

COVID-19: что сегодня полезно знать каждому клиницисту?

Врач-инфекционист УЗ «Городская клиническая инфекционная
больница» г. Минска, к.м.н., доцент Соловей Н.В.

Наиболее разрушительный период пандемии COVID-19 был вызван дельта-вариантом SARS-CoV-2 (B.1.612.2)

- очень быстро мутирующий вариант коронавируса
- распространился в большинстве стран мира, вытеснив при этом практически все другие варианты возбудителя
- передается значительно быстрее (риск экспоненциального роста заболеваемости?)
 - R0 для Дельта варианта на 50% больше, чем для Альфа варианта, R0 которого примерно на 50% больше, чем у дикого варианта вируса
 - R0 для Дельта варианта может достигать 5,6 (соответственно, для популяционного иммунитета требуется 80-85% лиц с иммунитетом к вирусу)
- часто болеют лица, которые уже переносили COVID-19 в недавнем прошлом или вакцинированы («прорывные» инфекции, **но вакцина при этом существенно уменьшает риск тяжелого течения заболевания!**)
- по клиническим проявлениям схож с обычной простудой (реже дизосмия и дисгевзия, чаще насморк и заложенность носа)
 - тяжелее течение и хуже исходы
 - практически в 2 раза чаще необходима госпитализация у заболевших
 - чаще и более тяжело болеют молодые люди

А что такое вариант SARS-CoV-2 «омикрон» (B.1.1.529)?

- впервые выявлен в Южной Африке в Ноябре 2021 г., вызвав быстрое увеличение случаев COVID-19 в отдельных регионах
- впоследствии идентифицирован за короткий промежуток времени в разных странах по всему миру
- содержит более 30 мутаций в S-белке, часть ранее никогда не выявлялись у предыдущих вариантов коронавируса
- **высокая заразность и сниженная чувствительность к вирус-нейтрализующим антителам** (в том числе после перенесенной ранее COVID-19 инфекции и вакцинации по уже имеющимся данным)
- **высокая восприимчивость у детей, более часто развиваются симптомные формы инфекции**
- ПЦР тесты часто не детектируют S-ген, но выявляют другие гены возбудителя (может использоваться для предположения о варианте SARS-CoV-2 при выполнении ПЦР)
- экспресс-тесты, детектирующие АГ, продолжают выявлять данный вариант коронавируса
- **первые данные НЕ ДЕМОНСТРИРУЮТ более тяжелого течения COVID-19, вызванное вариантом SARS-CoV-2 «омикрон», по сравнению, например, с дельта-вариантом**

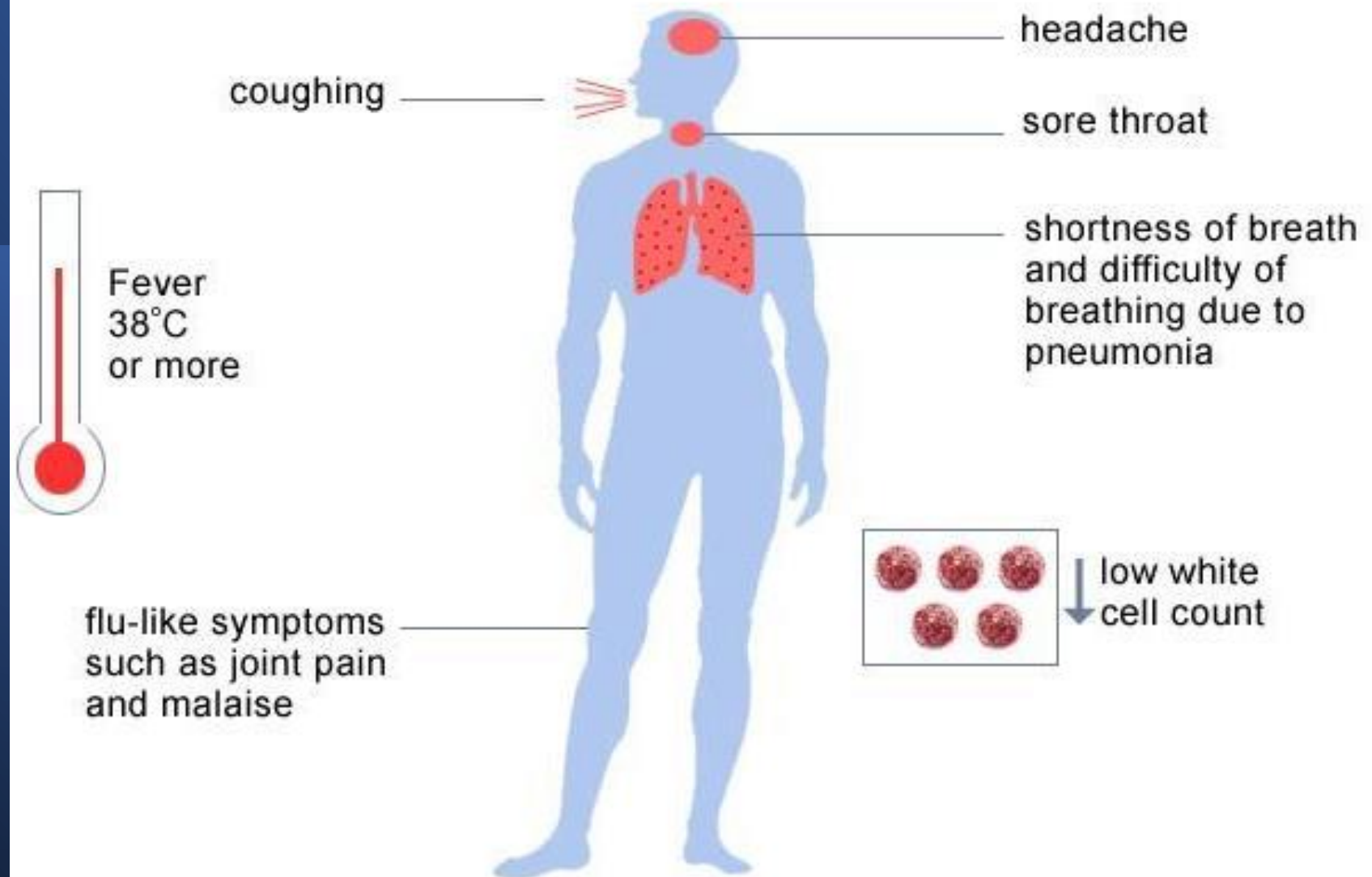
<https://www.nicd.ac.za/frequently-asked-questions-for-the-b-1-1-529-mutated-sars-cov-2-lineage-in-south-africa>

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-emergence-sars-cov-2-variant-b.1.1.529>

[https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states)

Centers for Disease Control and Prevention. New SARS-CoV-2 Variant of Concern Identified: Omicron (B.1.1.529) Variant. <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00459.asp>

Symptoms of Sudden Acute Respiratory Syndrome (SARS)



Symptoms appear 3-7 days after exposure

Клиническая
симптоматика COVID-
19: что может помочь
в ранней диагностике
инфекции?

Клинические проявления в большинстве случаев не позволяют уверенно дифференцировать COVID-19 с другими респираторными инфекциями (и особенно с гриппом!)

- Могут варьировать от легких и субклинических симптомов до тяжелых и фатальных форм заболевания
- Наиболее характерны:
 - Лихорадка (в редких случаях может отсутствовать у пожилых и иммунокомпрометированных пациентов)
 - Интоксикационный синдром (слабость, миалгии, артралгии, анорексия, головная боль, головокружение, тахикардия и т.д.)
 - Кашель (чаще сухой)
 - Одышка / диспноэ
 - **Нарушения восприятия вкуса и запахов (дисгевзия и аносмия)**

COVID-19 индуцированная дизосмия и дисгевзия

- наиболее часто встречающиеся неврологические отклонения у пациентов с COVID-19 (могут не выявляться у лиц с выраженной гипоксией и нейрокогнитивными нарушениями)
- частота встречаемости в первых опубликованных работах:
 - 202 пациента с COVID-19 в Италии, **64,4%** (130/202) **развили дизосмию и дисгевзию** (у 24, 46 и 54 пациентов – до, вместе и после появления кашля и лихорадки, соответственно, у 6 – единственное проявление заболевания)
Spinato G. et al. JAMA 2020;323:2089
 - 417 пациентов в проспективном мультицентровом Европейском исследовании с легкими и среднетяжелыми формами COVID-19, **86% и 88% сообщали об обонятельных и вкусовых нарушениях** (среди 18,2% пациентов без ринореи и назальной обструкции у 79,2% имелась дизосмия)
Lechien J. et al. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2020; 277:2251
 - 1420 пациентов в проспективном мультицентровом Европейском исследовании с легкими формами COVID-19, **потеря обоняния – у 70%, нарушения восприятия вкуса – у 54%**
Orsucci D. et al. Drugs in Context 2020; 9:2020-5-1

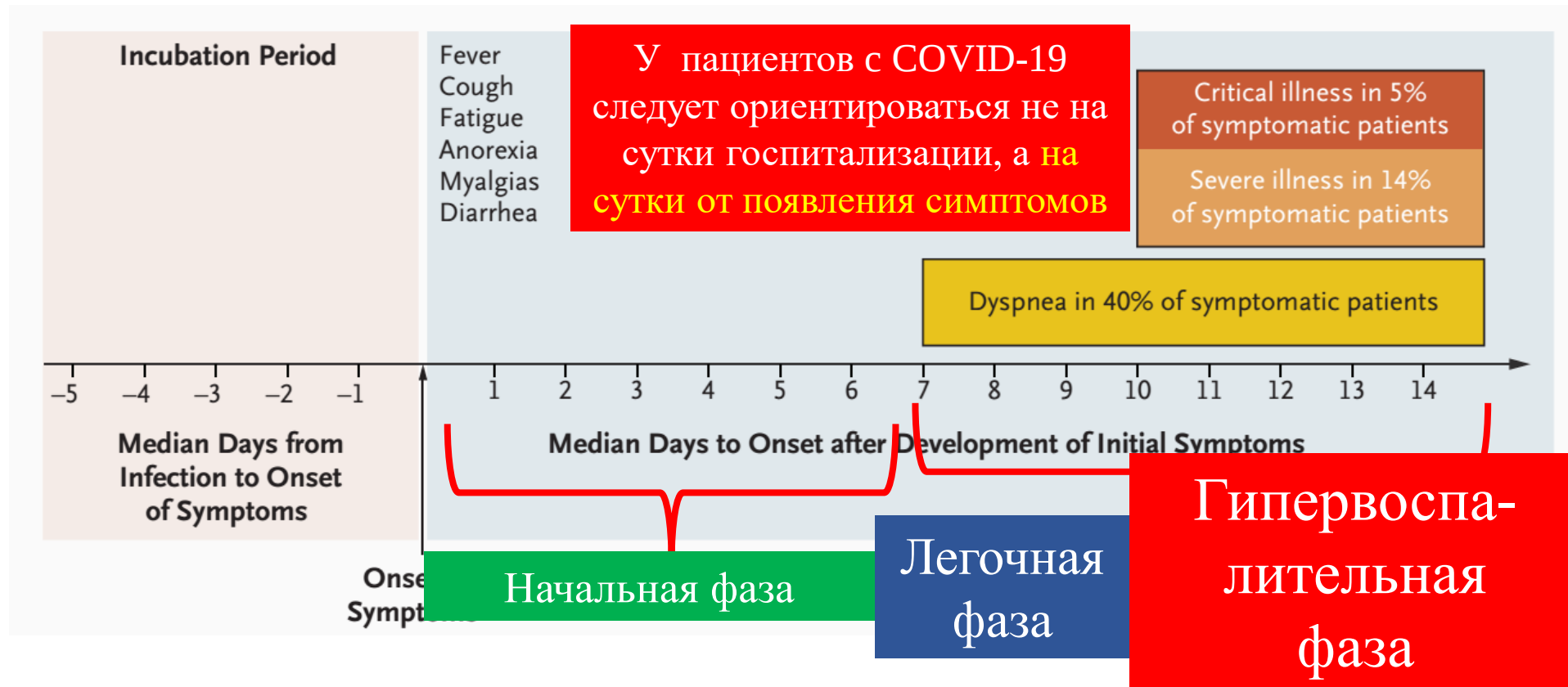
Клинические характеристики COVID-19

- Мета-анализ 10 исследований, общее число пациентов 50.446
- Распределение симптомов:
 - лихорадка 89,1% (95% ДИ 81,8%-94,5%)
 - кашель 72,2% (95% ДИ 65,7%-78,2%)
 - миалгии или слабость 42,5% (95% ДИ 21,3%-65,2%)
- Отклонения по результатам КТ ОГК – у 96,6% (95% ДИ 92,1% - 99,3%)
 - **ВИРУСНЫЙ ПНЕВМОНИТ ЕСТЬ ПРАКТИЧЕСКИ У ВСЕХ!**
- Тяжелые случаи COVID-19 – у 18,1% (95% ДИ 12,7% - 24,3%)
- РДСВ развился у 14,8% (95% ДИ 4,6%-29,6%)
- Летальность 4,3% (95% ДИ 2,7% - 6,1%)

Нет смысла выполнять КТ ОГК всем пациентам с COVID-19 – мы и так знаем, что пневмонит будет даже у многих амбулаторных пациентов с нетяжелым течением инфекции.

Чрезмерный акцент на КТ (врач лечит не КТ ОГК, а пациента!), указание «объема поражения», «отрицательной динамики по КТ» может негативно сказываться на психоэмоциональном состоянии пациентов, затрудняя их выздоровление!

Клиническая временная шкала COVID-19



Важно «поймать» ухудшающегося пациента для своевременных терапевтических вмешательств!

«Критические дни» (переход в гипервоспалительную фазу)

ранее **8-12** от момента появления первых симптомов

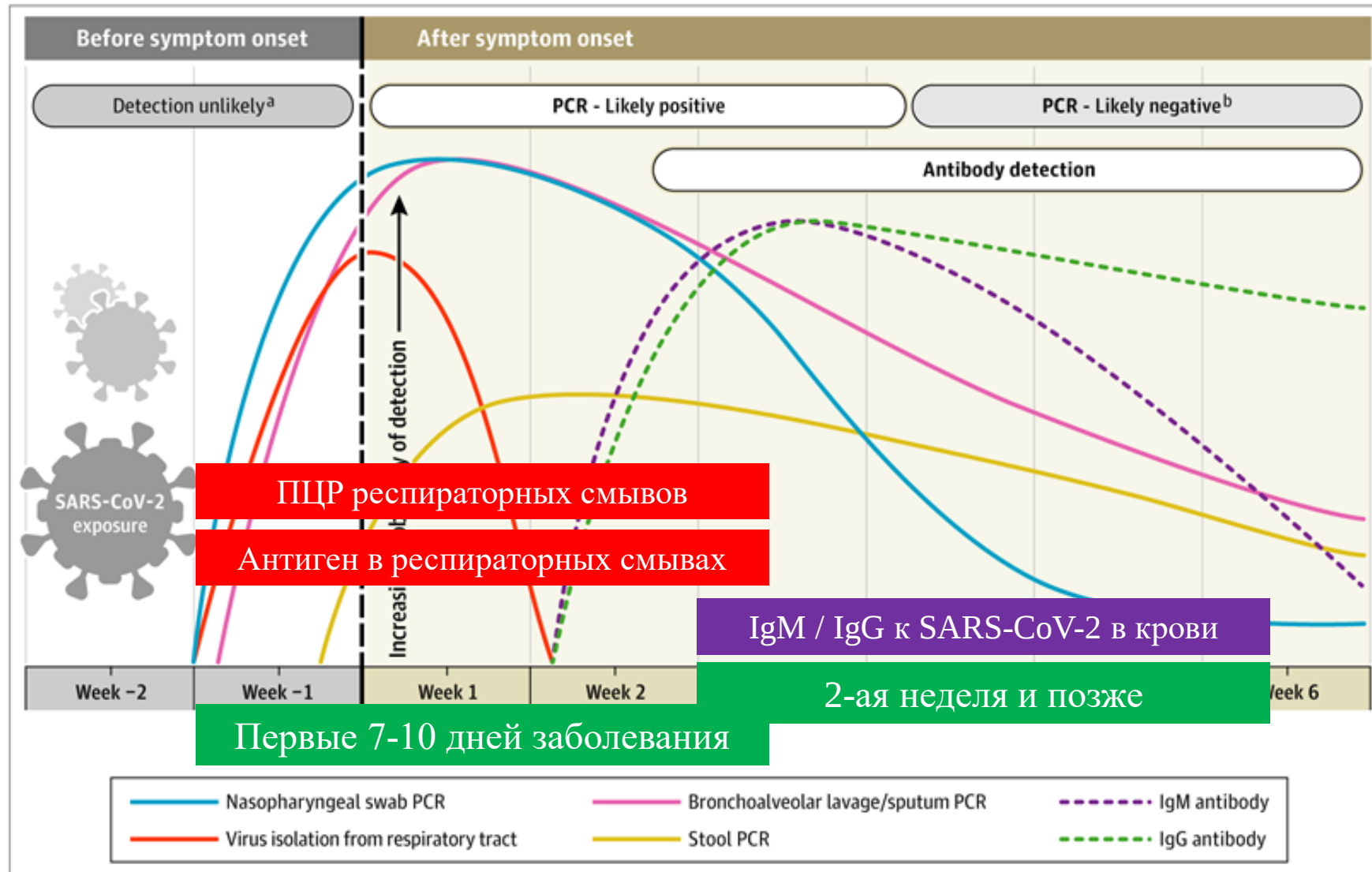
заболевания, в настоящее время **4-8 (?)**

Фиксируем дату первых симптомов на чек-листе или медицинской карте!!!

Лабораторно-
инструментальная
диагностика COVID-19



Роль различных диагностических тестов в зависимости от сроков COVID-19



Полимеразная цепная реакция (детекция РНК SARS-CoV-2)

- «золотой стандарт» диагностики COVID-19
- аналитическая чувствительность и специфичность 98% и 97%, соответственно (оценивает выявляемость вируса в заведомо положительных и отрицательных образцах)

Hanson K. et al. *IDSA Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing*. Infectious Diseases Society of America; 2020

- **клиническая чувствительность и специфичность 90% и 95%**, соответственно (влияет время забора материала от начала клинической симптоматики, какой образец используется для исследования, ошибки преаналитического, аналитического и постаналитического этапов)
 - чувствительность ПЦР максимальна в первые 5 дней клинической симптоматики, ниже перед появлением симптомов и после 5 дней болезни

Miller T. et al. *FASEB J* 2020;34:13877

Pekosz A. et al. *Clin Infect Dis* 2021; ciaa1706. doi:[10.1093/cid/ciaa1706](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1706)

Prince-Guerra J. et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:100

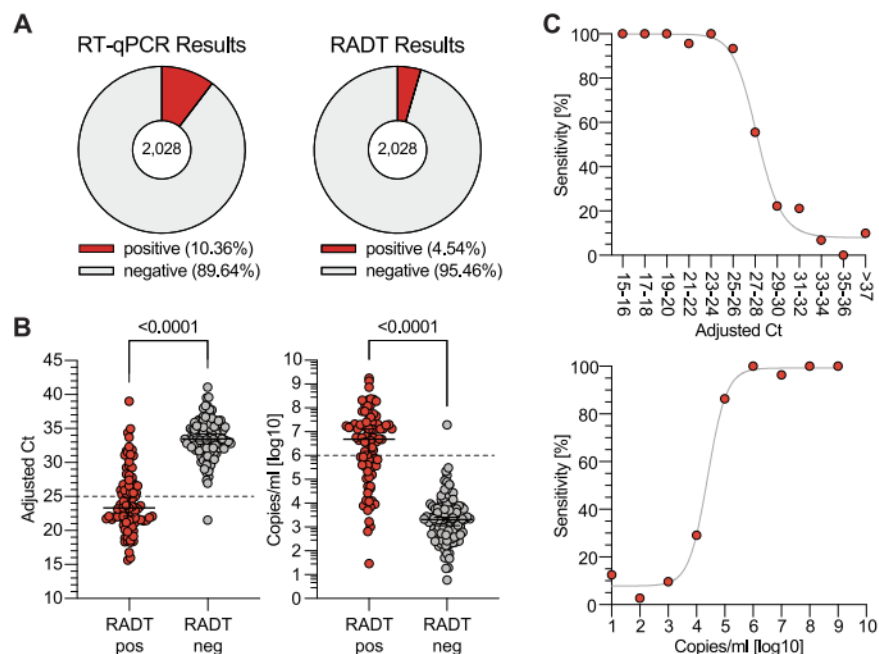
- чувствительность ПЦР для выявления пациентов с COVID-19, которые могут выделять жизнеспособный и инфекционный вирус около 99%, однако специфичность низкая из-за длительной персистенции не инфекционной РНК возбудителя в образцах респираторного тракта (вплоть до 12 недель после перенесенной инфекции)

Pekosz A. et al. *Clin Infect Dis* 2021; ciaa1706. doi:[10.1093/cid/ciaa1706](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1706)

Prince-Guerra J. et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:100

Экспресс-тесты для детекции АГ SARS-CoV-2 (point-of-care testing)

- обладают меньшей чувствительностью, чем ПЦР, но большей специфичностью
- способны выявлять высококонтагиозных пациентов с высокой вирусной нагрузкой в респираторном тракте!



- исследование комбинированных мазков из рото- и носоглотки, 2028 образцов
- ПЦР, экспресс детекция АГ, вирусная культура
- 118 образцов с положительной вирусной культурой:
 - положительный результат ПЦР – 10,36% (210/2028 образцов)
 - положительный результат АГ – 4,54% (92/2028 образцов)
- при значении порогового цикла ПЦР (чем меньше, тем больше выделяется вируса и тем более контагиозный пациент) < 20, < 25 и < 30 чувствительность экспресс-теста на АГ SARS-CoV-2 100%, 98,25% и 88,64%, соответственно
- вывод: экспресс тесты на АГ SARS-CoV-2 являются ценным методом для выявления индивидумов с высокой вирусной нагрузкой, являющихся наиболее контагиозными

Оценка чувствительности экспресс-тестов на АГ SARS-CoV-2 различных производителей в зависимости от времени от появления первых симптомов

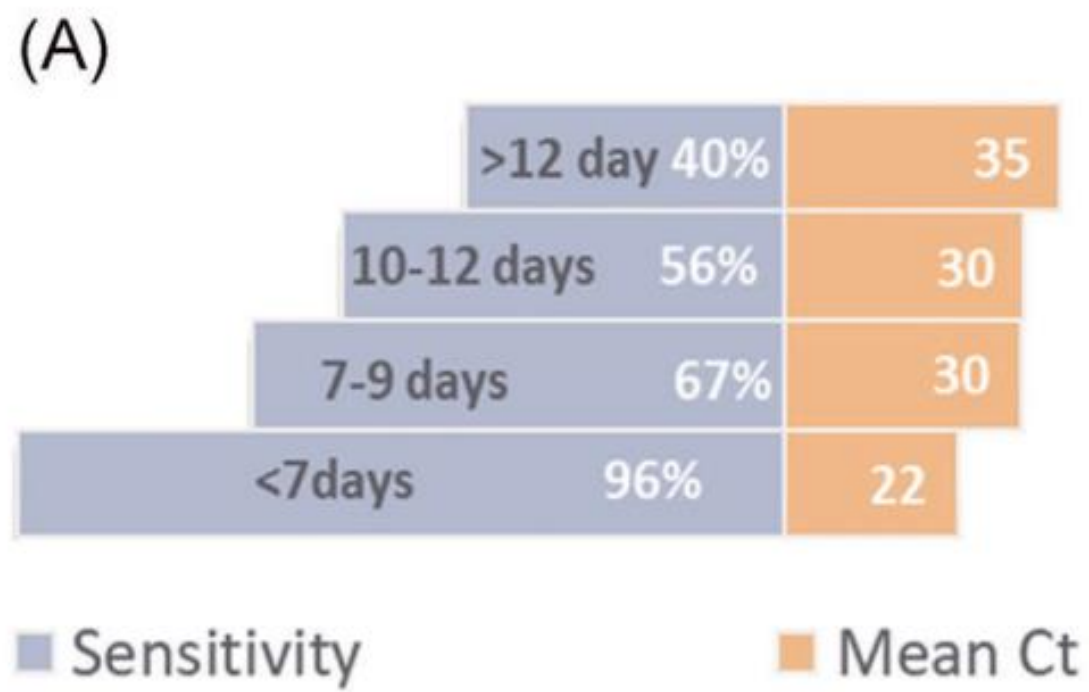


TABLE 3 Diagnostic performance of SARS-COV-2 rapid antigen detection tests according to symptoms duration and cycle threshold

Antigen test	Sensitivity, % (<7 days)	Sensitivity, % (C _t ≤ 25)
Fluorecare	100	100
Espline	100	100
Rapigen	100	100
Assut	80	83.3
Orient gene	100	100
AMP	75	85.7
Acon	100	100
Abbott	100	100
Certest biotec	100	100
Bioperfectus	100	100

- Оптимальная чувствительность практически всех экспресс-тестов в первые 7 дней заболевания и при пороговом цикле ПЦР соответствующего образца менее 25

Серологическая диагностика COVID-19

- **крайне ограниченное значение для диагностики острой COVID-19 инфекции**
 - первые антитела при COVID-19 появляются не ранее 10-14 дня от первых клинических симптомов
 - преимущественно должна использоваться для дополнительной верификации инфекции при невозможности ее подтверждения прямыми методами диагностики (ПЦР, экспресс-тест на АГ SARS-CoV-2) или определения переболевших в прошлом / вакцинированных пациентов
- чувствительность и специфичность крайне переменны:
 - **наименее специфичны IgM (т.е. часты ложноположительные результаты)**
 - IDSA рекомендует использовать только тесты для определения IgG или определения общих антител и избегать использования тестов на IgM, IgA, а также IgM/IgG антитела
- может быть кросс-реактивность с другими (в том числе не патогенными коронавирусами)
- **интерпретация результатов должна обязательно учитывать клинический контекст:**
 - детекция только АТ к S-белку при отсутствии антител к другим антигенам возбудителя позволяет дифференцировать перенесенную инфекцию от иммунного ответа вследствие вакцинации
- **до сих пор неясно, насколько детектируемые антитела могут предсказывать защиту от повторных случаев инфицирования COVID-19 (антитела - суррогатный маркер лишь одного из звеньев иммунитета)**

Cheng M. et al. Ann Intern Med 2020; 172:726

Weissleder R. et al. Sci Transl Med 2020; 12:eabc1931

Hansen K. et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing

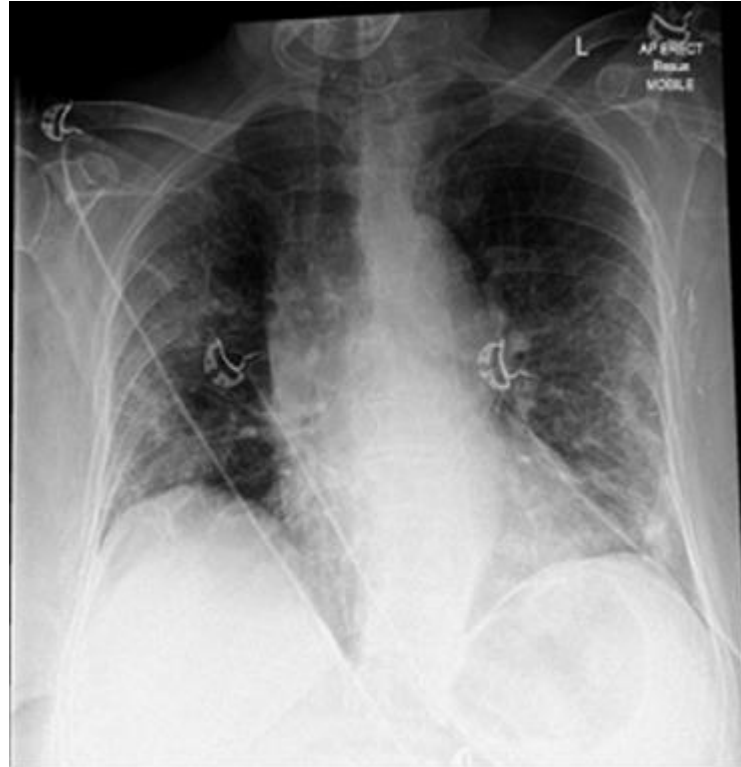
<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/>

Рентгенологическая динамика у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания



Есть вирусный
пневмонит – нет
изменений на Р-
грамме ОГК –
может помочь в
диагностике КТ
или УЗИ ОГК

На ранних стадиях COVID-19 патологические отклонения на обзорной Р-графии ОГК могут отсутствовать!

