

Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. академика И.П.Павлова



Цикл лекций «Этиология, эпидемиология,
профилактика коронавирусной инфекции»
Клинические ординаторы

Кафедра социально значимых инфекций

Пандемия COVID-19. Клиника, диагностика, общие принципы лечения и профилактики. Часть 2

Д.м.н. Вадим Владимирович Рассохин
профессор кафедры

**Подходы к лечению COVID-19.
Общие принципы и поддерживающая терапия**

Комплексное лечение. COVID-19, легкое течение

WHO^[1]

- Изолировать подозреваемые / подтвержденные случаи для сдерживания передачи SARS-CoV-2; изоляция может происходить дома, в специально отведенном для COVID-19 медицинском или общественном учреждении
- Лечить симптомы (жаропонижающие средства, адекватное питание, соответствующая регидратация)
- Информировать пациентов о признаках / симптомах осложнений, которые в случае их развития должны побудить к обращению за неотложной помощью

NIH^[2,3]

- В большинстве случаев лечение ведется в амбулаторных условиях или дома (например, с помощью телемедицины)
- Рекомендуется тщательный мониторинг пациентов с симптомами и факторами риска тяжелого заболевания; возможно быстрое прогрессирование
- Никаких специальных лабораторных тестов не указано, если в остальном здоров
- Негоспитализированным пациентам не начинать антикоагулянтную или антитромбоцитарную терапию для предотвращения ВТЭ или артериального тромбоза, если нет других показаний

1. WHO Interim Guidance. Clinical management of COVID-19. May 27, 2020.

2. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Management of persons with COVID-19. Last updated June 11, 2020.

3. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. Last updated May 12, 2020.

ВТЭ, венозная тромбоэмболия

Комплексное лечение. COVID-19, среднетяжелое течение

Ведение^[1]

- Внимательно наблюдать, поскольку легочная болезнь может быстро прогрессировать
- Назначить эмпирические антибиотики при сильном подозрении на бактериальную пневмонию / сепсис; ежедневно пересматривать и снижать / прекращать лечение при отсутствии признаков инфекции
- Использовать меры профилактики и контроля госпитальных инфекций; ограничить количество людей / мед.работников, заходящих в палату пациента
- Использовать AIIR для процедур образования аэрозолей; персонал должен носить респираторы N95 или PAPR (не хирургические маски)

Изоляция (дом или медицинское учреждение)^[2]

- В зависимости от клинической картины, потребности в поддерживающей терапии, наличия уязвимых семейных контактов;
- Если высок риск ухудшения состояния, предпочтительна госпитализация

Первоначальная оценка состояния^[1]

- Может включать Rg грудной клетки, УЗИ или КТ
- При показаниях – выполнение ЭКГ
- Развернутый анализ крови (ОАК, БАК), включая метаболический профиль, функцию печени / почек
- Маркеры воспаления (СРБ, D-димер, ферритин) могут иметь прогностическую ценность

1. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Management of persons with COVID-19. Last updated June 11, 2020.

2. WHO Interim Guidance. Clinical management of COVID-19. May 27, 2020.

Комплексное лечение. COVID-19, тяжелое течение

Лечение тяжелой пневмонии^[1]

- Оборудовать зоны обслуживания пациентов пульсоксиметрами, функционирующими кислородными системами и одноразовыми интерфейсами для доставки кислорода
- Немедленно предоставить дополнительный кислород пациентам с признаками неотложной помощи во время реанимации (например, затрудненное / отсутствие дыхания, тяжелый ОРДС, центральный цианоз, шок, кома / судороги) и пациентам со стабильной гипоксемией
- Наблюдать за признаками клинического ухудшения (быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность, шок); оказание неотложной поддерживающей терапии
- С осторожностью проводить гидратацию у пациентов без гипоперфузии тканей, нестабильной гемодинамикой и резистентностью к гидратации

1. WHO. COVID-19 clinical management: living guidance. January 25, 2021.

2. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection. Last updated December 17, 2020.

Лечение острой коинфекции^[1]

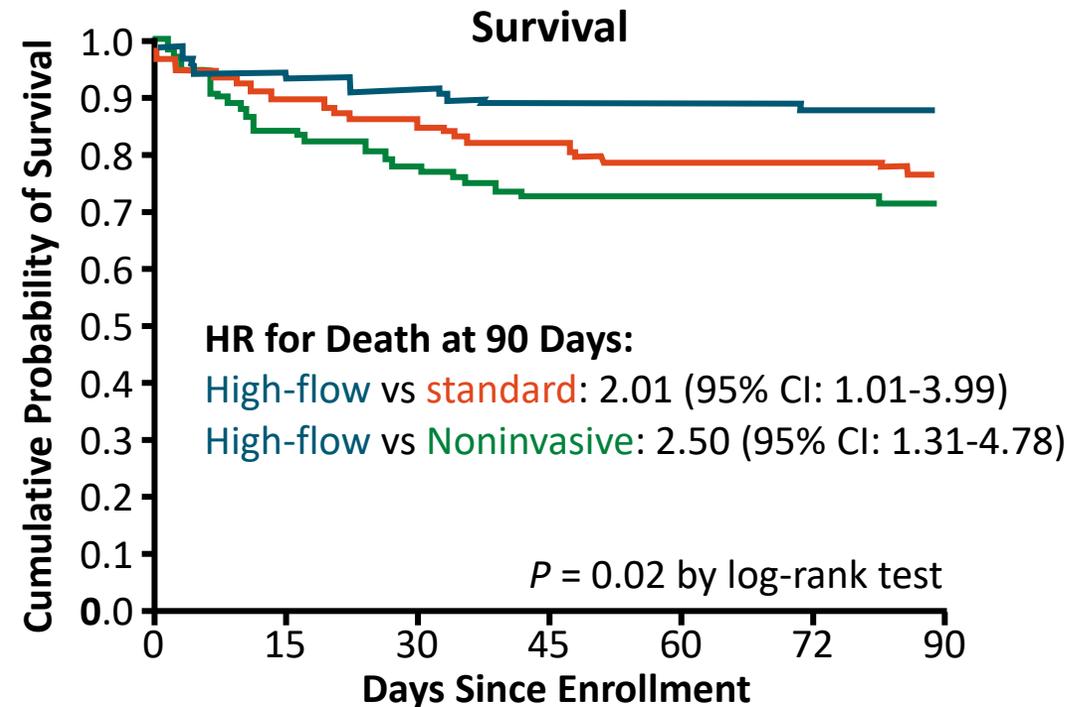
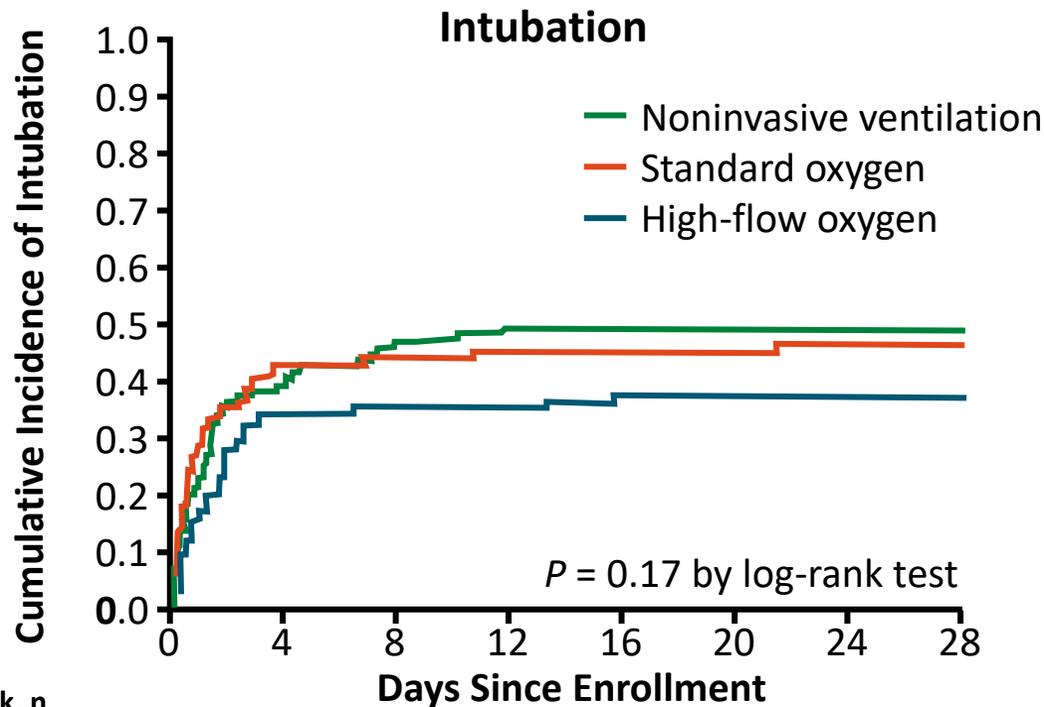
- Назначение эмпирических противомикробных препаратов в течение 1 часа после первоначальной оценки на основе клинической картины, особенностей микрофлоры пациента и медицинского учреждения; идеально – знание посевов крови перед введением противомикробных препаратов
- Ежедневно оценивать объем антибактериальной терапии (деэскалация)
- Лечение других небактериальных острых коинфекций на основании лабораторно подтвержденного диагноза или эпидемиологических / клинических критериев

Оценка^[2]

- Выполнение рекомендаций (см. для состояния средней степени тяжести)

Преинтубационное введение кислорода

- Рандомизированное многоцентровое открытое исследование у взрослых с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, без гиперкапнии и $PaO_2 / FiO_2 < 300$ мм рт.ст. (N = 310)



Patients at Risk, n	0	4	8	12	16	20	24	28
High-flow oxygen	106	68	67	67	65	65	65	65
Standard oxygen	94	52	50	49	49	49	48	48
Noninvasive ventilation	110	64	57	53	53	53	53	52

Patients at Risk, n	0	15	30	45	60	72	90
High-flow oxygen	106	100	97	94	94	93	93
Standard oxygen	94	84	81	77	74	73	72
Noninvasive ventilation	110	93	86	80	79	78	77

Немедикаментозное лечение COVID-19: критическое течение, ОРДС

Пациенты с ОРДС	Рекомендации
Все	<ul style="list-style-type: none">▪ Обеспечение расширенной кислородной / вентиляционной поддержкой, если пациент с ОРДС не отвечает на стандартную кислородную терапию и у него развивается острая гипоксическая дыхательная недостаточность.▪ В резерве – выполнение эндотрахеальной интубации с мерами предосторожности при транспортировке по воздуху для обученных / опытных специалистов▪ В резерве – применение НО и НИВ для отдельных пациентов с легким ОРДС; мониторинг ухудшения
С механической вентиляцией	<ul style="list-style-type: none">▪ Использование более низких дыхательных объемов (4-8 мл/кг PBW), давления на вдохе (давление плато <30 см H₂O)▪ ИВЛ 12-16 часов в день у взрослых с тяжелым ОРДС.▪ Консервативная инфузионная терапия при отсутствии гипоперфузии тканей и чувствительности к жидкости▪ В случае ОРДС от умеренной до тяжелой степени рекомендуется более высокое или более низкое ПДКВ с индивидуальным титрованием и мониторингом; избегать нервно-мышечной блокады путем непрерывной инфузии▪ Избегать отключения вентилятора; зажать эндотрахеальную трубку при переносе в аппарат ИВЛ▪ Очистка дыхательных путей у пациентов с чрезмерным выделением или затрудненным выводом секрета, если это будет признано целесообразным с медицинской точки зрения▪ При рефрактерной гипоксемии, несмотря на защитную вентиляцию легких, рассмотреть возможность направления к специалисту по ЭКМО

Немедикаментозное лечение. COVID-19, критическое течение, профилактика осложнений

Осложнение	Меры
Дни инвазивной механической вентиляции легких	<ul style="list-style-type: none">▪ Ежедневная оценка готовности к спонтанному дыханию▪ Свести к минимуму седативный эффект (постоянный или периодический) с учетом конкретных целей титрования
Пневмония, связанная с вентиляцией легких	<ul style="list-style-type: none">▪ Использование оральной интубацию вместо назальной у подростков / взрослых▪ Сохранять полулежачее положение пациента (изголовье кровати поднять на 30-45°).▪ Использовать закрытую аспирационную систему; периодически сливать конденсат▪ Использовать новый контур вентилятора для каждого пациента; обмен на того же пациента только в случае загрязнения / повреждения▪ Замена теплообменника-влагообменника в случае неисправности, загрязнения или каждые 5-7 дней
Венозная тромбоземболия	<ul style="list-style-type: none">▪ Проведение профилактики (например, низкомолекулярный гепарин); если гепарин противопоказан, использование прерывистых пневматических компрессионных устройств
Связанная с катетером инфекция	<ul style="list-style-type: none">▪ Использование контроля и наблюдения в реальном времени за временем нахождения катетера, стерильная постановка/смена катетера специалистом, извлечение катетера, если в нем нет необходимости
Пролежни	<ul style="list-style-type: none">▪ Поворачивать пациента каждые 2 часа
Стрессовые язвы и желудочно-кишечные кровотечения	<ul style="list-style-type: none">▪ Энтеральное питание в течение 24-48 часов после поступления, H2-гистаминоблокаторы или ИПП при риске желудочно-кишечного кровотечения
Побочные эффекты и МЛВ	<ul style="list-style-type: none">▪ Учет фармакокинетических и фармакодинамических эффектов всех лекарств
Устойчивость к противомикробным препаратам	<ul style="list-style-type: none">▪ Использование эмпирических противомикробных препаратов в течение как можно более короткого периода времени, снижая эскалацию, как только исчезнут признаки инфекции и пациент станет клинически стабильным; Избегать использования противомикробных препаратов, если подозрение на бак. инфекцию невелико

Немедикаментозное лечение. COVID-19, критическое течение, септический шок

Диагноз ^[1]	Рекомендации по терапии ^[1]
<ul style="list-style-type: none">▪ Взрослые: подозрение на инфекцию / подтверждено, вазопрессоры, необходимые для поддержания САД ≥ 65 мм рт.ст. и лактата ≥ 2 ммоль/л без гиповолемии	<ul style="list-style-type: none">▪ Взрослые: в течение первых 15-30 минут введите 250-500 мл кристаллоидной жидкости в виде болюса; назначьте вазопрессоры, если шок продолжается во время / после инфузионной реанимации
<ul style="list-style-type: none">▪ Дети: любая гипотензия или ≥ 2 из следующих: измененное психическое состояние, бради / тахикардия, длительное наполнение капилляров или слабый пульс, тахипноэ, пятнистая / холодная кожа или петехиальная / пурпурная сыпь, повышение лактата, олигурия, гипер / гипотермия	<ul style="list-style-type: none">▪ Дети: болюсное введение кристаллоидной жидкости 10-20 мл/кг в первые 30-60 мин; назначение вазопрессоров, если признаки перегрузки жидкостью или если шок не проходит / целевые значения артериального давления не достигаются после двух болюсов жидкости
<h3>Вазопрессоры первой линии</h3> <ul style="list-style-type: none">▪ Норэпинефрин для взрослых ^[1,2]▪ Адреналин для детей ^[1]	<ul style="list-style-type: none">▪ Оценивайте перегрузку жидкостью после каждого болюса; если присутствует (или нет реакции на жидкость), уменьшите или прекратите прием жидкости▪ Избегайте гипотонических кристаллоидов, крахмалов или желатинов▪ Используйте центральный венозный катетер для вазопрессоров; в качестве альтернативы – в периферические вены или внутрикостной иглой▪ Применение инотропов при плохой перфузии и сердечной дисфункции

1. WHO Interim Guidance. Clinical management of COVID-19. May 27, 2020.

2. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Care of critically ill patients with COVID-19. Last updated August 27, 2020.

Внелегочные проявления

Манифестация	Рекомендации
Почечная дисфункция ^[1]	<ul style="list-style-type: none">▪ Когда показана заместительная почечная терапия, рекомендуется непрерывная заместительная почечная терапия (НЗПТ), если таковая имеется▪ Если НЗПТ недоступна или невозможна, рекомендуется длительная интермиттирующая заместительная почечная терапия, а не прерывистый гемодиализ
Тромбофилия ^[2]	<ul style="list-style-type: none">▪ Госпитализированные взрослые должны получать профилактику ВТЭ в соответствии со стандартом ухода за другими госпитализированными пациентами▪ <i>Диагноз COVID-19 не должен влиять на рекомендации по профилактике ВТЭ у госпитализированных детей</i>▪ Антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия не должна использоваться для предотвращения артериального тромбоза вне обычных стандартов лечения

К НЗПТ относятся: непрерывный вено-венозный гемодиализ (CVVHD), непрерывная вено-венозная гемофильтрация (CVVH), непрерывная вено-венозная гемодиализация (CVVHDF)

1. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Acute kidney injury and renal replacement therapy. Last updated June 11, 2020.

2. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. Last updated May 12, 2020.

**Подходы к лечению COVID-19.
Медикаментозное специфическое лечение**

Ключевые лекарственные препараты, одобренные или проходящие оценку для лечения COVID-19

Противовирусные

(Hydroxy)chloroquine
Ivermectin
Lopinavir/ritonavir
Molnupiravir
Nirmatrelvir/ritonavir
Nitazoxanide
Remdesivir

анти-SARS-CoV-2 мАТ

Bamlanivimab plus etesevimab
Casirivimab plus imdevimab
Sotrovimab

Иммуномодуляторы

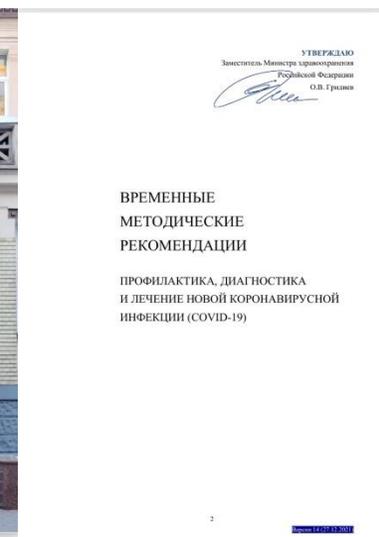
Colchicine
Corticosteroids
Fluvoxamine
GM-CSF inhibitors
IL-1 and IL-6 inhibitors
Interferons
Kinase inhibitors
Non-SARS-CoV-2 IVIG

- Фавипиравир
- Молнупиравир
- Ремдесивир
- Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) (двухцепочечная) (МИР-19), для ингаляций. Противовирусное действие миРНК основано на механизме РНК-интерференции и включает специфическое распознавание геномных мишеней вируса с последующим привлечением собственных белковых комплексов клетки, разрушающих вирусный геном (и его мРНК-транскрипты) и тем самым нарушающих процесс репликации вируса
- Иммуноглобулин человека против COVID-19
- ИФН-α
- Умифеновир
- Касиривимаб и имдевимаб (МАТ)
- Бамланивимаб + этесевимаб (МАТ)
- Сотровимаб (МАТ)
- Регданвимаб (МАТ)

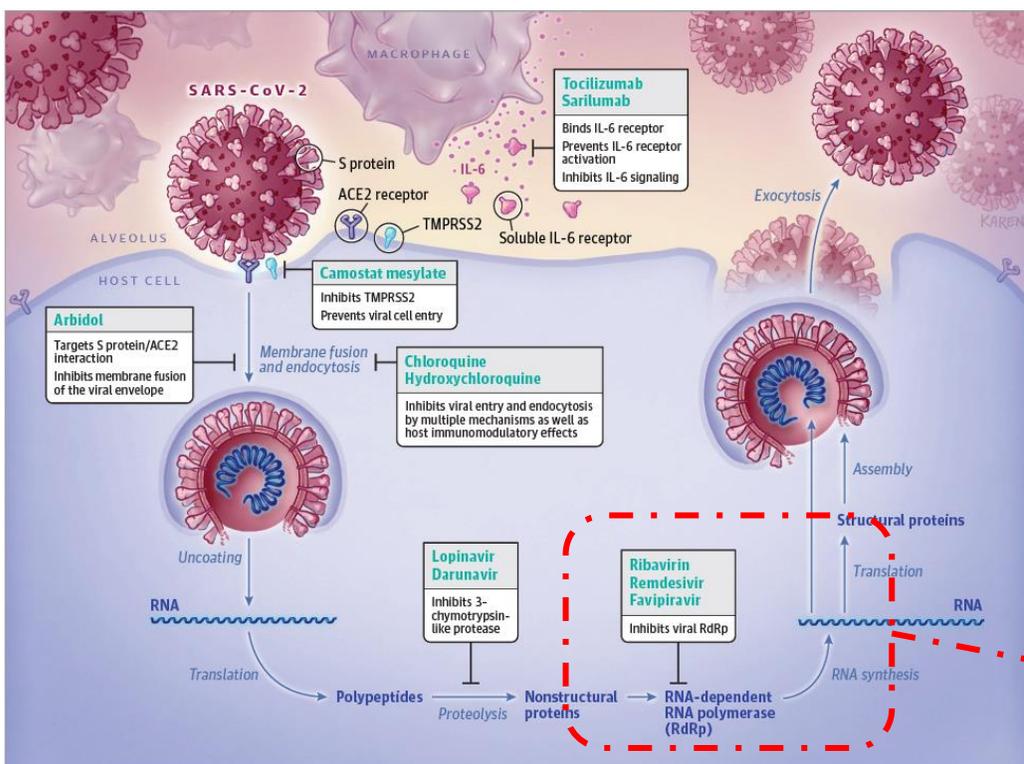
Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения COVID-19 у взрослых

Приложение №5

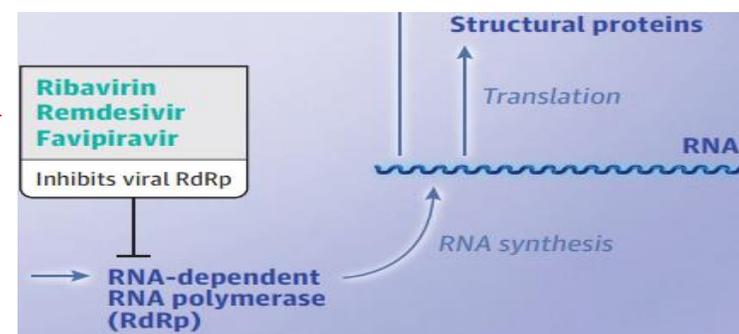
Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ. Версия 14 (27.12.2021)



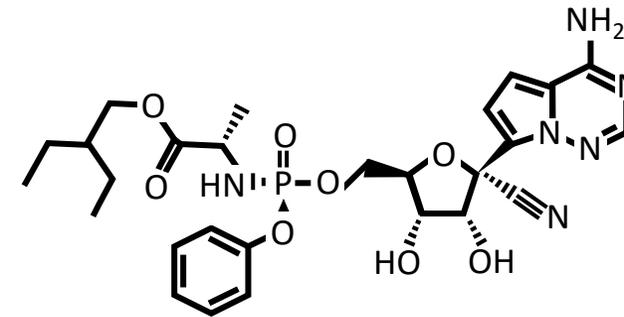
Этиотропная терапия. Фавипиравир – селективный ингибитор РНК-полимеразы (за счет достаточно консервативной системы репликации большинства РНК-вирусов)



- ✓ **Фавипиравир** – синтетический противовирусный препарат
- ✓ **Фавипиравир** метаболизируется внутри клеток до активного метаболита - *фавипиравира рибозил трифосфата (РТФ)*, который, связываясь с РНК-зависимой РНК-полимеразой вируса, приводит к ее ингибированию, что ведет к нарушению репликации;
- ✓ **Фавипиравир** активен в отношении многих опасных вирусных инфекций, включая вирусы гриппа, Эбола, коронавирусы SARS и MERS



Одобрение FDA: Ремдесивир для госпитализированных пациентов



- Ремдесивир является противовирусным препаратом прямого действия, который ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса, обрывая синтез цепи вирусной РНК

Показания FDA

«... Показан взрослым и детям (от 12 лет и старше и весом не менее 40 кг) для лечения коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), требующих госпитализации. [Ремдесивир] следует вводить только в больнице или медицинском учреждении, способном оказать неотложную помощь, сопоставимую со стационарной помощью»

Remdesivir: начало лечения и режимы дозирования. Информация о безопасности и предупреждения

- Определить рСКФ, протромбиновое время, провести лабораторные исследования печени перед началом и во время приема ремдесивира, если это клинически целесообразно

Дозировка в/в, более 30-120 минут		Пациенты, нуждающиеся в инвазивной вентиляции и / или ЭКМО	Пациенты, не нуждающиеся в инвазивной вентиляции и / или ЭКМО
Взрослые и дети \geq 12 лет и \geq 40 кг	▪ Нагрузочная доза	200 мг в день 1	200 мг в день 1
	▪ Поддерживающая доза	100 мг в дни 2-10	100 мг в дни 2-5*

*Может быть увеличено до 10 дней у пациентов, у которых не достигнуто клинического улучшения на 5 день лечения

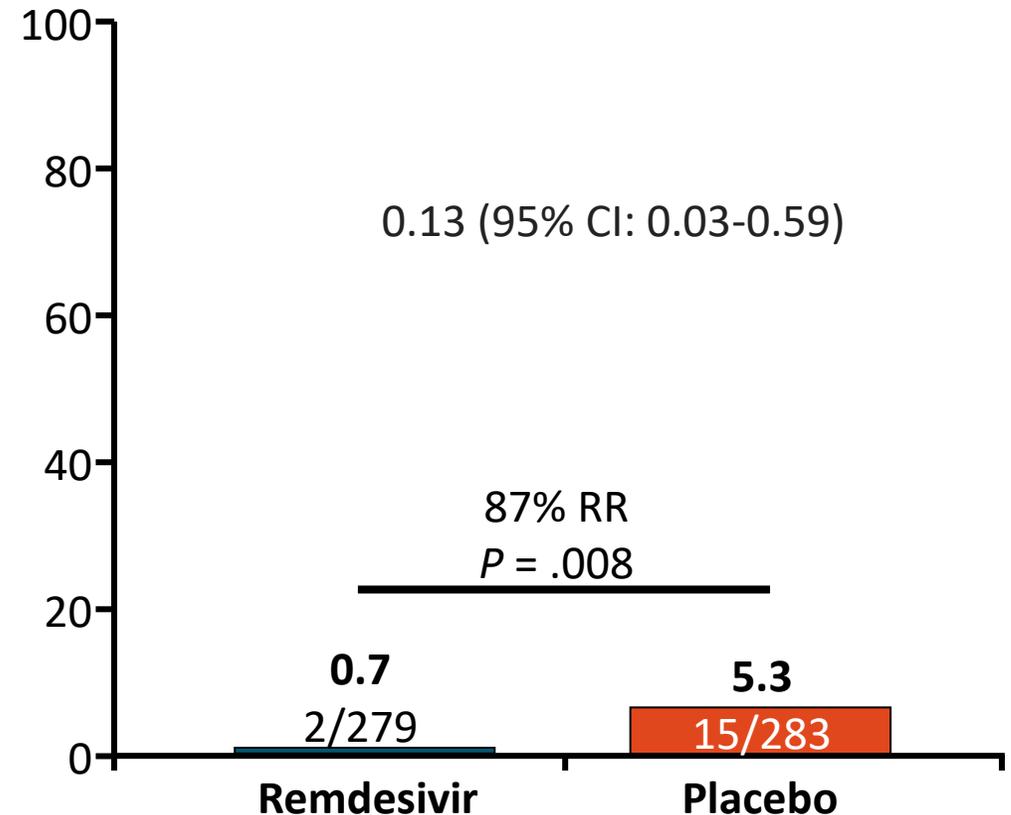
- **Противопоказан** пациентам с клинически значимыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе на remdesivir или какие-либо компоненты.
- **Не рекомендуется** пациентам с рСКФ <30 мл/мин
- **Предупреждения и меры предосторожности:**
 - У пациентов, получавших remdesivir, наблюдались реакции гиперчувствительности; немедленно прекратить прием при появлении признаков клинически значимой реакции
 - **Повышение уровня трансаминаз** наблюдалось у здоровых добровольцев и пациентов с COVID-19, получающих remdesivir; рассмотреть возможность прекращения приема, если ALT > 10 x верхняя граница нормы

Remdesivir: использование в особых группах населения

Группа	Рекомендации
Беременные женщины	Недостаточно данных для оценки рисков, связанных с приемом лекарств (серьезные врожденные дефекты, выкидыш или неблагоприятные исходы для матери или плода)
Кормящие матери	Нет информации о ремдесивире в грудном молоке, воздействии на детей, находящихся на грудном вскармливании, или воздействии на производство молока; в исследованиях на животных ремдесивир и метаболиты обнаруживаются у кормящих щенков матерей, получавших ремдесивир, что позволяет предположить наличие ремдесивира в молоке
Дети	Безопасность / эффективность не установлены у пациентов <12 лет или с массой тела <40 кг; FDA EUA действует для госпитализированных педиатрических пациентов с массой тела от 3,5 до <40 кг или в возрасте <12 лет и весом $\geq 3,5$ кг
Пожилые	<i>Клинический опыт не выявил различий в ответах пожилых и молодых пациентов; коррективировка дозировки не требуется; следует внимательно следить за функцией печени, почек и сердца</i>
Почечная недостаточность	Фармакокинетика ремдесивира не оценивалась у пациентов с почечной недостаточностью; не рекомендуется пациентам с рСКФ <30 мл/мин
Печеночная недостаточность	Фармакокинетика ремдесивира не оценивалась у пациентов с печеночной недостаточностью; выполнять лабораторные исследования печени перед началом приема ремдесивира и при его приеме, если это клинически целесообразно

PINETREE: День 28. Эффективность в/в Ремдесивира по сравнению с плацебо у амбулаторных пациентов с симптомами

- Исследование фазы III у пациентов из группы риска с COVID-19, получающих лечение в течение 3 дней амбулаторно (200 мг в/в в 1-й день; 100 мг в/в в 2-й и 3-й дни)
 - ПЦР-подтвержденный COVID-19 в течение ≤ 4 дней и наличие симптомов в течение ≤ 7 дней
 - Средний возраст: 50 лет; женщины: 48%; Латиноамериканцы: 42%
 - Диабет: 62%; ожирение: 55%; АГ: 48%
 - Средняя продолжительность симптомов до инфузии: 5 дней.
 - 16,5% получили ≥ 1 инфузию дома



Remdesivir: Безопасность

- Remdesivir, вводимый внутривенно в течение 3 дней, был безопасным и хорошо переносимым у не госпитализированных пациентов с COVID-19 из группы высокого риска¹
 - Наиболее частые НЯ в группе Remdesivir: тошнота (11%), головная боль (6%), диарея (4%)

Результат, %	Remdesivir (n = 279)	Placebo (n = 283)
Любые АЕ	42.3	46.3
НЯ, вызванные лекарственными средствами	1.8	6.7
Прекращение лечения из-за НЯ	0.7	1.8

- **EUA updated January 21, 2022²:** лечение COVID-19 легкой и средней степени тяжести (после прямого тестирования на SARS-CoV-2) у лиц с высоким риском прогрессирования до тяжелой формы COVID-19, включая госпитализацию или смерть
 - **Взрослые и дети** старше ≥ 12 лет с весом ≥ 40 кг, кто **не госпитализирован**
 - **Дети** (весом от 3,5 кг до < 40 кг или < 12 лет с весом $\geq 3,5$ кг), **госпитализированные или не госпитализированные**

Molnupiravir – новый противовирусный препарат, для приема внутрь: данные исследований

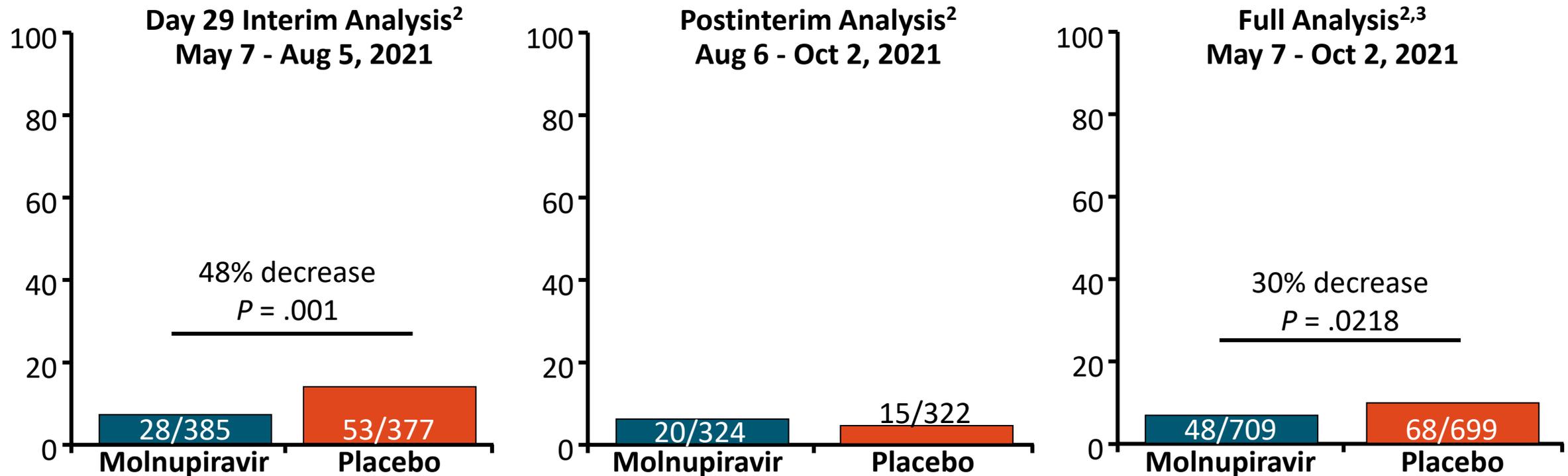
- Хорошо переносится в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, **фаза I** (здоровые добровольцы) (N = 130)¹
- Двойное слепое исследование **фаза IIa** амбулаторных пациентов с COVID-19, рандомизированных через 7 дней после начала симптомов (N = 202)²
 - **День 3: Изоляция инфекционного вируса** у 1.9% (1/53) пациентов с molnupiravir 800 mg BID vs 16.7% (9/54) плацебо; $P = .02$
 - Среди серонегативных на исходном уровне медиана **время до клиренса вирусной РНК** значительно короче с molnupiravir 800 mg BID (14 days) vs плацебо (27 days); $P = .001$

