

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации

COVID-19 и хронические заболевания органов дыхания: ключевые аспекты коморбидности

Герой Труда ДНР, член-корр. НАМНУ, Заслуженный врач ДНР, д.мед.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней
Игнатенко Г. А.

Д.мед.н., профессор, главный врач ДОКТМО МЗ ДНР
Момот Н.В.

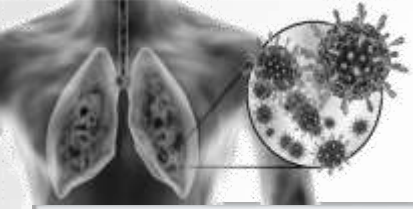
Д.мед.н., зав. кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
Моногарова Н.Е.

Д.мед.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
Налётов С.В.

Республиканская научно-практическая интернет-конференция

«Особенности течения и исхода коронавирусной инфекции у больных с хронической патологией органов дыхания»

г. Донецк, 04.05.2023.



Актуальность

✓ Многочисленные исследования доказывают важность и необходимость, как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях учитывать коморбидность у пациентов с COVID-19 с целью прогнозирования выживаемости и обеспечения максимальной эффективности проводимой терапии.

✓ Сочетание коронавирусной инфекции с хроническими заболеваниями, в том числе с хронической патологией органов дыхания, приводит к возникновению трудностей на диагностическом этапе и проблем в выборе терапии и маршрутизации пациентов.

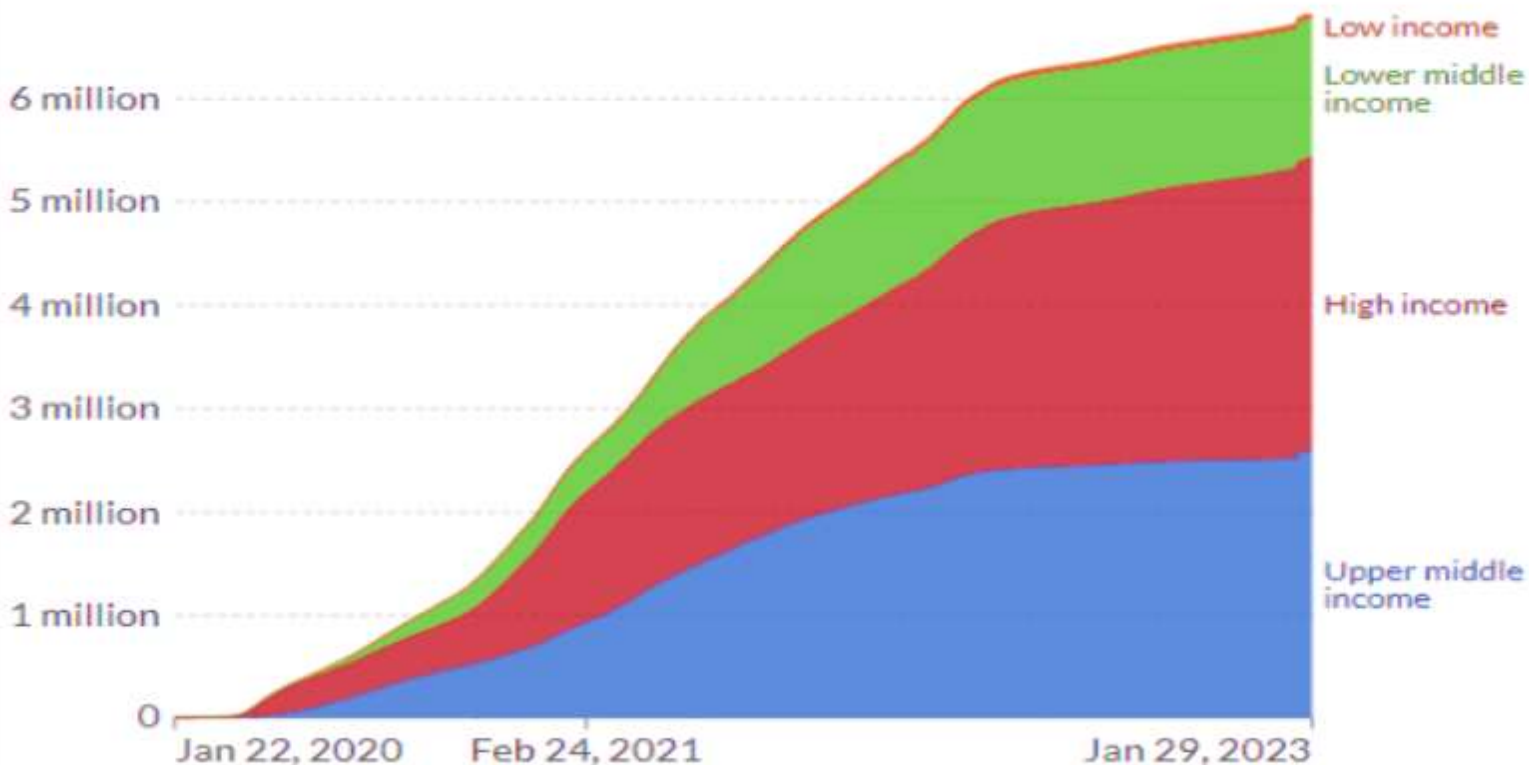
За период пандемии COVID-19 в мире зарегистрировано более 6,8 млн случаев летального исхода от коронавирусной инфекции

Total confirmed COVID-19 deaths

Due to varying protocols and challenges in the attribution of the cause of death, the number of confirmed deaths may not accurately represent the true number of deaths caused by COVID-19.