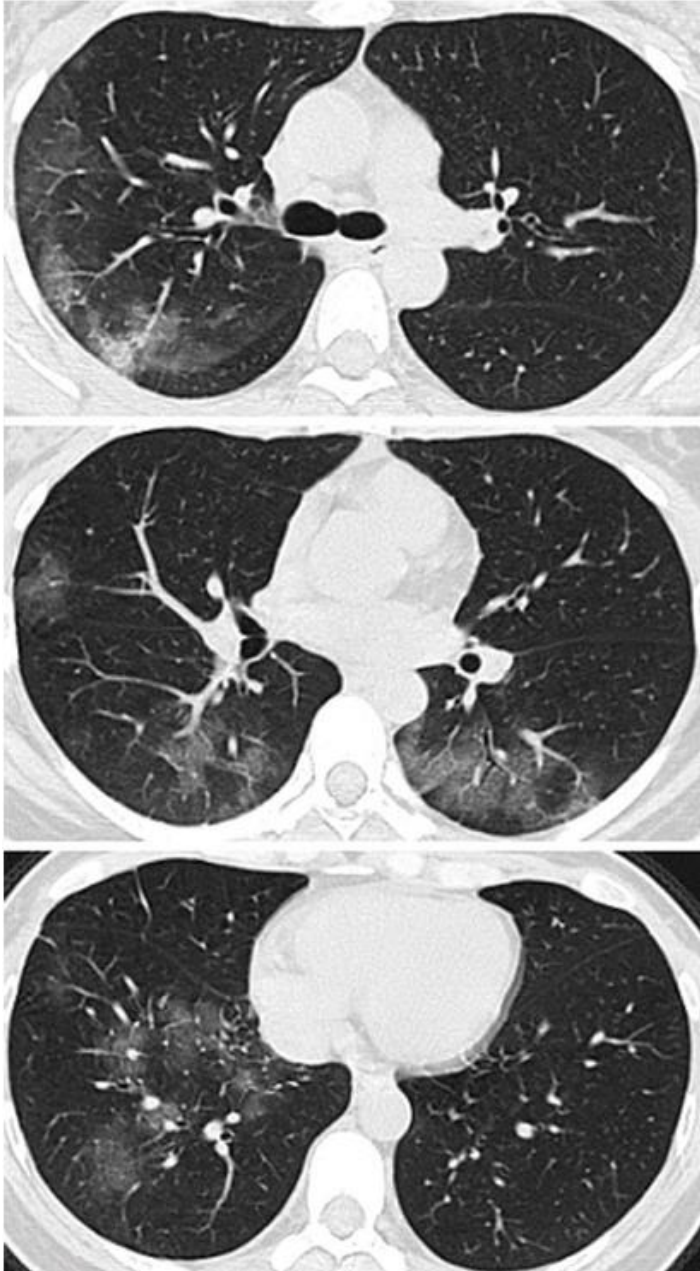


Интерстициальный
пневмонит



РДСВ – реанимационный
пациент

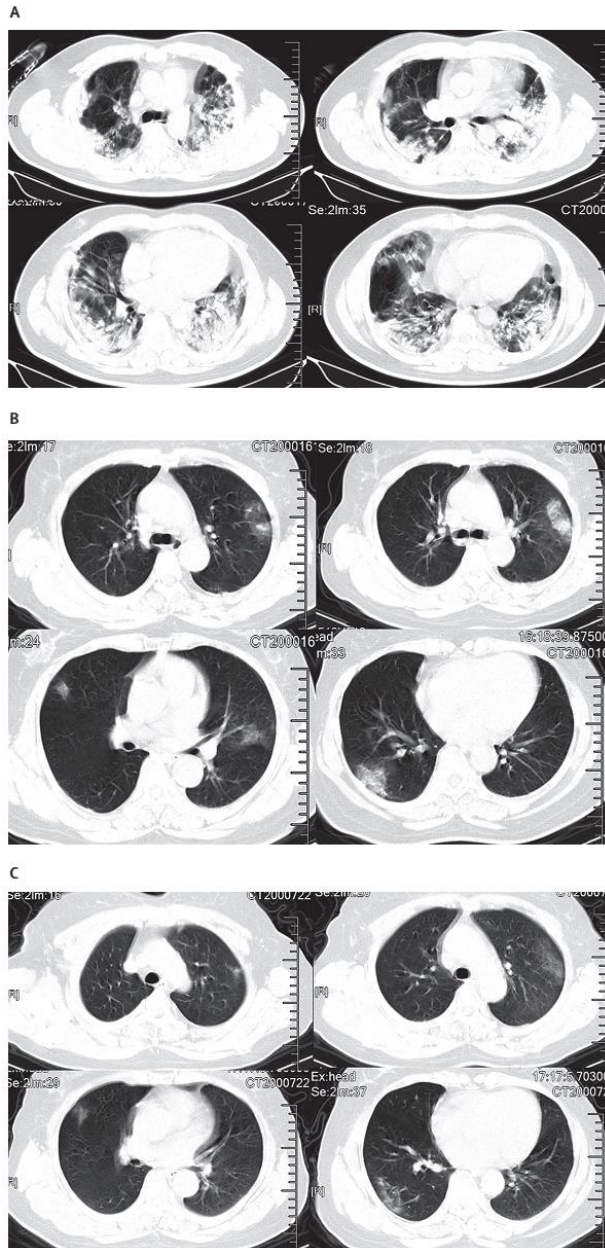
Затемнения по типу «матового стекла» у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2



Три последовательных аксиальных среза КТ ОГК, демонстрирующих мультифокальные затемнения по типу «матового стекла» без признаков консолидации (слева) и трехмерная объемная реконструкция, демонстрирующая распределение затемнений по типу «матового стекла»

Зоны «матового стекла» – зоны гипоперфузии легочной ткани

Инструментальные данные на КТ ОГК при COVID-19 на момент госпитализации пациентов



- Отклонения на КТ ОГК у всех пациентов, у 98% (40/41) – двустороннее поражение
- Типичные отклонения у реанимационных пациентов – билатеральные мультилобальные и субсегментарные зоны консолидации легочной ткани (А)
- Типичные отклонения у не реанимационных пациентов – изменения легочной ткани по типу матового стекла и субсегментарные зоны консолидации (В)
- Впоследствии КТ ОГК демонстрировало сохранение Р-картины матового стекла с разрешением зон консолидации (С)

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China www.thelancet.com Published online January 24, 2020

Chaolin Huang*, Yeming Wang*, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao*, Yi Hu*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaon Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Juegang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang†, Bin Cao†



Чем нам могут
помочь
лабораторные
маркеры при
оценке течения
инфекции?

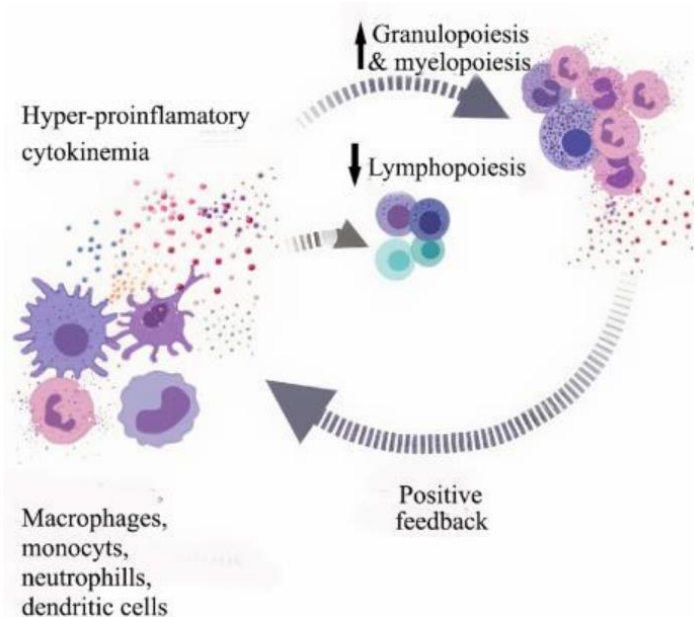


Зачем нам данные лабораторных исследований при лечении COVID-19?

1. Прогнозирование тяжелого течения COVID-19 на момент обращения пациента за медицинской помощью (= особая клиническая настороженность в отношении пациентов с «неблагоприятным» прогнозом)
2. Подтверждение развития гипервоспалительной фазы инфекции (= кардинальное изменение тактики ведения пациента)
3. Ранняя диагностика осложнений COVID-19 (органные поражения, вторичные бактериальные и грибковые инфекции, в том числе *C.difficile*-ассоциированная и т.д.) (= добавление ЛС, направленных на купирование возникших осложнений)

Лимфопения и COVID-19

- натуральные киллеры (NK) и цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) необходимы для контроля вирусной инфекции
- до 85% пациентов с тяжелой COVID-19 инфекцией развивают лимфопению
- умершие пациенты с COVID-19 имеют более низкий уровень лимфоцитов, чем выжившие
- восстановление уровня лимфоцитов наблюдается при выздоровлении пациентов с тяжелой COVID-19 инфекцией



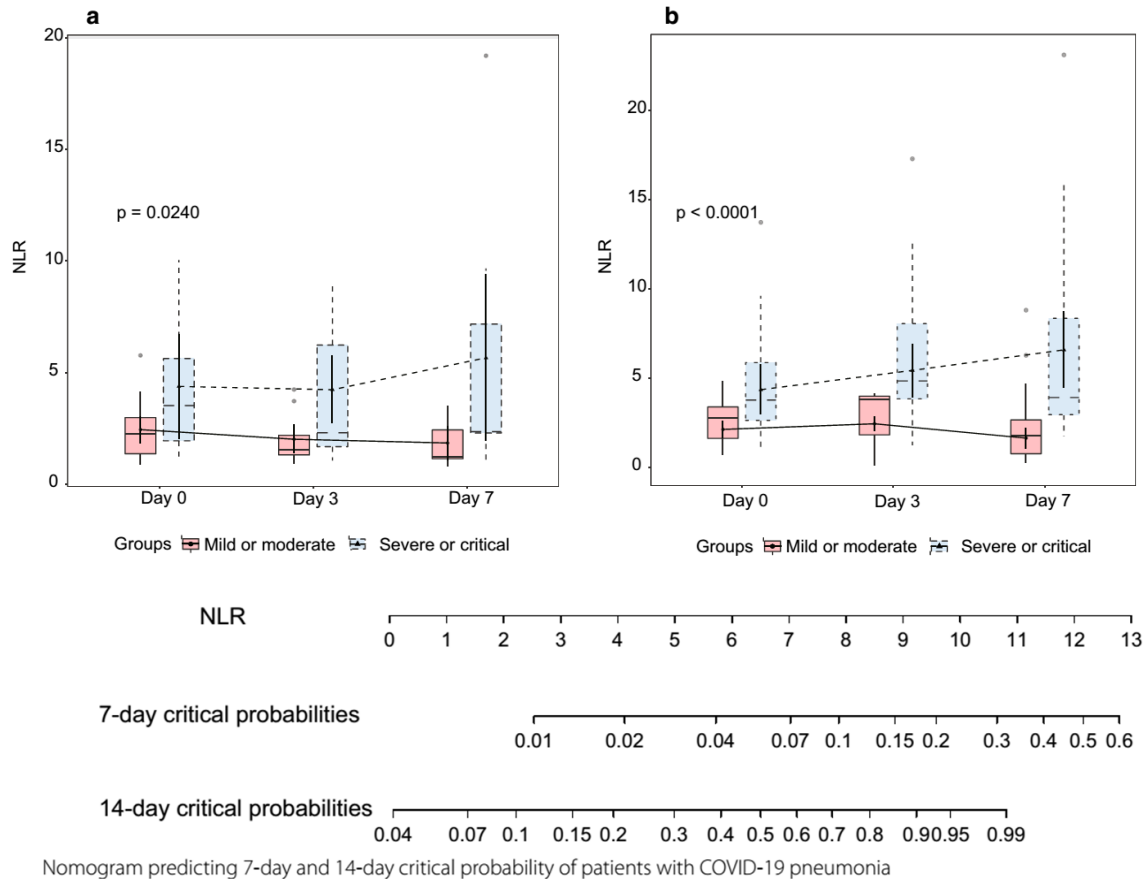
Гиперактивация клеток иммунной системы и продукция провоспалительных цитокинов индуцирует гранулопоэз и миелопоэз и уменьшает лимфопоэз в костном мозге. Гиперпродукция моноцитов и гранулоцитов приводит к еще большему выбросу провоспалительных цитокинов.

Палочкоядерный сдвиг формулы предиктор НЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ инфекции, а ТЯЖЕСТИ состояния пациента с COVID-19!

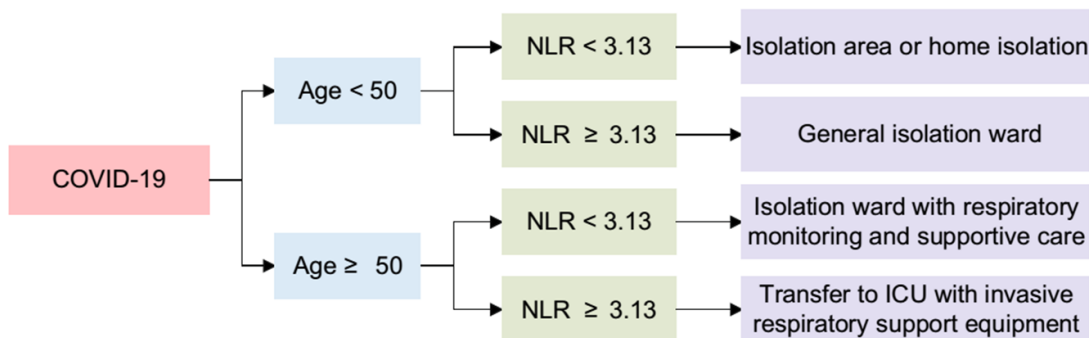
Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) – интегральный маркер тяжести COVID-19

- NLR – neutrophil to lymphocyte ratio
- ретроспективное когортное исследование, 1004 пациента, летальность 4,0% (40/1004)
- оценка NLR на момент госпитализации пациентов
- медиана возраста выживших 62 года, умерших – 68 лет, мужчины – 48,3% и 67,5%, соответственно
- NLR в группе умерших был статистически значимо выше (49,06, 95% ДИ 25,71-69,70 vs 4,11, 95% ДИ 2,44-8,12, $p < 0,001$)
- В мультивариантном регрессионном анализе **NLR > 11,75 коррелировал с вероятностью внутригоспитальной летальности** (ОШ 44,35, 95% ДИ 4,63-425,09)

Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) может использоваться для прогнозирования ухудшения и определения тактики ведения пациентов с COVID-19 инфекцией



- проспективное исследование (61 пациент с COVID-19 для построения исходной модели, 54 пациента в группе валидации)
- Площадь под оперативной кривой (AUC) 0,849 (95% ДИ 0,707-0,991) в группе для построения модели
- Частота критического заболевания 9,1% для пациентов в возрасте ≥ 50 лет и $NLR < 3,13$, и 50% для пациентов ≥ 50 и $NLR \geq 3,13$
- По результатам исследования предложена номограмма для определения вероятности развития критического состояния в ближайшие 7 и 14 дней, а также тактика ведения пациентов



При подозрении на присоединение бактериальной инфекции и ее прогрессию может быть полезным прокальцитонин! Но интерпретация маркера должна учитывать клинический контекст!

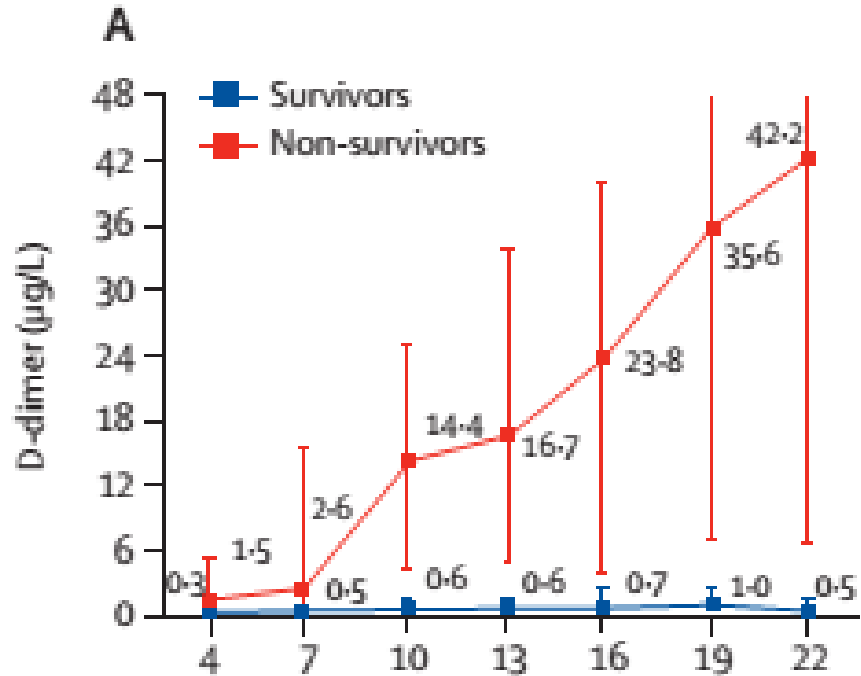
- остается неясным, повышается ли прокальцитонин только в результате наложения бактериальной инфекции или также вследствие повреждения собственных органов и тканей у пациентов с COVID-19
- мета-анализ 14 исследований, 3492 пациента:
 - повышенный уровень прокальцитонина ассоциирован с тяжелым течением заболевания (ОР 5,92, 95% ДИ 3,20-10,94), неблагоприятными исходами (ОР 13,1, 95% ДИ 7,37-23,1)
 - частота вторичных бактериальных инфекций варьировала от 4,8% до 19,5%
 - 89,7% вторичных бактериальных инфекций развивались у ТЯЖЕЛЫХ пациентов с COVID-19, ассоциировались с осложненным течением заболевания, неблагоприятным прогнозом и высокими уровнями прокальцитонина



1. повышенный уровень прокальцитонина не всегда свидетельствует о наличии бактериальной инфекции у пациентов

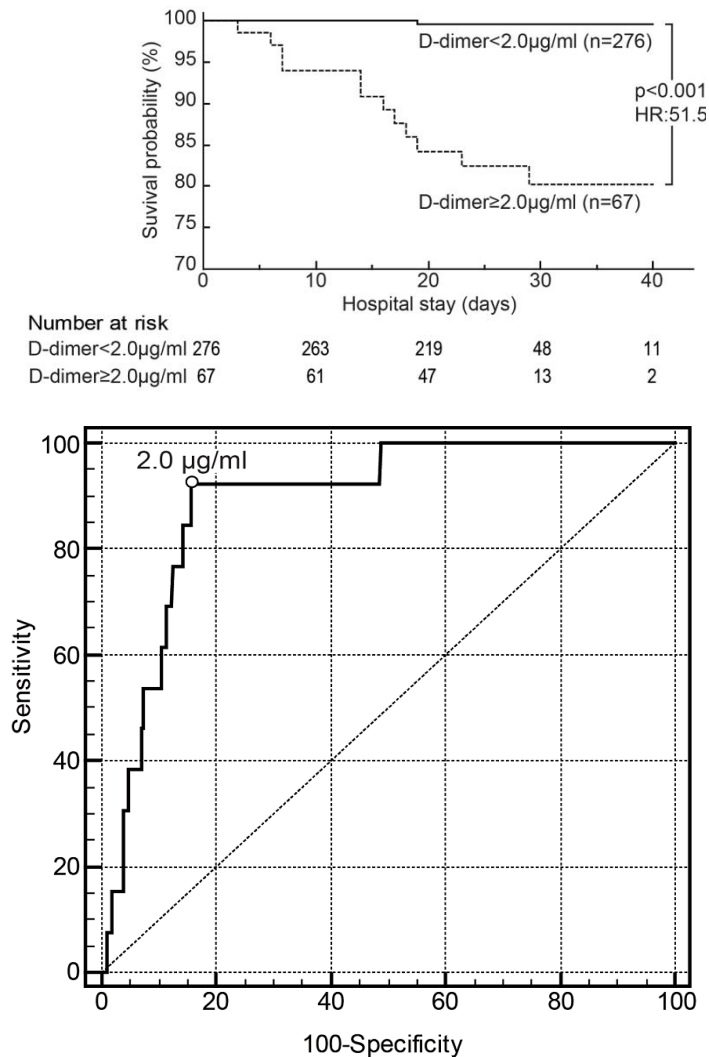
2. нормальные значения прокальцитонина предполагают очень низкую вероятность наличия бактериальной инфекции, требующей безотлагательного назначения системной антибактериальной терапии

Уровень D-димеров на момент госпитализации может быть прогностическим предиктором неблагоприятного исхода при COVID-19 пневмонии



- ретроспективное мультицентровое когортное исследование
- 191 пациент с COVID-19 пневмонией, 137 выписано, 54 умерло
- 48% - с коморбидной патологией (чаще АГ – 30%, СД – 19%, ИБС – 8%)
- независимые предикторы неблагоприятного исхода:
 - более старший возраст (ОШ 1,1, 95% ДИ 1,03-1,17)
 - более высокий бал по шкале SOFA (ОШ 5,65, 95% ДИ 2,61-12,23)
 - уровень D-димеров на момент госпитализации выше 1000 нг/мл (ОШ 18,42, 95% ДИ 2,64-128,55)

Уровень D-димеров на момент госпитализации может быть прогностическим предиктором неблагоприятного исхода при COVID-19 пневмонии



- ретроспективное исследование 343 пациентов с лабораторно подтвержденной COVID-19 инфекцией
- определение D-димеров на момент госпитализации
- пограничная точка D-димеров 2000 нг/мл обладала чувствительностью 92,3% и специфичностью 83,3% для дифференциации между благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания впоследствии
- у пациентов с уровнем D-димеров ≥ 2000 нг/мл чаще развивался неблагоприятный исход заболевания (отношение рисков 51,5, 95% ДИ 12,9-206,7, $p < 0,001$)

Фибриноген

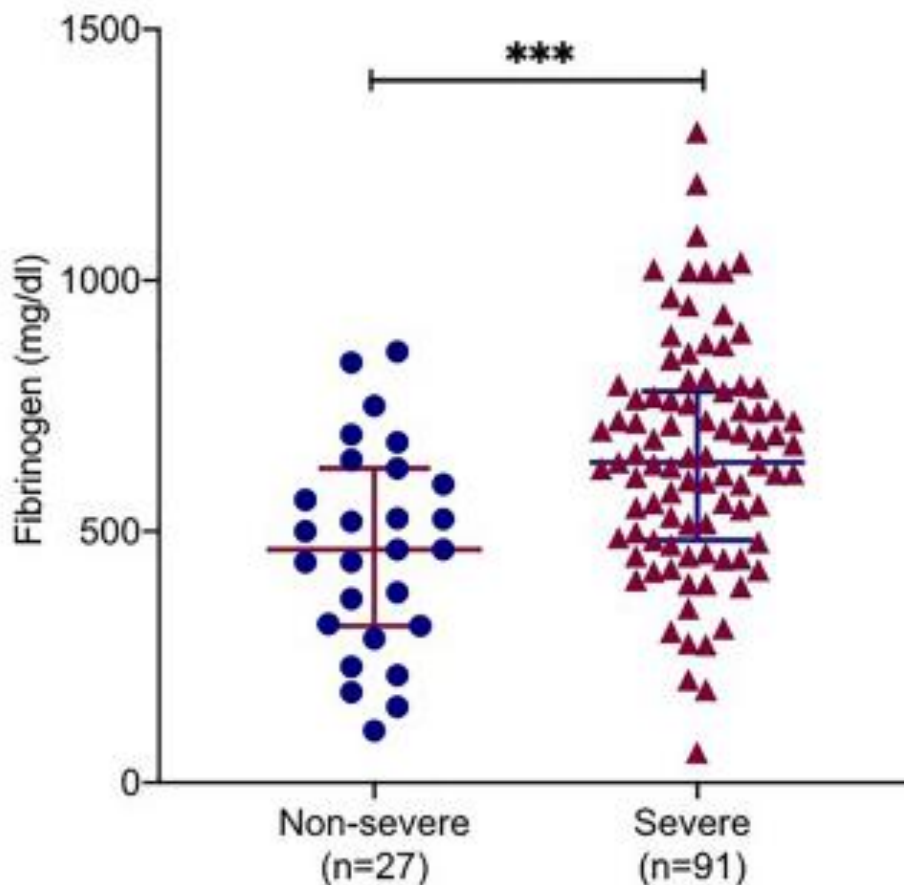


FIGURE 1 | Correlations of fibrinogen levels with clinical severity. Plasma fibrinogen levels in COVID-19 patients with severe and non-severe. All data points are shown and mean $\pm$ 95% confidential intervals (CI) are shown by horizontal bars. student t-test was performed to determine the statistical significance. Here, *** indicate a P value < 0.001 .