1. Painter. Antimicrob Agents Chemother. 2021;[Epub].

2. Fischer. medRxiv;[Preprint]. Note: This study has not been peer reviewed.

MOVE-OUT: Эффективность Molnupiravir

- Исследование фазы III с участием невакцинированных пациентов из группы риска с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, получающих амбулаторное лечение в течение 5 дней¹
 - ≤5 дней симптомов до дня рандомизации и ≥1 признака/симптома, связанных с COVID-19



1. NCT04575597. 2. Bernal. NEJM. 2021;[Epub]. 3. Merck press release. November 30, 2021. Data not peer reviewed.

MOVE-OUT: НЯ на 29-й день в безопасной популяции

Outcome, % ¹	Molnupiravir 800 mg Q12H (n = 710)	Placebo (n = 701)
Любые АЕ	30.4	33.0
НЯ, вызванные лекарственными средствами	8.0	8.4
Прекращение лечения из-за НЯ	1.4	2.9

- Разрешено для использования в Великобритании²
- **EUA issued by FDA on December 23, 2021³**: лечение COVID-19 легкой и средней степени тяжести у взрослых с положительными результатами прямого тестирования на вирус SARS-CoV-2, которые подвержены высокому риску прогрессирования до тяжелой формы COVID-19, включая госпитализацию или смерть, и для которых разрешенные FDA альтернативные варианты лечения COVID-19 недоступны или клинически неприемлемы. **Лечение следует начинать как можно раньше и в течение 5 дней после появления симптомов**

1. Bernal. NEJM. 2021;[Epub]. 2. gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra.

3. FDA. Molnupiravir EUA.

Molnupiravir: Возможные опасения по поводу генотоксичности

- MOA: ошибки / изменения в геноме, похожие на наблюдаемые при назначении рибавирина
- Смешанные данные в различных исследованиях
 - Доказательства мутагенеза в клетках CHO-K1 при анализе мутаций гена гипоксантинфосфорибозилтрансферазы¹
 - Положительный результат анализа обратной мутации бактерий *in vitro* (тест Эймса)²
 - Нет повышенной частоты мутаций в анализах мутагенности на грызунах (анализ мутагенности Pig-a; анализ трансгенных грызунов Big Blue)²
- Рибавирин был FDA отнесен к категории X: исследования на животных или людях продемонстрировали аномалии плода
- Консультировать беременных женщин, являющихся кандидатами на получение молнупиравира, о преимуществах и неизвестных рисках
- Производитель не проводит исследования у детей

Molnupiravir: Оценка и консультирование при установлении детородного потенциала

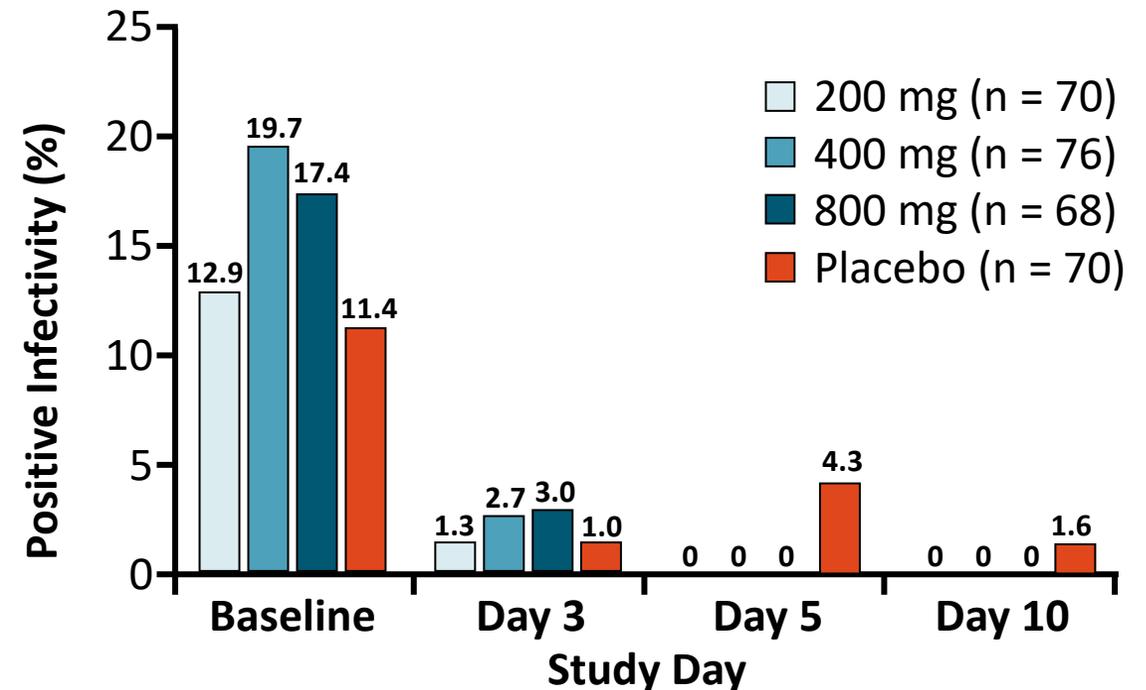
- Провести у женщин тест на беременность
 - Анализ менструального анамнеза (регулярность, характер), менструальных циклов, правильность использования надежных методов контрацепции и / или постоянно имеет отрицательный тест на беременность.
 - Отрицательный тест на беременность (рекомендуется, но не требуется, если не соблюдены другие критерии)
- Надежная, правильная и постоянная **контрацепция** необходима **как мужчинам, так и женщинам**
 - ♀ – **Женщины:** во время лечения и в течение 4 дней после последней дозы молнупиравира
 - ♂ – **Мужчины:** во время лечения и в течение как минимум 3 месяца после последней дозы молнупиравира

Molnupiravir: Возможные опасения по поводу вирусного мутагенеза

- Может ли молнупиравир вызывать мутации, которые могут привести к появлению штамма SARS-CoV-2, который избегает существующего иммунитета¹?
- Беспокойство по поводу новых мутаций при неоптимальной приверженности лечению²
- Обеспокоенность в отношении лиц с тяжелым иммунодефицитом, которые подвержены повышенному риску длительной репликации вируса³
 - Недостаточно представлен в клинических испытаниях

- Ни один живой вирус не был обнаружен ни при какой дозе во время лечения³

Восстановление вируса инфекций с течением времени



Препараты для амбулаторного лечения без подтверждения эффективности и безопасности

Лекарственное средство	Недостаток
Azithromycin or doxycycline ^{1,2}	Неэффективен для предотвращения госпитализации
Colchicine ³	Большое количество, необходимое для лечения; пограничный результат
Fluvoxamine ⁴	Ранние данные нуждаются в подтверждении
Hydroxychloroquine ⁵	Активность <i>in vitro</i> не повлияла на эффективность
Inhaled budesonide ^{6,7}	Ранние данные нуждаются в подтверждении
Ivermectin ⁸⁻¹⁰	Фармакокинетика неблагоприятная; не улучшило время до исчезновения симптомов и не предотвратило госпитализацию

1. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Lancet. 2021;397:1063. 2. Butler. Lancet Respir Med. 2021;[Epub]. 3. Tardif. Lancet Respir Med. 2021;9:924. 4. Lenze. JAMA. 2020;324:2292. 5. Skipper. Ann Intern Med. 2020;173:623. 6. Yu. Lancet. 2021;[Epub]. 7. Ramakrishnan. Lancet Respir Med. 2021;9:763. 8. Caly. Antiviral Res. 2020;178:104787. 9. Vallejos. BMC Infect Dis. 2021;21:635. 10. López-Medina. JAMA. 2021;325:1426.

Препараты-кандидаты для амбулаторной пероральной ПВТ COVID-19

ЛС	Механизм действия	Примечание	Эффективность / продолжающиеся испытания
Camostat ¹⁻³	Ингибитор входа	Блокирует TMPRSS-2; одобрен для лечения боли, связанной с панкреатитом, послеоперационного рефлюкс-эзофагита в Японии	Pending phase III results
Favipiravir ⁴⁻⁶	Ингибитор полимеразы	Переделанный противовирусный препарат; одобрен для лечения нового гриппа в Японии	Небольшие испытания - незначительные или нейтральные результаты
Molnupiravir ⁷⁻⁹	Нарушает репликацию	Разработано для SARS-CoV-1 и MERS	Промежуточные результаты фазы II/III показывают пользу
Nirmatrelvir ¹⁰	Ингибитор протеазы	Ритонавир необходим для фармакологического усиления	Промежуточные результаты фазы II/III показывают пользу
Remdesivir ^{11,12}	Аналог нуклеозида	В/в введение	Промежуточные результаты фазы III показывают пользу
RO7496998/ AT-527 ¹³⁻¹⁵	Ингибитор полимеразы	Разработано для ВГС; гуанозиновый нуклеотид	Ожидаются результаты фазы II/III

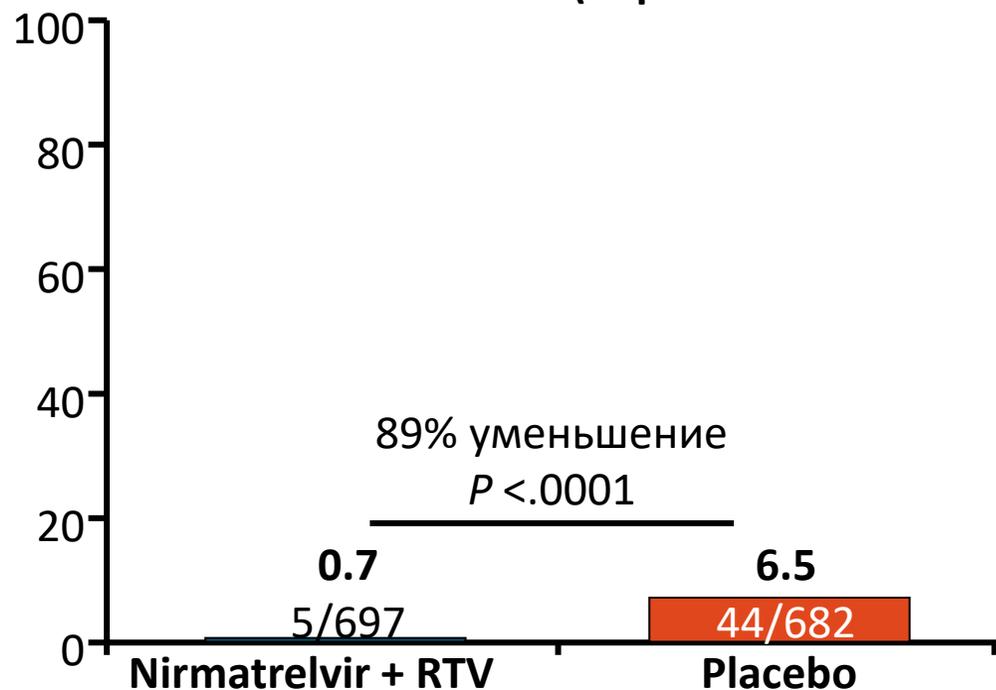
ПВТ, противовирусная терапия

1. NCT04583592. 2. NCT04608266. 3. NCT04730206. 4. Lou. Eur J Pharm Sci. 2021;157:105631. 5. Udawadia. Int J Infect Dis. 2021;103:62; 6. Dabbous. Arch Virol. 2021;166:949. 7. NCT04575597. 8. Gordon. J Biol Chem. 2021;297:100770. 9. Bernal. NEJM. 2021;[Epub]. 10. NCT04960202; 11. NCT04501952. 12. Hill. IDWeek 2021 Abstr LB1. 13. NCT04889040. 14. NCT04709835. 15. Good. Antimicrob Agents Chemother. 2021; 65:e0247.

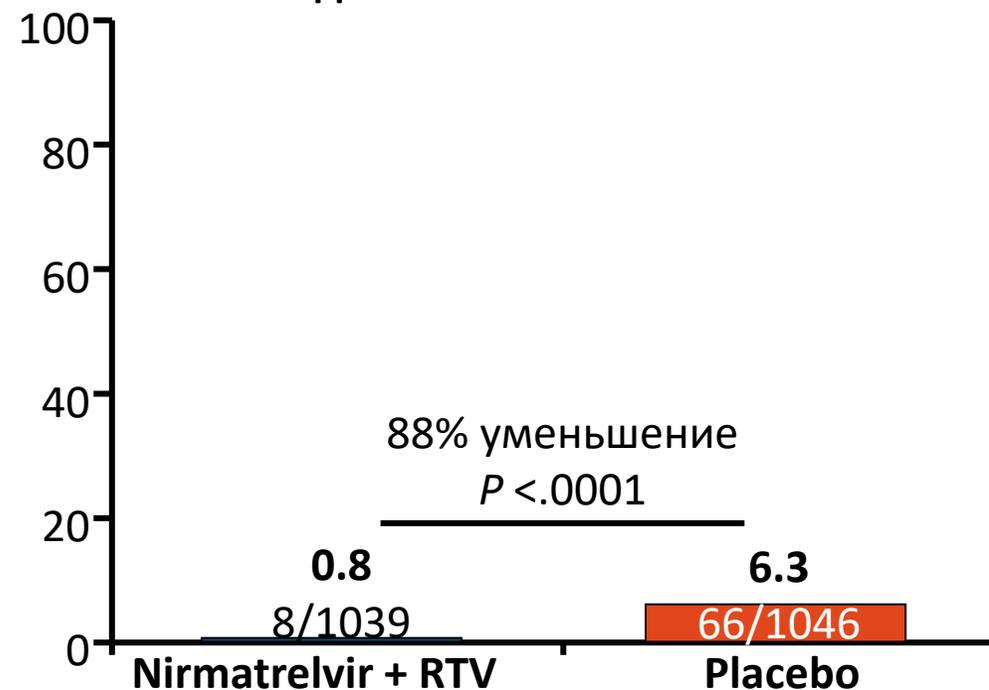
EPIC-HR: Nirmatrelvir для приема внутрь + RTV. Эффективность к 28 дню

- Исследование фазы II/III с участием невакцинированных пациентов из группы риска с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, получающих амбулаторное лечение в течение 5 дней
 - ≤5 дней симптомов до дня рандомизации и ≥1 признака/симптома, связанных с COVID-19

Госпитализация или смерть при лечении в течение 3 дней после появления симптомов (первичная конечная точка)



Госпитализация или смерть при лечении в течение 5 дней после появления симптомов



EPIC-HR: Nirmatrelvir для приема внутрь + RTV.