□ Relative

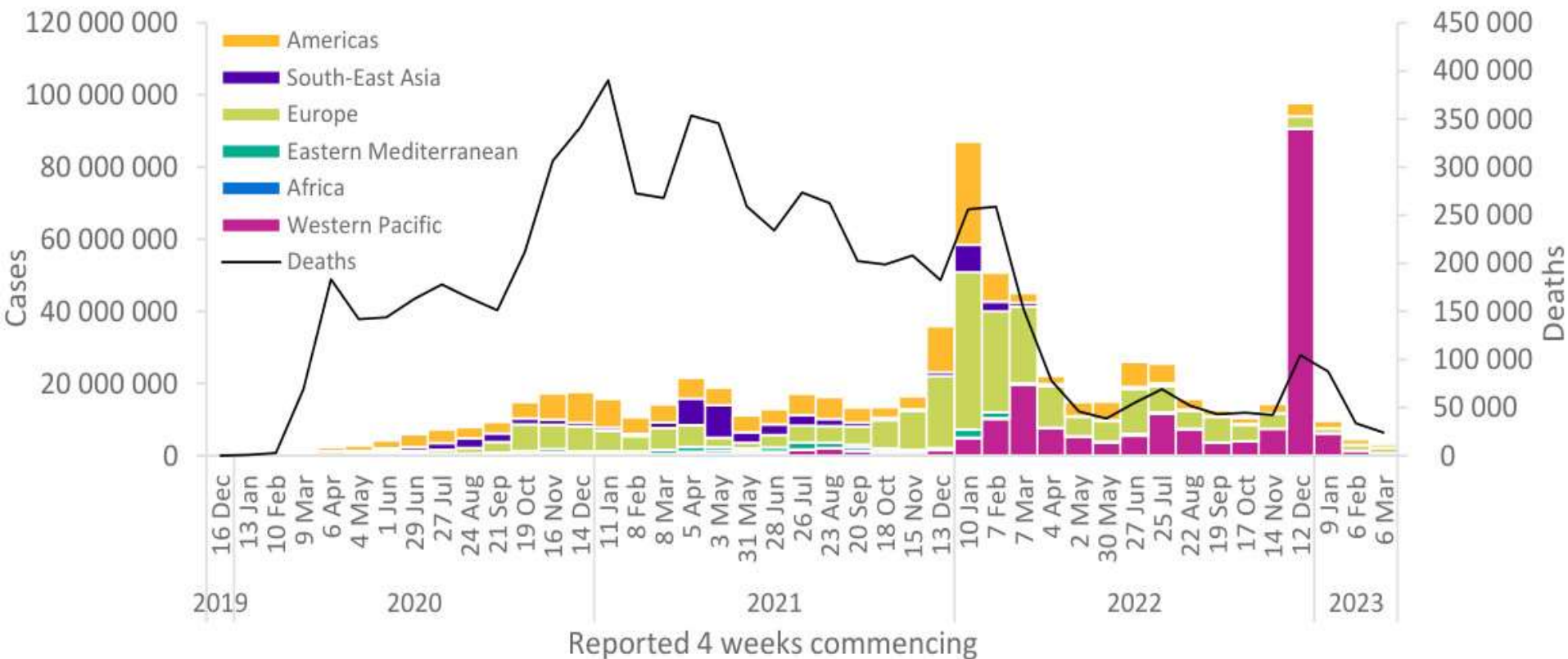


Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

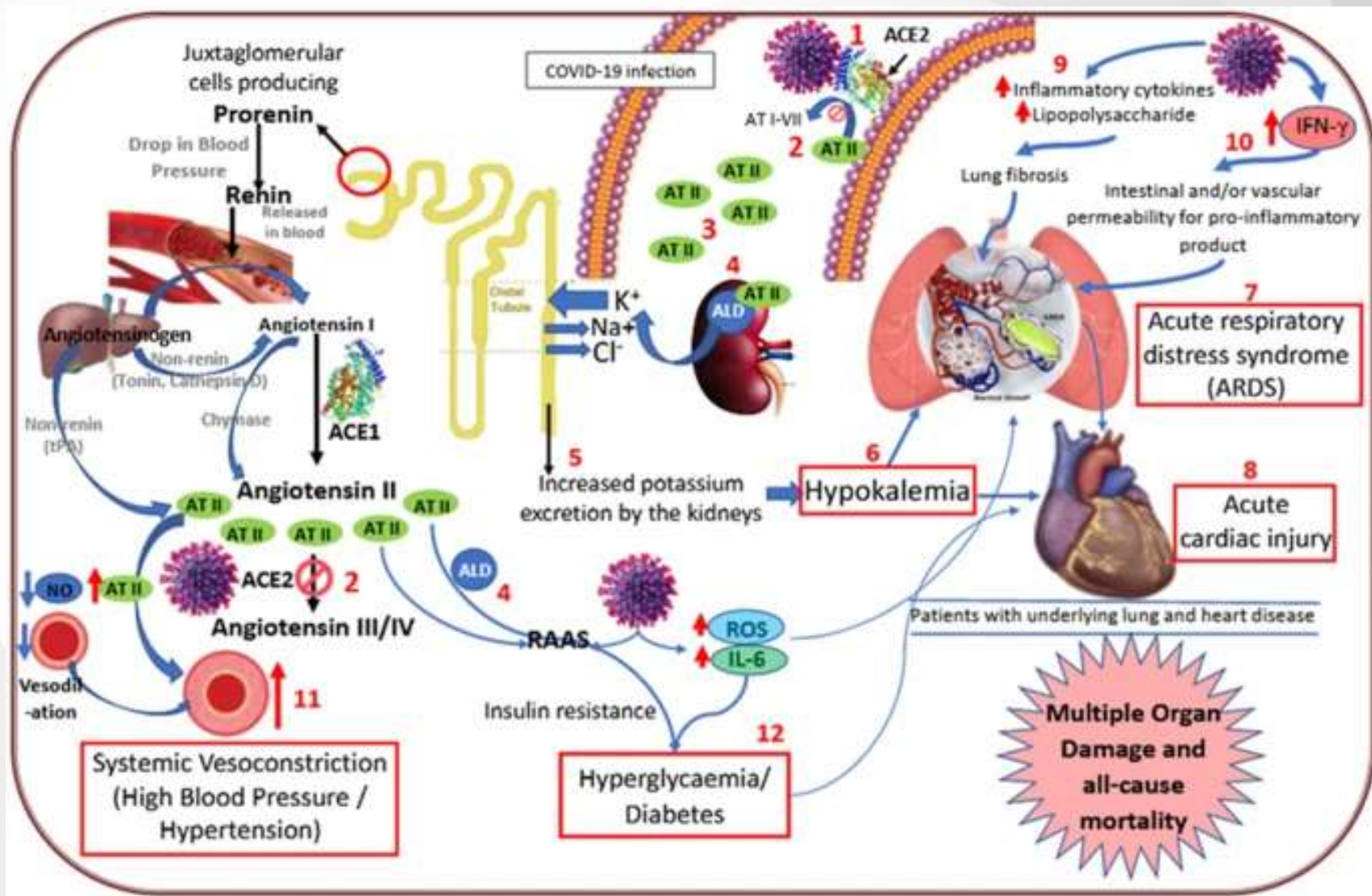
OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

▶ Jan 22, 2020 Jan 29, 2023

Зарегистрированные случаи COVID-19 в мире в динамике 2019 г. – март 2023 г.