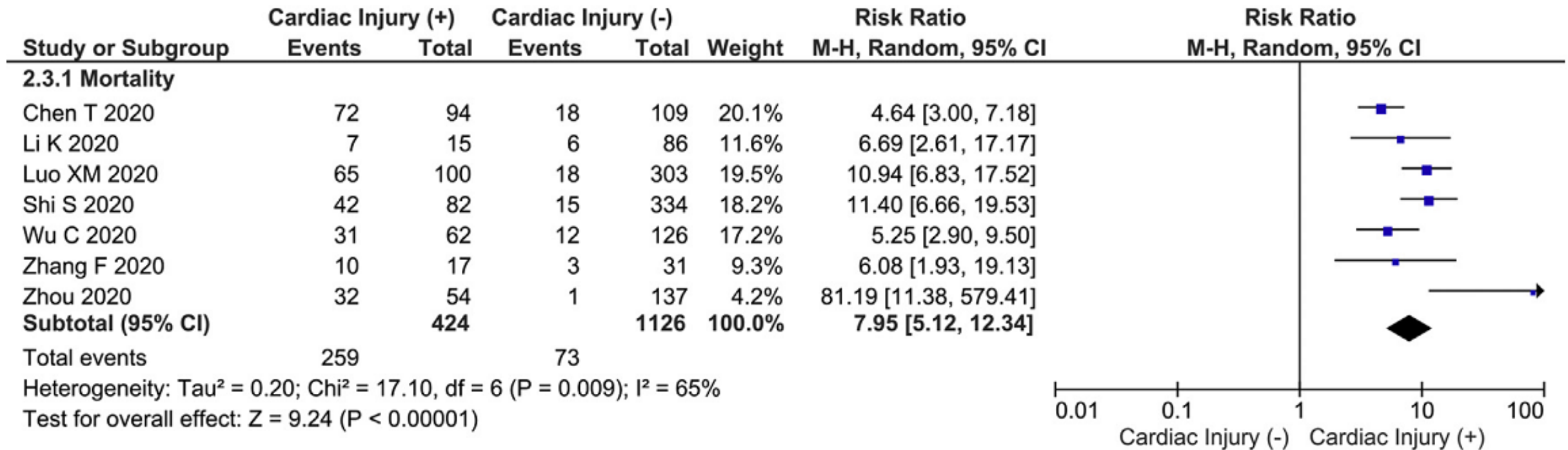
- 119 пациентов с COVID-19, 77,3% - тяжелая форма инфекции, 59,5% - госпитализация в ОРИТ
- повышенный фибриноген выявлен у 67,2% (71/119)
- **уровень фибриногена статистически значимо ассоциировался с провоспалительными маркерами и тяжестью течения COVID-19**
- пограничное значение фибриногена 5,28 г/л являлось оптимальным для прогнозирования тяжести заболевания (чувствительность и специфичность 66,7% и 70,3%, AUC 0,72, $p = 0,001$)

Роль высокочувствительного тропонина (hs-cTnI) как маркера кардиального повреждения при тяжелой COVID-19

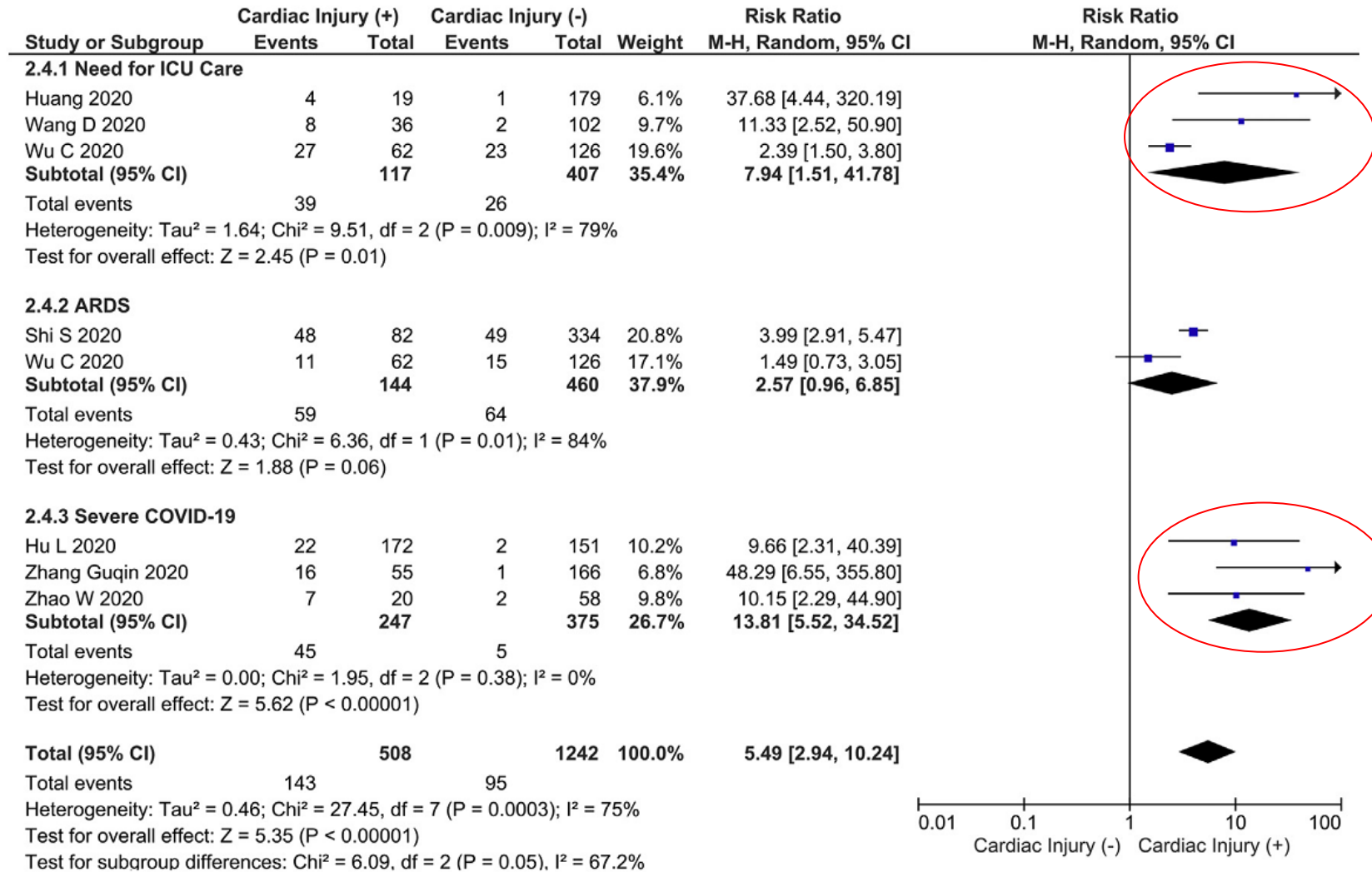
- мета-анализ 13 исследований
- проанализировано влияние кардиального повреждения на исходы при COVID-19 пневмонии
- определение кардиального повреждения - уровень высоко чувствительного кардиального тропонина I (hs-cTnI) > 99 перцентиля независимо от данных эхокардиографии и электрокардиографии
- первичный исход – смертность
- вторичные исходы – ОРДС, необходимость в госпитализации в ОРИТ, тяжелая COVID-19 инфекция

Кардиальное повреждение ассоциировано с повышенной летальностью при тяжелой COVID-19 инфекции

A. Santoso et al. / American Journal of Emergency Medicine xxx (xxxx) xxx



Кардиальное повреждение ассоциировано с необходимостью в госпитализации в ОРИТ и тяжелой COVID-19 инфекцией, но не с развитием РДСВ



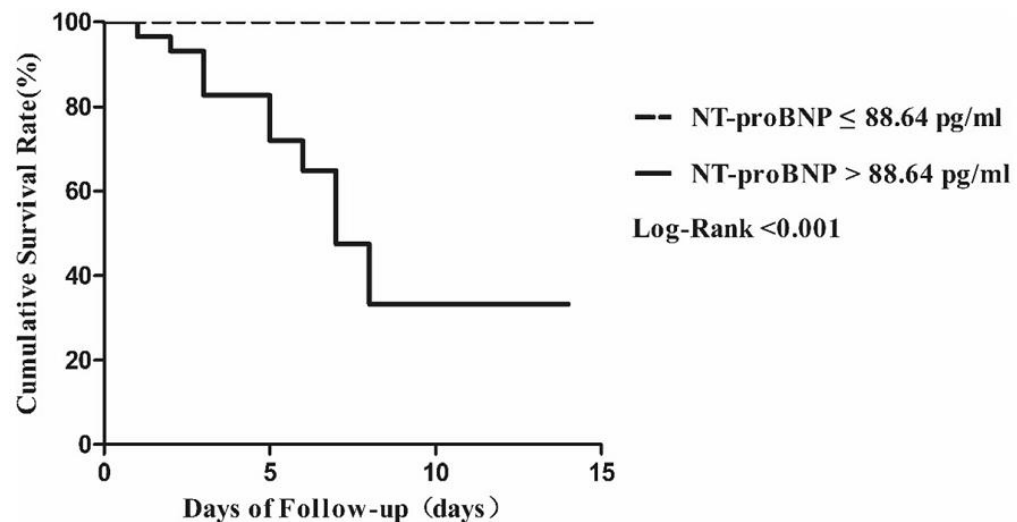
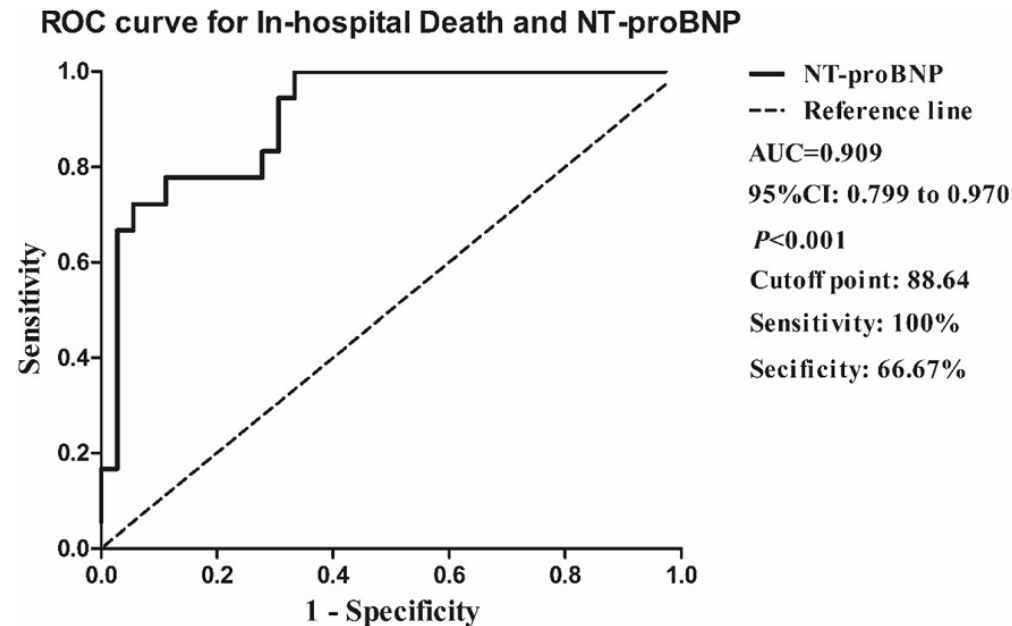
- мета-анализ 6 исследований, 967 пациентов с COVID-19
- уровень NT-proBNP был выше в группе умерших пациентов с COVID-19 (стандартизированная разность средних 0,75, 95% ДИ 0,44-1,07, $p < 0,001$)
- повышенный уровень NT-proBNP ассоциирован с увеличенной летальностью при COVID-19 (ОР 3,47, 95% 2,36-5,11, $p < 0,001$) и являлся независимым предиктором неблагоприятного исхода после учета других маркеров кардиального повреждения

Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis

Postgrad Med J 2020

Raymond Pranata ¹, Ian Huang,^{1,2} Antonia Anna Lukito,^{1,3} Sunu Budhi Raharjo⁴

NT-proBNP может использоваться в качестве прогностического маркера у пациентов с тяжелой COVID-19



- 102 пациента с тяжелой COVID-19
- уровень NT-proBNP $>$ 88,64 пг/мл обладал чувствительностью 100% и специфичностью 66,7% для прогнозирования внутригоспитальной летальности
- после коррекции потенциальных факторов риска NT-proBNP оставался независимым предиктором неблагоприятного исхода

Прогностическое значение глюкозы натощак на момент госпитализации в стационар у пациентов с COVID-19 без предшествующего СД

- 605 пациентов, госпитализированных с COVID-19, 114/605 – неблагоприятный исход
- независимые предикторы неблагоприятного исхода:
 - возраст (HR 1,02 [95% CI 1,00-1,04])
 - мужской пол (HR 1,75 [95% CI 1,17-2.60])
 - балл по шкале CRB-65 1–2 (HR 2,68 [95% CI 1,56-4,59])
 - балл по шкале CRB-65 3–4 (HR 5,25 [95% CI 2,05-13,43])
 - уровень глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (HR 2,30 [95% CI 1,49-3,55])
- ОР 28-дневной летальности для пациентов с глюкозой крови натощак на момент госпитализации $\geq 7,0$ ммоль/л и 6,1–6,9 ммоль/л против $< 6,1$ ммоль/л – 3,99 (95% ДИ 2,71-5,88) или 2,61 (95% ДИ 1,64-4,41), соответственно
- вывод: уровень глюкозы крови выше 7,0 ммоль/л натощак на момент госпитализации пациента в стационар является независимым предиктором 28-дневной летальности

Изменения лабораторных маркеров у пациентов с тяжелой COVID-19 инфекцией: итоги

Гематологические:

↑лейкоцитов
↑нейтрофилов
↓лимфоцитов
↓тромбоцитов
↓эозинофилов
↓гемоглобина

Гемостаз:

↑протромбинового
времени
↑D-димеров
↑фибриногена

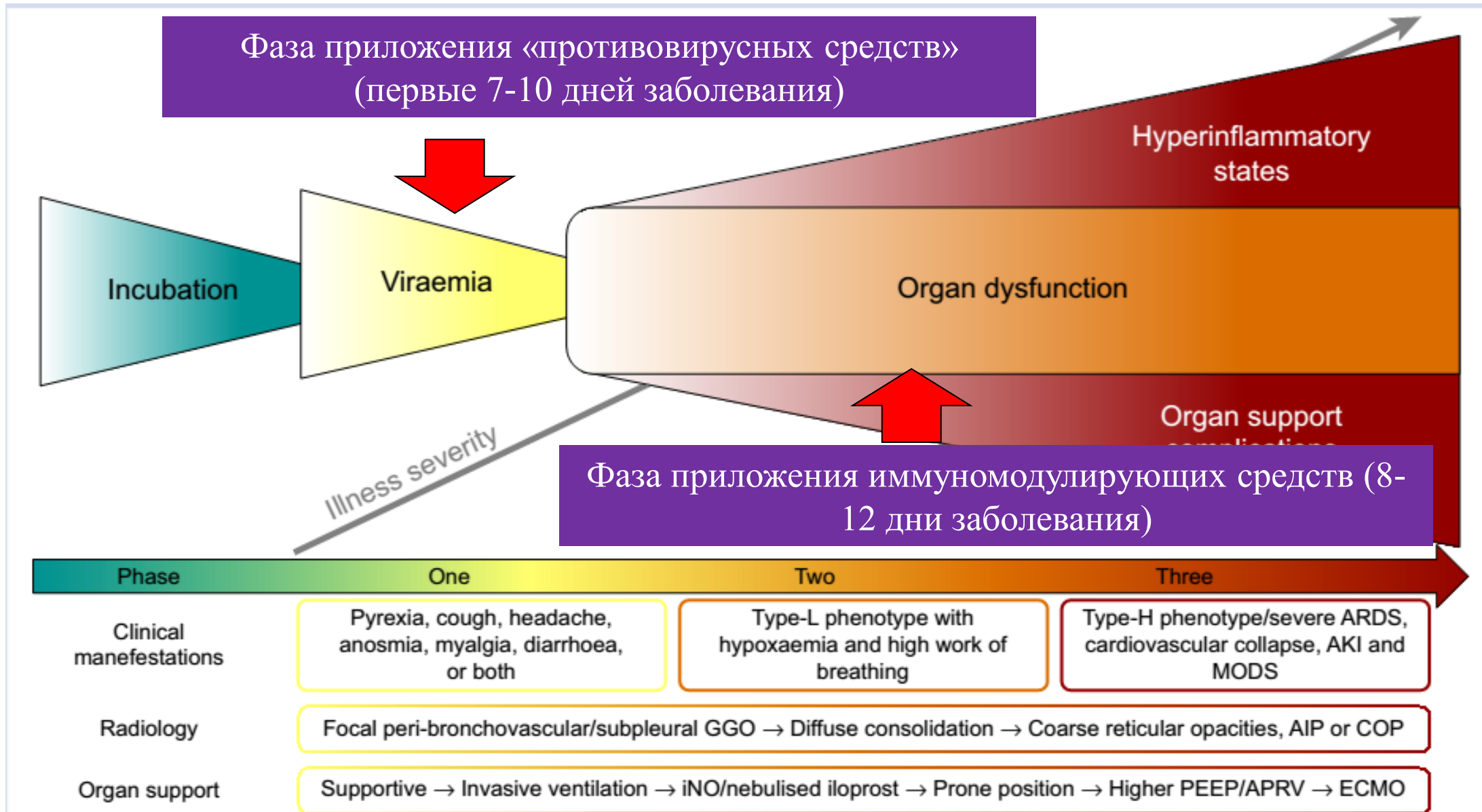
Биохимические:

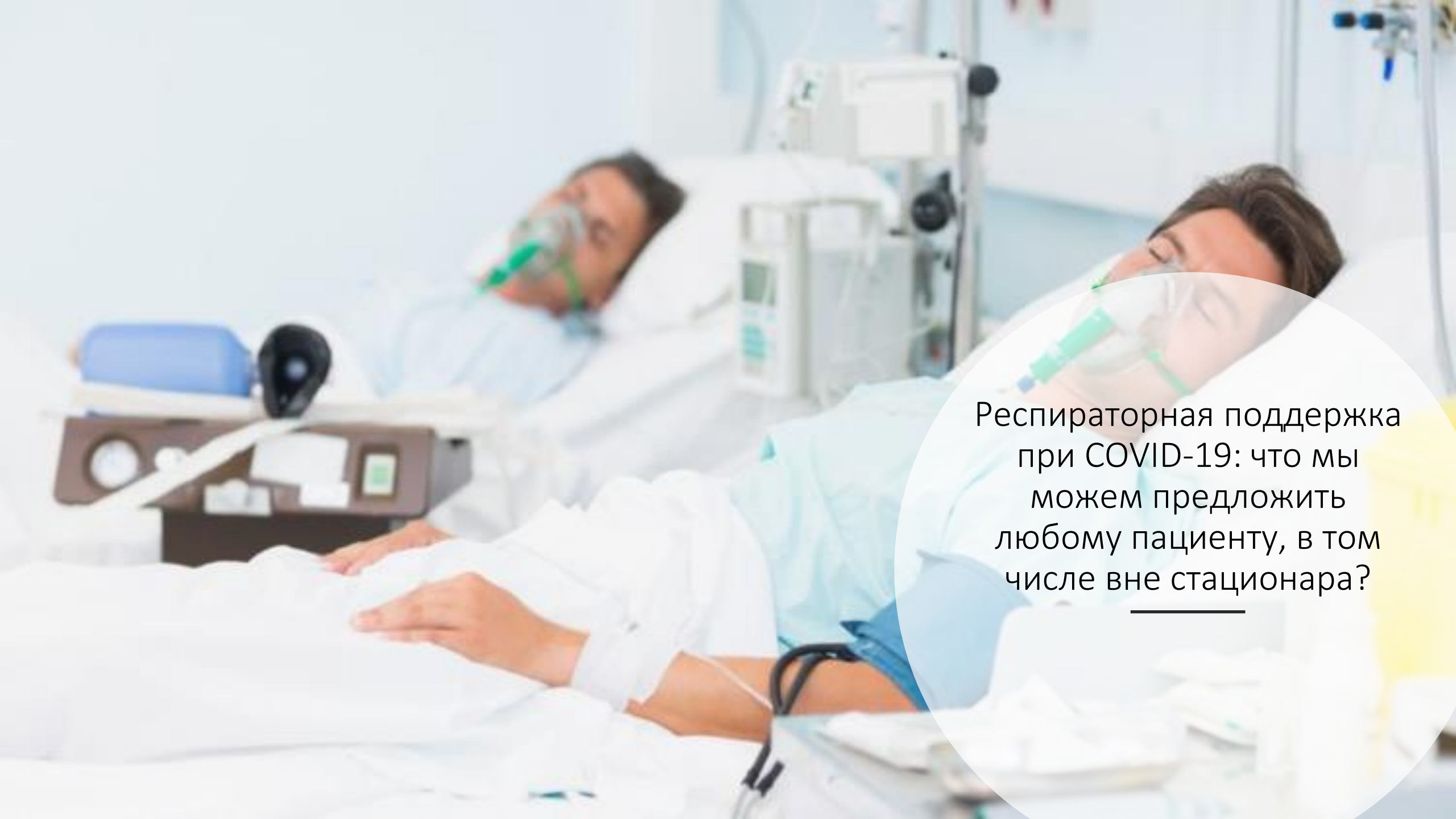
↓альбумина
↑АЛТ и АСТ
↑общего билирубина
↑мочевины
↑креатинина
↑КФК
↑ЛДГ
↑миоглобина
↑КФК-МВ
↑сердечного тропонина I
↑NT-pro-BNP

Биомаркеры воспаления:

↑СОЭ
↑С-реактивного белка
↑ферритина
↑прокальцитонина
↑ИЛ-2R
↑ИЛ-6
↑ИЛ-8
↑ИЛ-10

Принципы лечения COVID-19 основаны на понимании клинико-патогенетических фаз заболевания



A photograph of two patients lying in a hospital bed, both wearing oxygen masks. The patient in the foreground is a woman with dark hair, wearing a light blue hospital gown. The patient in the background is a man, also wearing a light blue hospital gown. They are both lying down, and their eyes are closed. Medical equipment, including a monitor and a blue oxygen tank, is visible in the background. A large white circle is overlaid on the right side of the image, containing text.

Респираторная поддержка
при COVID-19: что мы
можем предложить
любому пациенту, в том
числе вне стационара?

Прон-позиция: почему она важна у пациентов с вирусными пневмониями и ОРДС?

- позволяет оптимизировать вентиляционно-перфузионное соотношение (V/Q)
- улучшает клиренс секрета дыхательных путей
- позволяет рекрутировать («вернуть в работу») отдельные участки легких у пациентов на ИВЛ
- уменьшает летальность у пациентов с уже развившимся ОРДС
- существенно снижает потребность во вспомогательной респираторной поддержке и необходимость в ее эскалации
- позволяет уменьшить сроки проводимой ИВЛ у пациентов с ОРДС

Прон-позиция должна использоваться как у амбулаторных, так и у стационарных пациентов!

Прон-позиция у не интубированных пациентов с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью

- 24 пациента с Covid-19:
 - только 1 из 19 пациентов, которые находились в прон-позиции более 1 часа в течение 10 дней, переведен на ИВЛ
 - значимое увеличение PaO_2 наблюдалось только при положении в прон-позиции более 3 часов (среднее – с 74 mmHg до 95 mm Hg).
 - эффект на оксигенацию не сохраняется после прекращения использования прон-позиции
 - пациенты должны быть в прон-позиции каждые 4 часа и оставаться в таком положении как можно дольше (минимум 1-2 часа)
 - боль в спине отмечена у 42% пациентов во время прон-позиции
- при возможности ночной сон следует проводить в прон-позиции.
- идеальная цель 16 часов в сутки (например, 4 подхода по 4 часа)

Прон-позиция у неинтубированных пациентов с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью

- Использование прон-позиции у пациентов на вспомогательной респираторной поддержке через интраназальные катетеры ассоциировано с повышением респираторного индекса (PaO_2/FiO_2): 180,5 на спине против 285,5 в прон-позиции, $p < 0,0001$

Coppo A. et al. Lancet Resp Med 2020

- Раннее применение прон-позиции у пациентов со среднетяжелым ОРДС на неинвазивной ИВЛ снижает частоту перевода на инвазивную ИВЛ

Ding L. et al. Crit Care 2020; 24:28

- Нью-Йорк, приемное отделение, 50 пациентов:
 - медиана SpO_2 при поступлении 80% (квартили 69-85%)
 - после подачи O_2 через назальные катетеры 84% (75-90%)
 - через 5 минут прон-позиции 94% (90-95%)

Caputo N. et al. Acad Emerg Med 2020;27:375

1 вариант прон-позиции

Чек-лист

ПОДГОТОВКА

- ☐ Глаза закрыты и заклеены?
- ☐ Эндотрахеальная трубка фиксирована?
- ☐ Назогастральный зонд перекрыт и отсоединен?
- ☐ Центральный венозный катетер отсоединен и заглушен?
- ☐ Мочевой катетер отсоединен и заглушен?
- ☐ Лишние капельницы убраны?
- ☐ ЭКГ-датчики и провода убраны?
- ☐ Манжета НИАД/Bis/температурный датчик убраны?
- ☐ Артериальная линия отсоединена и заглушена?



ПЛАН

- ☐ Кто руководит?
- ☐ Команда знает движения?
- ☐ Направление поворота?
- ☐ Количество движений?

ПОВОРОТ

- ☐ Обратный отсчет и вперед!
- ☐ Проверьте герметичность дыхательного контура.
- ☐ Подсоедините весь мониторинг, как только закончили поворот.

ПРОТЕКЦИЯ

- ☐ Проверьте все точки, находящиеся под давлением.
- ☐ Убедитесь, что ни один кабель не зажат.
- ☐ Поворачивайте голову каждые 2 ч / убедитесь, что поднятая рука часто сменяется.

ПЕРФЕКЦИОНИЗМ

Подушки

- ☐ По центру?
- ☐ Не мешают экскурсии живота?
- ☐ Стопы свисают с кровати?

Голова и трубки

- ☐ Эндотрахеальная трубка, желудочный зонд свободны, положение правильное?
- ☐ Голова на гелевой подушке / кольце?
- ☐ Глаза / нос свободны и на них нет давления?
- ☐ Вентиляция в порядке?

Катетер

- ☐ Подсоединен и проходим?

