



**ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ
«КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-2019»**



Определение

- **Коронавирусная инфекция (COVID-19)** — острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса семейства коронавирусов SARS CoV-2
- с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи
- с тропностью к легочной ткани
- протекает от бессимптомного вирусоносительства до клинически выраженных форм заболевания, характеризующихся интоксикацией, поражением эндотелия верхних и нижних дыхательных путей, вплоть до развития **атипичной пневмонии с риском развития осложнений (ОДН, ОРДС, сепсис, шок, СПОН).**

Основные патогенетические стадии болезни: (продолжительность инкубационного периода и болезни)

➤ Инкубационный период

- Внедрение вируса в слизистые оболочки носоглотки
- Репликация вирусов в эпителиоцитах (2-14 дней)

➤ Начальный период и период разгара

- Развитие воспаления: полнокровие и отечность слизистой, дилатация сосудов
- Виремия (1-я неделя болезни)

➤ Поражение легких

- Проникновение вирусов в клетки альвеол, утолщение межальвеолярных перегородок и репликация (конец 1-й недели - 2-я неделя болезни)
- Выход вируса в межклеточное пространство (2-я-3-я неделя болезни)

➤ Осложнения (может развиваться в любой период болезни, чаще на 2-й неделе)

- Скопление жидкости в легочном интерстиции (отек легких)
- Разрушение сурфактанта
- Спадение альвеол, нарушение газообмена (дыхательная недостаточность)

Классификация

Без клинических проявлений	Бессимптомное вирусоносительство (положительный результат ПЦР РНК SARSCoV-2, отсутствие жалоб, клинических симптомов и патологических изменений при инструментальной визуализации легких)
Клинические варианты	<ul style="list-style-type: none">- ринит, фарингит- пневмония (с указанием локализации)
По тяжести	<ul style="list-style-type: none">- легкая- среднетяжелая- тяжелая- крайне тяжелая/критическая (ОДН, ОРДС, септический шок, СПОН)
По течению	<ul style="list-style-type: none">- сверхострое (ОРДС)- острое (типичное)- затяжное
Осложнения	<ul style="list-style-type: none">- ОДН- ОРДС- Сепсис- Септический шок

Жалобы и анамнез:

- Инкубационный период - 2-14 дней.
 - повышение температуры тела (**или без повышения температуры**)
 - общая слабость, недомогание
 - **ПОТЛИВОСТЬ**
 - миалгия и ломота в теле
 - головная боль
 - першение в горле
 - кашель (редкий сухой с небольшим количеством трудноотделяемой мокроты, может быть мучительным, приступообразным)
 - ощущение стеснения, боли, сдавления в грудной клетке (**невозможность вдохнуть полной грудью**)
 - нарушения вкуса и обоняния
 - диарея
 - конъюнктивит (редко)
 - **сыпь (требуется уточнение причины)**
 - **NB! Отсутствие жалоб не исключает наличие пневмонии на КТ/РГ ОГК**
- **При тяжелом течении:**
 - одышка (на момент осмотра или в динамике заболевания)
 - затрудненное дыхание, ощущение нехватки воздуха
 - учащенное сердцебиение
 - тошнота, рвота (редко)

Факторы риска тяжелого и осложненного течения у взрослых:

- Возраст старше 65 лет
- Сопутствующие БСК (артериальная гипертензия, ХСН и др.)
- Сопутствующие хронические заболевания дыхательной системы (ХОБЛ, БА, фиброзные изменения в легких и др.)
- Эндокринопатии (сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение и др.)
- Иммунодефицитные состояния (онкологические, гематологические больные, больные на иммуносупрессивной терапии и др.)
- Другие тяжелые хронические заболевания (ХБП и др.)

Смертность в 5 раз выше, чем у лиц без факторов риска

Стандартное определение случая COVID-19?



Подозрительный
случай



Вероятный
случай



Подтвержденный
случай

← Стандартное определение случая →

➤ Вероятный случай

Подозрительный случай, при котором

а) типичные КТ – признаки COVID пневмонии;

б) летальный исход от пневмонии/ОРДС неуточненной этиологии;

в) положительный результат экспресс теста с обнаружением антител JgM, JgG, JgM/JgG;

➤ Подтвержденный случай

- Лабораторное подтверждение инфекции COVID-19 методом ПЦР-ОТ, независимо от клинических признаков и симптомов.