Безопасность

Outcome, %	Nirmatrelvir + RTV	Placebo
Любые АЕ	22	21
НЯ, вызванные лекарственными средствами	1.4	1.9
Прекращение лечения из-за НЯ	2.1	1.2

- DSMB досрочно прекратил набор
- В ближайшее время будут доступны дополнительные сведения, основанные на полном наборе исследований
- **EUA issued December 22, 2021²:** для лечения коронавирусной болезни легкой и средней степени тяжести (COVID-19) у взрослых и детей (в возрасте ≥ 12 лет с массой тела ≥ 40 кг) с положительными результатами прямого тестирования на SARS-CoV-2, которые имеют высокий риск прогрессирования в тяжелую форму. COVID-19, включая госпитализацию или смерть. **Лечение следует начинать как можно раньше и в течение 5 дней после появления симптомов**

Nirmatrelvir + RTV: Дозирование и лекарственные взаимодействия

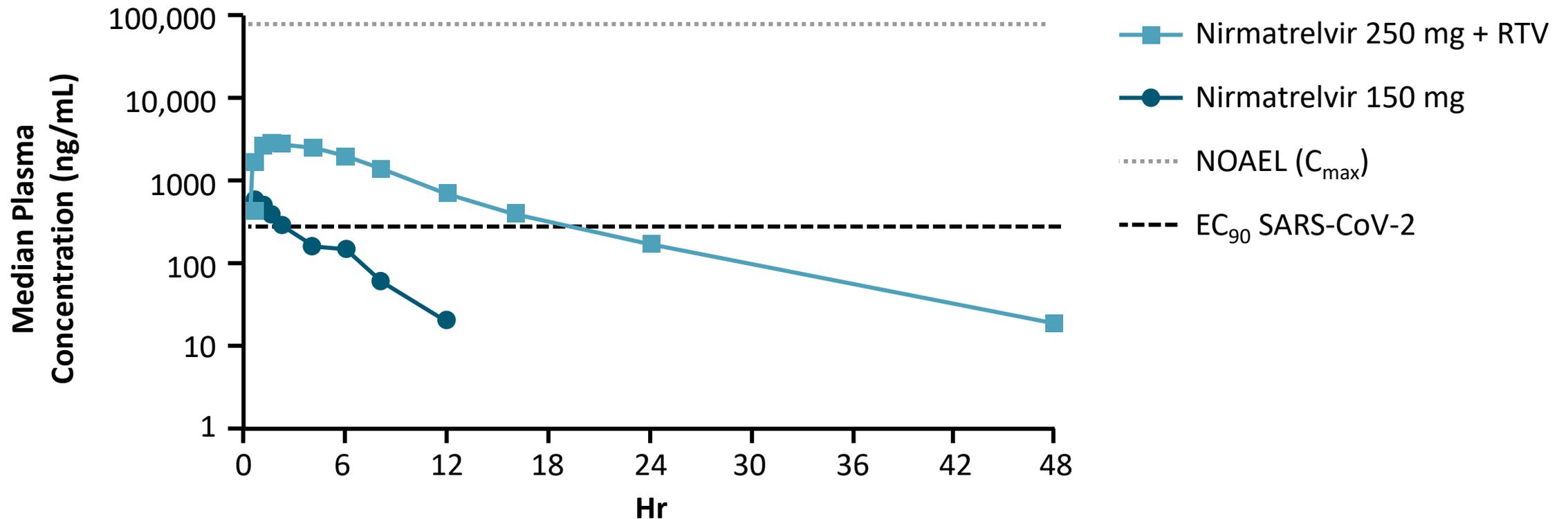
- **EUA: требуется введение Nirmatrelvir с бустером RTV**
 - RTV мощный ингибитор цитохрома P450 3A4 и P-гликопротеина¹
 - RTV широко используется для усиления ИП при лечении ВИЧ
 - RTV, вероятно, способствует дисгевзии (исследования EPIC-HR)

- **Требуется коррекция дозы у пациентов с eGFR 30-60 mL/min¹**
 - Не рекомендуется при eGFR <30 mL/min

- **Обновить списки лекарств для применения, изучить их перед введением**
- **Учитывать лекарственные взаимодействия с лекарственными препаратами, широко применяемыми у пациентов с высоким риском**
 - Rivaroxaban, simvastatin, tacrolimus, glucocorticoids¹
 - [covid19-druginteractions.org](https://www.covid19-druginteractions.org) обновляется, чтобы включить Nirmatrelvir+ RTV²

Nirmatrelvir – новый противовирусный препарат, для приема внутрь: данные исследований

- Добавление RTV обеспечивает бустерный эффект (фармакокинетика) в **фазе I** исследования на волонтерах



Выводы по применению противовирусных препаратов

- Противовирусные препараты более эффективны **на ранних стадиях инфекции SARS-CoV-2**
 - Необходимо разумно и тщательно подходить к выбору препаратов для постконтактной профилактики
- Пероральные противовирусные препараты устраняют неудовлетворенную потребность в своевременном лечении COVID-19
 - Эффективны на амбулаторном этапе (сопоставимы с лечением в стационаре), снижает ВН / передачу SARS-CoV-2
 - Легче использовать, чем парентеральное введение или ингаляционные альтернативы
- Оптимальная терапия должна быть **широко доступна и распределена**
 - Важно для поддержания эффективности в ожидании новых эффективных противовирусных средств

Моноклональные антитела – Anti-SARS-CoV-2 mAbs

Искусственные моноклональные антитела (МАК) обладают вируснейтрализующим действием в отношении SARS-CoV-2

- МКА класса IgG1, связываясь с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка, блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), что приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса.
- Используются однокомпонентные (**сотровимаб, регданвимаб**), комбинированные (**бамланивимаб+этесевимаб; касиривимаб+имдевимаб**) препараты.
- **Данные препараты не зарегистрированы в РФ, их назначение возможно только при наличии решения врачебной комиссии и разрешения на временное обращение** (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов»).
- Применение препаратов на основе МКА рекомендуется в стационарных условиях, в условиях дневного стационара в срок не позднее 7 дня от начала болезни.
- **Пациенты 1-го уровня приоритетности:** Беременные и женщины в послеродовом периоде, имеющие хотя бы один фактор риска тяжелого течения COVID-19; Пациенты в возрасте старше 12 лет: - с первичными иммунодефицитами; - с вторичным и иммунодефицитами (получающие системную иммуносупрессивную терапию, после трансплантации органов, с онкогематологическими заболеваниями).
- **Пациенты 2-го уровня приоритетности:** старше 12 лет, имеющие сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 1 и 2 типа тяжелого течения; Хроническая болезнь почек (4 стадия, СКФ <30, пациенты на гемодиализе); Муковисцидоз; ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (ОФВ1 ≤ 50%); Тяжелая бронхиальная астма (прием системных ГКС, биологических препаратов); Пациенты в возрасте 65 лет и старше, имеющие сопутствующие заболевания: Ожирение 2-3 степени (ИМТ ≥ 35); Хроническая сердечная недостаточность 3-4 функционального класса (по NYHA)

FDA EUA Критерии лечения мАт против SARS-CoV-2

Bamlanivimab + Etesevimab¹

“... для лечения COVID-19 легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей с положительными результатами ПЦР-тестирования на SARS-CoV-2, которые **имеют высокий риск развития тяжелой формы COVID-19 и / или госпитализации**”

Casirivimab + Imdevimab²

“... для лечения COVID-19 легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей с положительными результатами ПЦР-тестирования на SARS-CoV-2, которые имеют **высокий риск прогрессирования COVID-19 до тяжелой степени, включая госпитализацию или смерть**”

Sotrovimab³

“... для лечения COVID-19 легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей с положительными результатами ПЦР-тестирования на SARS-CoV-2, которые имеют **высокий риск прогрессирования COVID-19 в тяжелую форму, включая госпитализацию или смерть**”

- Показано, что некоторые варианты SARS-CoV-2 «устойчивы» к естественным постинфекционным антителам и определенным моноклональным антителам (например, только к бамланивимабу)
 - Эта проблема, по-видимому, может быть решена с помощью комбинаций антител и, возможно, путем нацеливания на различные вирусные области, которые изменяются реже

Эффективность и безопасность мАт против SARS-CoV-2 в амбулаторных условиях

Исследование и лечение	Госпитализация или смерть на 29 день, % (n/N)		Абсолютный риск RR, %	Относительный риск RR, %	КНЛ	НЯ, %	Примечания
	mAb	Placebo					
Phase III BLAZE-1 ^{1,2} ▪ Bamlanivimab/etesevimab	2.1 (11/518)	7.0 (36/517)	4.8	70	20.8	1.1	▪ Distribution paused due to reduced efficacy against beta/gamma VOCs
Phase III COV-2067 ³ ▪ Casirivimab/imdevimab	1.0 (7/736)	3.2 (24/748)	2.2	70	45.5	0.2 (gr ≥2)	▪ Median 3 days Sx at randomization ▪ 10 vs 14 days to resolution
Phase III COMET-ICE ⁴ ▪ Sotrovimab	1.0 (3/291)	7.2 (21/292)	6.2	86	16.1	1	▪ All ≤5 days Sx, 58% ≤3 days ▪ Binds conserved epitope

КНЛ, количество пациентов, нуждающихся в лечении

- В исследовании RECOVERY⁵ госпитализированных пациентов в УК, 28-дневная смертность в **серонегативной подгруппе** – 24% с casirivimab/imdevimab vs 30% с плацебо
 - Снижение абсолютного риска – 6%; относительного риска – 20%; кол-во, нуждающееся в лечении – 16.7

Требуется амбулаторное лечение моноклональными антителами против SARS-CoV-2...

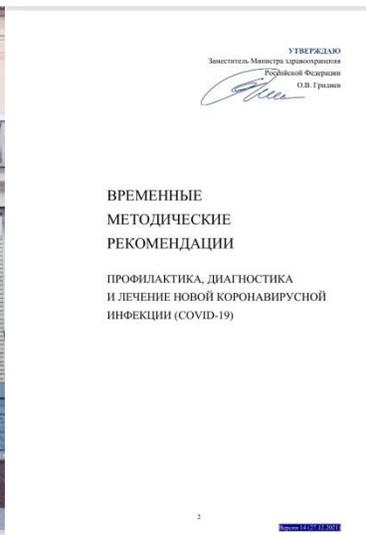
- Доступ для тестирования
 - Быстрые результаты **на ранней стадии инфицирования**
- Процесс стратификации риска
 - Выявить и связаться с людьми из **группы высокого риска**, подходящими для терапии мАт
- Место и ресурсы
 - Возможность введения лекарств **внутривенно или подкожно** с мониторингом пациентов с COVID-19
 - Специализированный амбулаторный центр? Больница? На дому / фельдшер, м/с?

Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых

- **Барицитиниб**, селективный ингибитор янус киназ (JAK1 и JAK2), табл.
- **Тофацитиниб**, селективный ингибитор янус киназ (JAK1 и JAK2), табл.
- **Нетакимаб**, рекомбинантные гуманизированные МАТ, ингибирующие интерлейкин-17А (ИЛ-17А), п/к
- **Олокизумаб**, гуманизированные МАТ изотипа иммуноглобулина G4/каппа – антагонист ИЛ-6, п/к
- **Левилимаб**, МАТ, ингибируют рецепторы ИЛ-6, п/к
- **Тоцилизумаб**, МАТ, ингибируют рецепторы ИЛ-6, в/в
- **Сарилумаб**, МАТ, ингибируют рецепторы ИЛ-1 β , шприц-ручка
- **Канакинумаб**, МАТ, ингибируют рецепторы ИЛ-1 β , в/в
- **Анакинра**, рекомбинантные МАТ, антагонисты рецептора ИЛ-1 α , п/к
- **Метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон, будесонид**

Приложение №6

Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ. Версия 14 (27.12.2021)



FDA EUA: Применение Baricitinib

“... разрешить экстренное применение baricitinib в сочетании с remdesivir, для лечения пациентов с подозрением или лабораторно подтвержденным COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей в возрасте ≥ 2 лет, нуждающихся в дополнительном кислороде, инвазивной механической вентиляции или экстракорпоральной мембране оксигенация (ЭКМО)”

ЭКМО, экстракорпоральная мембранная оксигенация

- **Рекомендованные дозировки:**
 - Взрослые и дети ≥ 9 лет: 4 мг перорально один раз в день.
 - Дети от 2 до <9 лет: 2 мг перорально один раз в день.
 - Оптимальная продолжительность лечения неизвестна; 14 дней или до выписки из больницы (если первая) рекомендуется
- Перед первой дозой необходимо определить рСКФ, уровни аминотрансфераз и общий анализ крови

Baricitinib EUA: Противопоказания и предупреждения

- **Нет известных противопоказаний.**
- **Гиперчувствительность:**
 - При возникновении серьезной гиперчувствительности прием барицитиниба прекратить
- **Серьезные инфекции:**
 - У пациентов, получавших барицитиниб, наблюдались серьезные инфекции.
 - Избегать использования при заведомо активном туберкулезе.
 - Оценка потенциальных преимуществ и рисков в ситуациях с активной коинфекцией, отличной от COVID-19
- **Тромбозы:**
 - У госпитализированных пациентов с COVID-19 рекомендуется профилактика тромбозов вен, если нет противопоказаний
- **Вакцинации:**
 - Избегать использования живых вакцин с барицитинибом
- **Измененные лабораторные значения:**
 - Оценить на исходном уровне, а затем – в соответствии с клинической ситуацией
 - Корректировка дозы для пациентов с нарушениями показателей функции почек, печени и периферической крови

Baricitinib EUA: Особые группы пациентов

■ Беременные:

- Ограниченных данных недостаточно для определения риска серьезных врожденных дефектов или выкидыша, связанных с приемом лекарств.
- Использовать только в том случае, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для матери и плода.

■ Поражение печени:

- Не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью; неизвестно, требуется ли корректировка дозы
- Использовать только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск.

■ Поражение почек:

- Ограниченные данные о применении у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью
- **Не рекомендуется у:**
 - Пациенты на диализе; при терминальной стадии почечной недостаточности или острой почечной недостаточности
 - Пациенты в возрасте ≥ 9 лет с рСКФ < 15 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$
 - Пациенты в возрасте от 2 до 8 лет с рСКФ < 30 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$
- Среди пациентов в возрасте ≥ 9 лет с рСКФ 15-29 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ использовать только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск

Baricitinib EUA: Корректировка дозы

Изменения лабораторных показателей

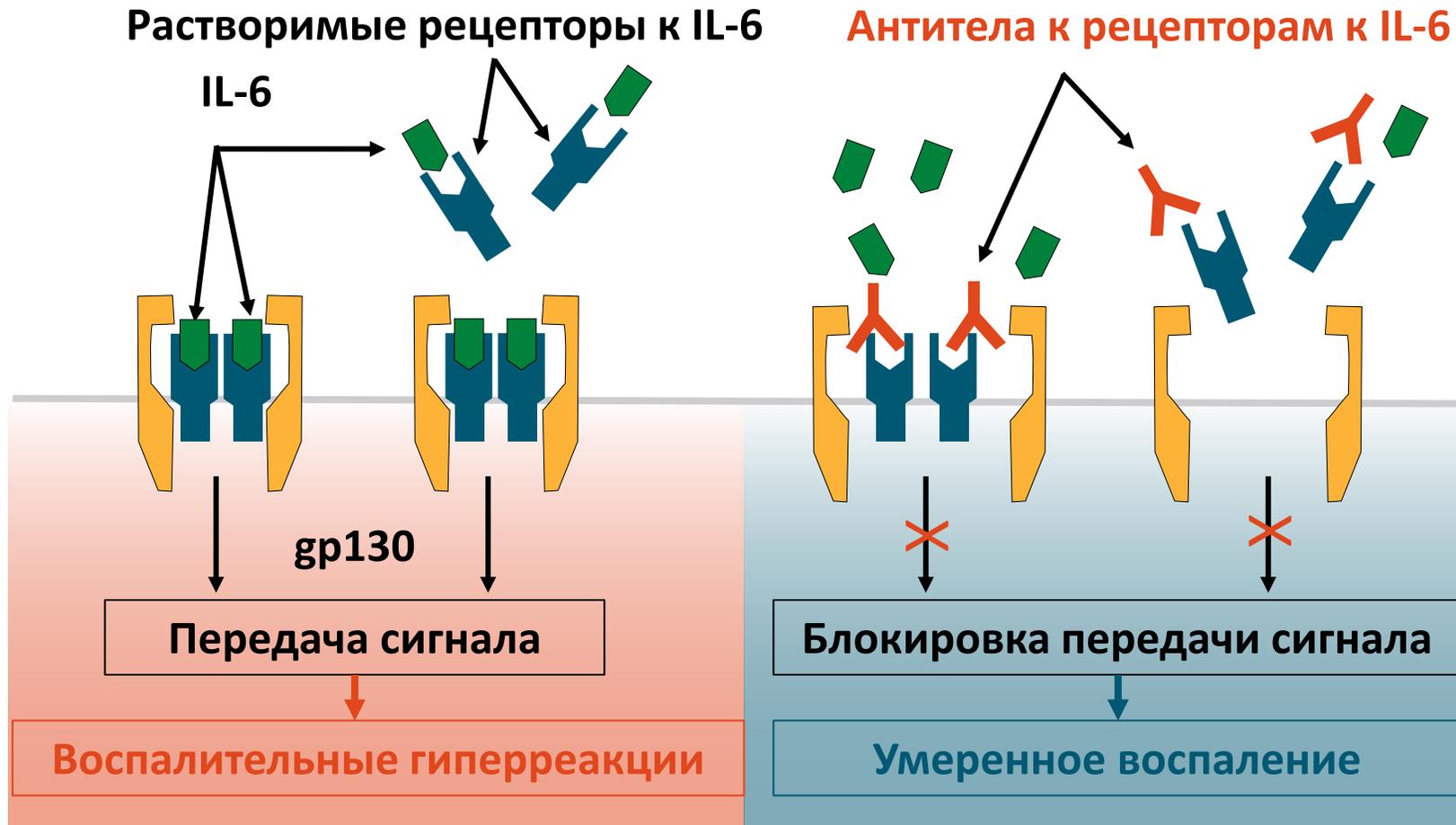
Поражение почек

eGFR, mL/min/ 1.73 m ²	Рекомендации	
	≥ 9 лет	2-8 лет
≥ 60	<ul style="list-style-type: none">Не требуется	<ul style="list-style-type: none">Не требуется
30 to < 60	<ul style="list-style-type: none">(↓ to) 2 mg orally QD	<ul style="list-style-type: none">(↓ to) 1 mg orally QD
15 to < 30	<ul style="list-style-type: none">(↓ to) 1 mg orally QD	<ul style="list-style-type: none">Не рекомендуется
< 15	<ul style="list-style-type: none">Не рекомендуется	<ul style="list-style-type: none">Не рекомендуется