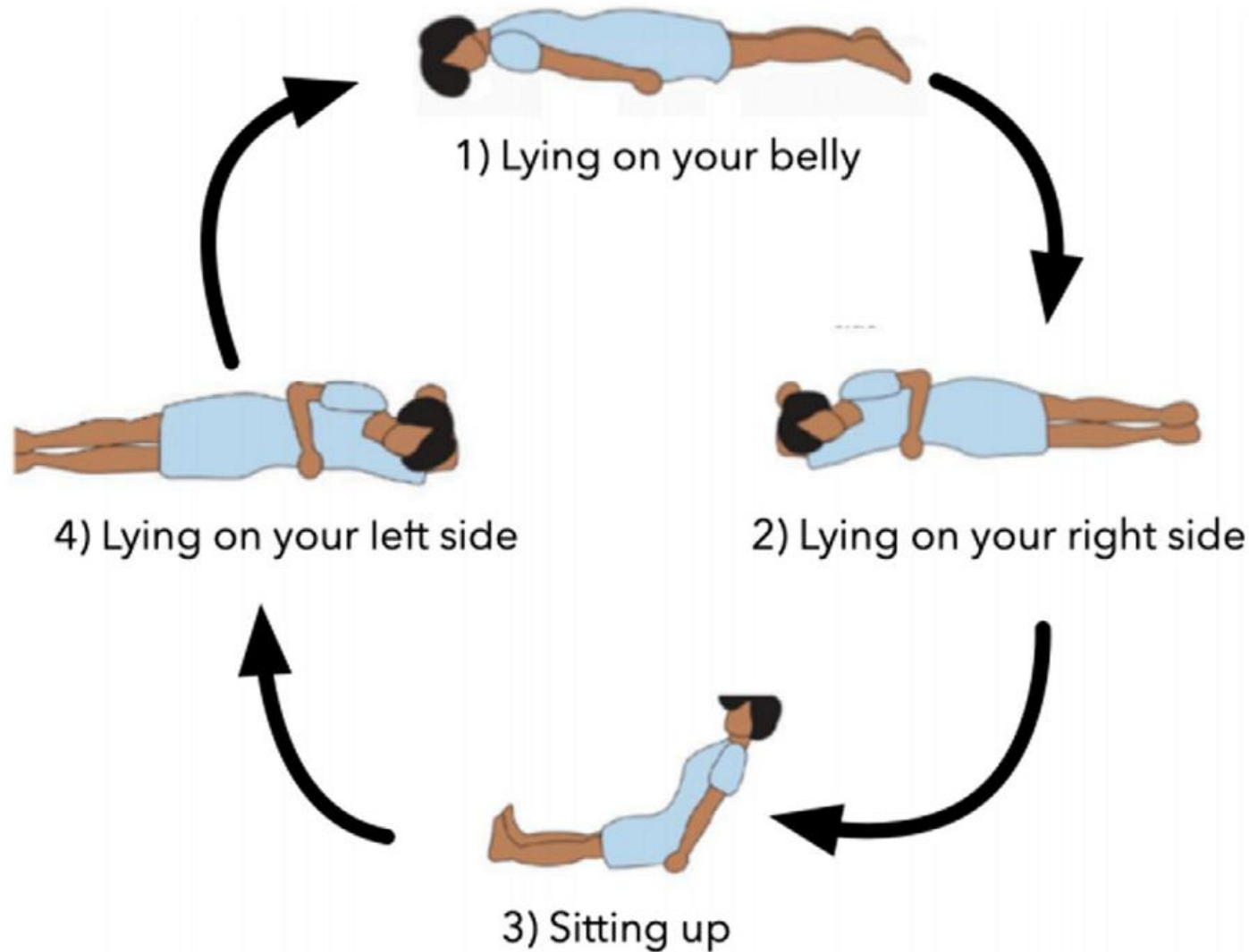
Руки

- ☐ Не сдавлены?
- ☐ Не переразогнуты?

Эффект данного подхода для улучшения оксигенации легких особенно заметен в случае нахождения пациента в прон-позиции от 8 (минимально) до 16 и более (оптимально) часов в сутки.

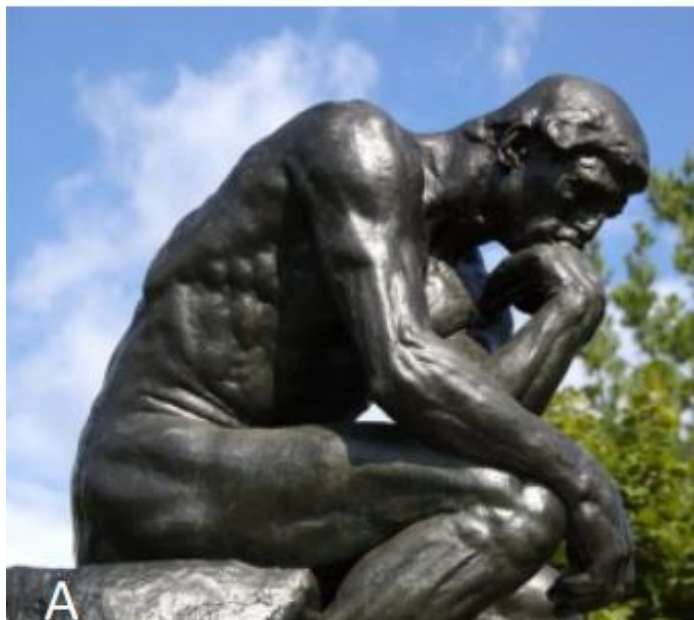
Однако даже несколько часов в прон-позиции может улучшить оксигенацию легких!

2 вариант прон-позиции



Положение меняется как показано на рисунке каждые 30 минут. Как можно больше 2-х часовых циклов во время бодрствования пациента

3 вариант прон-позиции: поза Родена (1)



Длительность пребывания в данной позиции, показавшая клиническую эффективность, - по меньшей мере, 3 часа ежедневно

3 вариант прон-позиции: поза Родена (2)

Table 1 – Arterial blood gas values and respiratory rates before, during and after the Rodin position							
	Baseline Supine (Supine _{PRE})	In Rodin position (Rodin)	After resuming supine position (Supine _{POST})	p (Supine _{PRE} vs Rodin)	Difference (Supine _{PRE} vs Rodin)	p (Supine _{PRE} vs Supine _{POST})	Difference (Supine _{PRE} vs Supine _{POST})
FiO ₂ (%)	60 [50.0 – 77.5]	60 [50.0 – 77.5]	60 [50.0 – 77.5]	-	-	-	-
PEEP (cmH ₂ O)	10 [8 – 10]	10 [8 – 10]	10 [8 – 10]	-	-	-	-
Arterial blood gas							
pH	7.45 ± 0.03	7.45 ± 0.04	7.45 ± 0.04	0.71	0.0 ± 0.02	0.44	0.0 ± 0.03
PaO ₂ (mmHg)	86.9 ± 26.3	185.2 ± 81.6	130.0 ± 63.4	<0.001	98.2 ± 81.6	0.003	43.1 ± 64.2

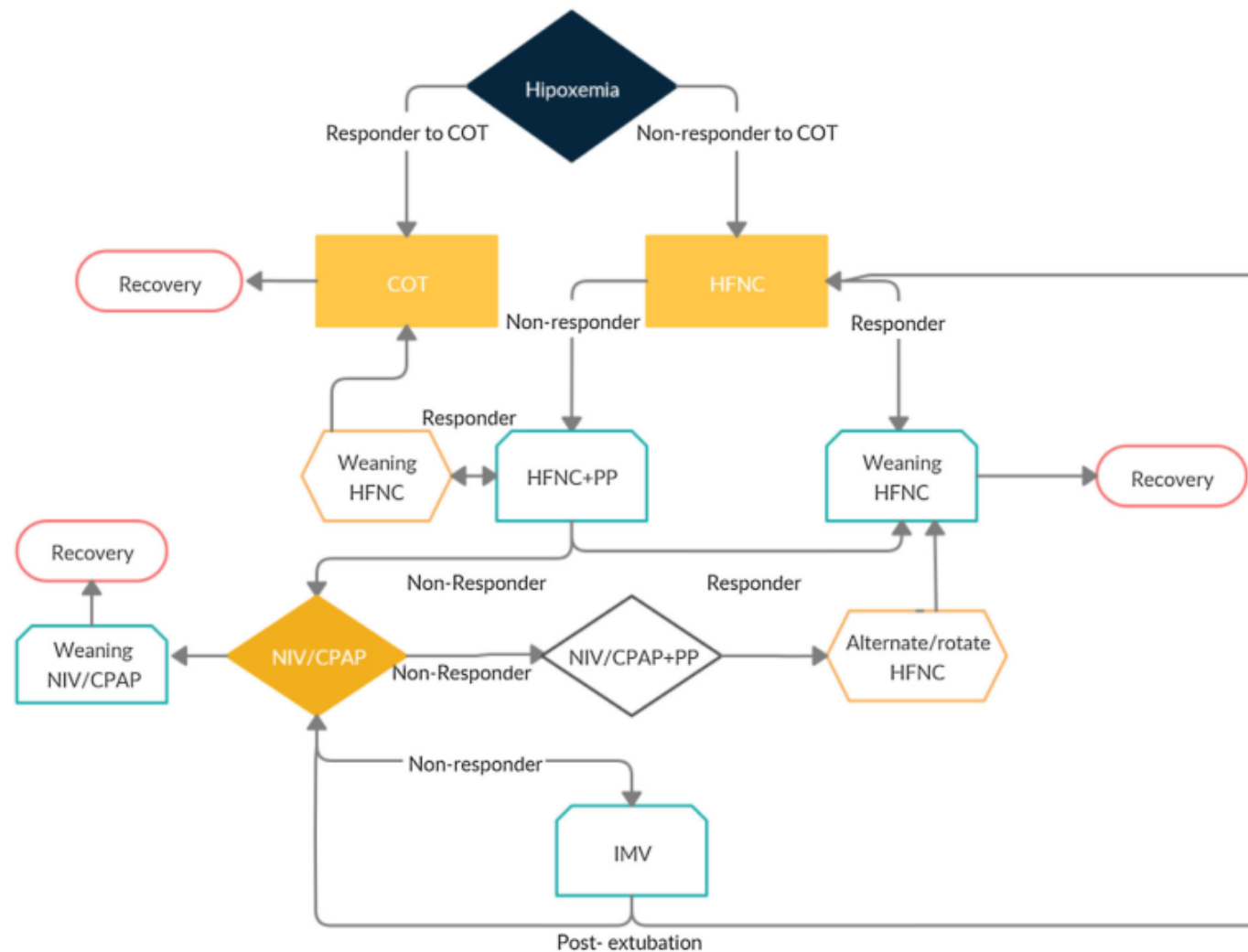


Figure 1 Legend: COT, Conventional Oxygen therapy; PP, prone positioning; HFNC, High Flow Nasal cannula; NIV, Non-Invasive Ventilation; CPAP, Continuous Positive Pressure Ventilation; Use short term trials (max 6 h); if OK maintain 2–3 days.

Респираторная поддержка в условиях стационара должна быть поэтапной! Эскалация должна быть своевременной!

Non-invasive respiratory support paths in hospitalized patients with COVID-19: proposal of an algorithm

Лечение пациентов с COVID-19



На что следует обращать внимание при принятии решения о госпитализации пациента?

1. **Клиника** (выраженность лихорадочно-интоксикационного синдрома, признаки дыхательной недостаточности, дегидратации, декомпенсации сопутствующей патологии, наличия антибиотик-ассоциированной диареи)
2. **Сатурация кислорода** (пульсоксиметрия обязательно всем обращающимся в приемные отделения! При сомнениях – КЩС АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ. **КЩС венозной крови – бесполезна!!!**)
3. **Учет факторов риска осложненного и тяжелого течения заболевания**
4. **Лабораторный скрининг** (ОАК: лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты; БАК: ЛДГ, КФК, ферритин, СРБ, креатинин; коагулограмма: Д-димеры и фибриноген)
5. **Инструментальные данные** (Р-графия / КТ ОГК – **объем поражения оценивается только вкупе с клиникой!!!**, ЭКГ)

Факторы риска тяжелого / осложненного течения COVID-19



Лица с избыточным
весом (индекс массы
тела 30 и более!)



Лица старше 55-60 лет



Пациенты с хроническими
заболеваниями (особенно, с
сахарным диабетом 2 типа и
метаболическим синдромом!)

Особое внимание к состоянию данных пациентов,
инфицированных SARS-CoV-2!

Коронавирусная инфекция также приводит к декомпенсации
коморбидной патологии, в том числе сосудистым катастрофам!

Оказание помощи пациентам с COVID-19 в общесоматических отделениях: ключевые моменты

- ✓ прон-позиция (оптимально всем пациентам с пневмонией)
- ✓ купирование лихорадки
- ✓ адекватное потребление жидкости / инфузионная терапия
- ✓ профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений
- ✓ своевременная этапная респираторная поддержка (кислород интраназально / через лицевую маску / через лицевую маску с резервуаром / неинвазивная ИВЛ / инвазивная ИВЛ)
- ✓ средства этиопатогенетической терапии (ремдесивир, ГКС, блокаторы ИЛ-6, ингибиторы янус-киназ – ЛС для отделений в большей степени, чем для ОРИТ!)
лабораторные обследования выполняются, а этиопатогенетическая терапия начинается в первые часы поступления тяжелого пациента!
- ✓ раннее выявление прогрессирования / осложнений заболевания и их коррекция

Принципы контроля лихорадки при COVID-19

- лихорадка при COVID-19 на фебрильных значениях может длиться от нескольких дней (чаще) до 1-2 недель (реже)
- длительная лихорадка опасна дегидратацией, декомпенсацией сопутствующей патологии, ухудшением функции ряда систем (особенно респираторной и сердечно-сосудистой)
- рекомендуется снижать температуру выше 38,5 °C
- возможно снижение температуры на более низких значениях, если отмечается ее плохая переносимость, существенно сказывающаяся на состоянии пациента
- для купирования лихорадки чаще всего используют парацетамол или содержащие его растворимые комбинированные лекарственные средства (в порошках) и ибупрофен при каждом подъеме температуры
- если лихорадка сохраняется длительно и на высоких цифрах возможно **назначение НПВС через равные интервалы времени вне зависимости от наличия или отсутствия подъема температуры на момент приема**

Что рекомендовать пациенту при лихорадке?

- свободная удобная одежда
- равномерное потребление адекватного количества жидкости
 - мочеиспускание у пациента должно быть примерно каждые 6 часов (цвет мочи преимущественно светло-желтый)
- поддерживать в палате комфортную температуру, по возможности, регулярно проветривать помещение
- сообщить медперсоналу, если:
 - имеется сильная жажда и снижение объема мочи, несмотря на адекватное потребление жидкости
 - появилась выраженное головокружение или слабость («не могу встать сам с постели» – часто признак прогрессирующей гипоксемии)
 - на фоне адекватной гидратации появились мышечные боли чрезмерной интенсивности (рабдомиолиз?)

Минимальная суточная потребность в жидкости у здорового человека – **20-30 мл/кг идеальной массы тела**. На каждый градус повышения температуры выше 37 °C следует добавлять 10 мл/кг идеальной массы тела жидкости

Antiviral

800 mg

For oral use

PHARMACIST: dispense with patient
information leaflet provided separately

Rx only

30
tablets



Возможности этиотропной
и патогенетической
терапии заболевания



TEST

1	H
13.5	7.15
3.49	9.55
7.4	6.55

HEMATO

СВ С ТРЕАТ

СВ

Противовирусные и иммуномодулирующие средства при COVID-19: что реально работает, а что точно нет?

Ремдесивир

Моноклональные антитела

Паксловид (нирматрелвир / ритонавир)

Молнупиравир

Глюкокортикостероиды

Тоцилизумаб и другие блокаторы ИЛ-6

Ингибиторы янус-киназ (баритиниб и др.)

Плазма реконвалесцентов и внутривенный
нормальный иммуноглобулин человека (в
некоторых ситуациях)

~~Интерфероны~~

~~Умифеновир~~

~~Лопинавир / ритонавир~~

~~Гидроксихлорохин / хлорохин~~

~~Ивермектин~~



Лекарственные средства, которые мы рутинно используем при лечении COVID-19



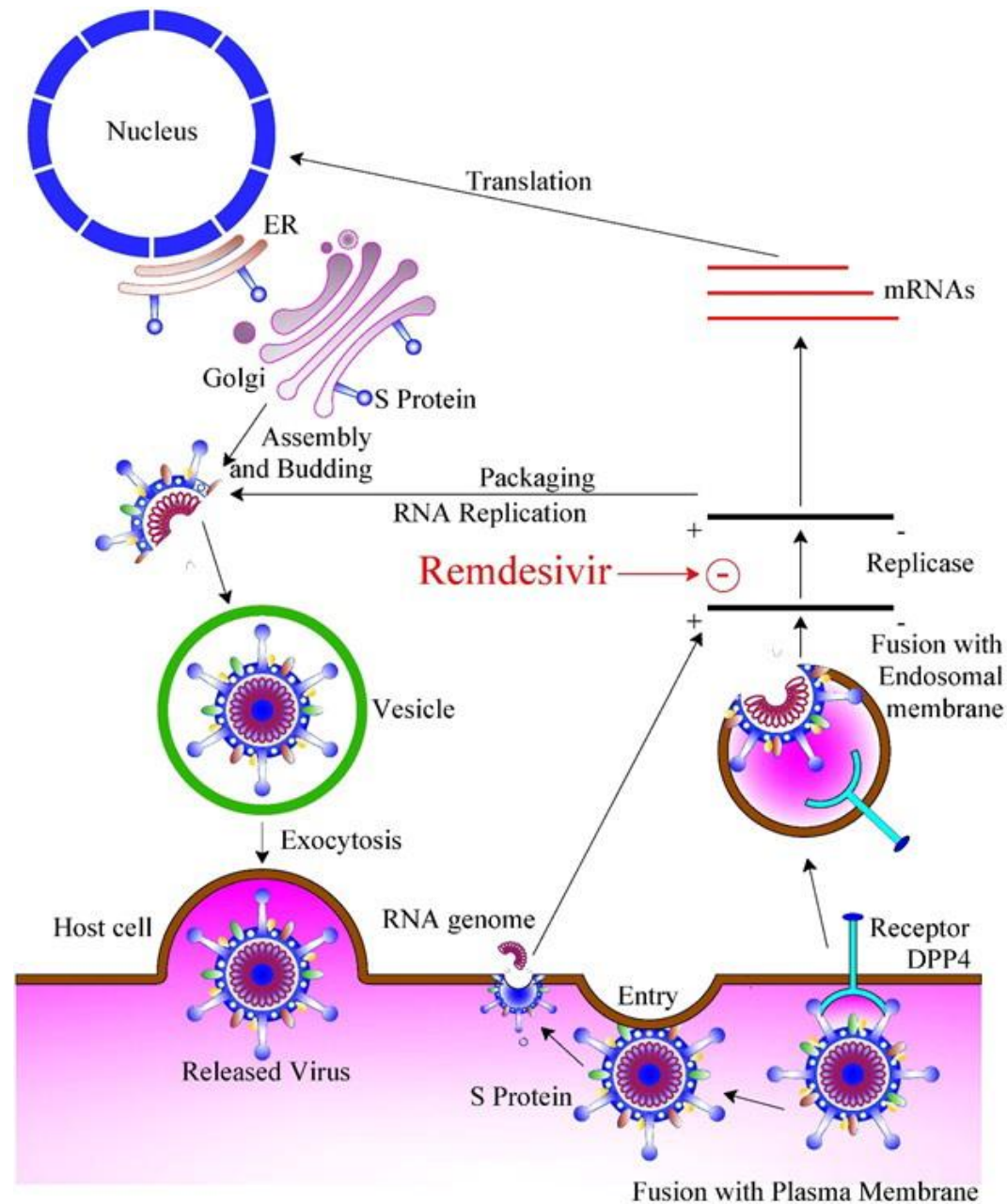
Ремдесивир

- нуклеозидный аналог, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы
- в основе механизма действия - преждевременное прекращение транскрипции вирусной РНК
- получил одобрение FDA и EMA, активно используется в практике ряда стран, включен в большинство международных практических рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19 (в том числе во Временные рекомендации в Республике Беларусь)

Hendaus M. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics 2020

Sheahan T. et al. Nature Communications 2020; 11:222

Holshue M. et al. The New England Journal of Medicine 2020



Ремдесивир: результаты мета-анализов

- 7 рандомизированных контролируемых и обсервационных исследований, 3686 пациентов
 - назначение ремдесивира значимо ассоциировано:
 - с увеличением частоты клинического выздоровления на 21% (ОР 1,21, 95% ДИ 1,08-1,35) на 7-ой день и на 29% (ОР 1,29, 95% ДИ 1,22-1,37) на 14-ый день лечения
 - вероятность потребности в высокопоточной назальной оксигенации и инвазивной вентиляции легких в группе ремдесивира была на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,54-0,99) и 47% (ОР 0,53, 95% ДИ 0,39-0,72) меньше, соответственно
 - с уменьшением риска летального исхода на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,46-0,79) на 14-ый день лечения
- Angamo M. et al. Infection 2021; doi: 10.1007/s15010-021-01671-0
- 13 исследований, 10002 пациента
 - назначение ремдесивира значимо ассоциировано:
 - с уменьшением риска летального исхода на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,65-1,06)
 - более быстрым клиническим выздоровлением, меньшей длительностью госпитализации
 - положительные эффекты ремдесивира наиболее выражены в подгруппе пациентов, не находящихся на ИВЛ
- Tao J. et al. SN Compr Clin Med 2021; doi: 10.1007/s42399-021-01014-y
- 5 исследований
 - назначение ремдесивира не ассоциировалось с уменьшением 28-дневной летальности (ОР 0,93, 95% ДИ 0,80-1,08, $p = 0,33$)
 - подгрупповой анализ:
 - пациенты с COVID-19 не на инвазивной вентиляции легких, получавшие ремдесивир, имели значимое уменьшение внутригоспитальной летальности по сравнению с пациентами на ИВЛ (ОР 6,86, 95% ДИ 5,39-268,74, $p < 0,001$)

Ремдесивир

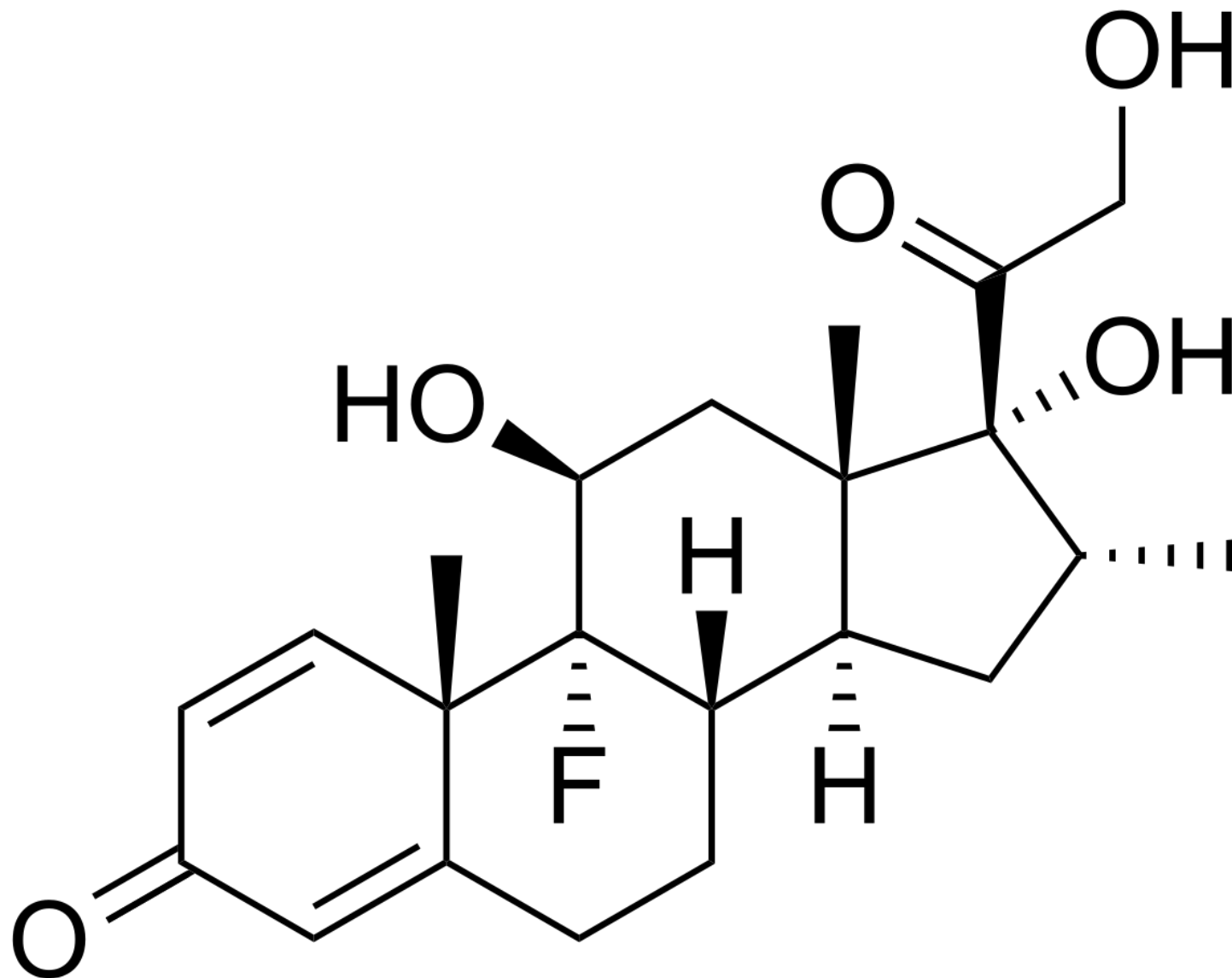
- показание: тяжелое течение COVID-19, а также **среднетяжелое течение с хотя бы одним фактором риска тяжелого течения**
- оптимально не позднее 10 суток от начала клинических проявлений (*исключение – иммунокомпрометированные пациенты, в том числе получившие раннюю терапию ГКС, - противовирусная терапия может быть эффективна и на более поздних сроках!*)
- режим дозирования: 1-ый день – 200 мг внутривенно капельно, со 2-ого дня – 100 мг внутривенно капельно
- длительность терапии при среднетяжелой форме – 5 дней, у реанимационных пациентов, находящихся на ИВЛ или ЭКМО, - до 10 дней при условии положительной динамики в течение первых 5 дней лечения

Приказ МЗ РБ от 11.01.2022 № 20

На практике:

- наибольшая эффективность в первые 5-7 дней болезни (чем раньше, тем лучше)
- успешно сочетается с ГКС / барицитинибом / тоцилизумабом
- назначается преимущественно пациентам с факторами риска тяжелого и осложненного течения заболевания / иммунокомпрометированным пациентам
- препарат более важен для общесоматических отделений, чем для реанимационных

Глюкокорти костероиды



Роль дексаметазона у пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке: данные исследования RECOVERY

- исследование RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY), Великобритания
- 2104 пациента, получавшие дексаметазон 6 мг 1 раз в день перорально или внутривенно 10 дней, 4321 пациент в группе стандартной терапии
- назначение дексаметазона на 1/3 уменьшало риск 28-дневного летального исхода у пациентов на ИВЛ (ОР 0,65, 95% ДИ 0,48-0,88, $p = 0,0003$) и на 1/5 у пациентов, нуждавшихся только в поддержке кислородом (ОР 0,80, 95% 0,67-0,96, $p = 0,0021$)
- дексаметазон не влиял на выживаемость пациентов, не требовавших респираторной поддержки

Основываясь на данных результатах, 1 смерть может быть предотвратима при лечении дексаметазоном 8 пациентов на ИВЛ и 25 пациентов, требующих только дополнительной поддержки кислородом



Oxford University News Release
EMBARGOED UNTIL 16 June 2020, 13:00 (UK Time)

Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19

Кому показаны ГКС при среднетяжелой COVID-19 инфекции в общесоматических отделениях?