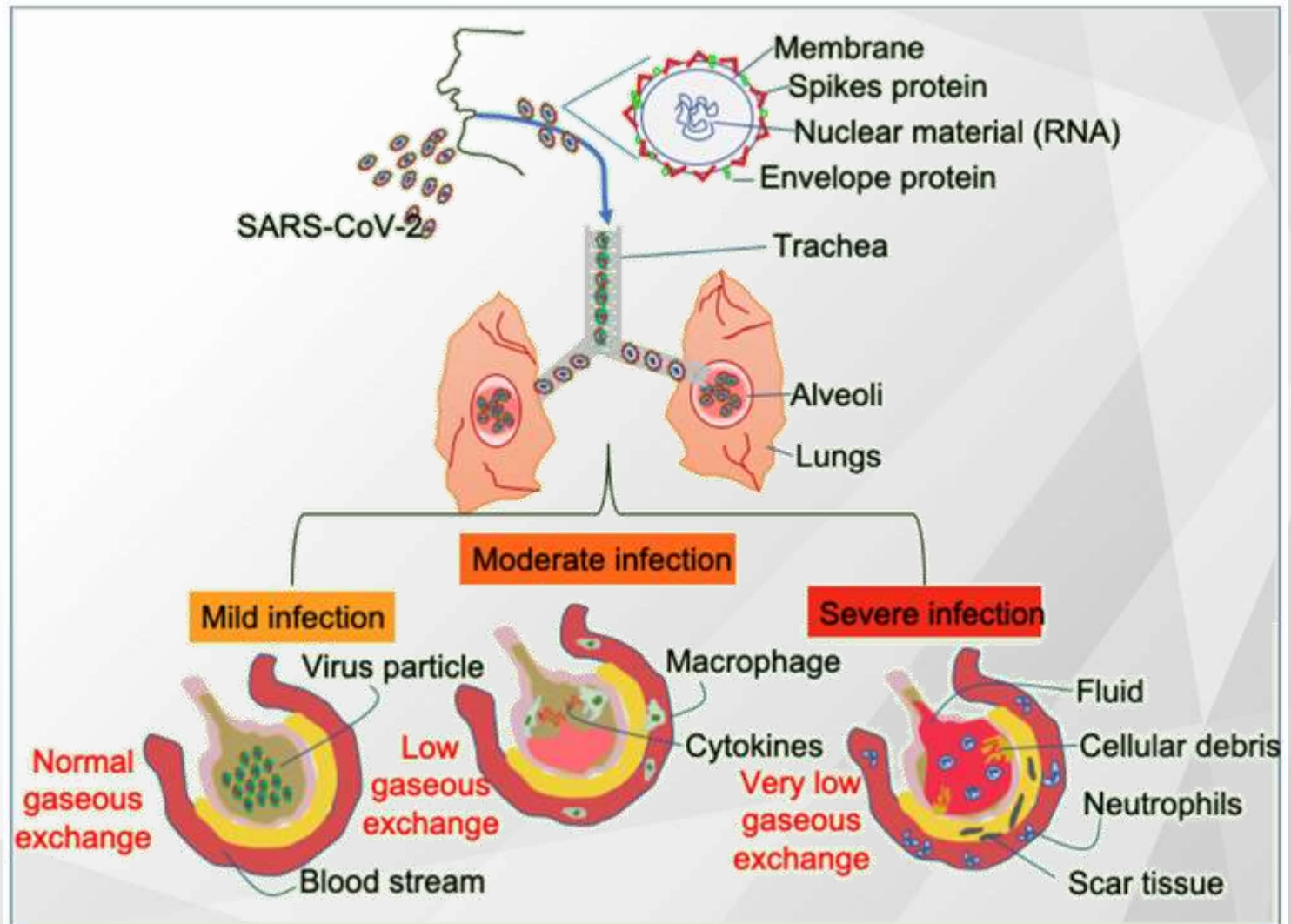


Клиническая картина COVID-19 обусловлена системным влиянием возбудителя инфекции на организм.



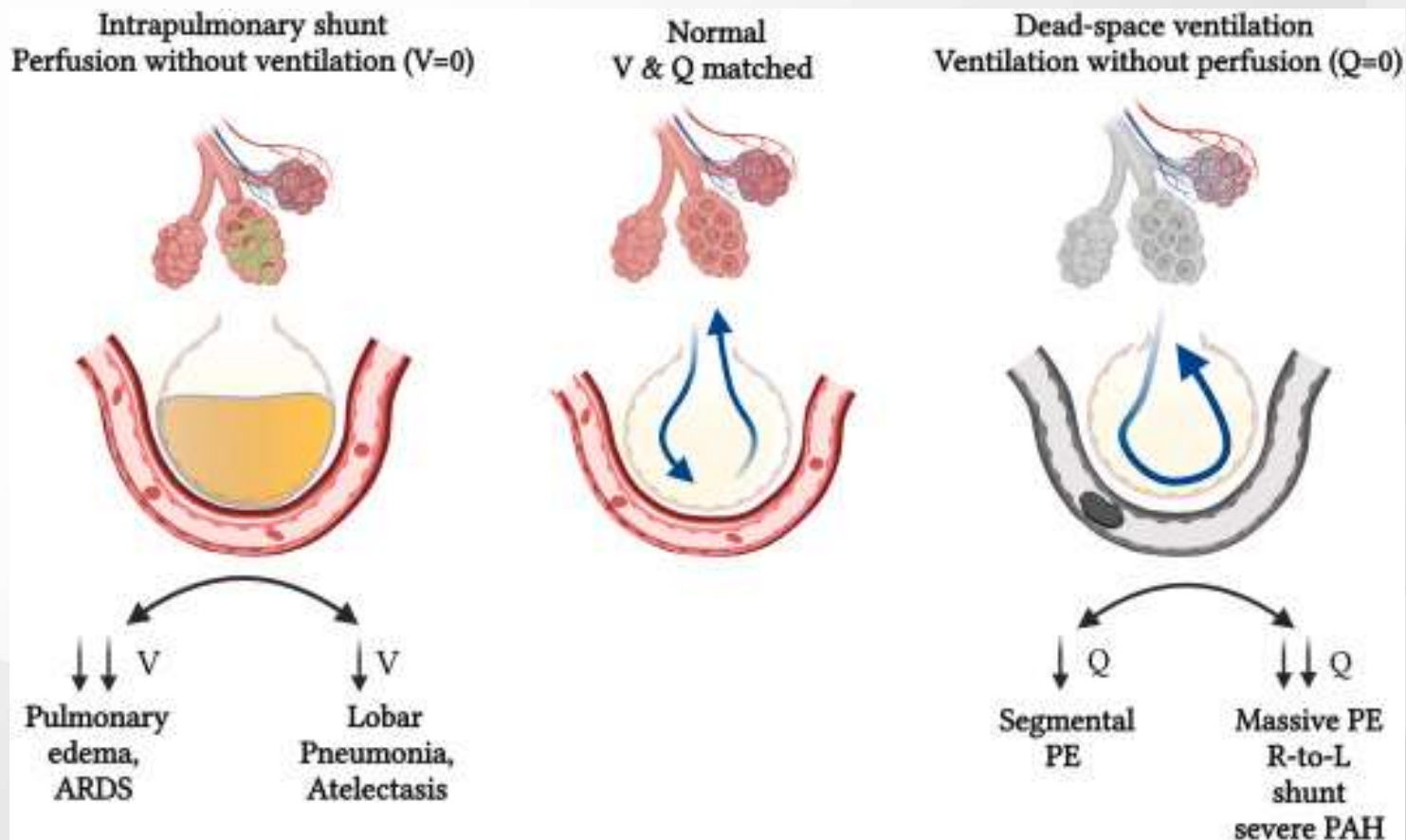
Факторы, влияющие на риск повреждения легких при COVID-19