Критериями тяжести являются выраженность гипоксемии, наличие /отсутствие пневмонии и ДН)

Критерии тяжести COVID-19	Легкая степень (клиника ОРВИ без пневмонии)	Среднетяжелая степень (клиника ОРВИ или без пневмонии выраженной дыхательной недостаточности)	Тяжелая степень (клиника пневмонии с дыхательной недостаточностью)
Одышка	Нет затруднения дыхания	Одышки при обычных (бытовых) нагрузках нет	Одышка при незначительной нагрузке или в покое
ЧДД	ЧДД менее 24 в 1 мин.	24 > ЧДД < 30 в 1 мин.	ЧДД > 30 в 1 мин
SpO2 в покое	SpO2 > 95 %	93% > SpO2 < 95 %	SpO2 < 93 %
КТ легких	отсутствие изменений на КТ	КТ признаки пневмонии	КТ признаки пневмонии, как правило > 50 % поражения легких:

При отсутствии признаков пневмонии тяжесть заболевания определяется степенью выраженности интоксикации и катарального синдрома:

Температура тела	нормальная или субфебрильная	повышение температуры тела (чаще фебрильная)	повышение температуры тела (субфебрильная, фебрильная, реже- нормальная)
Симптомы	легкие катаральные явления (гиперемия зева, першение в горле, заложенность носа, кашель)	симптомы интоксикации (головная боль, недомогание, потливость, мышечные боли, снижение аппетита), малопродуктивный кашель; катаральные симптомы	малопродуктивный кашель (приступообразный); одышка или чувство стеснения в груди, затрудненное дыхание ; симптомы интоксикации (головная боль, ломота во всем теле, потливость, бессонница, анорексия, тошнота, рвота);
ЧСС	60-80 уд. в мин. у детей старше 5 лет и взрослых	90–120 уд. в мин.	более 120 уд. в мин.
показатели гемограммы	содержание лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в пределах референтных значений	Лейкопения, лимфопения	выраженная Лейкопения, лимфопения анэозинофилия, тромбоцитопения

Лабораторные исследования

- **общий анализ крови** (**лейкопения, лимфопения**, тромбоцитоз/тромбоцитопения)
- **биохимический анализ крови:**
- **С-реактивный белок в сыворотке крови (при тяжелом течении):**
- **Газы артериальной крови с определением P_{aO_2} , P_{aCO_2} , pH, бикарбонатов, лактата**
- **Коагулограмма с определением Д-димер, ПВ, МНО и АЧТВ**
- **Кетоновые тела в моче** (по показаниям у больных с СД)
- **Посев крови на стерильность и гемокультуру** (при подозрении на сепсис)
- **Посев мокроты** при подозрении на бактериальную этиологию
- **Прокальцитониновый тест** для дифференциальной диагностики с бактериальной этиологией пневмонии, сепсисом (повышается). При COVID-19 прокальцитонин не повышается, при тяжелом течении – снижается.
- **Креатинфосфокиназа, тропонин** повышается при тяжелом течении, особенно у лиц старшего возраста, пациентов с коморбидностью, при прогрессировании заболевания, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, риске коронарного события.
- **Интерлейкин 6** - показатель иммунного ответа, избыточная продукция отмечается при развитии цитокинового шторма в патогенезе ОРДС.
- **Ферритин** - резкое повышение при тяжелом течении, особенно при ОРДС.