Параметр	Рекомендации
Абсолютное содержание лимфоцитов < 200 кл/мкл	<ul style="list-style-type: none">Целесообразно сделать перерыв до восстановления показателя ≥ 200 кл/мкл
Абсолютное содержание нейтрофилов < 500 кл/мкл	<ul style="list-style-type: none">Целесообразно сделать перерыв до восстановления показателя ≥ 500 кл/мкл
Повышение АлАТ или АсАт	<ul style="list-style-type: none">При подозрении на лекарственное поражение печени (ЛПП) прервать лечение до тех пор, пока не будет исключен диагноз ЛПП

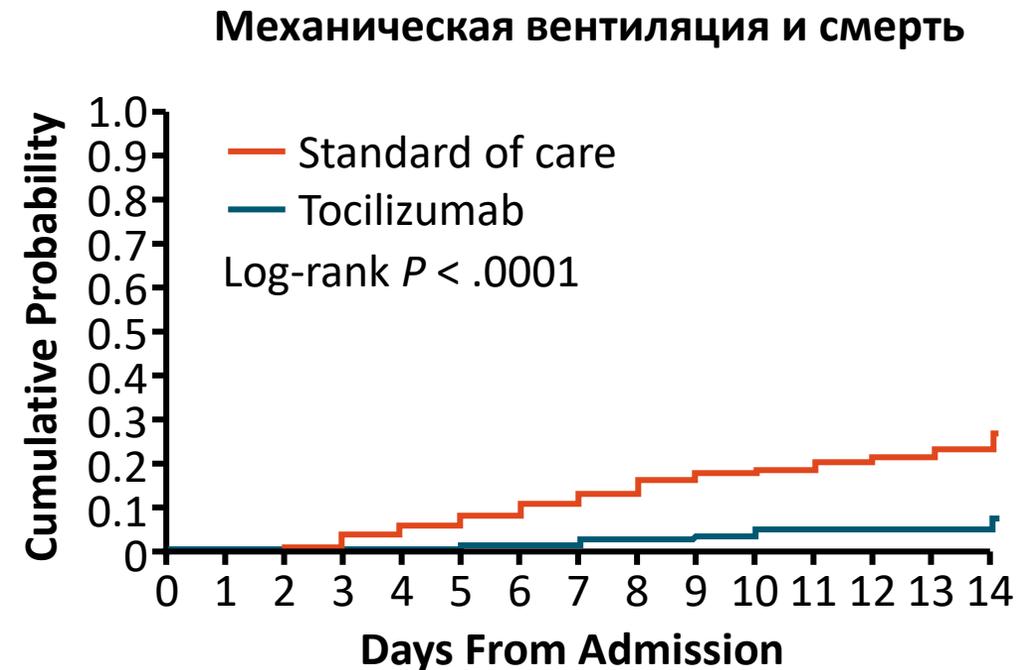
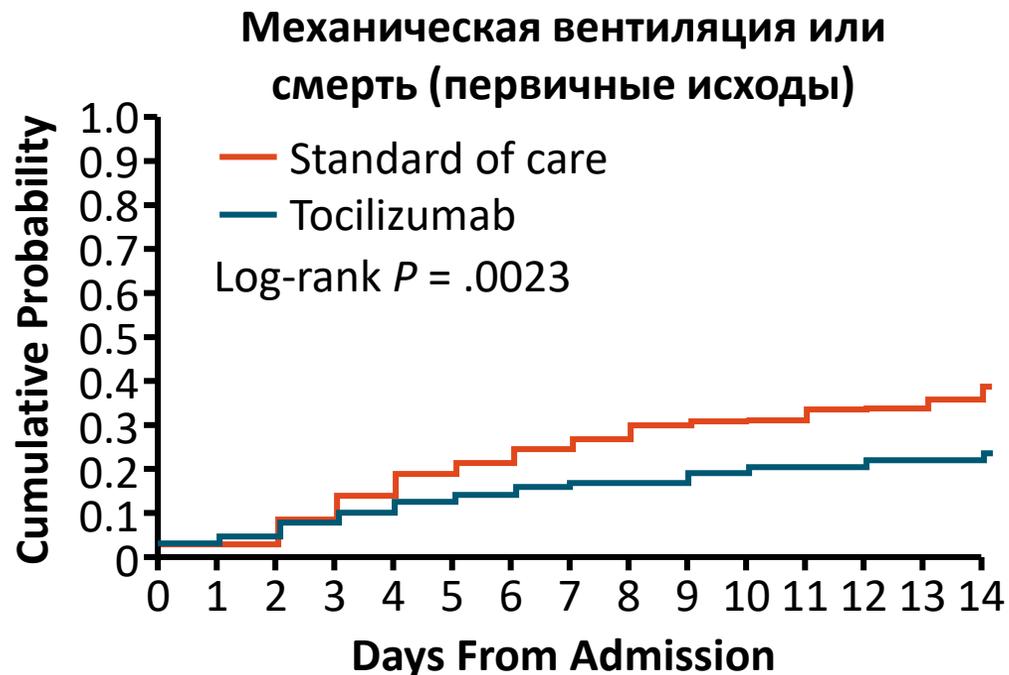
Если отклонение лабораторных показателей вероятно связано с основным заболеванием, рассмотрите риски по сравнению с преимуществами продолжения приема барицитиниба в той же или уменьшенной дозе

Anti-IL-6 рецепторы



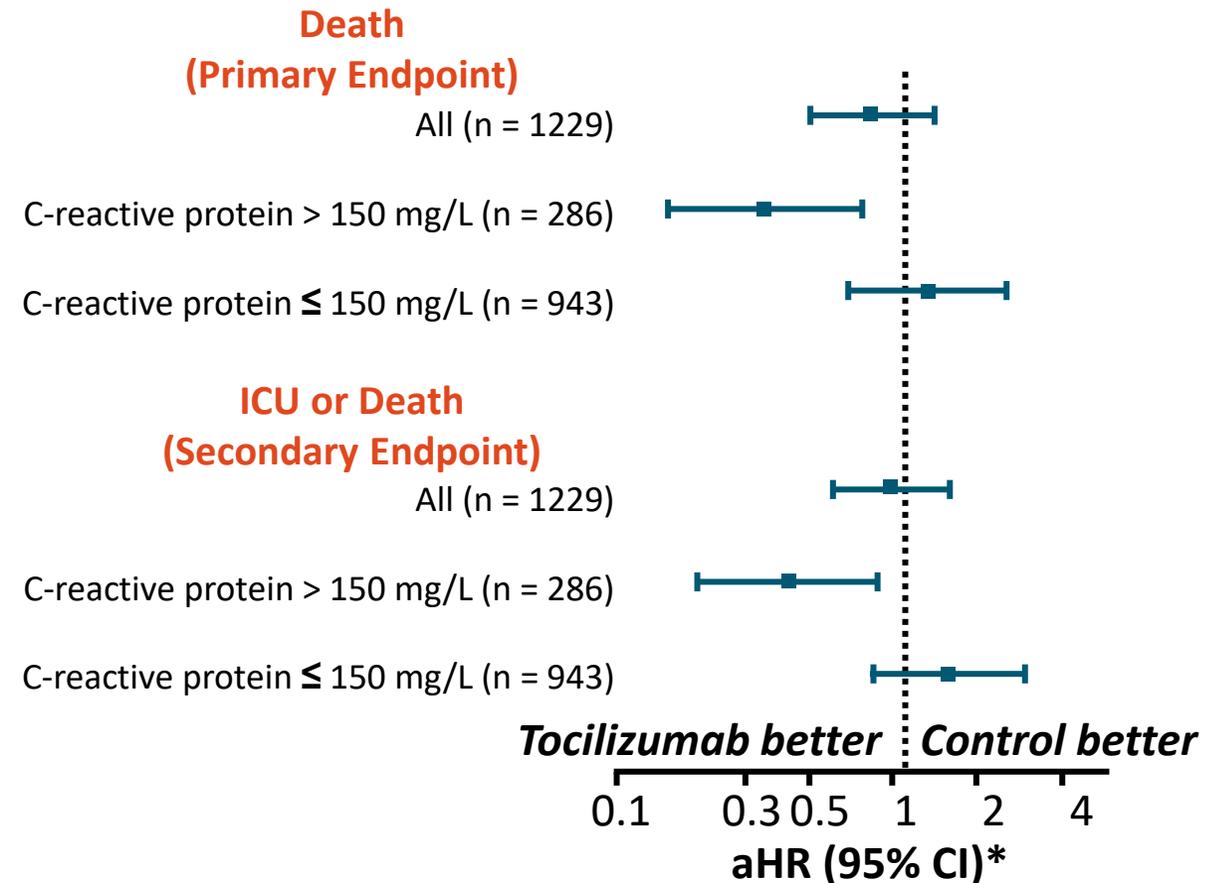
TESEO Cohort: Тоцилизумаб для лечения тяжелой формы COVID-19 в Италии

- Ретроспективное обсервационное когортное исследование взрослых с тяжелой пневмонией COVID-19, поступивших в центры медицинской помощи в Италии в период февраль-март 2020 года, которые получали тоцилизумаб плюс стандартное лечение (n=179) по сравнению с одним стандартом лечения (n=365)
 - Тоцилизумаб: 8 мг/кг через 2 инфузии с интервалом 12 часов или 162 мг SQ в каждое бедро (всего 324 мг), если препарат для внутривенного введения недоступен



Когортное исследование тоцилизумаба для лечения тяжелой формы COVID-19 в Испании

- Ретроспективное обсервационное когортное исследование пациентов, госпитализированных с COVID-19, которые получали **тоцилизумаб** (n=260) по сравнению с отсутствием тоцилизумаба (n = 969)
 - Tocilizumab: средняя общая доза 600 мг
- **Тоцилизумаб** ассоциировался со снижением риска смерти (aHR: 0,34; 95% ДИ: 0,16-0,72; P = 0,005) и поступления в ОИТ или смерти (aHR: 0,38; 95% ДИ: 0,19-0,81; P = 0,011) у пациентов с исходным уровнем СРБ > 150 мг/л
 - Нет ассоциации среди пациентов с СРБ ≤ 150 мг/л

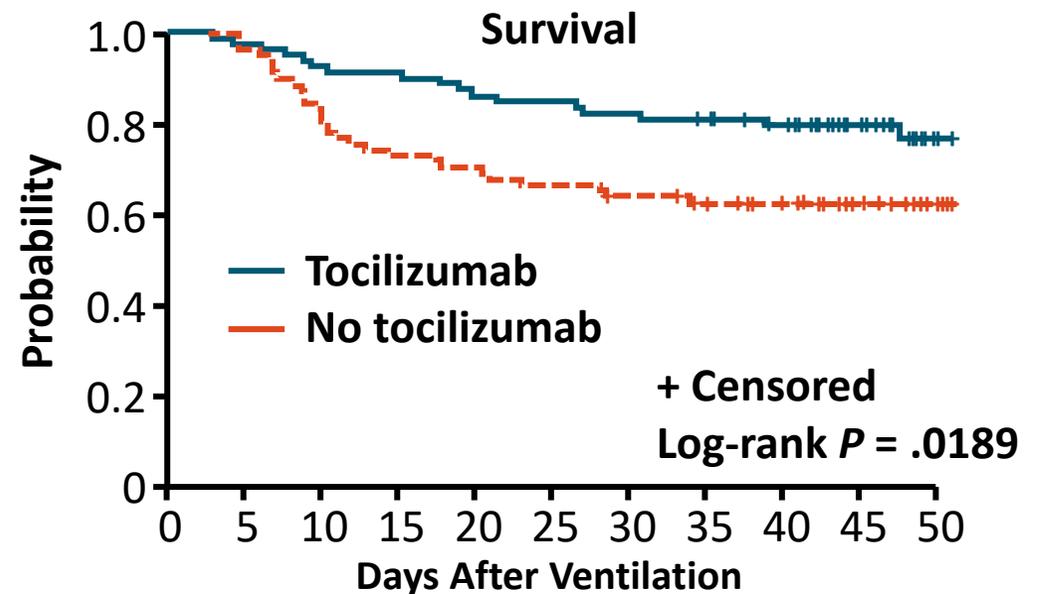


*Adjusted for sex, age, comorbidities (HTN, diabetes, ischemic heart disease, chronic kidney disease, congestive heart failure, lung disease), oxygen use at baseline, oxygen saturation, and time-varying parameters of severity (BP, heart rate, lymphocyte/neutrophil count, LDH, ALT, urea, D-dimer, and CRP).

Тоцилизумаб для лечения пациентов с COVID-19, получающих искусственную вентиляцию легких

- Ретроспективное обсервационное когортное исследование пациентов с COVID-19, получающих ИВЛ и тоцилизумаб (n = 78) по сравнению с ИВЛ без тоцилизумаба (n = 76)
- 54% пациентов, получавших тоцилизумаб, имели суперинфекцию по сравнению с 26% пациентов, которые не получали тоцилизумаб (P < 0,001)
 - Нет отличий по уровню летальности (22% vs 28%; P = .61)
 - 51% и 50% суперинфекций были вызваны *Staphylococcus aureus* соответственно

- В моделях тоцилизумаба с поправкой на IPTW (доказательная медицина) по сравнению с отсутствием тоцилизумаба:
 - Снижение смертности (HR: 0,55; 95% ДИ: 0,33-0,90; P = 0,02)
 - Улучшение статуса (OR: 0,58; 95% ДИ: 0,36-0,94; P = 0,03)



Мета-анализ применения системных кортикостероидов у пациентов с критическим течением COVID-19

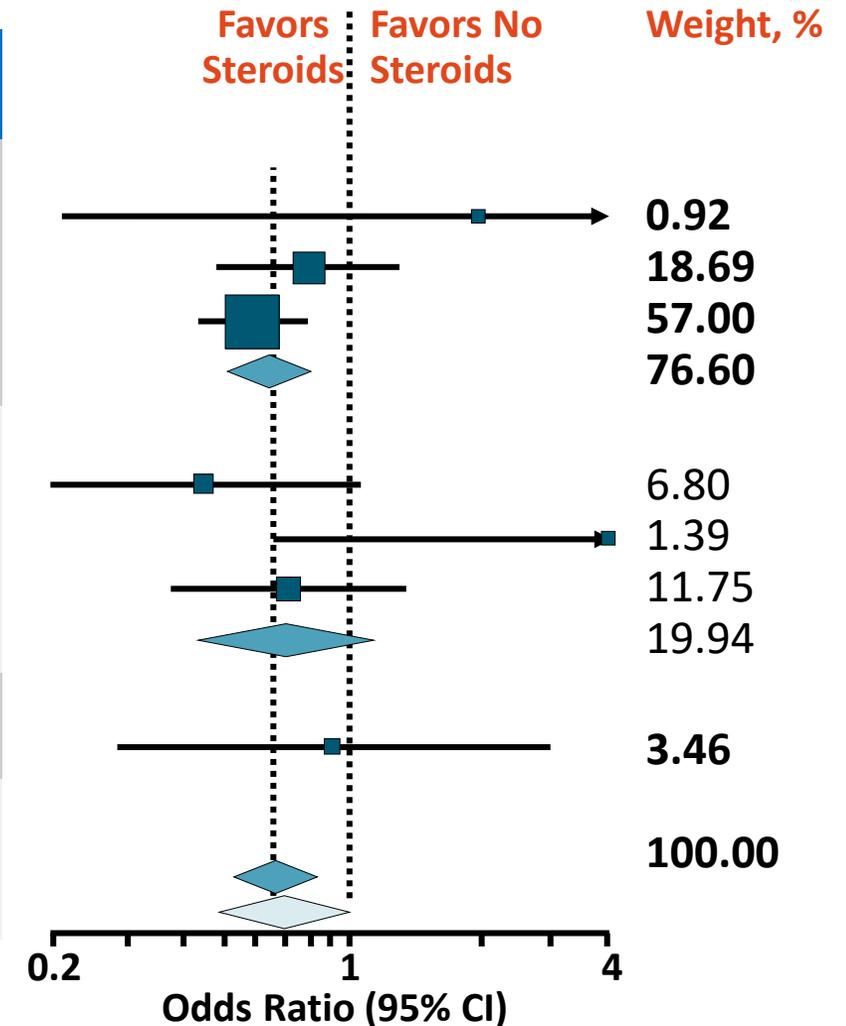
Trial	Location	Eligibility	Treatment Arms	Dose	Outcome	
					Primary	Mortality
DEXA-COVID 19	Spain	Intubation, mechanical ventilation, moderate to severe ARDS*	Dexamethasone vs usual care	20 mg/day IV for 5 days, then 10 mg/day IV for 5 days	60-day mortality	Day 28
CoDEX	Brazil	Intubation, mechanical ventilation, moderate to severe ARDS*	Dexamethasone vs usual care	20 mg/day IV for 5 days, then 10 mg/day IV for 5 days	Ventilator-free days	Day 28
RECOVERY	UK	Intubation	Dexamethasone vs usual care	6 mg/day PO or IV	28-day mortality	Day 28
CAPE COVID	France	ICU/intermediate care unit, O ₂ (≥ 6 L/min)	Hydrocortisone vs placebo	Continuous IV infusion 8-14 days with tapered dosing (200 mg/day to 50 mg/day)	21-day treatment failure	Day 21
COVID STEROID	Denmark	O ₂ (≥ 10 L/min)	Hydrocortisone vs placebo	200 mg/ day IV for 7 days	Days alive without life support at Day 28	Day 28
REMAP-COVID	Australia, Canada, EU, New Zealand, UK, US	Admitted to ICU receiving high-flow nasal O ₂ with FIO ₂ ≥ 0.4 at ≥ 30 L/min, noninvasive or invasive ventilatory support, or receiving vasopressors	Hydrocortisone vs usual care	50 mg IV every 6 hrs for 7 days	Composite of hospital mortality and ICU organ support-free days to Day 21	Day 28
Steroids-SARI	China	ICU with PaO ₂ :FIO ₂ < 200 mm Hg on positive pressure ventilation or high-flow nasal canulae > 45 L/min	Methylprednisolone vs usual care	40 mg IV every 12 hrs for 5 days	Lower lung injury score at Day 7 and Day 14	Day 30

*Per Berlin Criteria9.