- Тяжесть заболевания
- Общее состояние здоровья
- Лечение

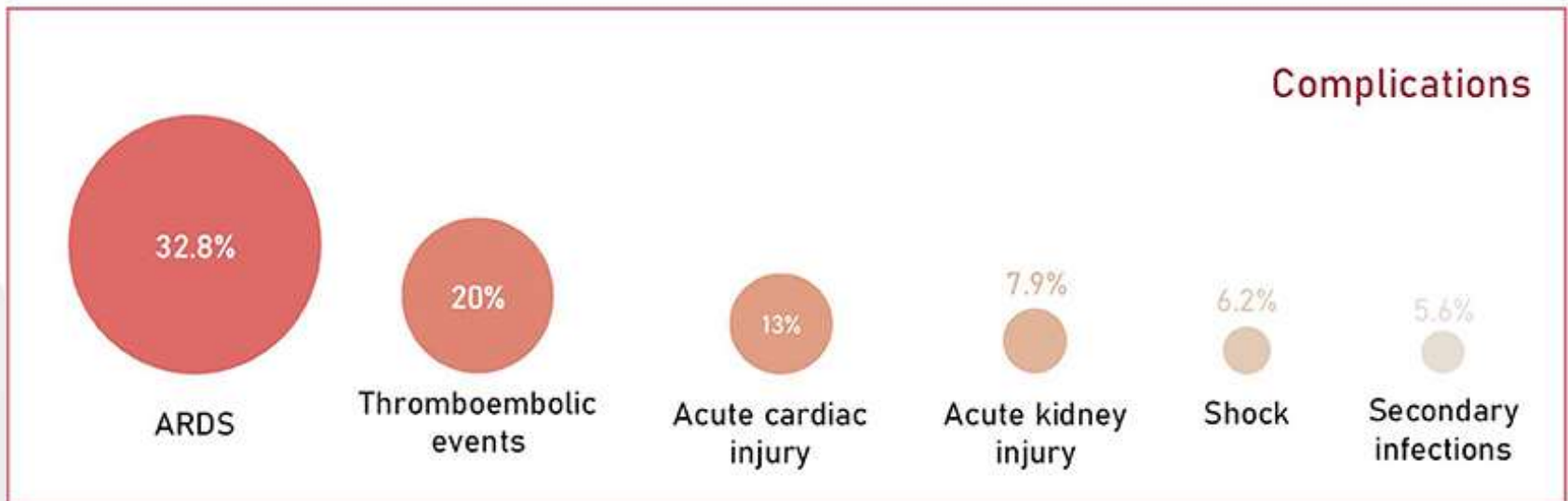
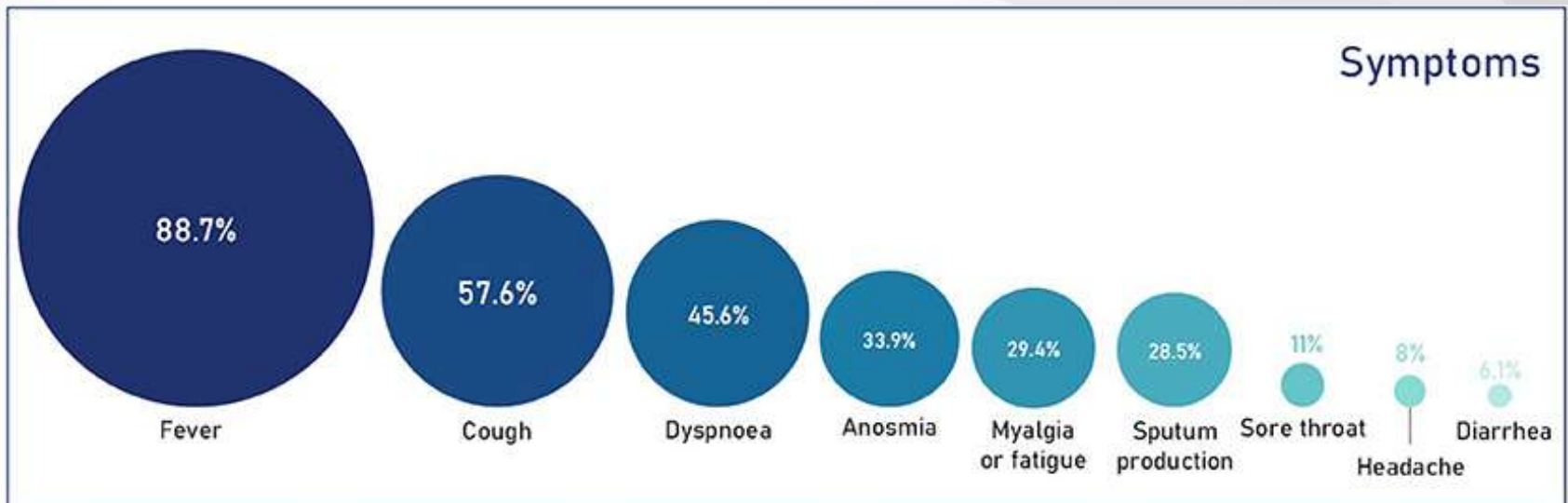


Влияние инфекции SARS-CoV-2 на альвеолярные клетки в зависимости от тяжести инфекции

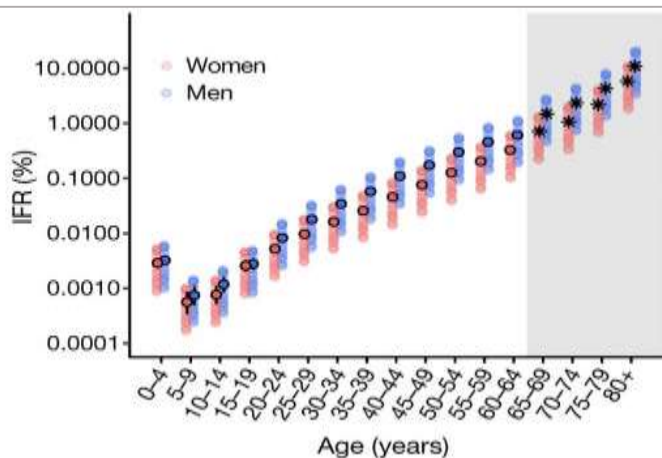
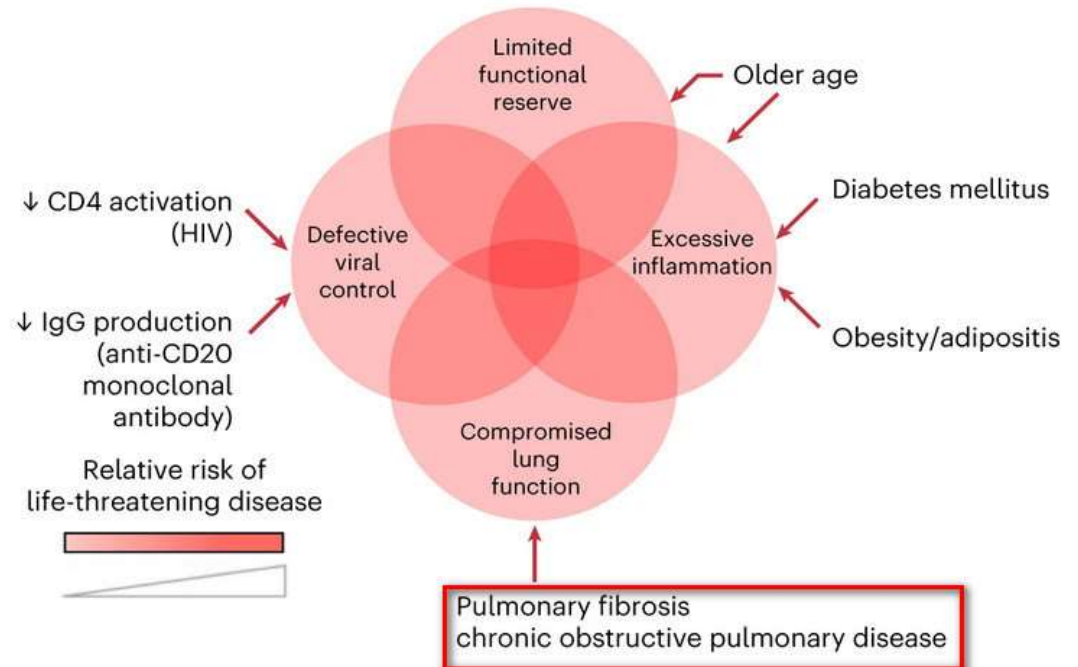
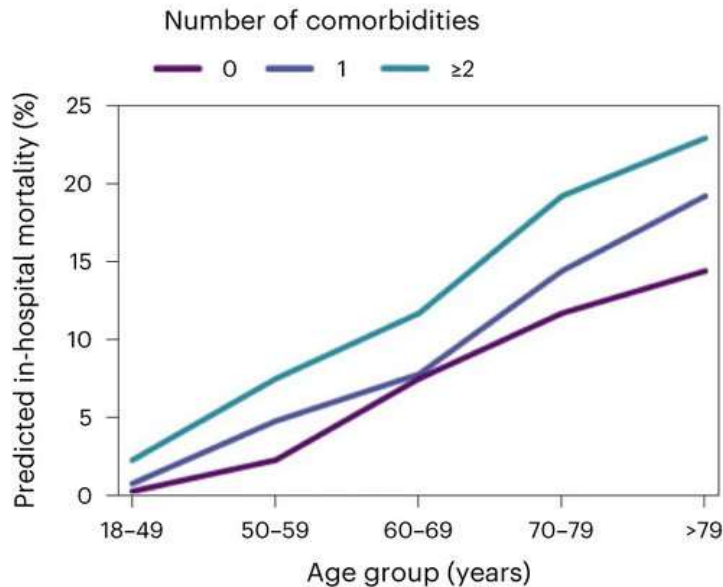
Двусторонняя вирусная пневмония с тяжелой альтерацией ткани легких в виде диффузного альвеолярного повреждения с микроангиопатией – наиболее распространенное клиническое проявление COVID-19, способное приводить к выраженным вентиляционно-перфузионным нарушениям.