Лабораторная диагностика специфическая

- Детекция РНК SARS CoV-2 COVID-19 методом ПЦР-ОТ. Отбор проб проводится медицинским работником организаций здравоохранения с использованием СИЗ.
- **Биологические материалы:** мазок из носоглотки и ротоглотки (важно соблюдение техники отбора биоматериала «Приложение 13»), мокрота, эндотрахеальный аспират или бронхоальвеолярный лаваж (если пациент на ИВЛ). При наличии у пациента продуктивного кашля нужно провести исследование мокроты. Если у пациента нет мокроты, то стимулировать ее не рекомендуется (в связи с риском образования аэрозоля).
Результаты исследования образцов из нижних дыхательных путей являются более информативными.
- Если первый результат лабораторного исследования является отрицательным у **больного с подозрениями** на COVID-19 (наличие одного из критериев подозрительного случая, двусторонние изменения в легких на рентгенограмме, характерные КТ-признаки), необходимо повторно отобрать комбинированные биообразцы для исследования (мазок из носоглотки и ротоглотки, мокрота, эндотрахеальный аспират (если пациент на ИВЛ)).

Инструментальные исследования:

- **пульсоксиметрия** с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности, выраженности гипоксемии. Необходимо проводить измерение в динамике и записывать параметры сатурации не только в покое, но и при нагрузке (возможной в текущих условиях, например, ходьба по комнате) (Приложение 10);
- **электрокардиография (ЭКГ)** в стандартных отведениях рекомендуется всем госпитализированным пациентам. Определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при выборе и оценке кардиотоксичности этиотропных препаратов;
- **обзорная рентгенография органов грудной клетки** проводится всем лицам с подозрительным/вероятным/подтвержденным случаем COVID-19 независимо от наличия/отсутствия жалоб и клинических проявлений. Рентген-негативный результат не исключает COVID-19 пневмонию, в связи с чем требуется проведение КТ грудного сегмента.

Компьютерная томография органов грудной клетки (высоко информативна)

- критерии диагностики: распределение двухстороннее, в единичных случаях одностороннее, преимущественно нижнедолевое, периферическое, периваскулярное, основные признаки - многочисленные уплотнения по типу «матового стекла» различной формы и протяженности; дополнительные признаки - ретикулярные изменения по типу «булыжной мостовой» («crazy-paving»), участки консолидации, перилобулярные уплотнения, воздушная бронхограмма).
- У симптомных пациентов с COVID-19 в 56% случаев в первые 3 дня изменения при КТ исследовании легких могут отсутствовать.
- **Ультразвуковое исследование органов грудной клетки**

Динамика КТ признаков COVID-19 [19-21]

Стадии процесса	Доминирующие КТ-признаки
Ранняя стадия (0-4 дня)	Симптом матового стекла, локальные ретикулярные изменения по типу «булыжной мостовой» на фоне матового стекла ("crazy-paving"), ограниченное число пораженных сегментов (преимущественно нижние доли)
Стадия прогрессирования (5-8 дней)	Увеличение распространенности вышеописанных симптомов, появление очагов консолидации
Пиковая стадия (10-13 дней)	Симптом консолидации, перилобулярные уплотнения, плевральный выпот (редко)
Стадия разрешения (более 14 дней)	Частичное или полное разрешение

Цели лечения:

- Эрадикация возбудителя (негативация ПЦР)
- **Клиническое выздоровление**
- Регресс патологических изменений в легких (КТ, РГ), в идеале морфологическое выздоровление
- Профилактика осложнений
- Купирование осложнений
- **Спасение жизни**

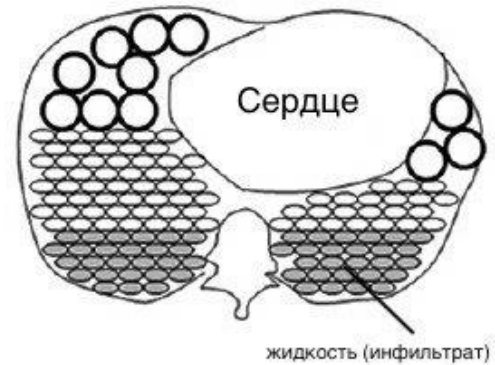
- **Не ждите быстрого Эффекта!**
- **Саногенетические процессы занимают определенное время!**

Немедикаментозное лечение:

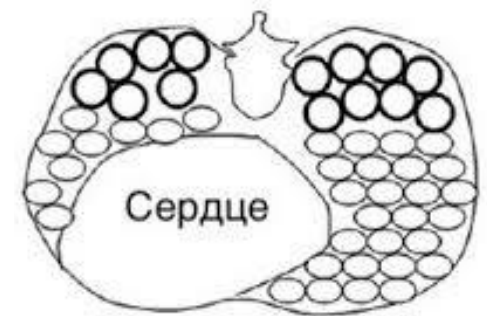
- Режим – полупостельный/ постельный, при пневмонии рекомендовано применение прон-позиций для улучшения оксигенации легких с постепенным увеличением времени (1 час-2 часа-4 часа и более)
- Диета – сбалансированная по содержанию белков, жиров, углеводов, микроэлементов с учетом сопутствующей патологии.
- Дренажные мероприятия – при наличии признаков пневмонии по показаниям (см. протокол «Внебольничная пневмония у взрослых»)



Позиция на спине при ОРДС



Позиция на животе (прон-позиция)



Этиотропное лечение :

- Этиотропные препараты назначаются с целью подавления репликации вируса и снижения вирусной нагрузки, в связи с чем важное значение имеет ранний старт в рамках терапевтического окна (**в первые 72 часа от начала клинических проявлений до развития распространенного процесса в легких**).
- При крайне тяжелом/критическом течении назначение экспериментальных этиотропных препаратов **не влияет на исход заболевания, приоритетным является борьба с осложнениями**.
- На текущий момент в связи с выше изложенными рекомендациями пациентам с подтвержденным диагнозом COVID-19 показана патогенетическая и посиндромная терапия в зависимости от наличия клинических симптомов, тяжести заболевания, наличия/отсутствия пневмонии (рентген и КТ/признаки), вида и степени осложнений, а также наличия сопутствующих заболеваний.

Патогенетическая терапия .

- При легкой и среднетяжелой формах заболевания настоятельно рекомендуется обильное питье в теплом виде из расчета 30 мл/кг веса (с целью дезинтоксикации, увлажнения слизистых оболочек и облегчения отхождения мокроты).
- **Инфузионная терапия** назначается из расчета суточной физиологической потребности в жидкости, с учетом патологических потерь (рвота, жидкий стул, лихорадка, повышенная перспирация) и энтеральной нагрузки, почасового диуреза в составе: кристаллоидные растворы в/в капельно со скоростью до 90 капель/мин (1–4,5 мл/мин) 400–800 мл/сут., альбумин 10–20% раствор в/в капельно (пациентам с гипоальбуминемией при наличии показаний).
- **При наличии ОРДС**, признаков отека легких целесообразно ограничение жидкостной нагрузки на 30% от суточной физиологической потребности. Применение петлевых диуретиков (фуросемид по показаниям).
- **купирование лихорадки** (жаропонижающие препараты – парацетамол, ибупрофен, физические методы охлаждения) [39];
- **комплексная терапия пневмонии** (мукоактивные средства с целью разжижения мокроты, препараты стимулирующие кашель не рекомендуются).
- **Интенсивная терапия при развитии ДН и ОРДС .**

**Антибактериальная терапия при COVID-19:
пневмония при COVID-19 не является показанием для
стартовой эмпирической антибактериальной терапии**

- Назначение АБТ показано **при присоединении вторичной бактериальной пневмонии.**
- **При обострении хронических очагов инфекции** и присоединении бактериальных осложнений любой локализации проводится антибактериальная терапия (эмпирическая и с учетом чувствительности выделенного штамма).

Тактика ведения бессимптомных носителей

- Бессимптомные носители являются источниками инфекции, а также у них могут появиться клинические симптомы (инкубационный период).
- Поэтому они должны находиться под медицинским наблюдением 14 дней.
- **Экспериментальное этиотропное лечение бессимптомных носителей не проводится.**
- Наблюдение снимается после 2-х отрицательных результатов ПЦР мазка из носоглотки с интервалом забора ≥ 24 часа, взятых на 15 и 16 дни изоляции.
- *Примечание: при получении положительного результата ПЦР РНК SARS CoV-2 в конце срока наблюдения и отсутствии клинических проявлении, рекомендовано продолжить медицинское наблюдение в течение последующих 7 дней. В конце срока наблюдения повторить двукратно ПЦР –обследование.*