Системные кортикостероиды и 28-дневная смертность от всех причин у тяжелобольных пациентов с COVID-19

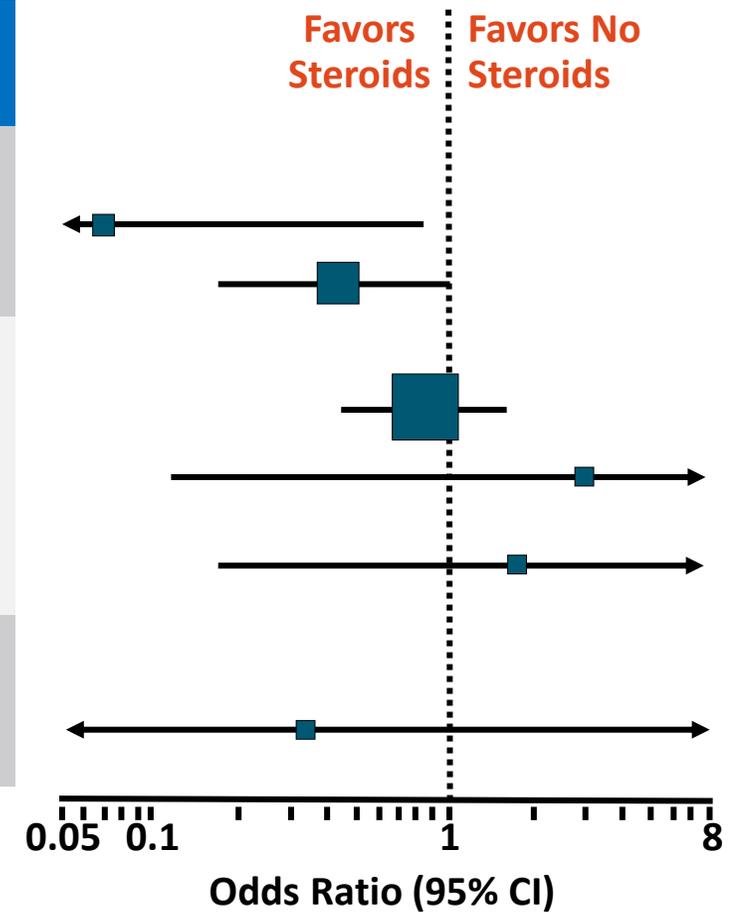
Drug/Trial	Initial Dose	Deaths/n		Odds Ratio (95% CI)	P Value
		Steroids	No Steroids		
Dexamethasone					
DEXA-COVID 19	High: 20 mg/day IV	2/7	2/12	2.00 (0.21-18.69)	
CoDEX	High: 20 mg/day IV	69/128	76/128	0.80 (0.49-1.31)	
RECOVERY	Low: 6 mg/day PO or IV	95/324	283/683	0.59 (0.44-0.78)	
Subgroup fixed effect		166/459	361/823	0.64 (0.50-0.82)	< .001
Hydrocortisone					
CAPE COVID	Low: 200 mg/day IV	11/75	20/73		
COVID STEROID	Low: 200 mg/day IV	6/15	2/14		
REMAP-COVID	Low: 50 mg every 6 hrs IV	26/105	29/92		
Subgroup fixed effect		43/195	51/179	0.69 (0.43-1.12)	.13
Methylprednisolone					
Steroids-SARI	High: 40 mg every 12 hrs IV	13/24	13/23	0.91 (0.29-2.87)	.87
Overall*					
Overall (fixed effects)		222/678	425/1025	0.66 (0.53-0.82)	< .001
Overall (random effects)		222/678	425/1025	0.70 (0.48-1.01)	.053

*P = .31 for heterogeneity; I² = 15.6%.



Системные кортикостероиды и серьезные побочные эффекты у тяжелобольных пациентов с COVID-19

Drug/Trial	Initial Dose	Serious Adverse Events/n		Odds Ratio (95% CI)
		Steroids	No Steroids	
Dexamethasone				
DEXA-COVID 19	High: 20 mg/day IV	3/7	11/12	0.07 (0.01-0.86)
CoDEX	High: 20 mg/day IV	7/128	15/128	0.44 (0.17-1.11)
Hydrocortisone				
CAPE COVID	Low: 200 mg/day IV	28/75	30/73	0.85 (0.44-1.65)
COVID STEROID	Low: 200 mg/day IV	1/15	0/14	3.00 (0.11-79.91)
REMAP-COVID	Low: 50 mg every 6 hrs IV	2/105	1/92	1.77 (0.16-19.81)
Methylprednisolone				
Steroids-SARI	High: 40 mg every 12 hrs IV	23/24	23/23	0.33 (0.01-8.61)



WHO Руководство: кортикостероиды при COVID-19

Категории тяжести	Описание	Рекомендации
Критическое COVID-19	<ul style="list-style-type: none">ОРДС, сепсис, септический шокДругие состояния, при которых обычно требуется поддерживающая жизнь терапия (искусственная вентиляция легких) или вазопрессорная терапия	<ul style="list-style-type: none">Рекомендовать системные кортикостероиды, а не отсутствие системных кортикостероидов
Тяжелое COVID-19	<p>Любой из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none">$O_2 < 90\%$ в воздухе помещения*ЧДД > 30 дых/мин у взрослых и детей > 5 лет; ЧДД ≥ 40 у детей 1-5 лет; ЧДД ≥ 50 у детей 2-11 месПризнаки респираторного дистресса (использование дополнительных мышц, неспособность закончить полные предложения; у детей очень сильное втягивание грудной клетки, хрюкающее дыхание, центральный цианоз и т.д.)	<ul style="list-style-type: none">Рекомендовать системные кортикостероиды, а не отсутствие системных кортикостероидов
Нетяжелое COVID-19	<ul style="list-style-type: none">Отсутствие каких-либо признаков тяжелого или критического COVID-19	<ul style="list-style-type: none">Не рекомендовать кортикостероиды

*Обратите внимание, что этот порог для определения тяжелой формы COVID-19 является произвольным, и его следует интерпретировать с осторожностью, когда он используется для определения, каким пациентам следует предлагать системные кортикостероиды. Клиницисты должны руководствоваться своим суждением, возможны чрезмерные оценки, считая болезнь серьезной, если есть какие-либо сомнения

NIH: Дополнительные рекомендации по применению дексаметазона

Рекомендации

- **Неизвестно, имеют ли другие кортикостероиды аналогичную пользу.** Примечание: эквивалентные дозы дексаметазона 6 мг в день = преднизон 40 мг, метилпреднизолон 32 мг и гидрокортизон 160 мг
- Исследование RECOVERY включило **детей, беременных женщин**
- Remdesivir использовали 5 пациентов в исследовании RECOVERY; безопасность / эффективность совместного применения ремдесивира и дексаметазона неизвестны, но клинически значимое взаимодействие лекарств не прогнозируется
- Пациенты не получали дексаметазон в исследовании RECOVERY, если риски были сочтены слишком высокими на основании данных их истории болезни
- Пациентов следует тщательно контролировать на предмет **побочных эффектов, включая гипергликемию и вторичные инфекции**
- Системные кортикостероиды могут увеличить **риск реактивации латентных инфекций** (HBV, вирусы герпеса, туберкулез)
- Дексаметазон является умеренным **индуктором CYP3A4**, который может **снижать концентрацию и эффективность некоторых лекарств**; клиницисты должны пересмотреть текущие назначения лекарств, чтобы оценить потенциальные взаимодействия
- При других вспышках коронавируса (MERS и SARS) использование кортикостероидов было связано с задержкой выведения вируса

Рекомендации IDSA по лечению госпитализированных пациентов с COVID-19

- Общая цель: привлечь пациентов к продолжающимся испытаниям лекарств, чтобы предоставить необходимые доказательства эффективности и безопасности потенциальных методов лечения

IDSA Guidance	Группа пациентов	Лечение
Рекомендуется	<ul style="list-style-type: none"> Госпитализирован с критическим* COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Дексаметазон[†] vs нет
Предлагается	<ul style="list-style-type: none"> Госпитализирован с тяжелым[‡] COVID-19 Госпитализирован с прогрессирующим тяжелым[‡] или критическим* COVID-19, повышенными маркерами воспаления Госпитализирован с тяжелым[‡] COVID-19 и противопоказанием к ГКС Госпитализирован с тяжелым[‡] COVID-19, повышенными маркерами воспаления, без инвазивной ИВЛ Госпитализирован с тяжелым[‡] COVID-19, без инвазивной ИВЛ или неинвазивной ИВЛ Госпитализирован с тяжелым[‡] COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Дексаметазон[†] vs нет Tocilizumab + СП (вкл., ГКС) vs только СП Baricitinib + remdesivir vs только remdesivir Baricitinib vs нет Tofacitinib vs нет Remdesivir в течение 5 дней vs без ПВП

*Механическая вентиляция или ЭКМО. Включая тяжелые поражения органов (например, ОРДС). [†]Если недоступны, допустимы метилпреднизолон и преднизон в эквивалентных общих суточных дозах. [‡]SpO₂ ≤ 94% на воздухе помещения, в том числе на дополнительном кислороде. [§] Если он недоступен, приемлем сарилумаб. СП, стандартная помощь; ГКС, глюкокортикостероиды; ПВП, противовирусные препараты; **IDSA, Infectious Diseases Society of America**

Рекомендации IDSA по лечению амбулаторных пациентов с или риском COVID-19

- Общая цель: привлечь пациентов к продолжающимся испытаниям лекарств, чтобы предоставить необходимые доказательства эффективности и безопасности потенциальных методов лечения

IDSA Guidance ¹	Группа пациентов	Лечение
Предлагается	<ul style="list-style-type: none"> Амбулаторно с легким или ср.тяжелым течением COVID-19 при высоком риске тяжелого течения Амбулаторно с легким или ср.тяжелым течением COVID-19 при высоком риске тяжелого течения Амбулаторно с легким или ср.тяжелым течением COVID-19 при высоком риске тяжелого течения и без другой терапии Воздействие COVID-19 и высокий риск тяжелого заболевания Иммунодефицит средней или тяжелой степени с повышенным риском неадекватного иммунного ответа на вакцину против COVID-19 или кому вакцина не рекомендуется 	<ul style="list-style-type: none"> Bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, или sotrovimab vs нет* Remdesivir в течение 7 дней после появления симптомов или nirmatrelvir/ritonavir в течение 5 дней после появления симптомов vs без ПВП Molnupiravir в течение 5 дней после появления симптомов vs нет PEP casirivimab/imdevimab vs нет casirivimab/imdevimab[†] PrEP tixagevimab/cilgavimab vs нет tixagevimab/cilgavimab
Рекомендуется только в клинических исследованиях	<ul style="list-style-type: none"> Амбулаторно с легким и ср.тяжелым течением COVID-19 Амбулаторно с легким и ср.тяжелым течением COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Конвалесцентная плазма Fluvoxamine

*Местные варианты следует учитывать при выборе лечения моноклональными антителами. [†]Рекомендации NIH предостерегают от использования casirivimab/imdevimab как PEP, ссылаясь на отсутствие эффективности vs Omicron VOC.² ; PEP, постконтактная профилактика; PrEP, доконтактная профилактика

Рекомендации IDSA ПРОТИВ лечения пациентов с COVID-19

- Общая цель: привлечь пациентов к продолжающимся испытаниям лекарств, чтобы предоставить необходимые доказательства эффективности и безопасности потенциальных методов лечения

IDSA Guidance	Группа пациентов	Лечение
Не Рекомендуется	<ul style="list-style-type: none"> Контакт с COVID-19 COVID-19 Госпитализирован с COVID-19 Госпитализирован с COVID-19 Госпитализирован с тяжелым COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> (Hydroxy)chloroquine (Hydroxy)chloroquine (Hydroxy)chloroquine + azithromycin Lopinavir/ritonavir Bamlanivimab monotherapy
Не Предлагается	<ul style="list-style-type: none"> Госпитализирован с нетяжелым* COVID-19 Госпитализирован с COVID-19* Госпитализирован с COVID-19, получает инвазивную вентиляцию легких и / или ЭКМО или не нуждается в дополнительном кислороде (например, SpO₂ > 94%) 	<ul style="list-style-type: none"> Glucocorticoids Convalescent plasma Routine remdesivir
Не Предлагается вне клинических испытаний	<ul style="list-style-type: none"> Госпитализирован с тяжелым COVID-19 Госпитализирован с тяжелым COVID-19 или амбулаторно с COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Famotidine Ivermectin

*SpO₂ >94%, no supplemental oxygen.

NIH Guidelines: Лекарственная терапия, госпитализированные пациенты

Тяжесть заболевания	Рекомендация
Госпитализирован, но не нуждается в O ₂ поддержке	<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Не рекомендован dexamethasone или другие ГКС</i>▪ <i>Недостаточно данных, чтобы рекомендовать за или против remdesivir; может быть целесообразным при высоком риске прогрессирования заболевания</i>
Госпитализирован и нуждается в O ₂ поддержке	<p><i>Назначить 1 из ниже перечисленного:</i></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Remdesivir (например, в случае минимальной потребности в дополнительном O₂)▪ Remdesivir + dexamethasone (например, с возрастающей потребностью в дополнительном O₂)*▪ Dexamethasone▪ Добавить baricitinib или tocilizumab к dexamethasone при увеличении потребности в O₂/системного воспаления
Госпитализирован и требует интенсивной подачи O ₂ или неинвазивной вентиляции легких	<ul style="list-style-type: none">▪ Dexamethasone ± remdesivir▪ Добавить baricitinib или tocilizumab при недавней госпитализации с увеличением потребности в O₂/системным воспалением
Госпитализирован и требует инвазивной искусственной вентиляции легких или ЭКМО	<ul style="list-style-type: none">▪ Dexamethasone для большинства пациентов▪ Dexamethasone плюс tocilizumab в течение 24 часов после поступления в ОИТ Sarilumab может заменить tocilizumab если последний недоступен

Baricitinib: 4 mg PO QD for 14 days or until discharge. Dose adjustment for eGFR <60mL/min/1.73; **Dexamethasone:** 6 mg IV or PO QD for 10 days or until discharge; **Remdesivir:** 200 mg IV once, then 100 mg IV QD for 4 days or until discharge. Treatment may continue up to 10 days if no substantial clinical improvement by Day 5; **Tocilizumab:** 8 mg/kg (up to 800 mg) as single IV dose; O₂, кислород; ОИТ, отделение интенсивной терапии

NIH Guidelines: Лекарственная терапия, негоспитализированные пациенты

Тяжесть заболевания	Рекомендация
Не требует госпитализации или дополнительного O ₂ , но с высоким риском тяжелого заболевания	<ul style="list-style-type: none">▪ Nirmatrelvir/RTV*▪ Sotrovimab▪ Remdesivir▪ Molnupiravir▪ Не назначать dexamethasone или другие ГКС
Выписан из стационара в стабильном состоянии, без дополнительного O ₂	<ul style="list-style-type: none">▪ Не продолжать baricitinib, dexamethasone, или remdesivir после выписки
Выписан из стационара, требуется дополнительный O ₂	<ul style="list-style-type: none">▪ Недостаточно данных, чтобы рекомендовать за или против продолжения baricitinib, dexamethasone, или remdesivir после выписки
Выписан из отделения неотложной помощи, несмотря на новую или растущую потребность в дополнительном O ₂	<ul style="list-style-type: none">▪ Dexamethasone 6 mg PO QD (до 10 дней) во время поддерживающей терапии O₂▪ Недостаточно данных, чтобы рекомендовать за или против remdesivir▪ Не рекомендовать baricitinib (искл. клинические исследования)

*Listed in order of panel preference.