Распространенность симптомов и осложнений COVID-19



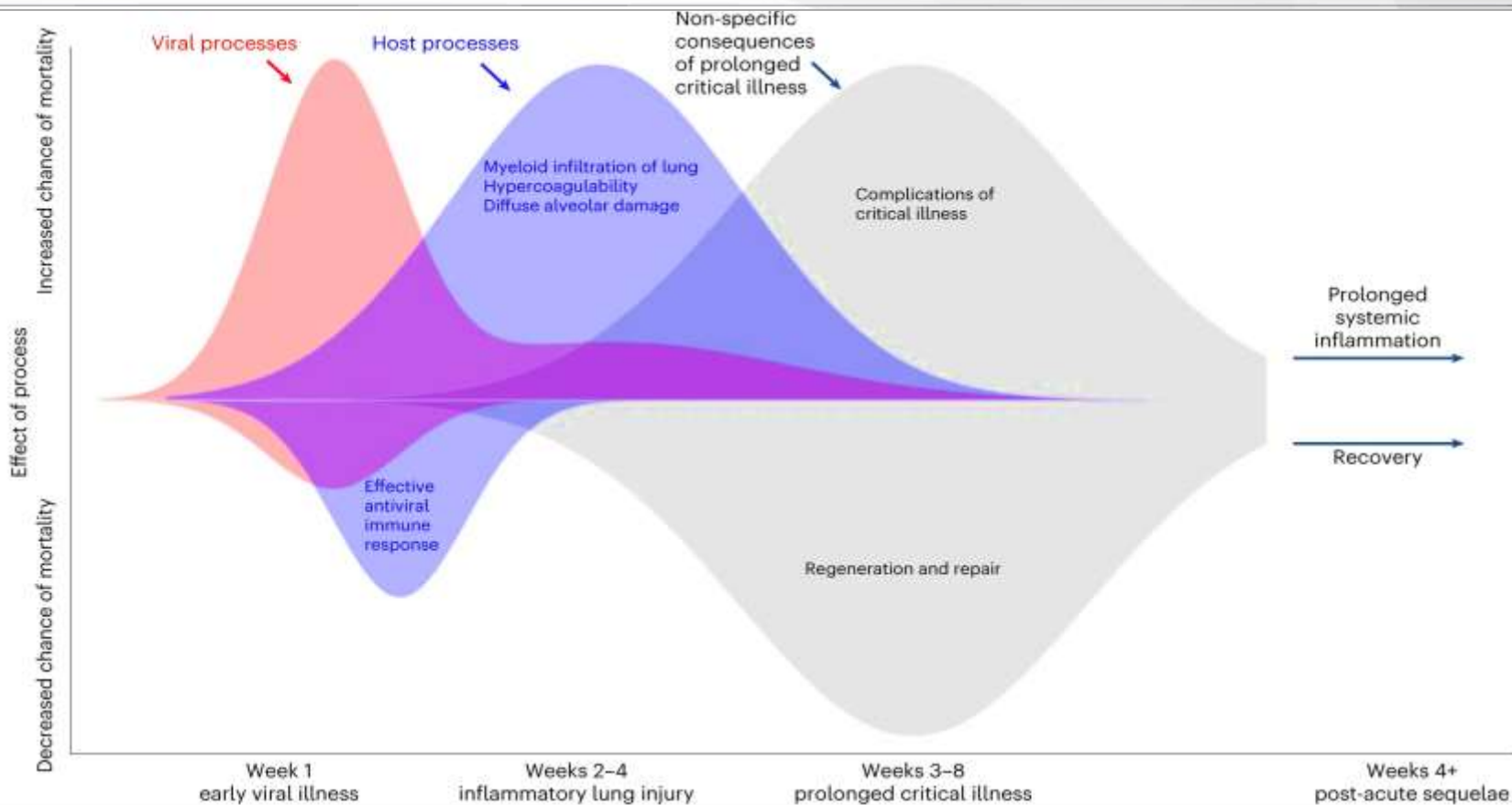
Коморбидность достоверно повышает риск неблагоприятного прогноза при COVID-19 в любой возрастной группе пациентов, но особенно значимо у лиц в возрасте старше 60 лет.



Russell C.D., Lone N.I., Baillie J.K. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med.* 2023 Feb;29(2):334-343. doi: 10.1038/s41591-022-02156-9

O'Driscoll, M., Ribeiro Dos Santos, G., Wang, L. et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 590, 140-145 (2021). doi: 10.1038/s41586-020-2918-0

Фазы COVID-19 и возможное влияние отдельных сопутствующих заболеваний



Accelerated drivers of disease	Week 1	B cell/antibody suppression (rituximab), impaired T cell response (HIV), failure of interferon response (host genetics)
	Weeks 2-4	Obesity (adipositis), advanced age, influenza co-infection
Impaired tolerance of injury	Week 1	Dementia, cardiac disease, chronic kidney disease, liver disease, cancer
	Weeks 2-4	Chronic respiratory disease Neuromuscular disease
	Weeks 3-8	Frailty, deconditioning, malnutrition, chronic disease, multimorbidity

COVID-19 Risk Continuum

LOWER RISK

HIGHER RISK

Age
(years)

<30

30-49

50-69

≥70

The most important risk factor is increasing age.

Medical Conditions
(e.g., diabetes, chronic kidney disease, obesity, lung disease, pregnancy)

None

1

2

3+

Vaccination Status

Full vaccination plus boosting

Full vaccination

Partial vaccination

Unvaccinated

Immunosuppression
(illustrative therapies and conditions – there may be significant variation in risk within each category)

None

Corticosteroids

Biologics (e.g., anti-tumor necrosis factor)

Antimetabolites (e.g., mycophenolate)

Solid organ transplant

AIDS

Lymphodepletion (e.g., anti-CD20*)

Stem cell transplant


Hematological malignancy

Sociodemographic factors and non-pharmaceutical interventions affect exposure risk

© 2022. Infectious Diseases Society of America. Reprinted with permission.