- пациенты с подтвержденной COVID-инфекцией и дыхательной недостаточностью, нуждающиеся в респираторной поддержке
- рекомендуемые режимы дозирования:
 - дексаметазон 8 мг/сут внутривенно до разрешения дыхательной недостаточности, но не более 10 суток
 - альтернатива: метилпреднизолон 40 мг или преднизолон 60 мг внутривенно (предпочтительно в первой половине дня)
- назначение ГКС пациентам **БЕЗ дыхательной недостаточности/амбулаторным пациентам противопоказано!** (кроме случаев, когда имеются иные показания для использования ГКС)

Раннее назначение ГКС может пролонгировать выделение SARS-CoV-2 у не реанимационных пациентов?

- проспективное мультицентровое рандомизированное клиническое исследование, не реанимационные отделения, КНР
- 86 пациентов, госпитализированных с COVID-19
- метилпреднизолон 1 мг/кг/сут внутривенно vs плацебо, 7 дней
- разница в клиническом ухудшении в двух группах отсутствовала (4,8% vs 4,8%, $p=1,00$)
- медиана длительности ПЦР детекции SARS-CoV-2 в респираторных смывах была выше: 11 дней (квартили 6-16 дней) в группе ГКС vs 8 дней (квартили 2-12 дней) в группе плацебо ($p=0,030$)
- уровни CD3+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, NK клеток в группе ГКС были статистически значимо меньше ($p < 0,05$)
- раннее назначение ГКС может способствовать супрессии иммунной системы человека и более длительному выделению SARS-CoV-2 из дыхательных путей

Раннее назначение ГКС не сопровождается улучшением клинических исходов COVID-19!

- обсервационное исследование, 1461 госпитализированный пациент с COVID-19, Италия
- пациенты, получившие первую дозу ГКС после 72 ч госпитализации имели меньший риск смерти, чем пациенты, получившие ГКС в первые 72 ч госпитализации (HR 0,67, 95% ДИ 0,67-0,90, $p = 0,01$)
- у пациентов, получавших ГКС и требовавших вспомогательной респираторной поддержки кислородом, риск неблагоприятного исхода был меньше в группе ИВЛ (HR 0,38, 95% ДИ 0,24-0,60), но не в группах пациентов на высокопоточном кислороде (HR 0,46, 95% ДИ 0,20-1,07) или другой оксигенотерапии (HR 0,84, 95% ДИ 0,35-2,00)

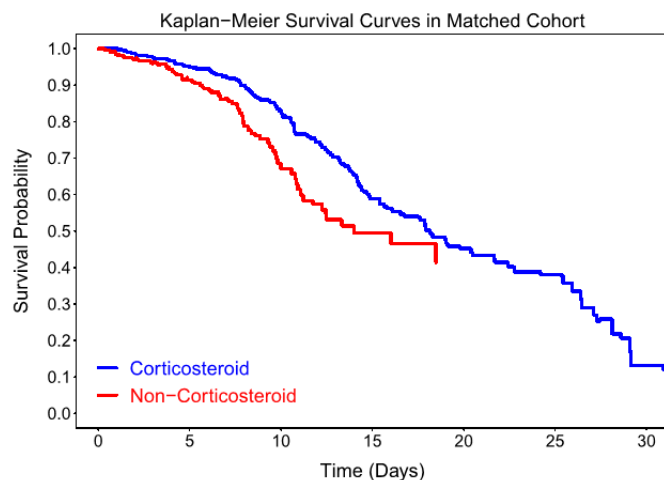


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve for corticosteroids treatment. Figure shows overall survival for propensity score-matched patients treated with or without corticosteroids. The estimated survival curves were pooled from 20 imputed datasets

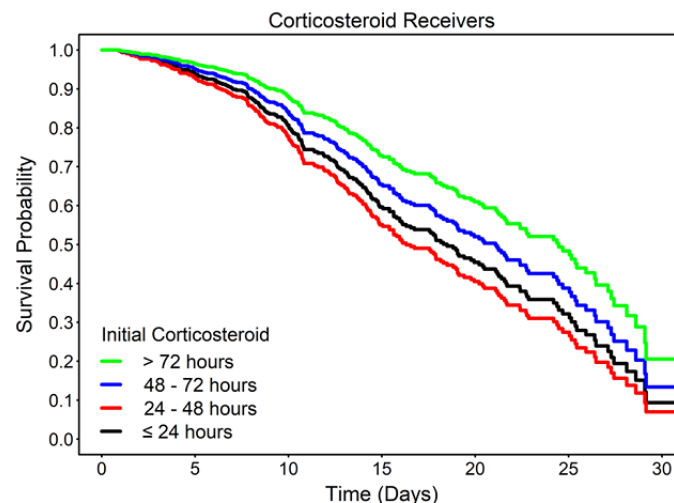


Figure 2. Survival curve for the timing of corticosteroids treatment. Figure shows overall survival of study patients associated with the initial receipt of corticosteroids treatment during the hospitalization. The direct adjusted survival curves were estimated based on a multi-variable analysis and pooled from 20 imputed datasets

Table 3 Association between corticosteroid administration and in-hospital mortality on corticosteroid recipients

Initial corticosteroid	n	Death	HR (95% CI) ^a	p value
≤ 24 h	206	64	Reference	—
24 to 48 h	95	43	1.19 (0.79–1.81)	0.41
48 to 72 h	70	21	0.79 (0.46–1.34)	0.38
> 72 h	244	90	0.56 (0.38–0.82)	0.003

HR = hazard ratio; CI = confidence interval

^a Multivariable Cox model was adjusted for age, gender, BMI, myocardial infarction, diabetes mellitus, hypertension, Charlson weighted score, number of ED visits prior to 6 months, initial vital signs, current medications, and laboratory tests on presentation

Table 4 Association between initial corticosteroid use since symptom onset and in-hospital mortality on corticosteroid recipients

Initial corticosteroid use since symptom onset ^a	n	Death	HR (95% CI) ^b	p value
≤ 3 days (72 h)	56	25	Reference	—
4–7 days	149	59	0.88 (0.51–1.53)	0.66
> 7 days	366	118	0.56 (0.33–0.95)	0.03

HR hazard ratio, CI confidence interval

^a Corticosteroid recipients who had records of symptom onset were used for analysis ($n = 571$)

^b Multivariable Cox model was adjusted for age, gender, BMI, myocardial infarction, diabetes mellitus, hypertension, Charlson weighted score, number of ED visits prior to 6 months, initial vital signs, current medications, and laboratory tests on presentation

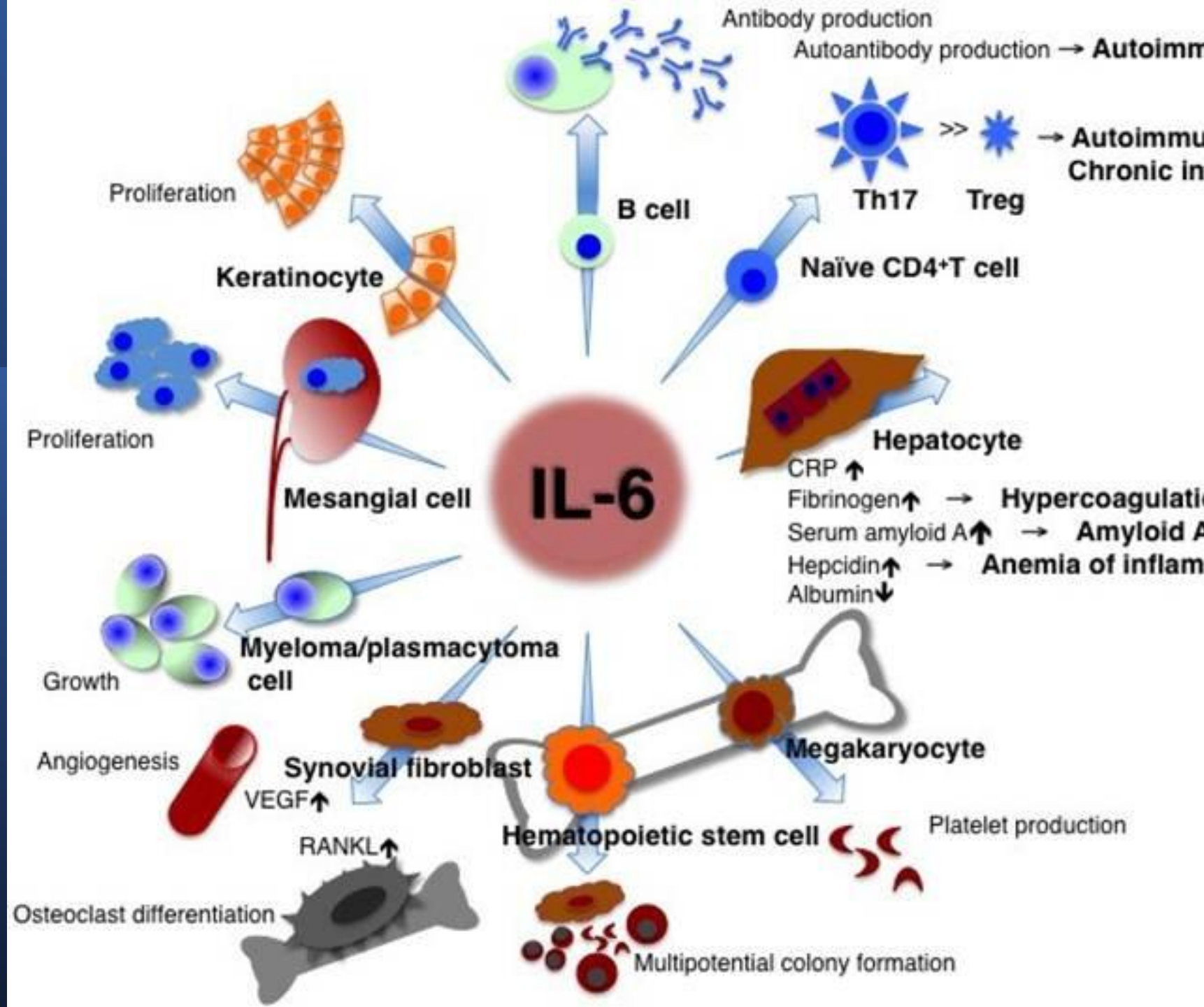
Потенциальные нежелательные эффекты, которые могут развиваться в острый период заболевания при назначении ГКС у пациентов с COVID-19

- анафилаксия (<1% всех пациентов, получающих ГКС; может симулировать прогрессивно ухудшающуюся COVID-19 инфекцию)
- предрасположенность к инфицированию / реактивации латентных инфекций (инфекции кровотока, COVID-19 ассоциированный легочной аспергиллез и мукормикоз, стронгилоидоз и т.д.)
- декомпенсация гликемии при сахарном диабете (риск диабетического кетоацидоза, гиперосмолярных состояний)
- декомпенсация артериальной гипертензии (повышение рисков инфаркта миокарда, развития острой сердечной недостаточности, аритмий)
- острые токсические миокардиты (особенно в случае пульс-терапии ГКС – кардиомониторинг!)
- острая глаукома и центральная серозная хориоретинопатия
- острый гастрит, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ вплоть до желудочно-кишечных кровотечений
- острый панкреатит и перфорация различных отделов ЖКТ
- острые психиатрические расстройства (расстройства настроения, психозы, стероидная деменция и т.д.)
- предрасположенность к тромбозам (ГКС увеличивают продукцию фибриногена и других факторов свертывания крови)
- миопатия (дифференциация с миопатией и нейропатией критических состояний)

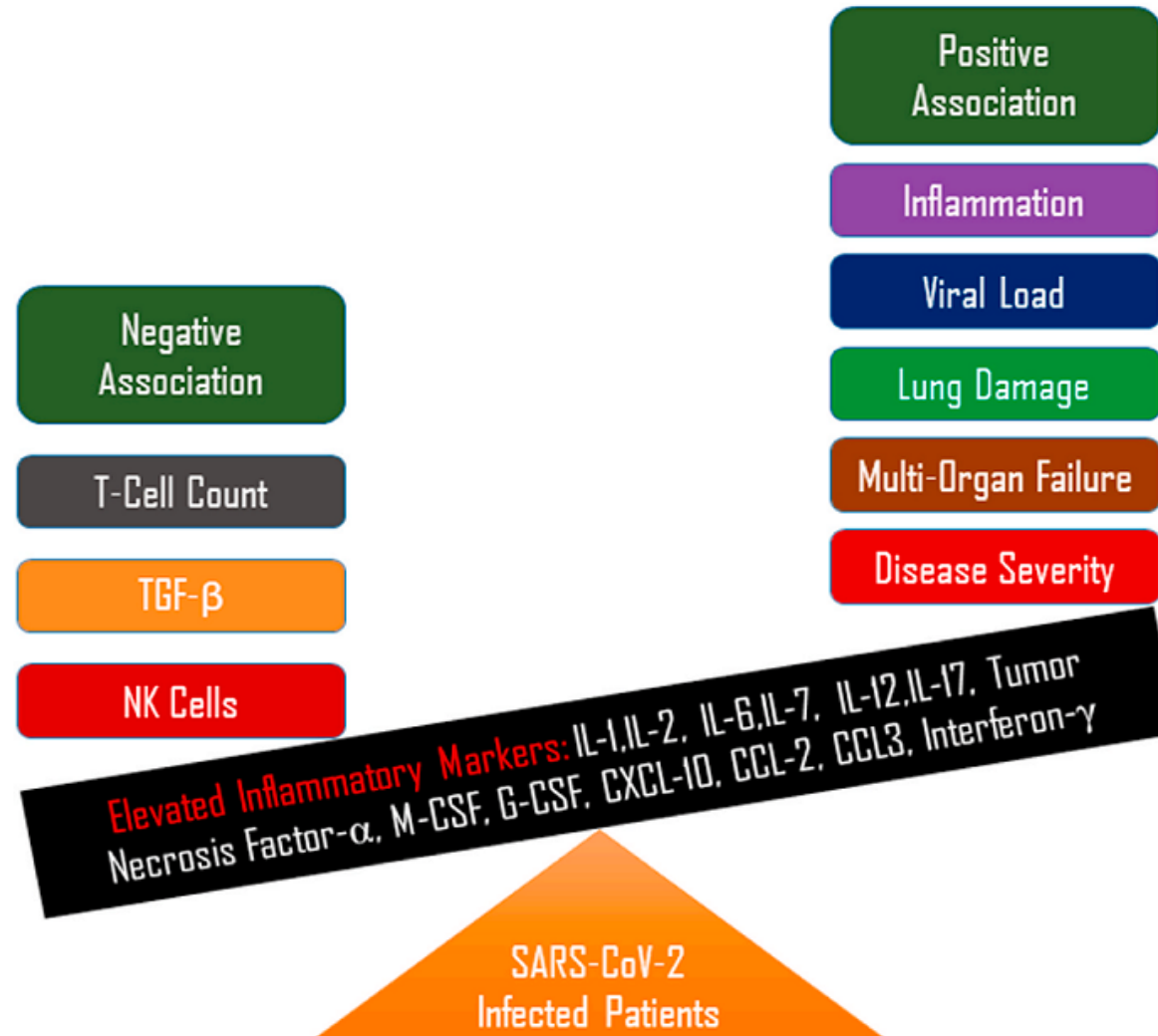
Кому показаны ГКС при тяжелой COVID-19 инфекции?

- пациенты с дыхательной недостаточностью, нуждающиеся в респираторной поддержке и имеющие одно или более из следующих проявлений:
 - интерстициальная пневмония и тяжелая дыхательная недостаточность (SpO_2 88% и ниже в прон-позиции при подаче кислорода не менее 5 л/мин); и/или одышкой 30/мин и $>$ при температуре до 38°C , индексе оксигенации <250 или $SpO_2/FiO_2 < 315$)
 - прогрессирующее увеличение С-реактивного белка и/или фибриногена на фоне быстро ухудшающейся дыхательной недостаточности
 - наличие внелегочных дисфункций (миокардит, гепатит, нефрит, септический шок или иная органная / полиорганная недостаточность)
- рекомендуемые режимы дозирования:
 - дексаметазон 20 мг/сут внутривенно 5 дней, затем 8 мг/сут 5 дней
 - метилпреднизолон 1-2 мг/кг/сут (или эквивалентные дозы преднизолона) в/в титрованием 3 дня с последующим снижением дозы на 50% каждые 3 дня до разрешения дыхательной недостаточности, но не более 10 суток
- в случае назначения ЛС ингибиторов янус-киназ, ингибиторов ИЛ-6 максимальная доза дексаметазона 8 мг/сут (метилпреднизолона 40 мг/сут, преднизолона 60 мг/сут)

Тоцилизумаб



Синдром высвобождения цитокинов обуславливает развитие ГИПЕРВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ФАЗЫ COVID-19



Синдром высвобождения цитокинов: определение

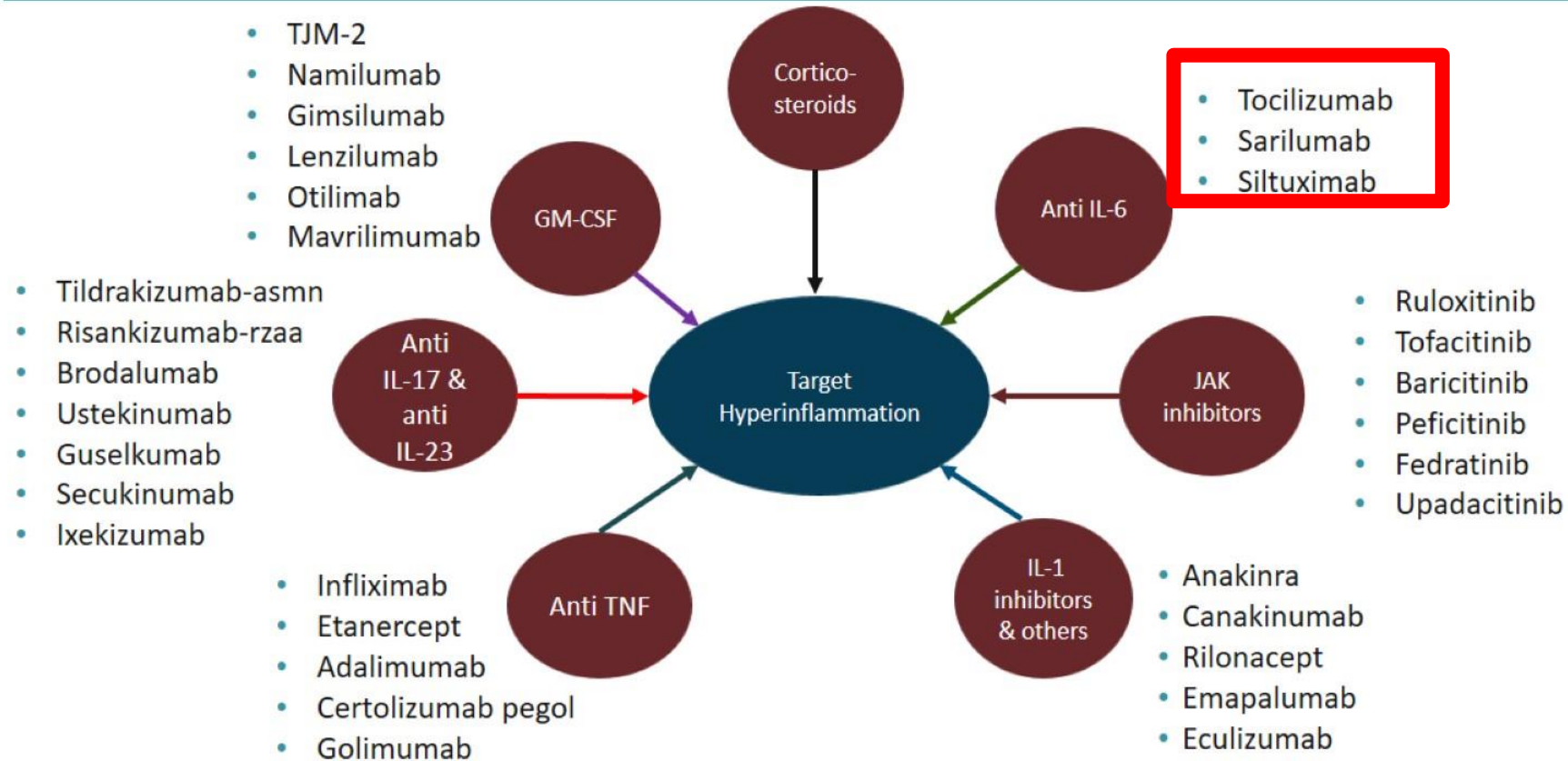
- не контролируемый выброс провоспалительных медиаторов вследствие чрезмерной активации иммунной системы
 - массивный выброс провоспалительных цитокинов и хемокинов → повреждение легких (с диффузным повреждением альвеол, апоптозом эпителия и эндотелия, нарушением коагуляции, легочным фибринолизом)
 - высвобождение цитокинов в системный кровоток → внелегочные поражения и синдром полиорганной недостаточности
- схожий иммунопатогенез находится в основе ряда других патологических состояний (ОРДС, сепсис, заболевание трансплантат против хозяина, синдром активации макрофагов при ревматической патологии, первичный и вторичный гемофагоцитарный синдром, осложнение CART-терапии)
- описан ранее у пациентов с другими высокопатогенными коронавирусами (ТОРС и БВРС), у части пациентов развивался на фоне снижения вирусной нагрузки

Предиктивная роль ИЛ-6 при COVID-19



Лекарственных средств, потенциально купирующих гипервоспалительный иммунный ответ, - достаточно много! Но не все имеют доказательную базу при COVID-19!

Therapies Targeting Hyperinflammation



Тоцилизумаб

- рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁
- селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R)
- одобрен FDA для лечения CAR T- индуцированного СВЦ
 - проявления тяжелого CAR T-индуцированного СВЦ: лихорадка, гипоксия, острое повреждение почек, гипотензия, аритмии
 - после 1-2 доз тоцилизумаба 69% ответили в течение 14 дней (лихорадка и гипотензия разрешалась в течение часов после введения)
 - побочных эффектов введения тоцилизумаба не зафиксировано

Какие клинические и лабораторные показатели говорят о гипервоспалительной фазе COVID-19?

- ✓ прогрессирование дыхательной недостаточности и иных органических поражений
- ✓ длительное сохранение лихорадки / повторное повышение температуры после периода ее стабилизации
- ✓ прогрессирующее снижение SpO_2 и PaO_2/FiO_2 в КЩС артериальной крови
- ✓ прогрессирующее увеличение КФК, ЛДГ в БАК (маркеры повреждения легких)
- ✓ появление маркеров вовлечения в воспалительный процесс иных органов, помимо легких
 - ↑↑ АЛТ и АСТ
 - ↑↑ мочевины и креатинина
 - ↑↑ амилазы и липазы
 - ↑↑ тропонина, КФК-МВ, миоглобина, proBNP и т.д.
- ✓ прогрессирующая лимфопения, рост соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) в периферической крови (палочкоядерный сдвиг – отражение тяжести COVID-19, а не присоединения бактериальной инфекции!)
- ✓ прогрессирующее увеличение ферритина, СРБ в БАК
- ✓ повышение / нарастание в динамике ИЛ-6

JAMA | **Original Investigation**

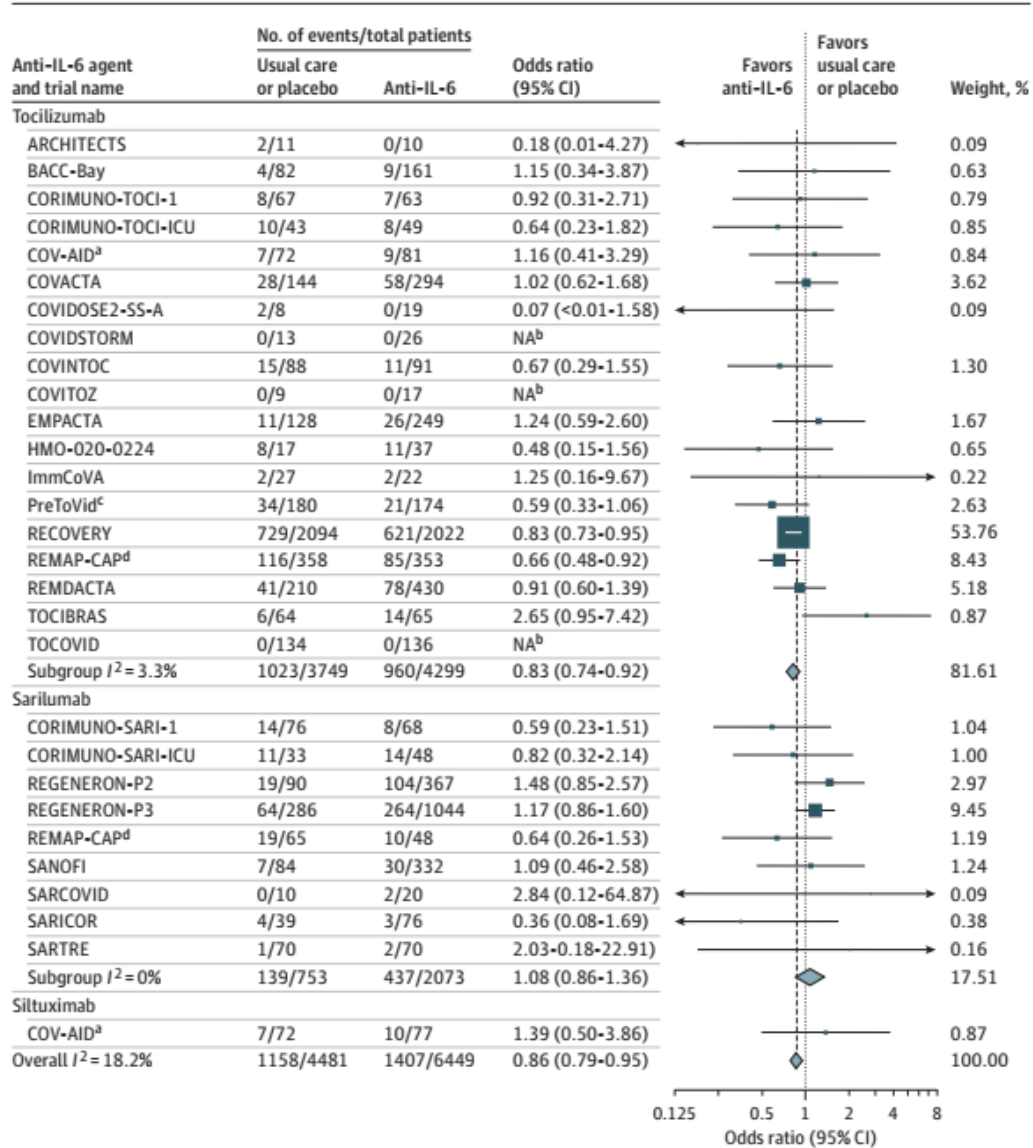
Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19

A Meta-analysis

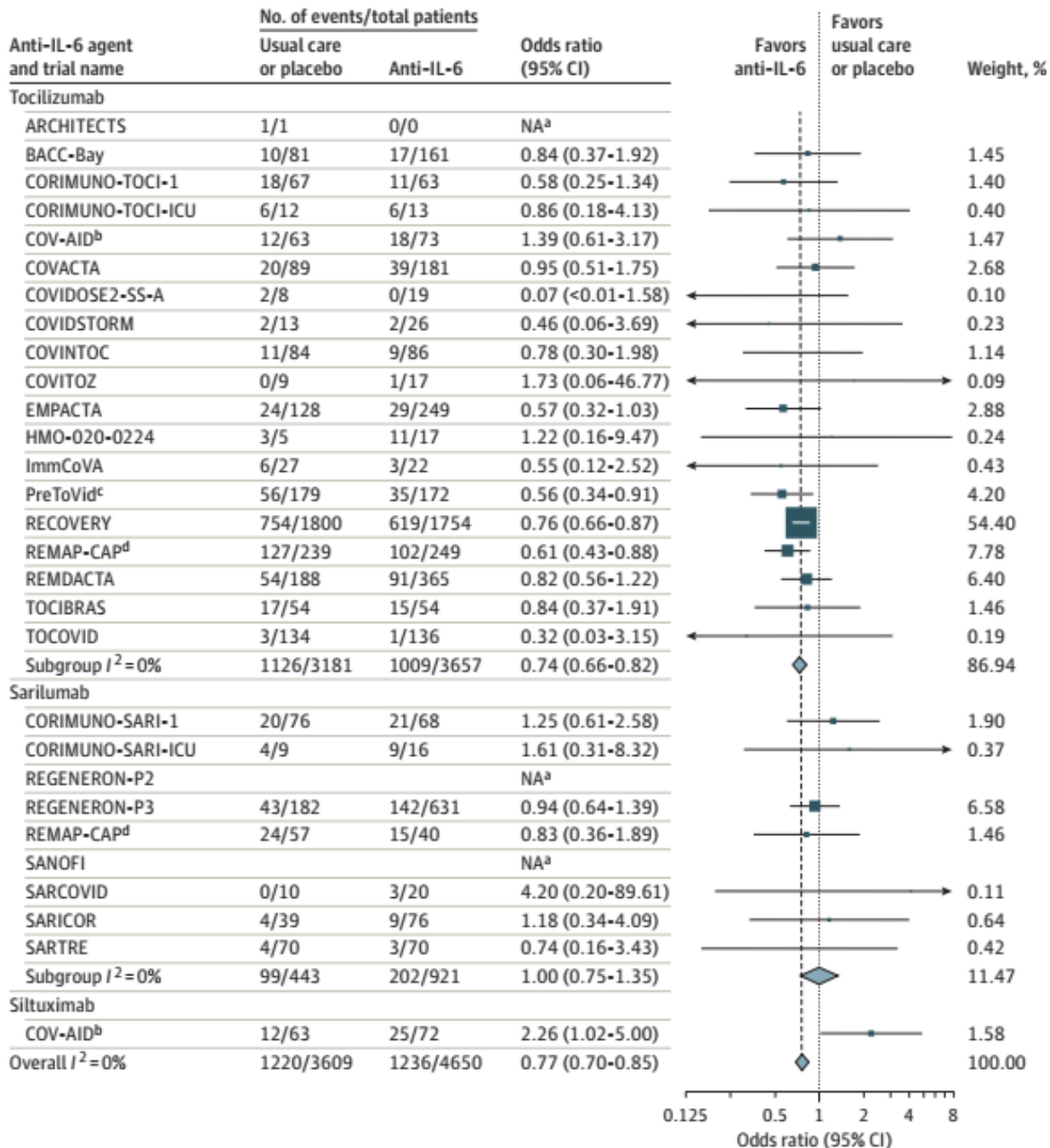
JAMA. 2021;326(6):499-518. doi:[10.1001/jama.2021.11330](https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330)
Published online July 6, 2021.