Схема 1

Гидроксихлорохин**

В 1й-день по 400 мг х 2 раза в день каждые 12 часов (800 мг/сут)

со 2-го по 5 –й дни по 200 мг х 2 раза в день (400 мг/сут)

или

Хлорохина фосфат**

- при весе > 50 кг: по 500 мг 2 раза в день (1000 мг/сут) – 5 дней;

- при весе < 50 кг: в 1-2-й день - по 500 мг 2 раза в день (1000 мг/сут); с 3-го по 5 дни по 500 мг х 1 раз в день (500 мг/сут);

Схема 2

Лопинавир/ритонавир 400 мг/100 мг х 2 раза в сутки, интервал между приемами 12 часов (800/200 мг/сут) - 10 дней

Схема 3

Ремдесивир *** 200 мг в/в в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно, всего 10 дней

Схема 4 - комбинированная

Лопинавир/ритонавир 400 мг/100 мг х 2 раза в сутки, интервал между приемами 12 часов (800/200 мг/сут) - 10 дней

Примечание: коррекция дозы индивидуально (снижение до 400/100 мг в сут.)

плюс

Интерферон бета 1а, в/в 10 мкг 1 раз в день в течение 6 дней или подкожно 44 мг в 1,3,6 дни (всего 3 дозы)

Примечания :

- **Хлорохин и гидроксихлорохин** обладают кардиотоксичностью и их прием может сопровождаться развитием синдрома удлинённого QT, а их комбинации с азитромицином к риску возникновения желудочковых аритмий, синдрому внезапной смерти. Вопросы о назначении этих препаратов и их комбинаций с азитромицином в случае изменённой ЭКГ и наличия БСК и о продолжении терапии в случае возникших на фоне лечения изменений ЭКГ решаются строго индивидуально, в тесном взаимодействии с кардиологом и другими профильными специалистами.

Хлорохин и гидроксихлорохин рекомендуется лицам в возрасте от 18 до 65 лет. ЭКГ назначается перед началом лечения, через 2-3 часа после приема гидроксихлорохина, контроль ЭКГ рекомендуется проводить ежедневно.

Профилактика у медицинских работников занимающихся уходом и лечением пациентов с COVID-19

- Гидроксихлорохин в 1-й день - по 400 мг x 2 раза (во время еды), интервал между приемами 12 часов, далее 400 мг - 1 раз в 7 дней, в течение 7 недель.
- Применение препарата возможно только с информированного согласия медицинского работника.
- Во время профилактического приема гидроксихлорохина следует проводить мониторинг показателей ЭКГ, ОАК, АЛТ, АСТ, глюкозы, мочевины, креатинина, электролитов.

International Pulmonologist's consensus on COVID-19/March 2020//www.researchgate.net/publication/340666754_International_Pulmonologist's_consensus_on_COVID-19

Лопирнавир/ритонавир (Л/Р)

Противовирусное средство, ингибитор протеазы, препятствует синтезу вирусных белков, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Отсюда вывод: раннее начало лечения.

В недавнем клиническом исследовании в Китае Л/Р не показывал перспективность лечения госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванных COVID-19 . Это испытание было недостаточно эффективным, и Л/Р находится в исследовании ВОЗ.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>

Л/Р и интерферон-альфа использовались для лечения детей с COVID-19 в Китае, но безопасность и эффективность этих препаратов не были определены.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>

По лечению детей с фиксированной комбинацией Л/Р информация не представлена в «Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020»

file:///C:/Users/satanov_d/Downloads/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf

Рибавирин

Противовирусное средство. Быстро проникает в клетки и действует внутри инфицированных вирусом клеток. Подавляет синтез вирусной РНК и белка, ингибирует репликацию новых вирионов, что обеспечивает снижение вирусной нагрузки, селективно ингибирует синтез вирусной РНК, не подавляя синтез РНК в нормально функционирующих клетках.

Имеются единичные публикации по применению его в комплексе с Л/Р, ИФН

Существующее количество исследований Рибавирина не показало убедительных доказательств эффективности и может вызвать побочные эффекты, поэтому в будущих исследованиях может быть уделено внимание другим кандидатам на противовирусную терапию.