This resource was funded in part by a cooperative agreement with the Centers for Disease Control and Prevention (grant number NU50CR000574). The Centers for Disease Control and Prevention is an agency within the Department of Health and Human Services (HHS). The contents of this resource do not necessarily represent the policy of CDC or HHS, and should not be considered an endorsement by the Federal Government.

Original illustration by Dr. William Werbel. Adapted for the

COVID-19 Real-Time Learning Network
Brought to you by CDC and 

Стратификация риска тяжелого течения COVID-19

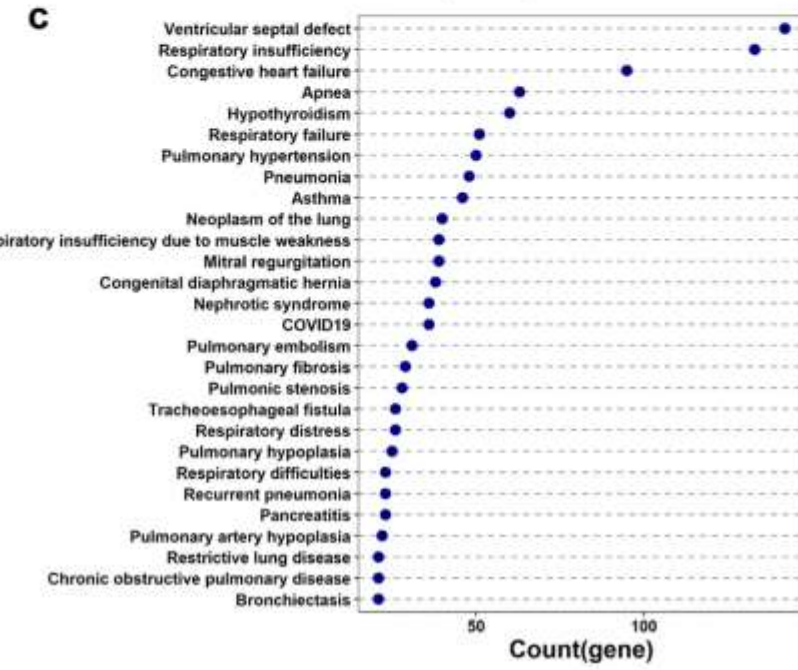
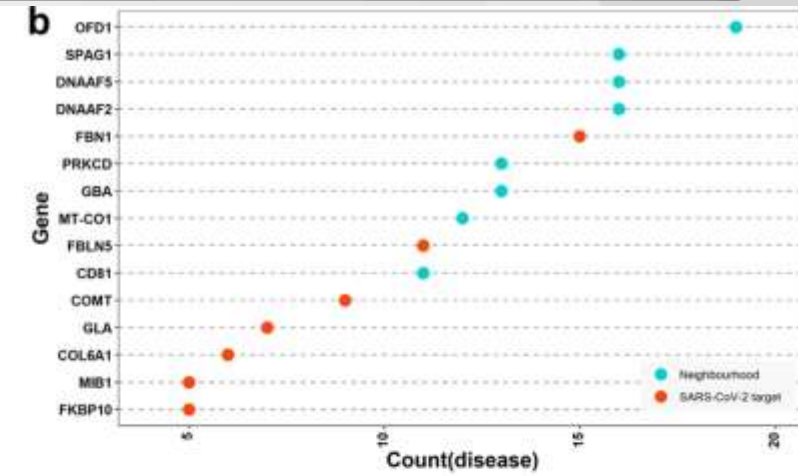
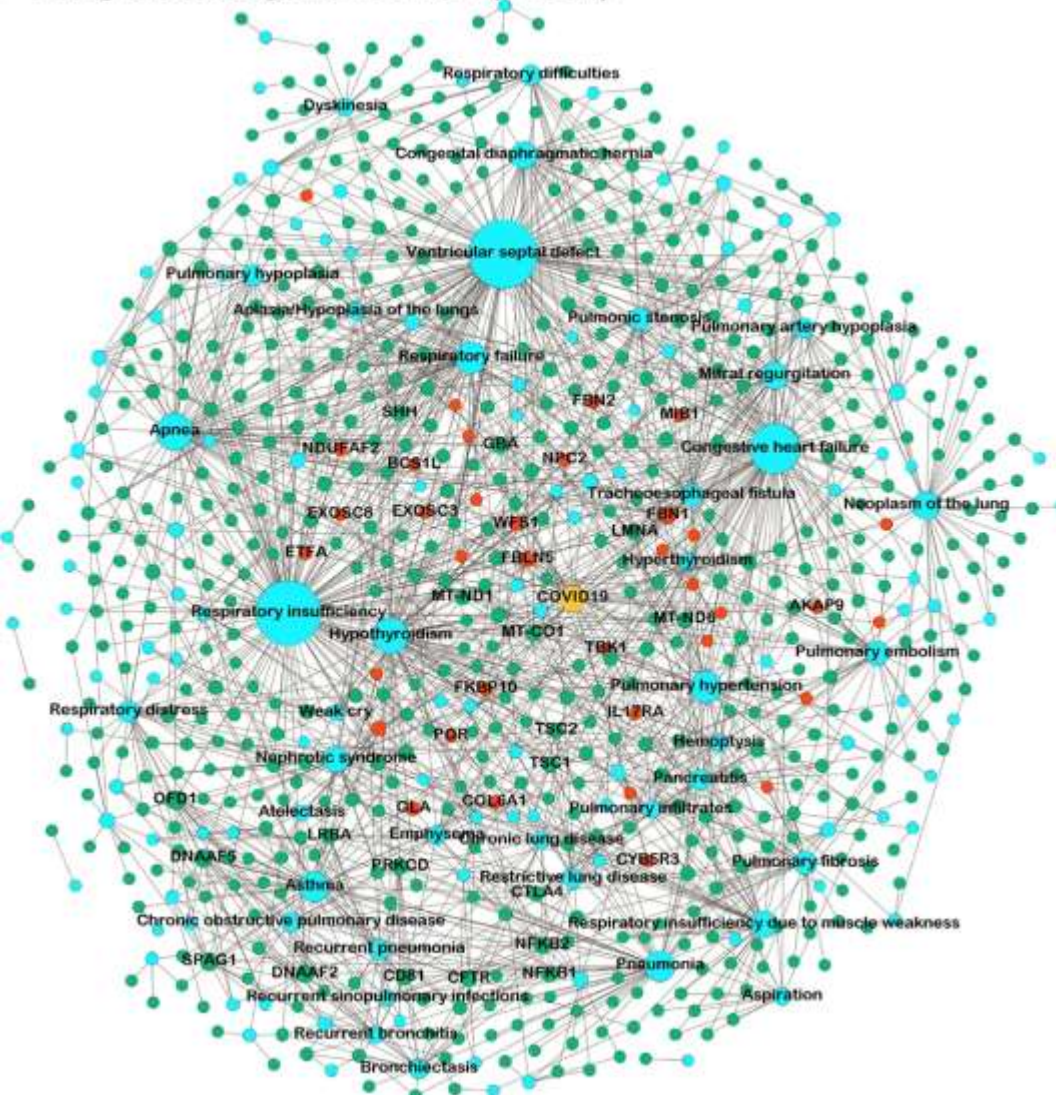
Высокий риск	Умеренный риск	Низкий риск
возраст ≥ 60 лет	возраст < 20 лет с заболеваниями из группы высокого риска	возраст < 20 лет без хронических заболеваний
проживание в доме престарелых или учреждении длительного ухода	возраст от 20 до 64 лет без сопутствующих заболеваний из группы высокого риска	
иммунокомпрометирующее состояние;		
ХОБЛ/БА средней или тяжелой степени;		
сердечнососудистые заболевания		
ИМТ ≥ 40 кг/м ²		
сахарный диабет		
цереброваскулярные заболевания		
ХБП, включая заболевания, требующие хронического диализа		
хроническая болезнь печени		