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

Figure 1. Association Between IL-6 Antagonists vs Usual Care or Placebo and Primary Outcome of 28-Day All-Cause Mortality

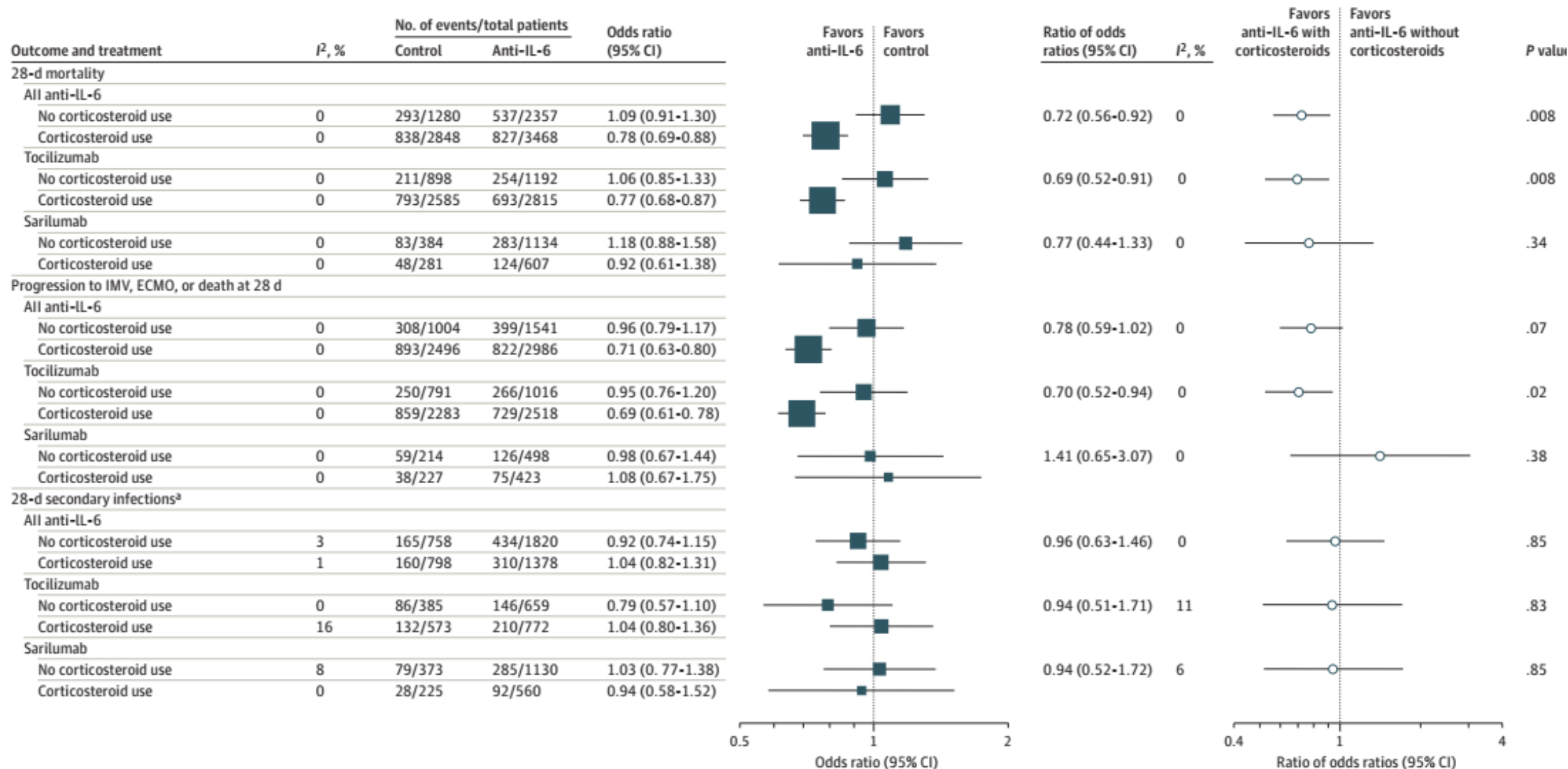


- Рабочая группа BO3 Rapid Evidence Appraisal for COVID Therapies (REACT)
- мета-анализ 27 рандомизированных клинических исследований блокаторов ИЛ-6
- 10.930 пациентов с COVID-19, госпитализированных с октября 2020 г. по январь 2021 г.
- большинство исследований – по тоцилизумабу и сарилумабу, только 1 – по силтуксимабу
- первичная точка исхода – смерть от всех причин
- пациенты с COVID-19, получавшие блокаторы ИЛ-6, имели меньшую летальность, по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение или плацебо (ОР 0,86, 95% ДИ 0,79-0,95, $p = 0,003$)
- в подгрупповом анализе эффективность продемонстрирована только для тоцилизумаба (ОР 0,83, 95% ДИ 0,74-0,92) и отсутствовала для сарилумаба и силтуксимаба



- назначение блокаторов ИЛ-6 также ассоциировалось с улучшением вторичных клинических исходов (вероятности прогрессии до инвазивной ИВЛ, ЭКМО или смерти) (ОР 0,77, 95% ДИ 0,70-0,85)
- данный эффект был статистически значимым только для тоцилизумаба (нельзя исключить, что причина – более частое назначение тоцилизумаба в комбинации с ГКС по сравнению с другими блокаторами ИЛ-6)

Figure 2. Subgroup Analysis of 3 Outcomes by Treatment Group and Corticosteroid Use



- Летальность, а также вероятность эскалации респираторной поддержки до инвазивной снижалась **только при использовании тоцилизумаба в сочетании с ГКС** и не изменялась при его назначении в монотерапии
- Частота вторичных бактериальных инфекций к 28 дню в группе тоцилизумаба **НЕ ПОВЫШАЛАСЬ**

Влияние уровня потребности в кислороде на момент назначения блокаторов ИЛ-6 на исходы лечения

- Польза от назначения блокаторов ИЛ-6 продемонстрирована у пациентов, нуждавшихся в респираторной поддержке кислородом через носовые канюли, лицевую маску или на высокопоточной назальной оксигенации (ОР для неблагоприятного исхода 0,81, 95% ДИ 0,67-0,98), а также для пациентов на неинвазивной вентиляции легких (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72-0,96)
- Введение тоцилизумаба НЕ ВЛИЯЛО на исходы у пациентов, уже находившихся на ИВЛ на момент рандомизации (ОР 0,95, 95% ДИ 0,78-1,16)

Оценка эффективности введения тоцилизумаба – прежде всего, КЛИНИЧЕСКИ!



✓ снижение уровня
лихорадки



✓ улучшение
самочувствия



✓ появление
аппетита



✓ уменьшение одышки / диспноэ / сухого кашля



✓ повышение SpO_2

Обычно
эффект от
блокаторов
ИЛ-6
наступает в
течение 12 ч!

Тоцилизумаб: ключевые моменты

- ✓ тоцилизумаб уменьшает вероятность эскалации респираторной поддержки и неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке кислородом
- ✓ тоцилизумаб эффективен только при использовании в комбинации с глюкокортикостероидами
- ✓ тоцилизумаб эффективен только при назначении в ранние сроки заболевания у кислород-зависимых пациентов (у пациентов на респираторной поддержке через носовые канюли/лицевую маску, на высокопоточной назальной оксигенации или НИВЛ)
- ✓ возраст пациента, пол, коморбидность, уровень С-реактивного белка, необходимость в вазопрессорной поддержке на момент назначения тоцилизумаба не влияют на его эффективность
- ✓ частота вторичных бактериальных инфекций в группе тоцилизумаба (в том числе при сочетании с ГКС) сопоставима с группой контроля/плацебо

Другие блокаторы ИЛ-6?

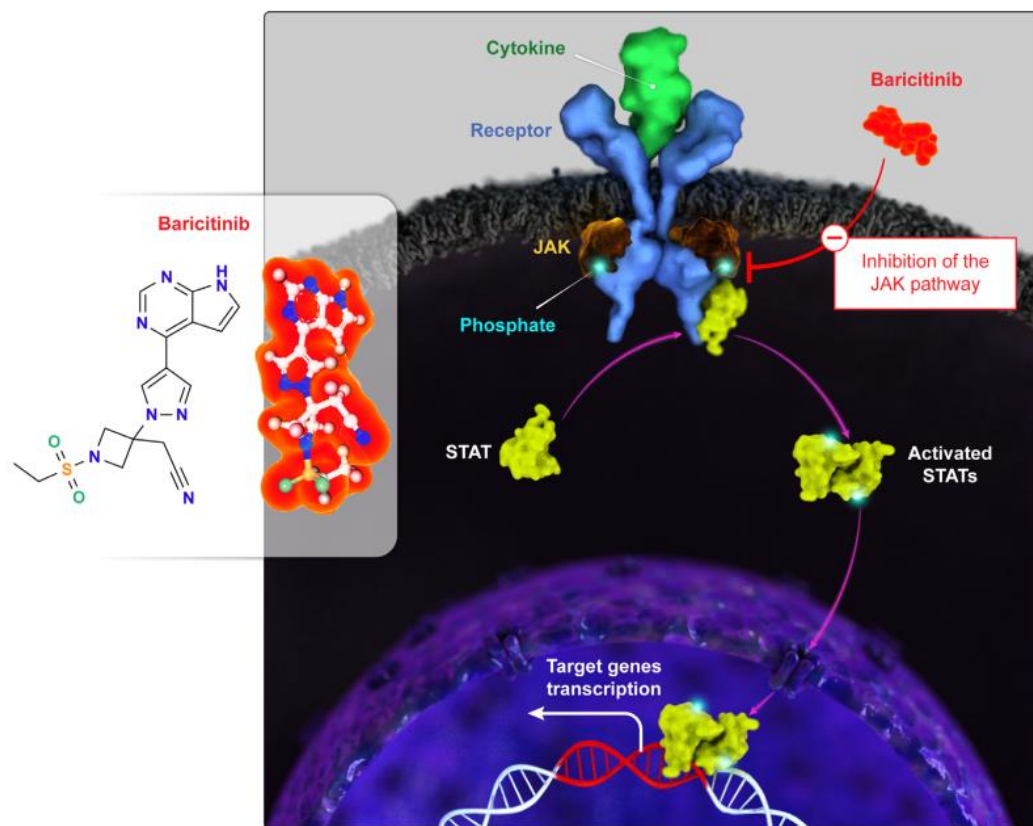
- олокизумаб и левилимаб по механизму действия аналоги тоцилизумаба
- доказательная база по эффективности и безопасности на настоящий момент ограничена, исследований, проведенных вне стран СНГ, не опубликовано
- вероятно, должны использоваться преимущественно у пациентов группы риска по тяжелому и осложненному течению COVID-19 с не выраженными клинико-лабораторными признаками гипервоспалительного синдрома при отсутствии быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности (собственное мнение)



Ингибиторы янус-киназ (JAKs)

Более подробная информация: <https://youtu.be/Ccu63g152mU>

Янус-киназы: общая характеристика

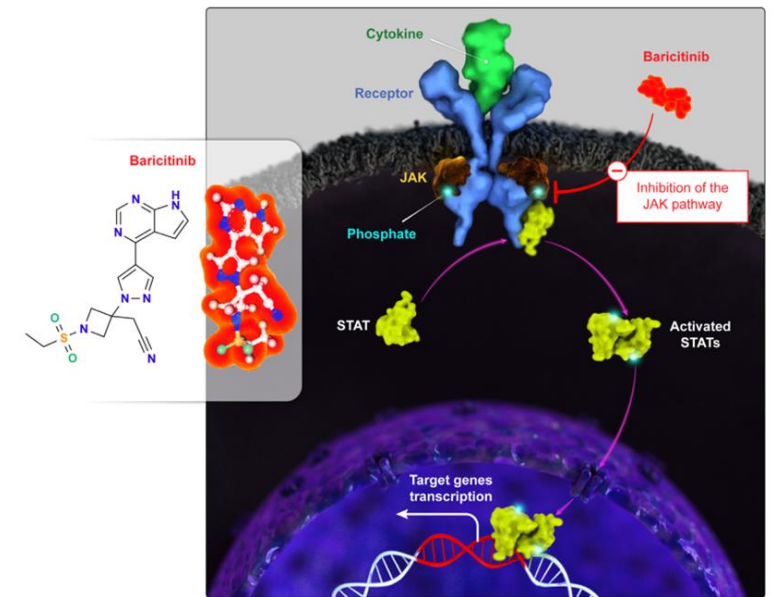
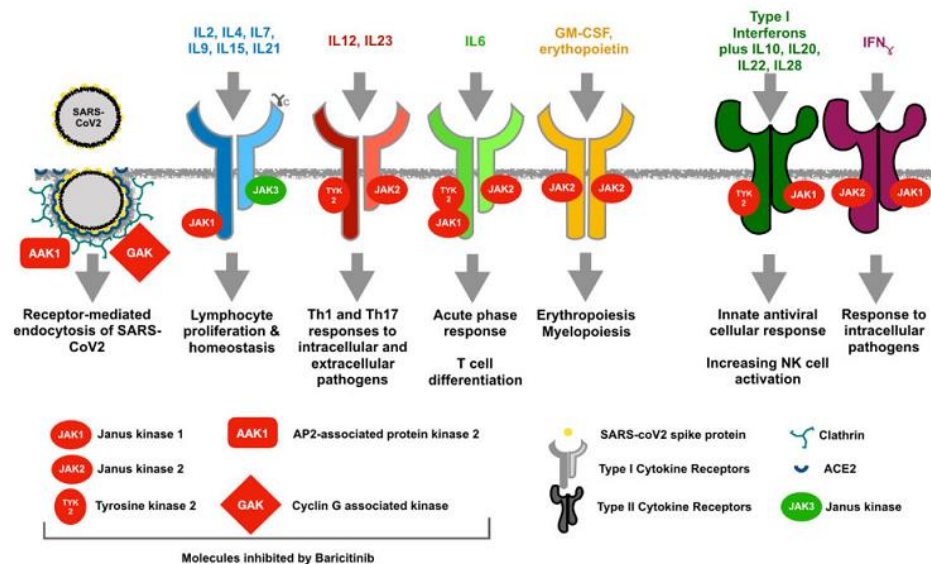


- семейство внутриклеточных тирозинкиназ, которые передают индуцированные цитокинами сигналы через путь JAK-STAT
 - 4 вида молекул янус-киназ: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2
 - JAK1, JAK2, TYK2 экспрессируются в разных локусах, JAK3 – преимущественно на гематопоэтических клетках костного мозга
 - каждая молекула янус-киназы состоит из 4 доменов:
 - N-терминальный FERM домен
 - SH2 домен
 - псевдокиназный домен
 - домен, сходный с тирозинкиназой
- активация цитокинового комплекса лиганд-рецептор приводит к фосфорилированию янус-киназ и активации молекул STAT (сигнальных белков и активаторов транскрипции):
 - семь видов STAT: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6
 - активированные янус-киназой STAT поступают в ядро клеток и индуцируют экспрессию генов, приводящих к усилению иммунного ответа

К чему приводит блокада янус-киназ?

- семейство внутриклеточных тирозинкиназ, которые передают индуцированные цитокинами сигналы через путь JAK-STAT
 - 4 вида молекул янус-киназ: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2
- ингибирование JAK/STAT блокирует передачу сигналов цитокинами и ряд последующих событий (активацию моноцитов, секрецию антител, эритропоэз, продукцию острофазовых белков воспаления и др.)
- цитокиновые рецепторы используют 2 из 4 видов янус-киназ; ингибирование одного или обоих мономеров янус-киназ достаточно для прерывания передачи сигнала с активированного цитокином рецептора
- цитокины, на синтез которых в наибольшей степени влияют ингибиторы янус-киназ: ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-11, ИЛ-15, ИЛ-19, ИЛ-21, ИЛ-23, интерфероны I и II типов

Fig. 1 Molecular targets of baricitinib



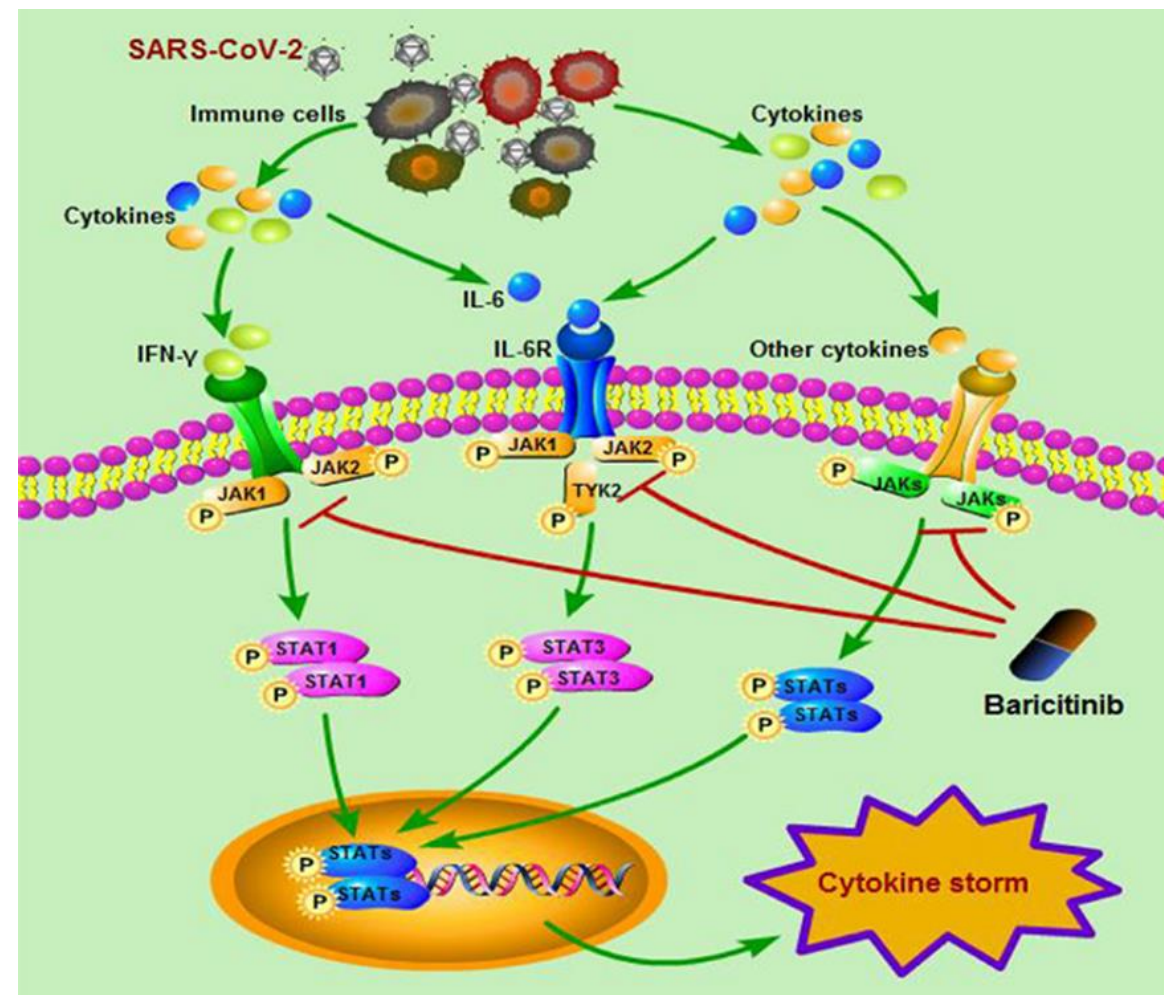
ИЛ-6, один из важнейших провоспалительных цитокинов в патогенезе COVID-19, после активации своего рецептора передает сигнал через комплекс JAK1, JAK2 и TYK2

Assadiasl S. et al. The Journal of Clinical Pharmacology 2021; 10:1274

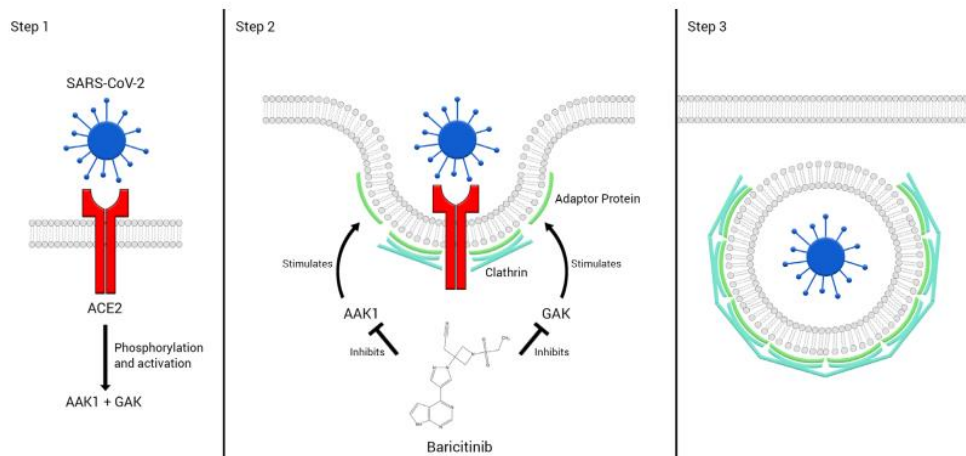
Jorgensen S. et al. Pharmacotherapy 2020; 40:843

Gudu T. et al. Rheumatology (Oxford) 2021; 60:1585

Одна из важнейших конечных
целей назначения ингибиторов
янус-киназ при COVID-19 –
блокировать большинство
механизмов, запускающих
синдром высвобождения
цитокинов!



Двойной механизм действия барицитиниба при COVID-19



ПРОТИВОВИРУСНЫЙ:

- нарушение клатрин-опосредованного вирусного эндоцитоза и уменьшение числа пораженных клеток (путем ингибирования AP-2 ассоциированной протеинкиназы 1 и циклин-G-ассоциированной киназы альвеолоцитов 2-го типа, задействованных в попадании SARS-CoV-2 в клетки)



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ

- блокада гипервоспалительного иммунного ответа при COVID-19 индуцированном ОРДС
 - исследование in vitro клеток крови, полученных от пациентов с COVID-19, показало снижение синтеза ИФН- γ , ИЛ-17, ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО- α и других провоспалительных цитокинов
 - модели на животных демонстрируют уменьшение повреждения легочной ткани, программируемой клеточной гибели нейтрофилов (NETоза), супрессию макрофагов, снижение рекрутмента нейтрофилов при сохранении вирус-специфического Т-клеточного ответа и сохраняющегося действия интерферона 1-го типа

Jorgensen S. et al. Pharmacotherapy 2020; 40:843

Praveen D. et al. Int J Antimicrob Agents 2020;55:105967

Richardson P. et al. Lancet 2020;395:e30

Petrone L. et al. J Infect 2021;82:58

Favalli E. et al. Lancet Infect Dis 2020;20:1012

Hoang T. et al. Cell 2021;184:460

Показания для назначения барицитиниба согласно приказу МЗ РБ от 11.01.2022 № 20 «Об утверждении Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19



+ на фоне дексаметазона в дозе минимум 8 мг/сут (или эквивалентных доз других ГКС)

+ наличие повышенных маркеров воспаления (прогрессивный рост СРБ и/или фибриногена, и/или абсолютная лимфопения $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$)

5-20 л/мин при быстро увеличивающейся потребности в кислороде по причине, связанной с COVID-19

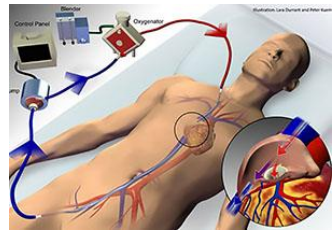


+ на фоне дексаметазона в дозе минимум 8 мг/сут (или эквивалентных доз других ГКС)

+ наличие повышенных маркеров воспаления (прогрессивный рост СРБ и/или фибриногена, и/или абсолютная лимфопения $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$)

высокопоточная оксигенация или неинвазивная ИВЛ при быстро увеличивающейся потребности в кислороде по причине, связанной с COVID-19

в течении 72 часов после госпитализации



+ на фоне дексаметазона в дозе минимум 8 мг/сут (или эквивалентных доз других ГКС)

в течении 24 часов после поступления в ОРИТ

ИВЛ или ЭКМО

+ отсутствие признаков бактериальной инфекции (общий критерий!)



