^9$/л
  - Абсолютное число лимфоцитов < $1*10^9$/л
  - ферритин крови ≥ 2 норм на 3-5 дни заболевания
  - ЛДГ крови≥ 1,5 норм на 3-5 дни заболевания
  - ИЛ-6 > 40 пк/мл

41

пациент, получавший антицитокиновую терапию

23

18



28-71 лет

M±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)
2	Тоцилизумаб+хумира

Антибактериальная терапия. Средне-тяжелое течение

- Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
- Цефалоспорины 3-го и 4-го поколения
- Макролиды
- Амоксициллин/клавулановая кислота
- Реже - карбапенемы, ванкомицин

Антибактериальная терапия. Тяжелое течение

карбапенемы, ванкомицин, цефалоспорины 3-4-го поколения (цефотаксим, цефепим) в/в

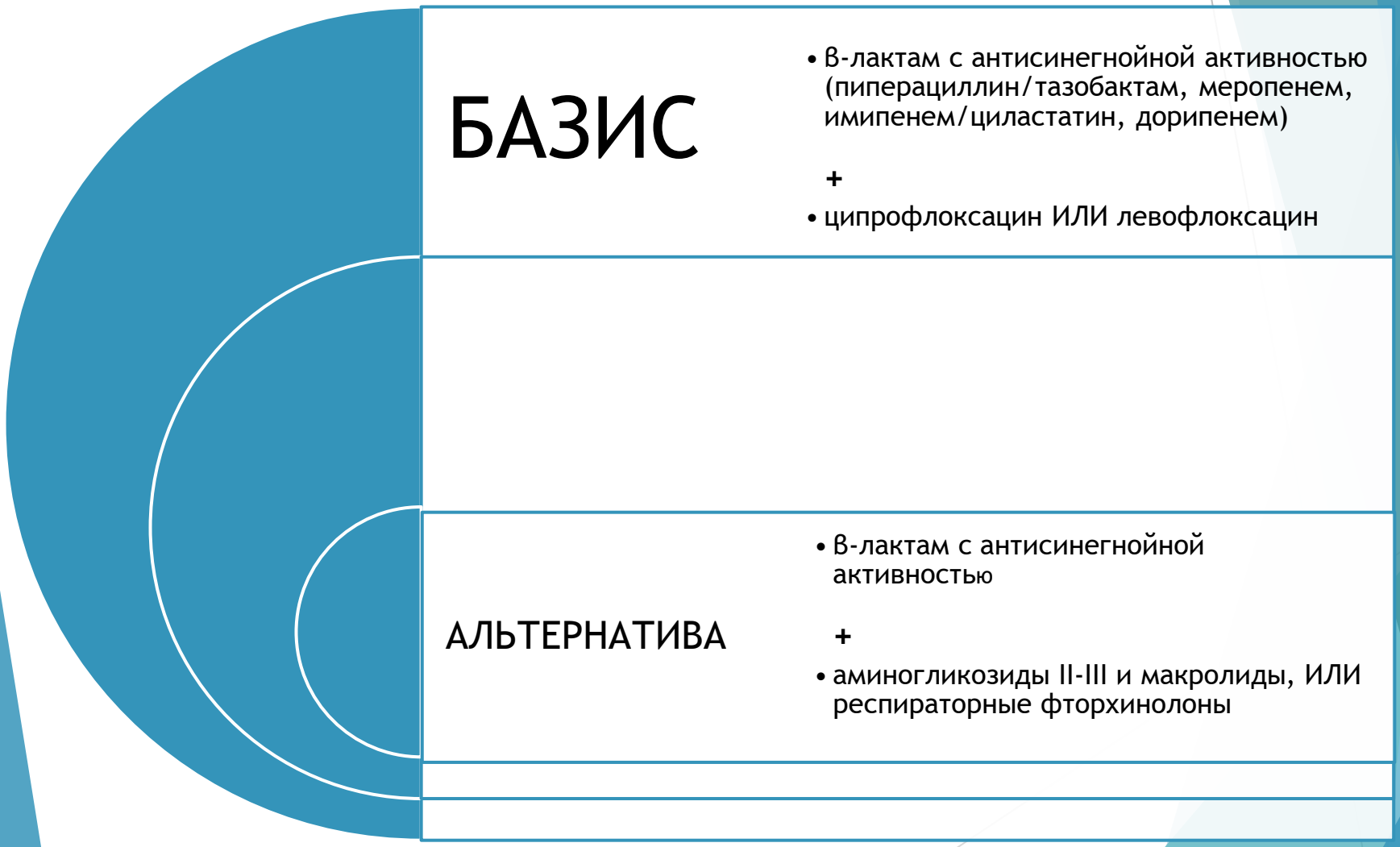
+

респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), реже - макролиды

Антибактериальная терапия

- **Пациентам с наличием факторов риска инфицирования *Staphylococcus aureus* целесообразно эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (линезолид, ванкомицин) в комбинации с респираторными фторхинолонами, вводимыми в/в.**

Антибактериальная терапия



Актуальные задачи

- Продолжить информирование врачей первичного звена, СМП, узких специалистов, привлеченных к работе в ковидных стационарах о клинико-рентгенологических особенностях вирусных пневмоний в ранние сроки заболевания с целью своевременной госпитализации и лечения, профилактики тяжелых осложнений Covid-19
- Своевременная оценка тяжести пациента, признаков ТОРС на догоспитальном этапе
- Недопустимо назначение ГК амбулаторно без связи с тяжестью заболевания, оптимальной дозой и сроками лечения, без контроля за лабораторными показателями
- Недопустимо нерациональное назначение АБТ и полипрогмазия на догоспитальном этапе
- Внедрение в клиническую практику отделений лечения тяжелых и очень тяжелых форм COVID-19, осложненного пневмонией, ТОРС ингибиторов интерлейкинов

Заключение

Пандемия инфекции, вызванной коронавирусом SARSCoV-2 (COVID-19), была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в марте 2020 г., и к настоящему моменту очевидно, что пандемический потенциал вирусом не исчерпан. Появление новых штаммов, таких как Delta, распространившегося по всему миру, вносит коррективы в клинику заболевания, обусловливает моделировать тактику лечения больных. Опыт ведения пациентов с COVID-19 с начала пандемии продемонстрировал большое количество побочных эффектов от применяемых препаратов противовирусного и противовоспалительного действий, в связи с чем по-прежнему существует необходимость поиска эффективных и безопасных средств лечения COVID-19.

Спасибо за внимание!