Молекулярная основа коморбидности, основанная на принципах сетевой биологии, при COVID-19

- ✓ В исследовании A.B. Das проанализирована топология молекулярных взаимодействий в общей сложности при 184 заболевании легких, включая коронавирусную пневмонию.
- ✓ Было установлено, что **59 заболеваний легких имеют патобиологическое сходство с COVID-19** (совместная экспрессия генов, схожие молекулярные функции и биологические процессы).
- ✓ Определены функциональные белковые модули, которые максимально вовлечены в патологический процесс при инфекции SARS-CoV-2 и участвуют в обработке РНК, экспорте и механизме синтеза белковых компонентов клетки. Исходя из того, что эти модули связаны с различными заболеваниями легких, **вычислены точки приложения при коморбидности хронических заболеваний органов дыхания и COVID-19.**
- ✓ В общей сложности идентифицированы 56 лекарственных белков человека, локализующиеся в непосредственной близости от модуля болезни COVID-19 → **возможность использования свойств лекарственных препаратов, назначаемых при лечении хронических заболеваний органов дыхания, имеющих у того или иного пациента, для борьбы с коронавирусной инфекцией.**

Молекулярные связи между различными заболеваниями легких и инфекцией COVID-19

a Lung disease-gene network (LDGN)

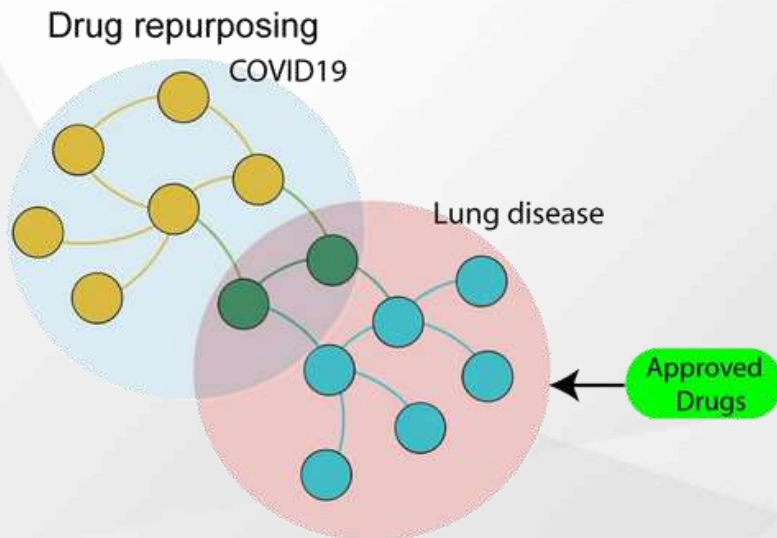


a: Красный цвет - мишени SARS-CoV-2, зеленый - соседние гены.
b, c: Точечный график - сильно связанные заболевания ($k > 20$) и гены

Das, A.B. Lung disease network reveals impact of comorbidity on SARS-CoV-2 infection and opportunities of drug repurposing. *BMC Med Genomics* 14, 226 (2021). doi: 10.1186/s12920-021-01079-7

Исследование геномной ассоциации представило локус генетической восприимчивости в хромосоме пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью; гены, присутствующие в этом локусе (SLC6A20, LZTFL1 и CCR9), также были связаны с различными заболеваниями легких, включая легочный фиброз и бронхиальную астму.

В числе наиболее близко перекрывающихся модулей с COVID-19 отмечены в том числе ХОБЛ и легочная недостаточность, что может объяснить большую степень уязвимости больных с этой патологией при инфицировании SARS-CoV-2.



Представлена математически обоснованная стратегия перепрофилирования ЛС для таргетинга модуля COVID-19, требующая клинических испытаний.



GLOBAL INITIATIVE
FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE
LUNG DISEASE

У больных ХОБЛ повышен риск не только госпитализации, но и тяжелого течения COVID-19, ассоциированного с летальным исходом.

2023 GOLD REPORT <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>



Тяжелая и неконтролируемая БА увеличивает риск тяжелого течения COVID-19.

2022 GINA Report, <https://ginasthma.org/reports/>



Сопутствующие неинфекционные заболевания, включая хронические респираторные заболевания, сердечно-сосудистую патологию, сахарный диабет, артериальную гипертензию и рак были определены в качестве независимых факторов риска летального исхода при COVID-19.

**Clinical management of COVID-19
Living guideline, 13 January 2023**

<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>

Диагностику и дифференциальную диагностику гриппа, COVID-19 и других ОРВИ вирусной и бактериальной этиологии рекомендуется проводить в ранние сроки (первые 24 часа от момента обращения за медицинской помощью)

Современные методы этиологической диагностики острых вирусных инфекций дыхательных путей основаны на: выявлении РНК/ДНК возбудителей методами амплификации нуклеиновых кислот, в частности, с помощью, наиболее широко используемой ПЦР; обнаружении антигенов (АГ) методами иммунохроматографии (ИХА), иммуноферментного анализа (ИФА), иммунофлюоресценции (РИФ).

В настоящее время для скрининга пациентов возможно использование экспресс-тестов, основанных на методе иммунохроматографии (ИХА) (для диагностики COVID-19, гриппа А и В, РС-вирусной инфекции, определения антигенов *Streptococcus pyogenes* в респираторных мазках и пневмококка в моче у взрослых пациентов), позволяющих в течение нескольких минут определить наличие в биоматериале больного антигены вирусов.

Согласно современным представлениям о патогенезе COVID-19 применение препаратов, рекомендуемых для этиотропной терапии, целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни (появления первых симптомов)

Препараты, которые могут быть использованы в рамках этиотропного лечения COVID-19:

- Фавипиравир;
- Молнупиравир;
- Нирматрелвир+ритонавир;
- Ремдесивир;
- Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная];
- Препараты моноклональных антител;
- Умифеновир;
- Интерферон-альфа.

!!! Этиотропное лечение COVID-19, особенно у больных с сопутствующей патологией, требует внимания к возможным лекарственным взаимодействиям

Лекарственные взаимодействия анти тромботических средств и препаратов для лечения пациентов с COVID-19

Препарат	Фавипиравир	Ремдесивир	Нирматрелвир+ ритонавир	Тоцилизумаб, сарилумаб	Барicitиниб	Дексаметазон *
Аценокумарол	↔	↔	↓	↓	↔	↑
Апиксабан	↔	↔	↑	↓	↔	↓
Ацетилсалициловая кислота	↔	↔	↔	↔	↔	
Клопидогрел	↔	↔	↓	↓	↔	
Дабигатран	↔	↔	↓	↔	↔	↓
Дипиридамол	↔	↔	↔	↔	↔	
Эноксапарин	↔	↔	↔	↔	↔	
Фондапаринукс	↔	↔	↔	↔	↔	
НФГ	↔	↔	↔	↔	↔	
Прасугрел	↔	↔	↓	↓	↔	
Ривароксабан	↔	↔	↑	↓	↔	↓
Стрептокиназа	↔	↔	↔	↔	↔	
Тикагрелор	↔	↔	↑	↓	↔	
Варфарин	↔	↔	↑	↓	↔	↑
↑	Повышает экспозицию анти тромботического препарата					
↓	Снижает экспозицию анти тромботического препарата					
↔	Не влияет на экспозицию анти тромботического препарата					
	Препараты не следует назначать одновременно					
	Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторинг					
	Препараты слабо взаимодействуют					
	Препараты не взаимодействуют					

*из-за возможного ослабления эффекта прямых пероральных антикоагулянтов, в период применения дексаметазона целесообразно использовать парентеральные антикоагулянты.