Лекарственные
средства, которые мы
потенциально можем
использовать для
улучшения исходов
COVID-19

Роль будесонида при COVID-19

- открытое рандомизированное контролируемое исследование STOIC (Steroids in COVID-19)
- взрослые пациенты с COVID-19 с легкими симптомами в первые 7 дней заболевания
- будесонид 400 мкг 2 ингаляции 2 раза в день ($n = 73$) против стандартной терапии ($n=73$) до разрешения симптомов заболевания
- первичная точка исхода – необходимость в обращении в приемные отделения и госпитализации
- вторичные точки исхода – время до разрешения клинических симптомов (со слов пациентов), клинические симптомы, оцениваемые по 2 опросникам, температура, сатурация кислорода, вирусная нагрузка
- первичный исход отмечен у 14% пациентов группы контроля против 1% в группе будесонида ($p = 0,004$)
- пациенты в группе будесонида выздоравливали в среднем на 1 день быстрее, быстрее разрешали лихорадку, реже имели персистирующие симптомы заболевания

Роль будесонида при COVID-19

- исследование PRINCIPLE, открытое мультицентровое рандомизированное контролируемое адаптивное платформенное исследование
- лица старше 65 лет или старше 50 лет с коморбидной патологией, длительностью COVID-19 не более 14 дней (n = 4700)
- сопоставление стандартной терапии против стандартной терапии + будесонид 800 мкг 2 раза в день до 14 дней ингаляционно
- первичные точки – время до выздоровления (согласно сообщению пациентов), госпитализация и смерть вследствие COVID-19 в течение 28 дней наблюдения
- назначение будесонида сопровождалось ускорением выздоровления, уменьшением числа госпитализаций и смерти у пациентов с COVID-19 и высоким риском осложнений

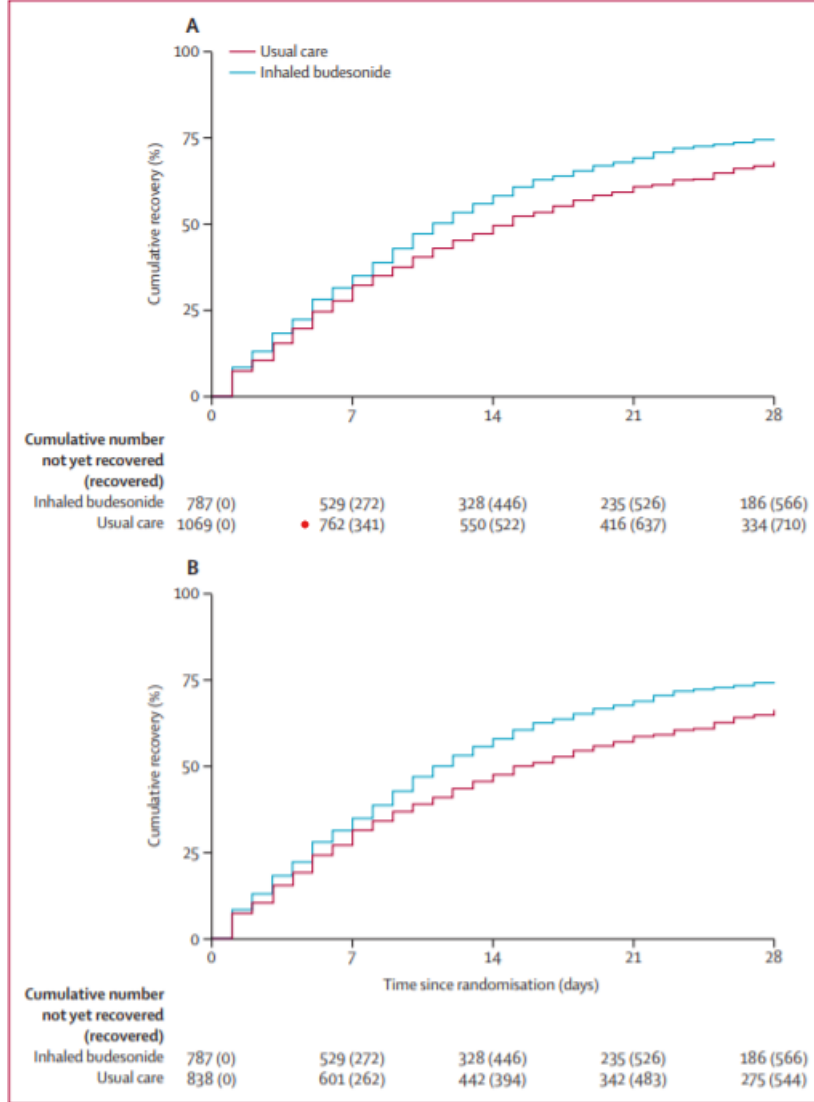


Figure 2: Time to first reported recovery (A) SARS-CoV-2-positive primary analysis population. (B) Concurrent randomisation SARS-CoV-2-positive population.

Может назначаться амбулаторным пациентам согласно приказу МЗ РБ от 11.01.2022 № 20!

	Inhaled budesonide (95% BCI)	Usual care (95% BCI)	Estimated benefit median time to recovery or hospital admission or death rate (95% BCI)	Hazard ratio or odds ratio (95% BCI)	Probability of superiority
Primary analysis—SARS-CoV-2-positive participants					
Number of participants	787	1069	..	..	..
Time to first reported recovery, days*	11.8 (10.0 to 14.1)	14.7 (12.3 to 18.0)	2.94 (1.19 to 5.11)	1.21 (1.08 to 1.36)	>0.999
Hospital admission or death at 28 days†	6.8% (4.1 to 10.2)	8.8% (5.5 to 12.7)	2.0% (−0.2 to 4.5)	0.75 (0.55 to 1.03)	0.963
Secondary analysis—all participants					
Number of participants	990	1858	..	..	..
Time to first reported recovery, days*	10.9 (8.9 to 13.2)	13.3 (11.1 to 16.7)	2.54 (1.00 to 4.54)	1.18 (1.07 to 1.30)	>0.999
Hospital admission or death at 28 days†	5.8% (3.4 to 8.6)	7.3% (4.5 to 10.6)	1.5% (−0.3 to 3.6)	0.78 (0.57 to 1.04)	0.953
Sensitivity analysis—concurrent randomisation population					
Number of participants	787	838	..	..	..
Time to first reported recovery, days*	11.7 (9.8 to 14.2)	15.0 (12.5 to 18.3)	3.26 (1.46 to 5.43)	1.24 (1.10 to 1.39)	>0.999
Hospital admission or death at 28 days†	6.6% (3.8 to 10.1)	8.9% (5.2 to 13.1)	2.2% (0.0 to 4.9)	0.73 (0.53 to 1.00)	0.975

BCI=Bayesian credible interval. *Estimated benefit in median times to recovery are derived from a Bayesian piecewise exponential model adjusted for age and comorbidity at baseline, with 95% BCI; a positive value in estimated benefit in median time to recovery (or hazard ratio >1) corresponds to a reduction in time to recovery in days with budesonide compared with usual care; treatment superiority is declared if probability of superiority is ≥0.99 versus usual care. †Estimated absolute percentage differences in hospital admission or death were derived from a Bayesian logistic regression model adjusted for age and comorbidity at baseline, with 95% BCI; a positive value in the estimated percentage difference (or odds ratio <1) favours budesonide; treatment superiority is declared if probability of superiority is ≥0.975 versus usual care.

Table 2: Primary outcomes (model-based estimates)

Потенциальные механизмы действия флувоксамина при COVID-19

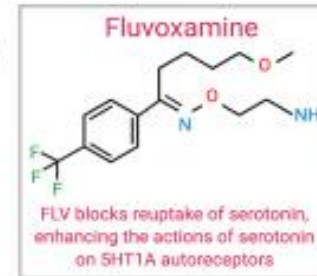
Sukhatme V. et al. Frontiers in Pharmacology 2021; 12:652688

1. Активирует сигма-1-рецепторы, уменьшая IRE-1-опосредованное воспаление
2. Уменьшает захват серотонина тромбоцитами
3. Снижает высвобождение гистамина тучными клетками
4. Ингибирует высвобождение вируса из лизосом
5. Нарушает связывание с лизосомальными мембранами и оказывает противовоспалительное действие, ингибируя кислую сфингомиелиназу
6. Ингибирует деградацию мелатонина, повышая его ночной уровень в плазме в 2-3 раза (за счет блокады CYP1A2 и CYP2C19)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: где их место сегодня в ведении пациентов с COVID-19? (презентация)

<https://encephalitis.by/selektivnye-ingibitory-obratnogo-zahvata-serotonina-gde-ih-mesto-segodnja-v-vedenii-pacientov-s-covid-19/>

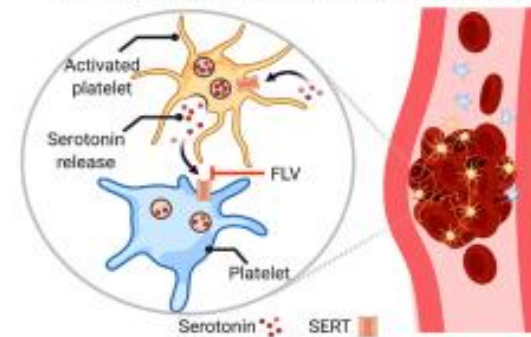
Fluvoxamine
Potential repurposed drug candidate for COVID-19



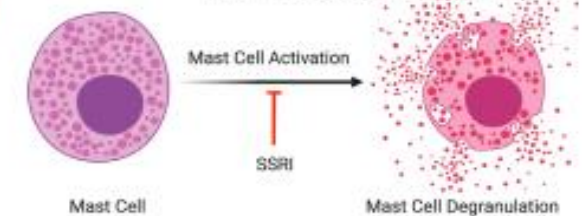
Potential Anti-COVID-19 MoA

1. Reduced serotonin uptake by platelets
2. Reduced histamine release from mast cells
3. Lysosomotropic effects interfering with viral trafficking.
4. Interference with lysosomal membrane binding of Acid Sphingomyelinase (ASM).
5. 51R agonism and effects on IRE1-mediated inflammation.
6. Increased melatonin levels

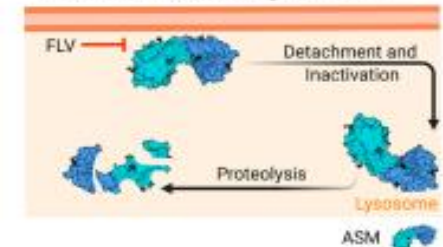
FLV reduces serotonin uptake by platelets



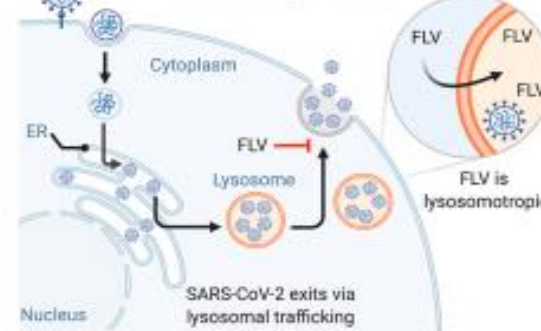
SSRI reduces histamine release from mast cells



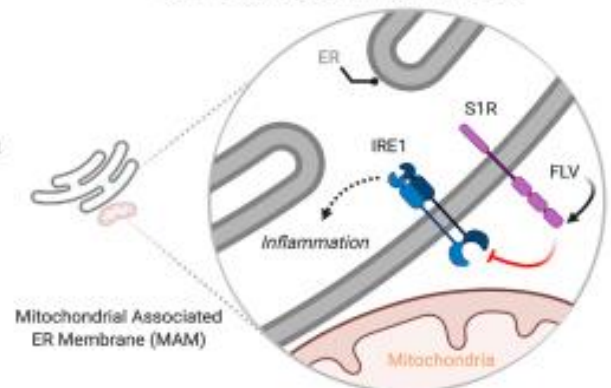
FLV interferes with lysosomal membrane binding of ASM



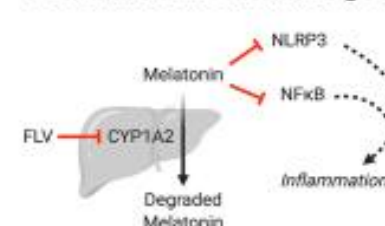
FLV interferes with lysosomal trafficking of virus



FLV activation of 51R inhibits IRE-1-mediated inflammation



FLV inhibits melatonin degradation



Проспективное когортное исследование раннего назначения флувоксамина амбулаторным пациентам с COVID-19

- 65 пациентов, получавших флувоксамин (50 мг каждые 12 ч внутрь) против 48 пациентов группы контроля
- решение о применении флувоксамина принималось пациентами
- частота госпитализаций в группе флувоксамина 0% (0/65) против 12,5% (6 из 48) в группе контроля
- резидуальные симптомы к 14 дню болезни определялись только у 60% пациентов группы контроля и ни у одного пациента, получавшего флувоксамин

Флувоксамин у амбулаторных пациентов с COVID-19: двойное слепое РКИ

- двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, США
- амбулаторные пациенты с нетяжелым течением подтвержденной COVID-19 инфекции, сатурацией кислорода не ниже 92%, болеющие не более 7 дней
- флувоксамин 100 мг каждые 8 ч внутрь (n = 80) vs плацебо (n=72)
- первичный исход – клиническое ухудшение в течение 15 дней после рандомизации (диспноэ или госпитализация вследствие прогрессирования дыхательной недостаточности, сатурация ниже 92% или потребность во вспомогательной респираторной поддержке):
 - 0/80 пациентов в группе флувоксамина vs 6/72 пациентов в группе плацебо (абсолютная разница 8,7%, 95% ДИ 1,8-16,4%, p = 0,009)
 - нежелательные эффекты: 1 серьезный и 11 других в группе флувоксамина против 6 серьезных и 11 других в группе плацебо
- **ВЫВОД:**
 - **флувоксамин по сравнению с плацебо обладает тенденцией уменьшать риски прогрессирования COVID-19**
 - статистически значимый результат не достигнут из-за недостаточной мощности исследования и ограниченной длительности наблюдения за пациентами

JAMA | Preliminary Communication

Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients
With Symptomatic COVID-19
A Randomized Clinical Trial
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.22760
Published online November 12, 2020.

Eric J. Lenze, MD; Caline Mattar, MD; Charles F. Zorumski, MD; Angela Stevens, BA; Julie Schweiger; Ginger E. Nicol, MD; J. Philip Miller, AB; Lei Yang, MPH, MSIS; Michael Yingling, MS; Michael S. Avidan, MBBCh; Angela M. Reiersen, MD, MPE

- плацебо-контролируемое рандомизированное исследование на адаптивной платформе
- амбулаторные пациенты высокого риска с подтвержденной COVID-19 инфекцией из 11 клинических центров Бразилии
- рандомизация 1:1 флувоксамин 100 мг каждые 12 ч внутрь 10 дней (n=741) против плацебо (n=756)
- первичная точка – необходимость в госпитализации в отделения неотложной терапии / стационары третьего уровня в течение 28 дней после рандомизации
- пациенты с COVID-19, получавшие флувоксамин, реже нуждались в госпитализации (11% vs 16%, относительный риск 0,68, 95% ДИ 0,52-0,88)
- в подгрупповом анализе только пациентов с высокой комплаентностью к назначенному лечению эффект был еще более выражен (ОР 0,34, 95% ДИ 0,21-0,54)

Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial

Антикоагулянтная
терапия у
пациентов с
COVID-19



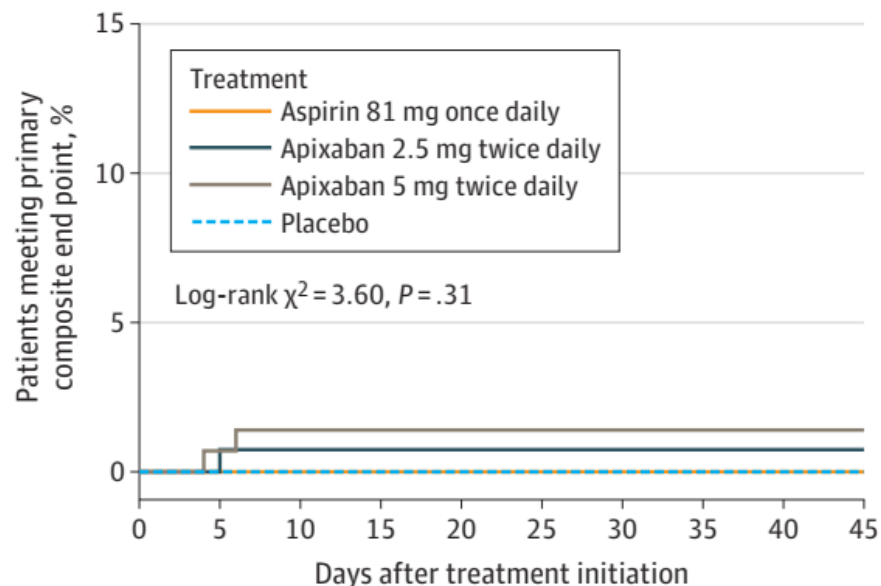
Антикоагулянты пациентам группы риска по тяжелому и осложненному течению COVID-19 на догоспитальном этапе

- рандомизированное клиническое исследование, ривароксабан 10 мг/сут против плацебо в течение 21 дня
- амбулаторные пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, но имеющие факторы риска осложненного и тяжелого течения инфекции (возраст, вес, коморбидность и т.д.)
- длительность наблюдения пациентов – 35 дней
- прогрессия заболевания у 20,7% (46/222) в группе ривароксабана против 19,8% (44/222) в группе плацебо ($p=0,78$)
- назначение ривароксабана амбулаторно НЕ ОКАЗЫВАЕТ влияния на прогрессию заболевания у пациентов с COVID-19, являющихся группой риска по тяжелому и осложненному течению инфекции

АСК и апиксабан НЕ ВЛИЯЮТ на комбинированный исход у амбулаторных пациентов с COVID-19!

Figure 2. Cumulative Incidence of the Adjudicated Primary Trial End Point and the Cumulative Incidence for Any Acute Medical Event Among Randomized Trial Participants Who Initiated Trial Therapy, Stratified by Assigned Treatment

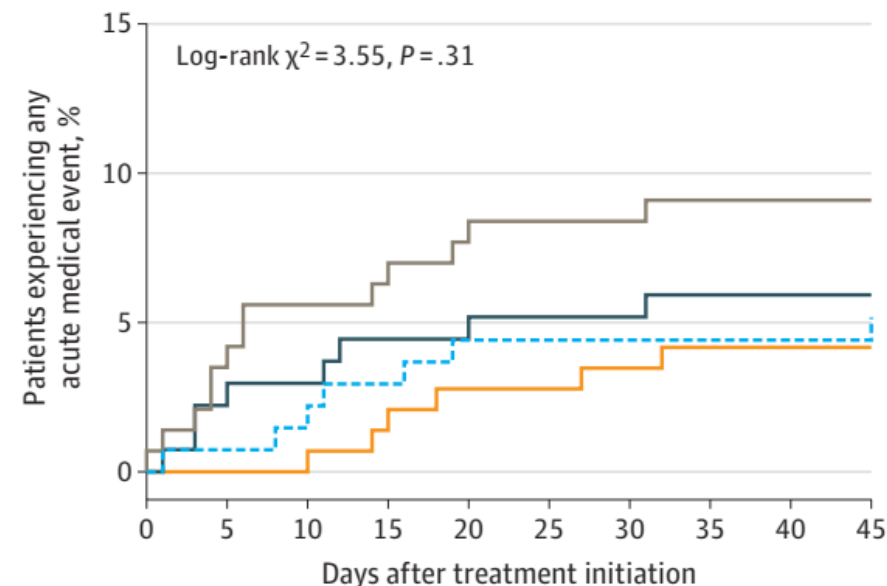
A Cumulative incidence of adjudicated primary end point



No. at risk										
Aspirin 81 mg	144	144	144	144	144	144	144	144	143	140
Apixaban 2.5 mg	135	135	134	134	134	134	134	134	133	132
Apixaban 5.0 mg	143	142	141	141	141	141	140	140	140	137
Placebo	136	136	136	136	136	136	136	136	135	132

The primary end point is defined as the composite of all-cause mortality, symptomatic venous or arterial thromboembolism, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for cardiovascular or pulmonary cause. The end point

B Cumulative incidence of any acute medical event



No. at risk										
Aspirin 81 mg	144	144	144	142	140	140	139	138	137	134
Apixaban 2.5 mg	135	132	131	129	129	128	128	127	126	125
Apixaban 5.0 mg	143	138	135	134	132	131	130	129	129	126
Placebo	136	135	134	132	130	130	130	130	129	126

of any acute medical event is inclusive of all emergency department visits, all acute outpatient clinic visits, and all hospitalizations during the 45-day follow-up period, regardless of etiology.

COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year

Jenneke Leentjens, Thijs F van Haaps, Pieter F Wessels, Roger E G Schutgens, Saskia Middeldorp

Lancet Haematol 2021;
8: e524–33

Клинические и патофизиологические стадии COVID-19 (1)

A Stage 1



Patients who are ambulant or admitted to hospital because of other reasons



Symptoms

Mild, do not need respiratory support

Inflammatory reaction

Mild

Coagulation markers

D-dimer 2–3 times the ULN
Fibrinogen normal
Prothrombin time normal
Platelet count normal

Thrombotic events

Limited local pulmonary (inflammatory) microthrombi

B Stage 2



Patients who are admitted to hospital and need increased oxygen supply



Symptoms

More severe, need respiratory support

Inflammatory reaction

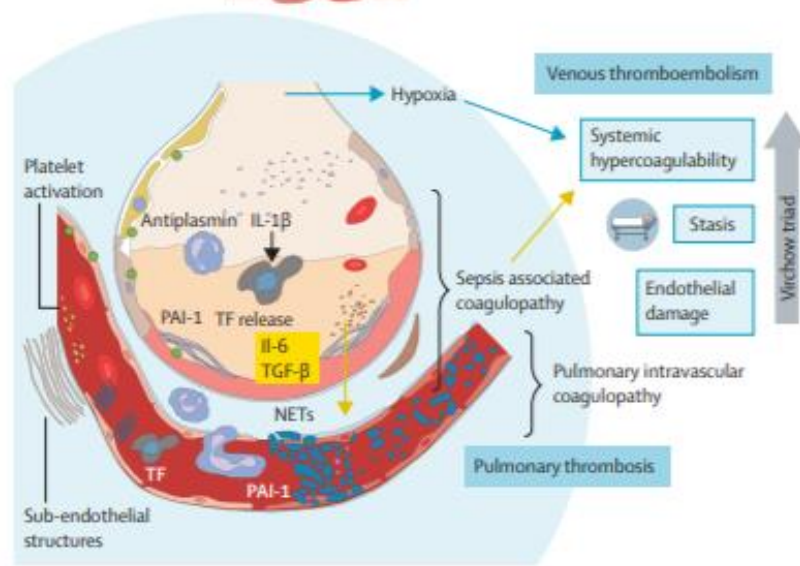
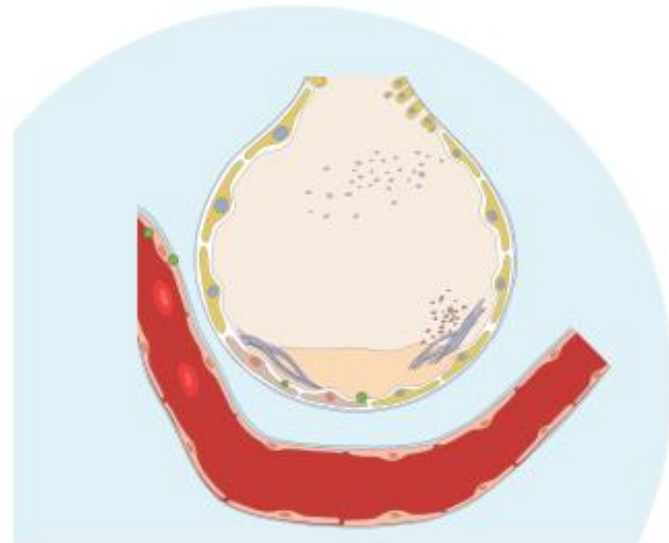
Pronounced

Coagulation markers

D-dimer 3–6 times the ULN
Fibrinogen mildly increased
Prothrombin time mildly increased
Platelet count $100\text{--}500 \times 10^3$ platelets per L

Thrombotic events

Increased incidence of (inflammatory) microthrombi and macrothrombi



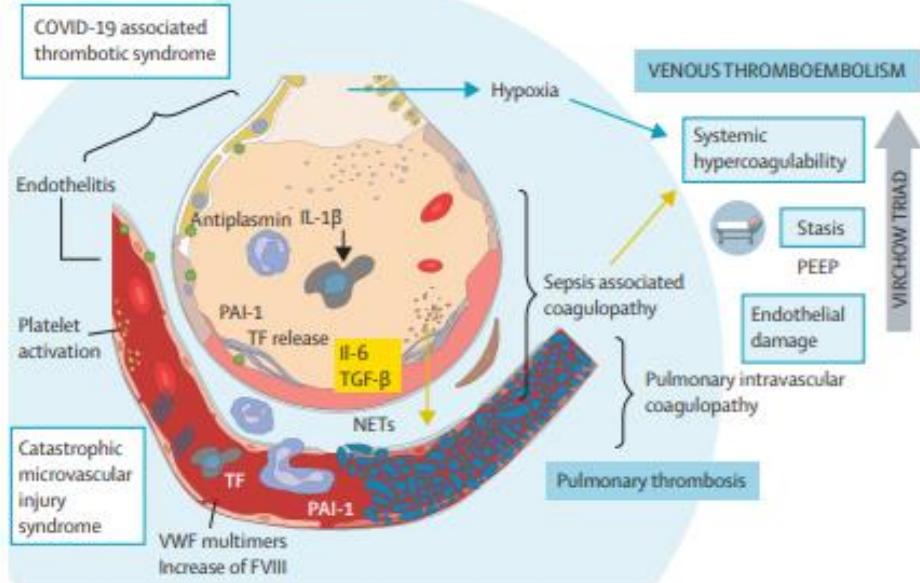
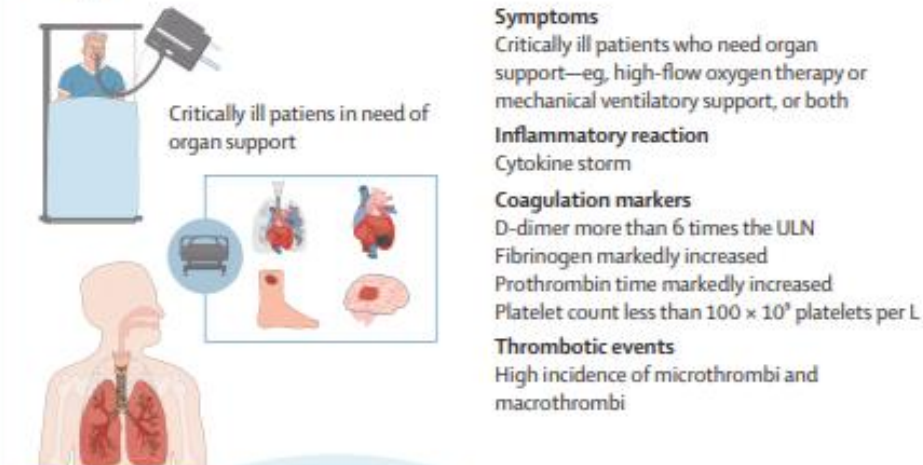
COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year