Лабораторный мониторинг пациентов с COVID-19 или с подозрением на COVID-19 в зависимости от тяжести состояния

Легкое и среднетяжелое течение. Амбулаторное лечение	Среднетяжелое течение. Госпитализация	Тяжелое течение. ОРИТ
Клинический анализ крови по показаниям	Клинический анализ крови не позднее 12 часов после поступления x 1 раз в 2-3 дня	Клинический анализ крови не позднее 3 часов после поступления, ежедневно и по показаниям
Биохимические исследования по показаниям	Биохимические исследования (обязательный список*) x 1 раз в 2-3 дня	Обязательные биохимические исследования*, электролиты, альбумин, лактат – ежедневно и по показаниям
	Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген,) x 1 раз в 2-3 дня D-димер по показаниям	Контроль гемостаза: D-димер при поступлении в ОРИТ далее по показаниям. Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген) при поступлении, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2-3 дня
	СРБ не позднее 24 часов от поступления, далее – не реже 2 раз в неделю; прокальцитонин и ферритин по показаниям; ИЛ-6 при доступности	СРБ – не реже 1 раза в 2 дня, прокальцитонин по показаниям при подозрении на бактериальную инфекцию и сепсис; ферритин, тропонин при поступлении и в динамике по показаниям; ИЛ-6, NT-proBNP/BNP, Т- и В-лимфоциты при доступности



УТВЕРЖАЮ
Министр Министрства
Зарубежных
Свотоншений
О.С. Гурков

ВРЕМЕННЫЕ
МЕТОДИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ
ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

* Перечень обязательных биохимических исследований: мочевина, креатинин, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, лактатдегидрогеназа

**Клинический алгоритм лечения.
Санкт-Петербург, 2021 г.**

Амбулаторный этап

На 1-5 сутки:

- Противовирусные препараты
- Антикоагулянтные препараты
- Будесонид в форме порошкового ингалятора в дозе 800 мкг 2 раза в сутки до момента выздоровления, но не более 28 суток
- **НЕ НАЗНАЧАТЬ!** ЦЕФТРИАКСОН, АЗИТРОМИЦИН, парентеральные и пероральные стероиды

Критерии для госпитализации ПЦР (+) пациентов

- Температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ более 3 сут., или $> 37.5^{\circ}\text{C}$ более 5 сут.
- ЧДД $> 22/\text{мин}$ или ее увеличение при незначительной нагрузке
- $\text{SpO}_2 < 95\%$ или ее снижение на 4% и более при выполнении теста с приседаниями в течение 1 минуты
- САД < 90 мм Hg / ДАД < 60 мм Hg / диурез < 20 мл/час
- Неврологическая симптоматика: изменение уровня сознания, признаки делирия, длительная высокоинтенсивная головная боль, плохо купирующаяся анальгетиками
- Боли в грудной клетке, впервые возникшие нарушения ритма
- Пациенты ПЦР (+) из следующих групп риска:
 - беременные женщины на любых сроках беременности
 - пациенты старше 60 лет
 - пациенты, страдающие аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, ВИЧ, ХБП, СД, любыми хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации

Проведение компьютерной томографии на амбулаторном этапе

1. КТ должна быть проведена пациентам **с отсутствием результата ПЦР, сомнительным или отрицательным результатом ПЦР**, не имеющим критериев экстренной госпитализации или отказывающимся от нее, с наличием одного из следующих клинических признаков:

- Лихорадка ($>37.5^{\circ}\text{C}$) более 3 суток при отсутствии других ее потенциальных причин;
- ЧДД $>22/\text{мин}$;
- $\text{SpO}_2 <96\%$ или снижение SpO_2 на более 4% при проведении теста с приседаниями в течение 1 минуты;
- Пациент с доказанным контактом по ПЦР (+), с факторами риска субклинического дебюта тяжелого течения COVID-19: тяжелый СД, терминальная ХБП, ВИЧ, аутоиммунные заболевания (постоянная иммуносупрессивная терапия), онкологические и онкогематологические пациенты после / в процессе ПХТ, пациенты с ОНМК, ОИМ, ТЭЛА в недавнем анамнезе

2. Пациенты с клиникой или угрозой тяжелого течения COVID-19 должны маршрутизироваться в стационары с возможностью КТ-диагностики или проходить через сортировочные пункты, имеющие КТ базу

Показания для антицитокиновой терапии

Условия: t тела $> 38^{\circ}\text{C}$, без снижения SpO₂

Назначение: При **оценке уровня ИЛ-6** или если срок госпитализации > 7 суток от начала заболевания

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

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

Пульс-терапия

- **Для терапии «цитокинового шторма»:**
 - дексаметазон 8-20 мг/сутки в/в в зависимости от тяжести состояния пациента за 1-2 введения;
 - метилпреднизолон 1 мг/кг/введение в/в каждые 12 ч. с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, далее – на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены
- **При прогрессировании синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двух- трехростковой цитопении):**
 - метилпреднизолон по схеме: **125 мг/введение в/в каждые 6-8 ч**
 - дексаметазон 20 мг в/в в два введения в течение не менее 3 дней с последующим постепенным снижением дозы.
 - Снижение дозы метилпреднизолона /дексаметазона начинается **при условии снижения уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%**

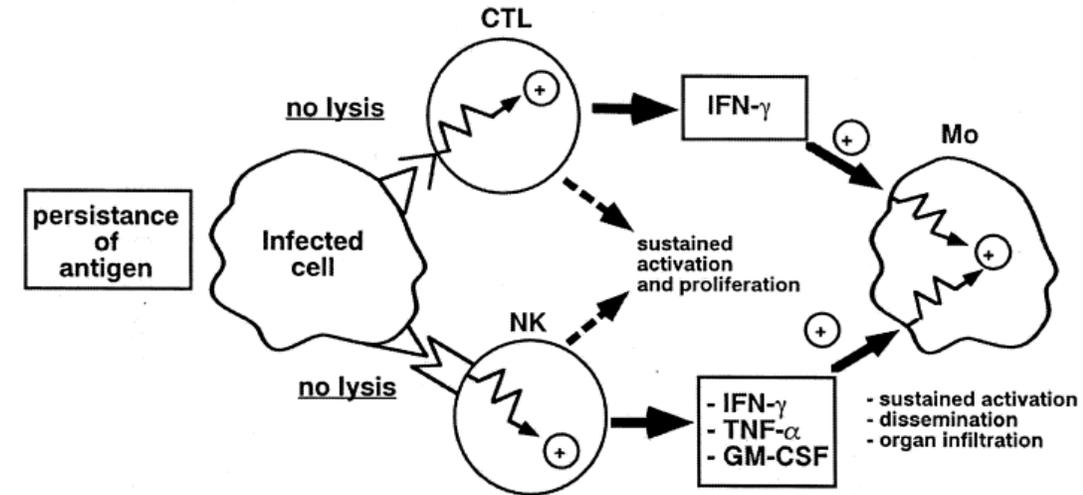
Вторичный гемофагоцитарный синдром - гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)*

Критерии:

- Лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$ >7 дней
- Спленомегалия >3 см из-под края реберной дуги
- Цитопения в \geq двух линиях: гемоглобин <90 г/л, тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $<1 \times 10^9$ /л
- Повышение уровня триглицеридов и/или снижение уровня фибриногена: Триглицериды $>2,0$ ммол/л или $>3\text{SD}$, фибриноген $<1,5$ г/л
- Ферритин >500 мкг/л
- sCD25 >2500 Ед/л
- Снижение активности НК-клеток

Этопозид вводится внутривенно капельно в дозе 100 мг/м^2 /введение, 1 раз в неделю до достижения устойчивого снижения ферритина

Этопозид — [ингибитор](#) топоизомеразы II. Является полусинтетическим производным подофиллотоксина. Оказывает [цитотоксическое](#) (не путать с [цитостатическое](#)) действие за счет повреждения ДНК



Патогенез развития вторичного гемофагоцитарного синдрома на примере неадекватного взаимодействия с инфекционным агентом

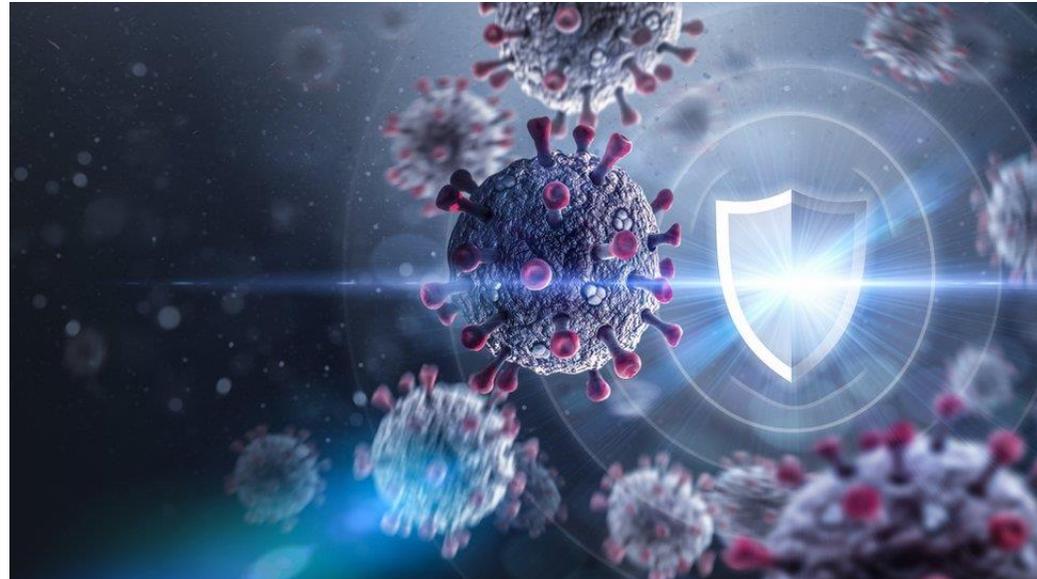
*Для установления диагноза ГЛГ необходимо наличие 5 из 8 критериев. Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и ЛДГ (>1000 МЕ/л) в сыворотке.

Отслеживать динамику показателей принципиально важно!!!

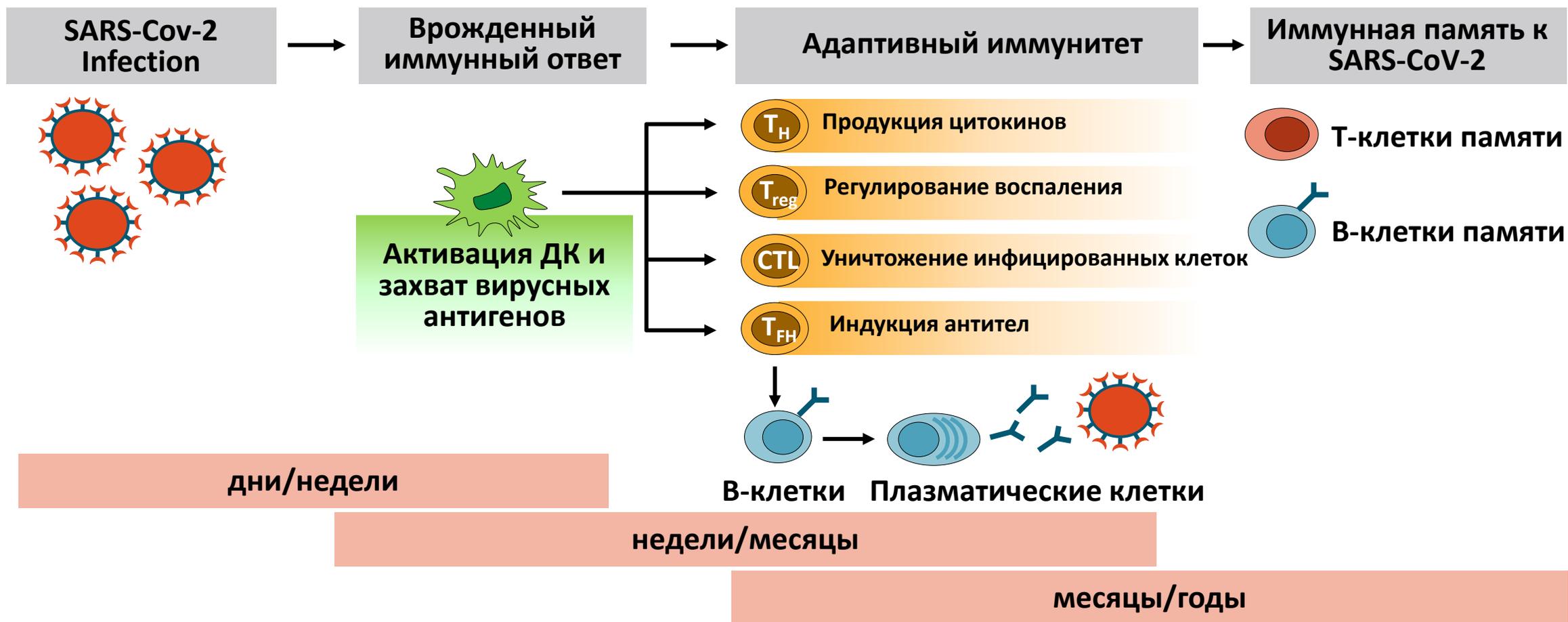
Показатель	Дата	Дата	Дата	Дата
СРБ				
Ферритин				
Д-димер				
ЛДГ				
ИЛ-6				
АЧТВ				
Тромбоциты				

При наличии показаний – и другие показатели лабораторного обследования!

Продолжительность иммунитета



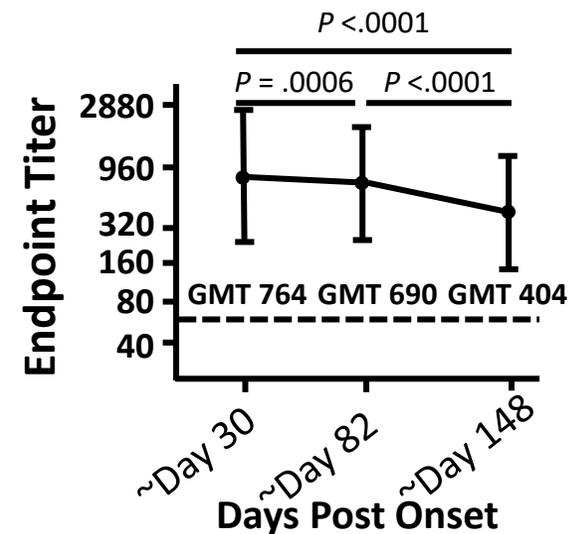
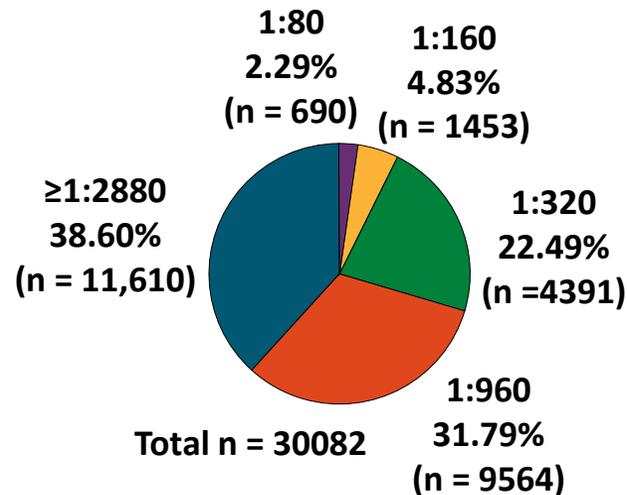
Возможные иммунные механизмы защиты от инфицирования SARS-CoV-2