Рекомендованные схемы лечения COVID-19 в условиях стационара при тяжелом и крайне тяжелом течении

Тяжелое и крайне тяжелое течение:

При наличии изменений в легких и/или факторов риска прогрессии заболевания в сочетании с двумя и более признаками:

- $SpO_2 \leq 93\%$, одышка в покое/прогрессирующая одышка в течение первых 2-3 дней;
- температура тела $> 38^\circ\text{C}$ в течение 2-3 дней ;
- уровень СРБ ≥ 9 норм или рост уровня СРБ в 3 раза на 3-5 дни заболевания;
- число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$;
- абсолютное число лимфоцитов крови $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- уровень ферритина* сыворотки крови ≥ 2 норм на 3-5 дни заболевания;
- уровень ЛДГ сыворотки крови $\geq 1,5$ норм на 3-5 дни заболевания.

Схема 1	1	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней
		или	
		Фавипиравир	Раствор для инфузий: внутривенно капельно в течение 2 часов по 1600 мг 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг 2 раза в день, соответственно, со 2-го по 10-й день терапии
		или	
		Иммуноглобулин человека против COVID-19 ²	1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения
	2	Тоцилизумаб	4-8 мг на кг массы тела внутривенно 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте (не купировалась фебрильная лихорадка) повторить введение через 12 ч.
		или	
		Сарилумаб	400 мг (предварительно заполненную шприц-ручку 200 мг) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
		или	
		Олокизумаб	128 мг (2 флакона по 160 мг/мл, 0,4 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут. При недостаточном эффекте повторить введение через 24 ч. Суммарно вводить не более 256 мг.
		или	
		Левалимаб	162 мг×4 однократно внутривенно капельно в течение 60 минут, разводя в 100 мл 0,9% раствора NaCl. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
		или	
		Канакинумаб	4-8 мг на кг массы тела. 150 мг в 1 мл воды для инъекций, далее вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы
		или	
		Анакинра	Препаратами первой линии терапии являются ингибитор ИЛ-6 или его рецептора (внутривенное введение). Анакинру следует рассматривать как препарат замены при отсутствии препаратов первой линии терапии, согласно следующей схеме (внутривенное введение): – 200 мг каждые 12 часов (суммарная доза 400 мг/сутки) – в 1-3 дни; – 100 мг каждые 12 часов (суммарная доза 200 мг/сутки) – 4 день; – 100 мг однократно на 5 день. Для внутривенного введения 100 мг/0,67мл Анакинры разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl.
		Метилпреднизолон	60 мг/введение внутривенно каждые 6-8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.
	3	или	
		Дексаметазон	16-24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.
	4	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения (НМГ/НФГ в профилактических дозах)	
	5	При лихорадке (t > 38,0 °С) более 3 дней назначается антибактериальная, антимикотическая терапия	

Схема 2 ¹	1	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней
		или	
		Фавипиравир	Раствор для инфузий: внутривенно капельно в течение 2 часов по 1600 мг 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг 2 раза в день, соответственно, со 2-го по 10-й день терапии
		или	
		Иммуноглобулин человека против COVID-19 ²	1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения
	2	Метилпреднизолон	125 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. или 250 мг/введение/в/в один раз в сутки в течение 3—4-х суток, с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены
		или	
	Дексаметазон	24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены	
3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения (НМГ/НФГ в профилактических дозах)		
4	При лихорадке ($t > 38,0$ °C) более 3 дней назначается антибактериальная, антимикотическая терапия по показаниям		

Примечание: 1 – при наличии противопоказаний к применению и/или возможности применения генно-инженерных биологических препаратов;
2 – пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания в течение первых 7 дней болезни или при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 или антигены SARS-CoV-2.

Медицинскую реабилитацию пациентов с коронавирусной пневмонией рекомендуется начинать в условиях отделений интенсивной терапии при достижении стабилизации состояния пациента и продолжать её после завершения лечения в стационаре в амбулаторных условиях.



Медицинская реабилитация осуществляется в три этапа:

Первый этап медицинской реабилитации:

В стационарных условиях

Отделения ранней
медицинской
реабилитации

Второй этап медицинской реабилитации:

В стационарных условиях

Отделения медицинской
реабилитации пациентов с
нарушением функции
периферической нервной системы
и костно-мышечной системы

Отделения медицинской
реабилитации пациентов
с нарушением функции
центральной нервной системы

Отделения медицинской
реабилитации пациентов с
соматическими заболеваниями

Третий этап медицинской реабилитации:

В амбулаторных условиях
и (или) в условиях
дневного стационара

Амбулаторного отделения
медицинской
реабилитации

Дневной стационар
медицинской
реабилитации

Диспансерное наблюдение пациентов с БА и ХОБЛ, перенесших COVID-19, осложненную пневмонией, осуществляется в соответствии с рекомендациями диспансерного наблюдения за пациентами с COVID-19 и пневмонией.

"Временные методические рекомендации "Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Версия 2"(утв. ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол от 19.10.2021 N 10))



Лица с хроническими заболеваниями легких, включая БА и ХОБЛ, относятся к приоритетным группам, которым с целью доконтактной (предэкспозиционной) профилактики COVID-19 может использоваться комбинация моноклональных антител длительного действия (тиксагевимаб + цилгавимаб).

При соблюдении условий:

- в настоящее время не инфицированы SARS-CoV-2 и, насколько известно, не контактировали с лицом, инфицированным SARS-CoV-2, и
- имеют умеренное или тяжелое снижение иммунитета вследствие патологического состояния или применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов или терапии, или у них отсутствует адекватный иммунный ответ на вакцинацию против COVID-19, или
- вакцинация имеющейся вакциной от COVID-19 в соответствии с одобренным графиком не рекомендована им вследствие ранее перенесенной тяжелой нежелательной реакции (например, тяжелая аллергическая реакция) на вакцину(ы) против COVID-19 и/или компонент(ы) вакцины против COVID-19

Выводы

Ввиду того, что коморбидные пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями органов дыхания в большей степени подвержены риску тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19, профилактические мероприятия должны преследовать две основные цели:

- ✓ максимально стабилизировать имеющуюся у пациента бронхолегочную патологию;
- ✓ предупредить инфицирование SARS-CoV-2.

Выводы

Ведение пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания должно быть ориентировано на персонализированный подход, учитывать нюансы межлекарственного взаимодействия и включать не только основной этап лечебных мероприятий, но и индивидуально подобранную программу реабилитации для улучшения прогноза и качества жизни больных.

Благодарим за внимание!