Jenneke Leentjens, Thijs F van Haaps, Pieter F Wessels, Roger E G Schutgens, Saskia Middeldorp

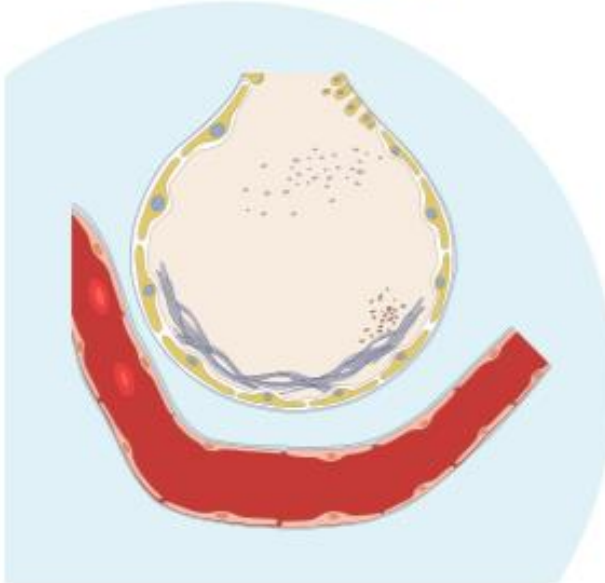
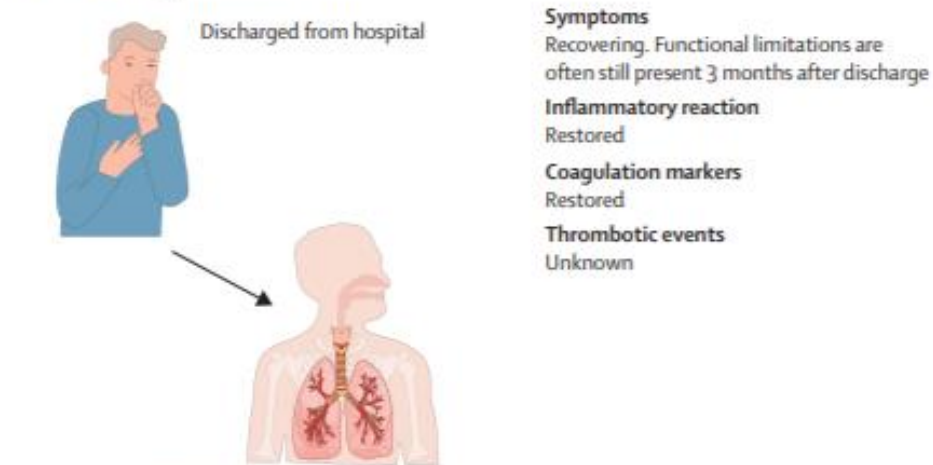
Lancet Haematol 2021;
8: e524–33

Клинические и патофизиологические стадии COVID-19 (2)

C Stage 3



D Post-discharge



Антикоагулянтная терапия у НЕ реанимационных пациентов с COVID-19

- открытое адаптивное мультиплатформенное рандомизированное контролируемое исследование
- 2219 госпитализированных пациента с подтвержденным COVID-19, не нуждающиеся в реанимационной помощи на момент рандомизации
- гепарины в терапевтической дозе против гепаринов в профилактической
- первичный исход – дни без потребности в органной поддержке (organ support-free days) вплоть до 21 дня

Therapeutic Anticoagulation with Heparin
in Noncritically Ill Patients with Covid-19

The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators*

N Engl J Med 2021;385:790-802.

Антикоагулянтная терапия у НЕ реанимационных пациентов с COVID-19

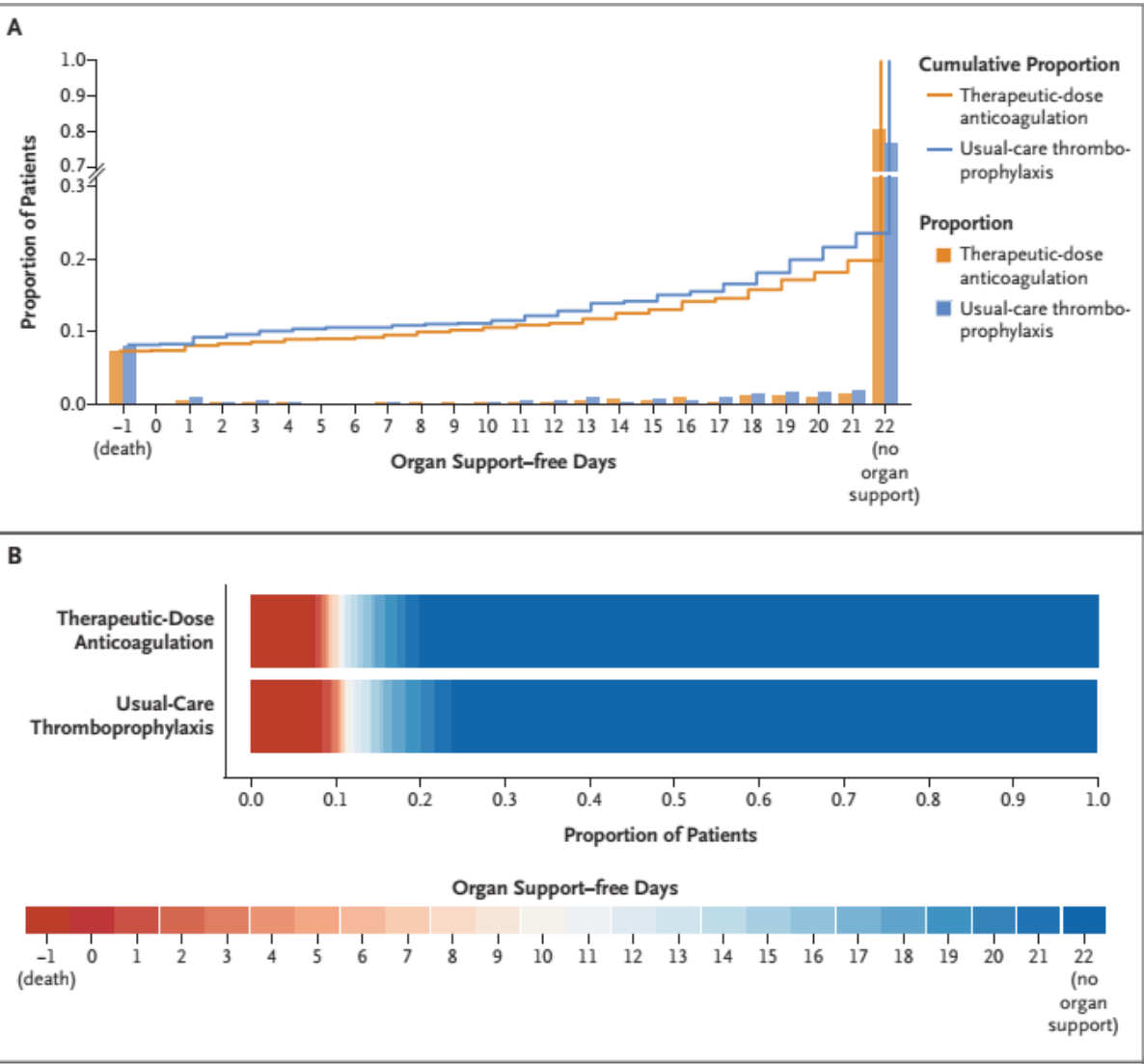


Figure 2. Days without Organ Support among All the Patients with Moderate Disease.

Table 2. Primary Outcome of Organ Support-Free Days.*					
Variable	Therapeutic-Dose Anticoagulation no. of patients/total no. (%)	Usual-Care Thromboprophylaxis no. of patients/total no. (%)	Adjusted Difference in Risk (95% Credible Interval)†	Adjusted Odds Ratio (95% Credible Interval)‡	Probability of Superiority of Therapeutic-Dose Anticoagulation %
Patients with moderate disease					
Overall group§	939/1171 (80.2)	801/1048 (76.4)	4.0 (0.5 to 7.2)	1.27 (1.03–1.58)	98.6
D-dimer cohort¶					
High level	264/339 (77.9)	210/291 (72.2)	5.1 (0.0 to 9.9)	1.31 (1.00–1.76)	97.3
Low level	463/570 (81.2)	403/505 (79.8)	3.0 (–1.2 to 6.3)	1.22 (0.93–1.57)	92.9
Unknown level	212/262 (80.9)	188/252 (74.6)	4.9 (0.00 to 9.9)	1.32 (1.00–1.86)	97.3

- у не реанимационных пациентов с COVID-19 антикоагулянтная терапия в лечебной дозе улучшает клинические исходы, снижая необходимость в использовании дополнительной респираторной или кардиоваскулярной поддержки

Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19

Антикоагулянтная терапия у РЕАНИМАЦИОННЫХ пациентов с COVID-19

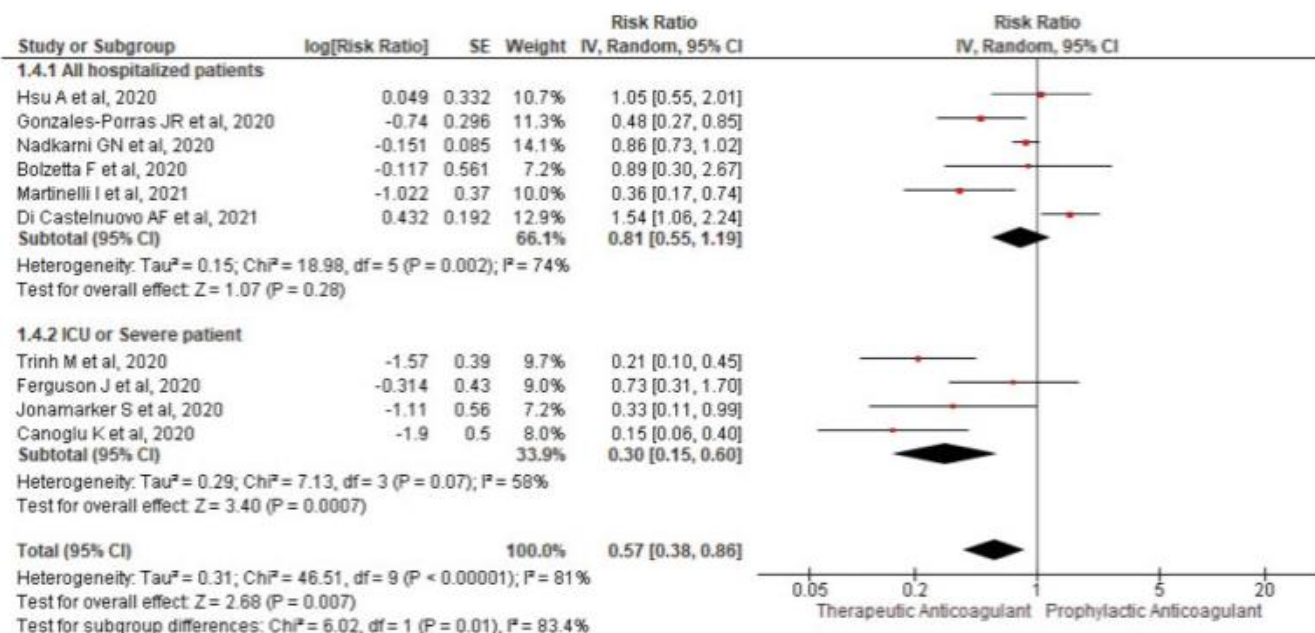


Fig. 3 Forest plot for association of two different dosages of anticoagulant (therapeutic vs. prophylactic) with in-hospital all-cause mortality in all hospitalized COVID-19 patients ($N = 6,113$); random model.

Published online: 2021-04-13

Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis
Semin Thromb Hemost 2021;47:372-391

Roberta Parisi, MSc¹ Simona Costanzo, PhD¹ Augusto Di Castelnuovo, PhD²
Giovanni de Gaetano, MD, PhD¹ Maria Benedetta Donati, MD, PhD¹ Licia Iacoviello, MD, PhD^{1,3}

- систематический обзор и мета-анализ 29 ретроспективных обсервационных исследования 25719 пациентов с COVID-19 с января 2021 г.
- назначение антикоагулянтов было ассоциировано с 50% уменьшением риска внутригоспитальной летальности (ОР 0,50, 95% ДИ 0,40-0,62)
- антикоагулянты и в профилактической, и в лечебной дозе снижали летальность по сравнению с отсутствием назначения антикоагулянтов
- среди пациентов ОРИТ назначение антикоагулянтов в лечебной дозе было значимо ассоциировано со снижением летальности по сравнению с назначением антикоагулянтов в профилактической дозе

Антикоагулянтная терапия у РЕАНИМАЦИОННЫХ пациентов с COVID-19

- открытое адаптивное мультиплатформенное рандомизированное контролируемое исследование
- 1098 госпитализированных пациента с подтвержденной тяжелой COVID-19 инфекцией, не нуждающиеся в реанимационной помощи
- гепарины в терапевтической дозе против гепаринов в профилактической
- первичный исход – дни без потребности в органной поддержке (organ support-free days) вплоть до 21 дня

Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill
N ENGL J MED 385;9 Patients with Covid-19

The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators*

Антикоагулянтная терапия у РЕАНИМАЦИОННЫХ пациентов с COVID-19

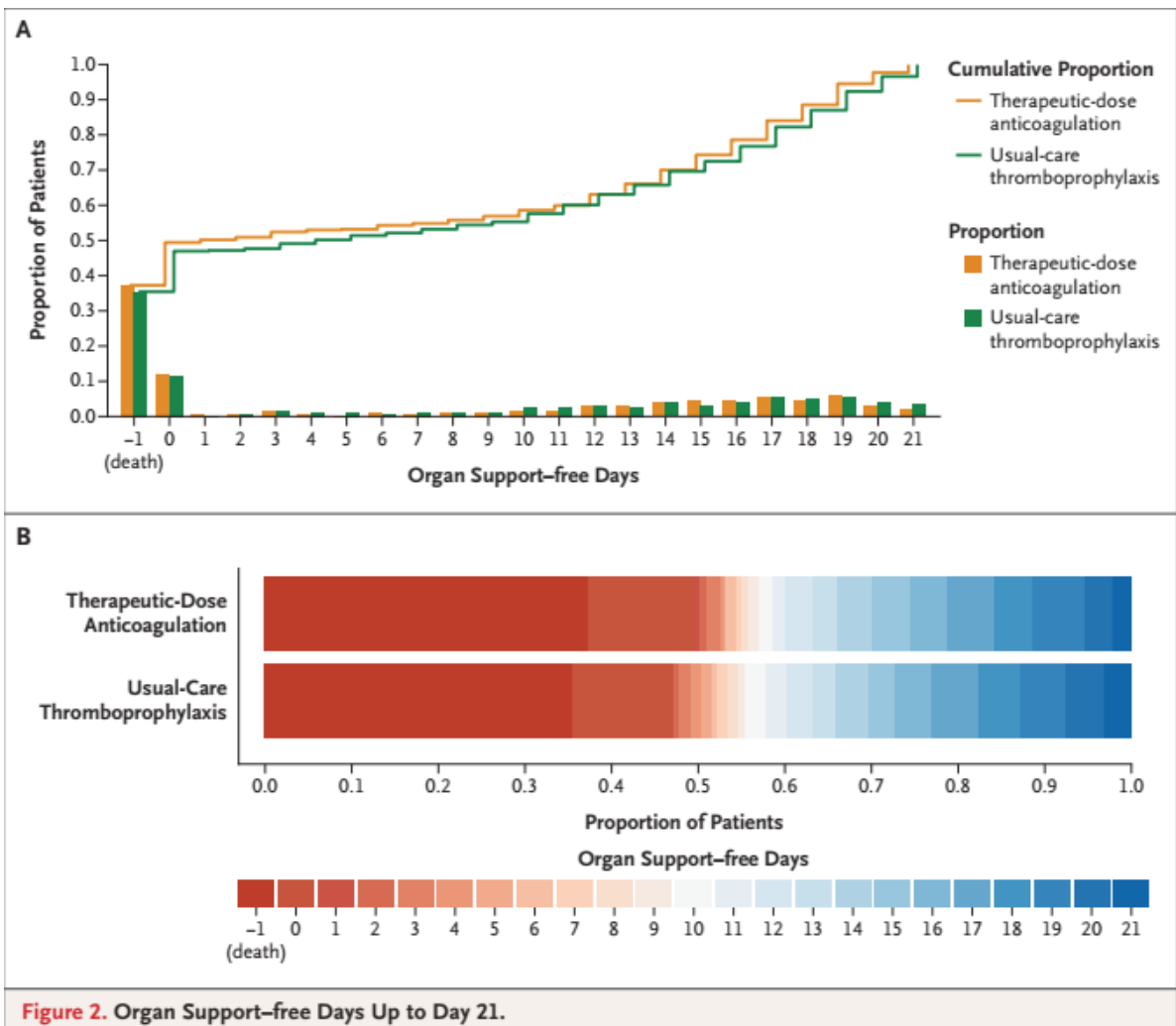


Figure 2. Organ Support-free Days Up to Day 21.

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.							
Outcome	Therapeutic-Dose Anticoagulation (N = 536)	Usual-Care Thromboprophylaxis (N = 567)	Adjusted Difference in Risk (95% Credible Interval)	Adjusted Odds Ratio (95% Credible Interval)*	Probability of Superiority	Probability of Futility	Probability of Inferiority
	median no. (IQR)		percentage points		%	%	%
Organ support-free days up to day 21†‡	1 (–1 to 16)	4 (–1 to 16)	—	0.83 (0.67 to 1.03)	5.0	99.9	95.0
	no. of patients/total no. (%)						
Survival to hospital discharge‡	335/534 (62.7)	364/564 (64.5)	–4.1 (–10.7 to 2.4)	0.84 (0.64 to 1.11)	10.8	99.6	89.2
Major thrombotic events or death§	213/531 (40.1)	230/560 (41.1)	1.0 (–5.6 to 7.4)	1.04 (0.79 to 1.35)	40.3	—	59.7
Major thrombotic events¶	34/530 (6.4)	58/559 (10.4)	—	—	—	—	—
Death in hospital	199/534 (37.3)	200/564 (35.5)	—	—	—	—	—
Any thrombotic events or death§	217/531 (40.9)	232/560 (41.4)	1.5 (–4.9 to 8.0)	1.06 (0.81 to 1.38)	33.4	—	66.6
Any thrombotic events	38/530 (7.2)	62/559 (11.1)	—	—	—	—	—
Death in hospital	199/534 (37.3)	200/564 (35.5)	—	—	—	—	—
Major bleeding§	20/529 (3.8)	13/562 (2.3)	1.1 (–0.6 to 4.4)	1.48 (0.75 to 3.04)	12.8	—	87.2

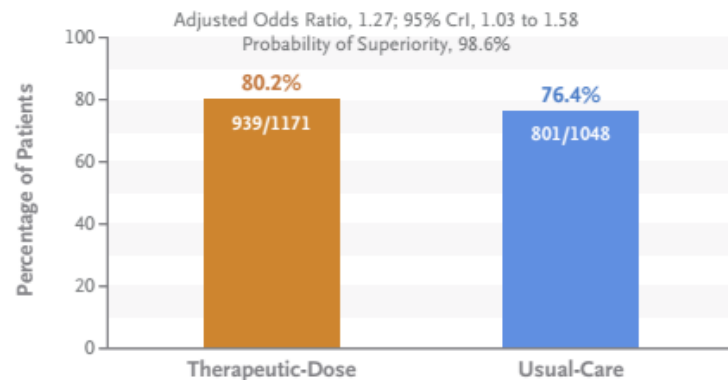
- у реанимационных пациентов с COVID-19 антикоагулянтная терапия в лечебной дозе не влияет на количество дней без вспомогательной респираторной или кардиоваскулярной поддержки и не улучшает клинические исходы

Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19

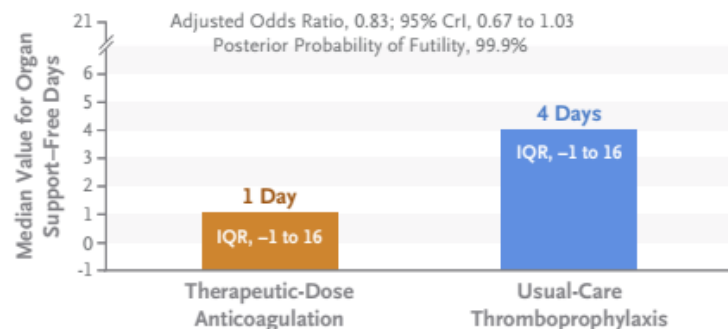
N ENGL J MED 385;9

The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators*

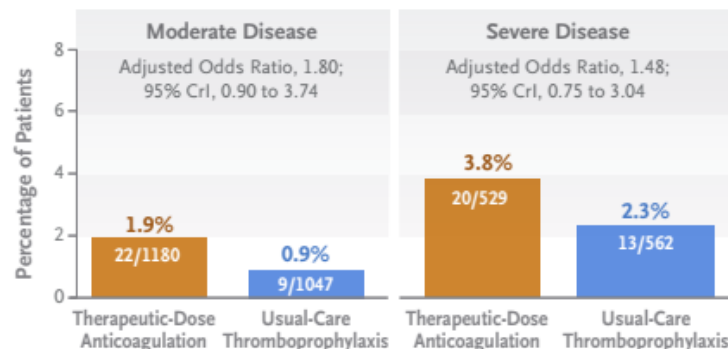
Percentage of Patients with Moderate Disease Who Survived until Hospital Discharge without Receiving Organ Support



Organ Support-free Days up to Day 21 in Patients with Severe Disease



Overall Rates of Major Bleeding in Patients with Moderate and Severe Disease



Гепарины при COVID-19: выводы

- лечебная доза гепаринов по сравнению с профилактической увеличивает вероятность выживаемости и уменьшает число дней органной поддержки пациентов с НЕ ТЯЖЕЛОЙ формой COVID-19
- эффективность профилактической и лечебной дозы гепаринов у пациентов с ТЯЖЕЛОЙ формой COVID-19 сопоставима
- риск серьезных кровотечений значимо не отличался в группах нетяжелых и тяжелых пациентов, получавших профилактическую или лечебную дозу антикоагулянтов

Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill and Noncritically Ill Patients with Covid-19

DOI: 10.1056/NEJMoa2103417 and DOI: 10.1056/NEJMoa2105911

Как оценить факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений на этапе выздоровления после COVID-19?

Модифицированная шкала IMPROVE для оценки риска ВТЭ у пациентов не хирургического профиля	
Фактор риска	Баллы
ВТЭ в анамнезе	3
Тромбофилия (врожденная или приобретенная)	2
Паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (в настоящее время или в течение последних 5 лет)	2
Госпитализация в ОРИТ / отделение неотложной кардиологии	1
Возраст > 60 лет	1

- Показания для назначения профилактики ВТЭ **после выписки из стационара пациентов с COVID-19:**
 - балл по модифицированной шкале IMPROVE ≥ 4 или
 - балл по модифицированной шкале IMPROVE ≥ 2 и уровень Д-димеров > 2 верхних границ нормы



ENCEPHALITIS.BY

Информационный ресурс для врачей и пациентов в Беларуси, посвященный проблемам инфекционных и иммуновоспалительных поражений нервной системы



ENCEPHALITIS.BY
ВОЗВРАЩАЯ УТРАЧЕННОЕ

[Главная](#) [О нас](#) [Для специалистов](#) [Для пациентов](#) [🔍](#)

Что нового?

21
сб 20

Высокие дозы цефтриаксона для лечения бактериального менингита: оптимизация схемы назначения на основе номограммы
Высокие дозы цефтриаксона используются для лечения инфекций центральной нервной системы. Коррекция режима дозирования в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации обычно не рекомендуется. Фармакокинетику цефтриаксона исследовали популяционным подходом у пациентов, включенных...

читать далее

11
сб 20

Вакцины и риск развития синдрома Гийена-Барре
Роль вакцинации в развитии синдрома Гийена-Барре (СГБ) является спорной, хотя о случаях СГБ сообщается после использования широкого спектра вакцин. В период с января 2011 года по декабрь 2015 года в...

читать далее

15
сб 20

Энцефалопатия Хашимото в 21 веке
Цель: Определить, позволяют ли критерии, используемые для диагностики энцефалопатии Хашимото до назначения лечения, предсказать ответ на терапию глюкокортикостероидами.
Методы: Оценивались симптоматика и ответ на глюкокортикостероиды у 24 пациентов с

Объявления

08
сб 20

В газете «Медицинский вестник» опубликована статья «Распознаем аутоиммунный энцефалит»
Уважаемые коллеги! В № 1/2020 газеты "Медицинский вестник" опубликована наша статья "Распознаем аутоиммунный энцефалит". Полную версию статьи Вы можете увидеть по данной ссылке.

читать далее

11
дек 19

Доклад «Аутоиммунные энцефалиты у детей: современное состояние проблемы»
На нашем сайте опубликована электронная версия доклада доцента кафедры инфекционных болезней УО "Белорусский государственный медицинский университет" Н.В.Соловья "Аутоиммунные энцефалиты у детей: современное состояние проблемы" (6 декабря 2019 года, республиканская научно-практическая...

читать далее

16
ноя 19

Участие лекторов Республики Беларусь во 2-ом Международном Конгрессе «Остановить антибактериальную резистентность» (15.11.19, г. Киев, Украина)
Сотрудники кафедры инфекционных болезней УО "Белорусский государственный медицинский университет", кафедры инфекционных болезней и детских инфекций ГУО "Белорусская медицинская академия последипломного образования" и кафедры

- ✓ Актуальная и полезная для клинической практики информация для специалистов системы здравоохранения и их пациентов
- ✓ Презентации лекций, статьи, полезные инструменты, видеолекции
- ✓ Акценты на обучение и помощь врачам при ведении пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями нервной системы



Спасибо за внимание!

Вакцинация против COVID-19: только факты
<https://youtu.be/udgiCzUFvyQ>