<https://www.cebm.net/covid-19/effectiveness-and-safety-of-antiviral-or-antibody-treatments-for-coronavirus/>

Ремдесивир – экспериментальный внутривенный препарат с широким спектром противовирусного действия, ингибирующий репликацию вируса посредством преждевременного прекращения транскрипции РНК; эффективен in-vitro против SARS-CoV-2, а также обладает активностью in-vitro и in-vivo против родственных бетакоронавирусов .

Клинические испытания с ремдесивиром начались на пациентах с легкой и тяжелой формой Covid-19.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>).

В регионах, где не проводятся клинические исследования, пациенты с COVID-19 в США и других странах получали лечение ремдесивиром в рамках неконтролируемого, благотворительно-испытательного использования.

На сегодняшний день производитель переходит от предоставления препарата по отдельным запросам к расширенному снабжению.

В США в срочном порядке разрабатывается программа расширенного доступа к ремдесивиру. Дополнительная информация – на сайте <https://rdvcu.gilead.com/>.

Исходы заболевания:

1. Выздоровление/улучшение (исчезновение/регресс клинических симптомов заболевания и рентгенологических/КТ- признаков пневмонии с эрадикацией возбудителя, документированного отрицательным результатом ПЦР РНК SARS CoV-2).
2. У бессимптомных вирусоносителей - санация организма от возбудителя при отсутствии клинических проявлений заболевания и рентгенологических/КТ- признаков пневмонии с эрадикацией возбудителя, документированного отрицательным результатом ПЦР РНК SARS CoV-2 после наблюдения в течение 2 недель и более)
3. Реконвалесцентное вирусоносительство (исчезновение/регресс клинических и рентгенологических/КТ- признаков пневмонии без эрадикация возбудителя, документированного положительным результате ПЦР РНК SARS CoV-2 после лечения и наблюдения в течение 2 недель и более)
4. Летальный исход

Таблица лекарственных взаимодействий с экспериментальными препаратами для лечения COVID-19 (обновления на www.covid19-druginteractions.org)

1. Анестетики и миорелаксанты
2. Анальгетики
3. Антиаритмические препараты
4. Антибактериальные средства (41 АМП)
5. Антикоагулянты, антиагреганты и фибринолитики
6. Противосудорожные препараты
7. Противовирусные - Гепатит С (прямые противовирусные препараты)
8. Противовирусные другие (осельтамивир)
9. Бронхорасширяющие средства
10. Бета-блокаторы
11. Антигипертензивные препараты/Средства для лечения ХСН
12. Инотропные препараты и Вазопрессоры
13. Препараты для лечения органов ЖКТ
14. Противорвотные препараты
15. Стероиды
16. Противогрибковые
17. Анксиолитики/Снотворные/Седативные средства

Показания для перевода взрослых в ОРИТ:

(Достаточно одного из критериев)

- Нарастающая и выраженная одышка;
- Частота дыхания > 30 в минуту;
- Сатурация $SpO_2 < 93\%$;
- Острая почечная недостаточность (мочеотделение $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 1 часа или повышение уровня креатинина в два раза от нормального значения);
- Печеночная дисфункция (увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы);
- Коагулопатия (число тромбоцитов < 100 тыс./мкл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней).

Выписка пациентов из стационара:

- **Клинико-инструментальные критерии:** отсутствие повышенной температуры тела >3 дней, регрессия респираторных симптомов и признаков воспаления по результатам визуализации легких (положительная динамика рентгенологической и КТ-картины);
- **Лабораторные критерии:** 2 отрицательных результата ПЦР мазка из носоглотки с интервалом забора ≥ 24 часа после завершения этиотропной терапии.
- **Примечания:**
 - ✓ *при положительном результате контрольного ПЦР-тестирования и клиническом выздоровлении необходимо повторить тестирование 1 раз в неделю до получения 2-х отрицательных, так как может сформироваться реконвалесцентное вирусоносительство и сроки эрадикации вируса не известны;*
 - ✓ *при неэффективности этиотропной терапии (положительный результат ПЦР) смена схемы лечения не рекомендуется или решается консилиумом с учетом особенностей данного клинического случая*