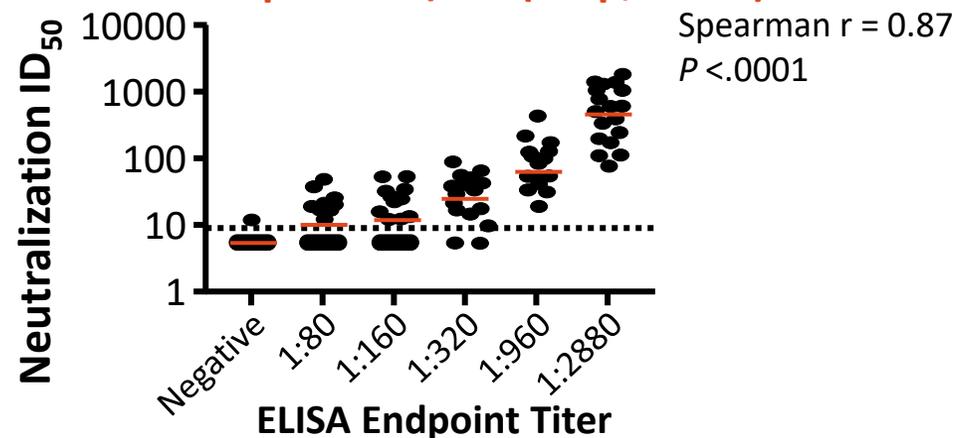
Стабильность антительного ответа после выздоровления от COVID-19

- Реакция антител оценивалась у лиц, прошедших скрининг в Mount Sinai Health System в Нью-Йорке (N = 30,082)
 - Прошедшие скрининг пациенты либо имели подтвержденную ПЦР инфекцию SARS-CoV-2, либо подозревали заболевание.
 - Дополнительные образцы, собранные в ходе добровольного скрининга сотрудников
 - <5% симптоматических случаев требовали обследования в отделении неотложной помощи или госпитализации
 - 121 человек сдали серийные образцы крови примерно через 30, 82 и 148 дней после появления симптомов

Связывание антител IgG с шиповидным белком



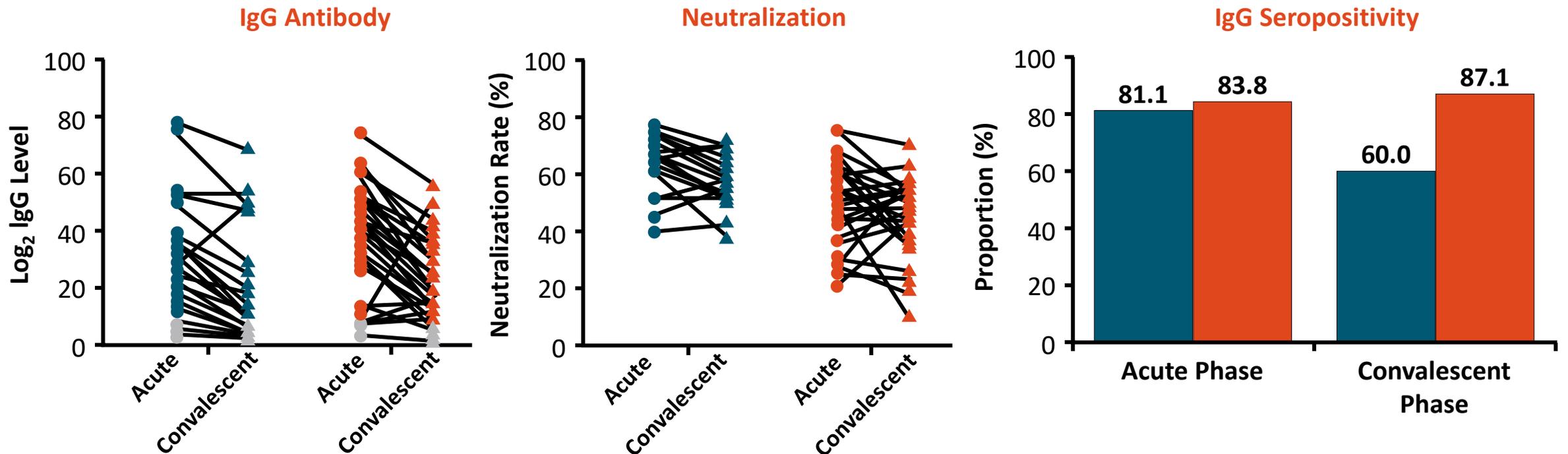
Нейтрализация* (титр, ELISA)



Динамика антител среди пациентов с COVID-19 по симптомам

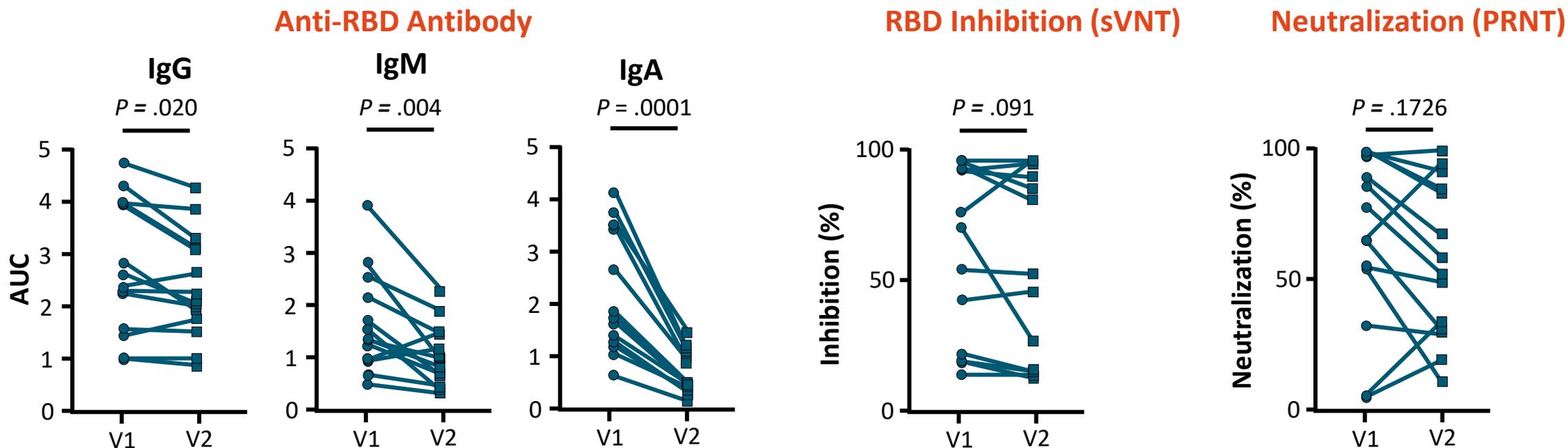
- Оценка антител у пациентов в Ухане с легкой или бессимптомной формой COVID-19 во время острой инфекции и на ранней стадии выздоровления (через 8 недель после изоляции)

■ Asymptomatic (n = 37) ■ Symptomatic (n = 37)



Снижение уровня IgM и IgA, но стойкая нейтрализующая активность при легкой инфекции COVID-19

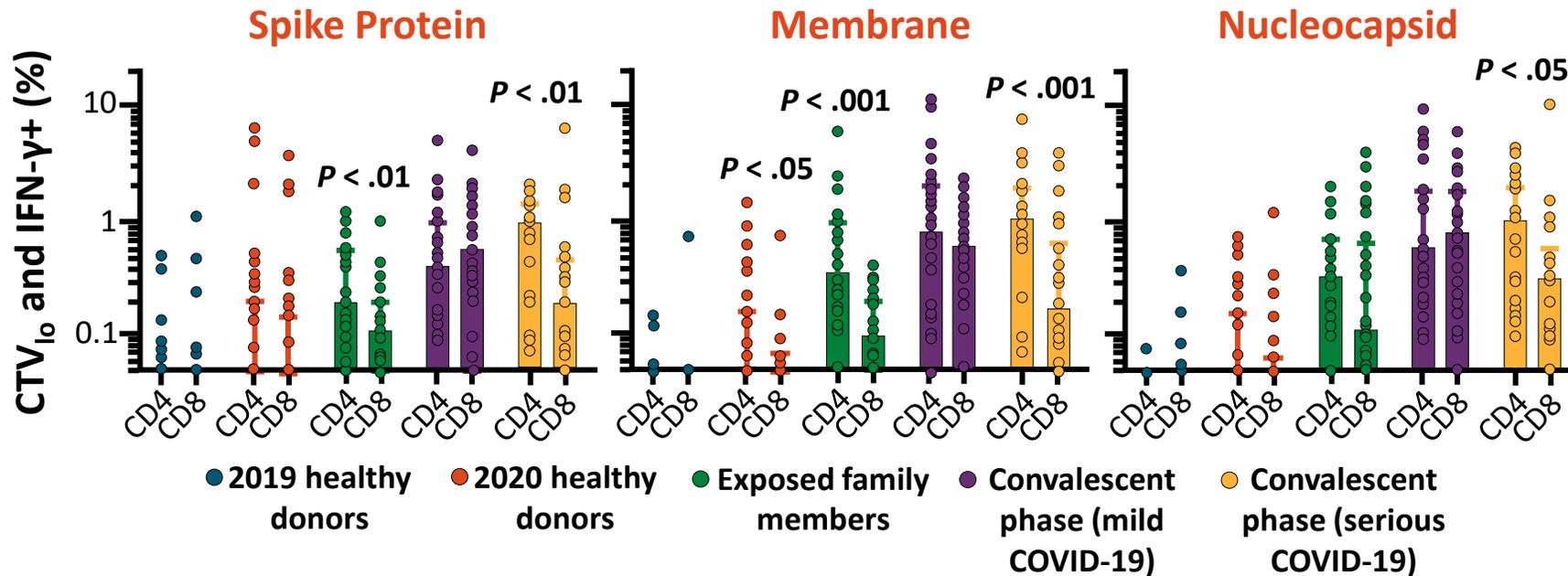
- Продольная оценка ответа антител через ~1 мес и ~3 мес после появления симптомов* у пациентов, выздоровевших от COVID-19 легкой степени тяжести (N = 15)



*Visit 1: ≥ 20 days after positive PCR test (median 35.5 days post symptom onset). Visit 2: Median 86 days post symptom onset.

Продолжительность ответа Т-клеток после заражения или воздействия SARS-CoV-2

- Оценка пролиферации (CTV₁₀) и функциональности (секреция IFN- γ) Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, у выздоравливающих пациентов (n=54), подвергшихся воздействию членов семьи (n=28) или здоровых доноров (n=61)
 - Стимуляция Т-клеток пептидами, охватывающими иммуногенные домены белков спайков, мембран и нуклеокапсидов



Продолжительность ответа Т-клеток на SARS-CoV-2

- 100% пациентов с тяжелым COVID-19 в анамнезе и 87% с COVID-19 в легкой форме продемонстрировали SARS-CoV-2-специфические ответы Т-клеток памяти в фазе выздоровления (25-58 дней после начала заболевания)^[1]
- SARS-CoV-2-специфичные ответы Т-лимфоцитов CD4 + и CD8 + присутствовали у 41% серонегативных лиц, включая лиц в фазе выздоровления с легкой формой COVID-19^[1]
- Спайк-специфические CD4 + и CD8 + Т-клетки памяти сохранялись примерно через 3 месяца после появления симптомов у пациентов с легкой формой SARS-CoV-2 (N = 15)^[2]



Профилактика коронавирусной инфекции

- ❖ **Специфическая** – против конкретного возбудителя:
 - *Активная* – создание иммунитета путем введения вакцин (вакцинация)
 - *Пассивная* – создание иммунитета путем введения сывороточных препаратов и гамма-глобулинов
- ❖ **Неспецифическая** – активизация иммунной системы (общеукрепляющие мероприятия)

Пассивная иммунизация

- Несколько способов введения нейтрализующих антител

Моноклональные антитела^[1]

- Производятся в лабораториях
- Масштабируемые
- Генетическая модификация домена Fc может снизить риск НЯ и увеличить период полужизни

Гипериммунные иммуноглобулины^[2]

- Получено из плазмы
- Стандартизированный продукт

Плазма от выздоровевших людей^[1,2]

- Изменчивость от партии к партии
- Требуется соответствие группы крови

FDA EUA for COVID-19 Convalescent Plasma:

Клинические доказательства

- ***«Плазма выздоравливающих не должна рассматриваться как новый стандарт лечения пациентов с COVID-19»***
- *«Учитывая, что клинические доказательства, подтверждающие эту EUA, не были получены в проспективных, хорошо контролируемых рандомизированных клинических испытаниях (РКИ), необходимы дополнительные РКИ»*
- *«Текущие клинические испытания плазмы выздоравливающих не должны быть изменены на основании выпуска EUA. Исследователям рекомендуется включать пациентов в эти продолжающиеся клинические испытания»*

EUA – emergency use authorization – разрешение на использование в экстренных случаях

FDA EUA для плазмы выздоравливающих COVID-19: информация о безопасности и предупреждения

Потенциальные НЯ

- Инфекции, передаваемые при переливании крови (например, ВИЧ, ВГВ, ВГС)
- Аллергические или анафилактические реакции
- Гемолитические реакции
- Лихорадочные негемолитические реакции
- TRALI-синдром
- TACO
- Гипотермия
- Метаболические осложнения
- Посттрансфузионная пурпура

Теоретические риски

- Антителозависимое усиление инфекции
- Ослабление иммунного ответа, ведущее к повышенной восприимчивости к повторному заражению

Роль специалиста

- Вести записи
- Проведите тщательное расследование побочных реакций после переливания крови
Сообщать о смертельных случаях, связанных с переливанием крови

TRALI-синдром – это острое повреждение легких, трансфузионно-ассоциированный респираторный дистресс-синдром, возникшее в течение 6 часов после переливания крови или ее компонентов, например, свежезамороженной плазмы, эритроцитарной или тромбоцитарной массы (<https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/urgent/TRALI>)

TACO-синдром (кардиомиопатия такоцубо) — это преходящая острая сердечная недостаточность, сопровождающаяся расширением верхушки левого желудочка. Основные клинические проявления: резкая загрудинная боль, одышка, тахикардия. Иногда развиваются пресинкопальные состояния и обмороки. Для диагностики назначают лабораторные анализы (определение уровня креатинкиназы, тропонина, ПНП), инструментальные неинвазивные (ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ сердца) и инвазивные методы (коронарография, сцинтиграфия). При синдроме такоцубо показано медикаментозное лечение — гипотензивные средства, антикоагулянты, транквилизаторы. При кардиогенном шоке проводится внутриаортальная контрпульсация (https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/takotsubo)

NIH Guidance: Применение плазмы выздоравливающих после COVID-19

“Недостаточно данных, чтобы рекомендовать за или против использование плазмы выздоравливающих для лечения COVID-19”

“Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что серьезные побочные реакции после введения плазмы выздоравливающей с COVID-19 возникают нечасто и соответствуют рискам, связанным с инфузиями плазмы по другим показаниям”

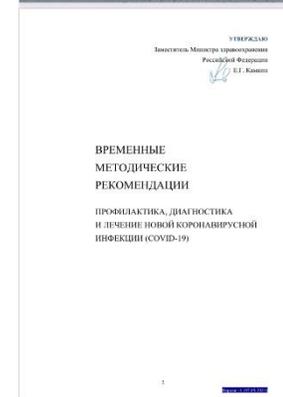
NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Convalescent plasma.
Last updated October 9, 2020.

Показания к клиническому использованию антиковидной плазмы:

1. Оптимально в период от 3 до 7 дней с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов:
 - в тяжелом состоянии, с положительным результатом лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2;
 - при средней степени тяжести с проявлениями ОРДС.
2. При длительности заболевания более 21 дня, неэффективности лечения и (+) результате на РНК SARS-CoV-2. Суммарный объем трансфузии – 5-10 мл /кг веса пациента, в среднем 400-600 мл. Для повышения клинической эффективности, рекомендуется использовать 2 трансфузии антиковидной плазмы с интервалом 12-24 ч. в объеме 200-325 мл, заготовленной от разных доноров.
3. Антиковидная плазма также может быть использована для плазмозамещения при выполнении плазмафереза.

Противопоказания к клиническому использованию антиковидной плазмы:

- Аллергические реакции на белки плазмы или цитрат натрия в анамнезе;
- Пациентам с аутоиммунными заболеваниями или селективным дефицитом IgA в анамнезе необходима тщательная оценка возможных побочных эффектов.



Выводы по профилактике и лечению на текущий момент

- Концептуально лечение COVID-19 можно разделить на противовирусную и иммуномодулирующую терапию
 - Каждое лекарственное средство следует использовать на правильной стадии заболевания, чтобы получить максимальную пользу.
- Противовирусные препараты и моноклональные антитела наиболее перспективны на ранних этапах развития COVID-19, до того, как у хозяина разовьется полноценный иммунный ответ
- Пассивная иммунизация моноклональными антителами может предотвратить инфекцию и тяжелое заболевание, а также смертность при раннем проведении среди госпитализированных лиц
- Существуют определенные проблемы с использованием этих лекарств (регистрация, доступность, цена и др.), но, учитывая эпидемию непривитых людей, эти методы лечения становятся все более актуальными для снижения нагрузки на системы здравоохранения

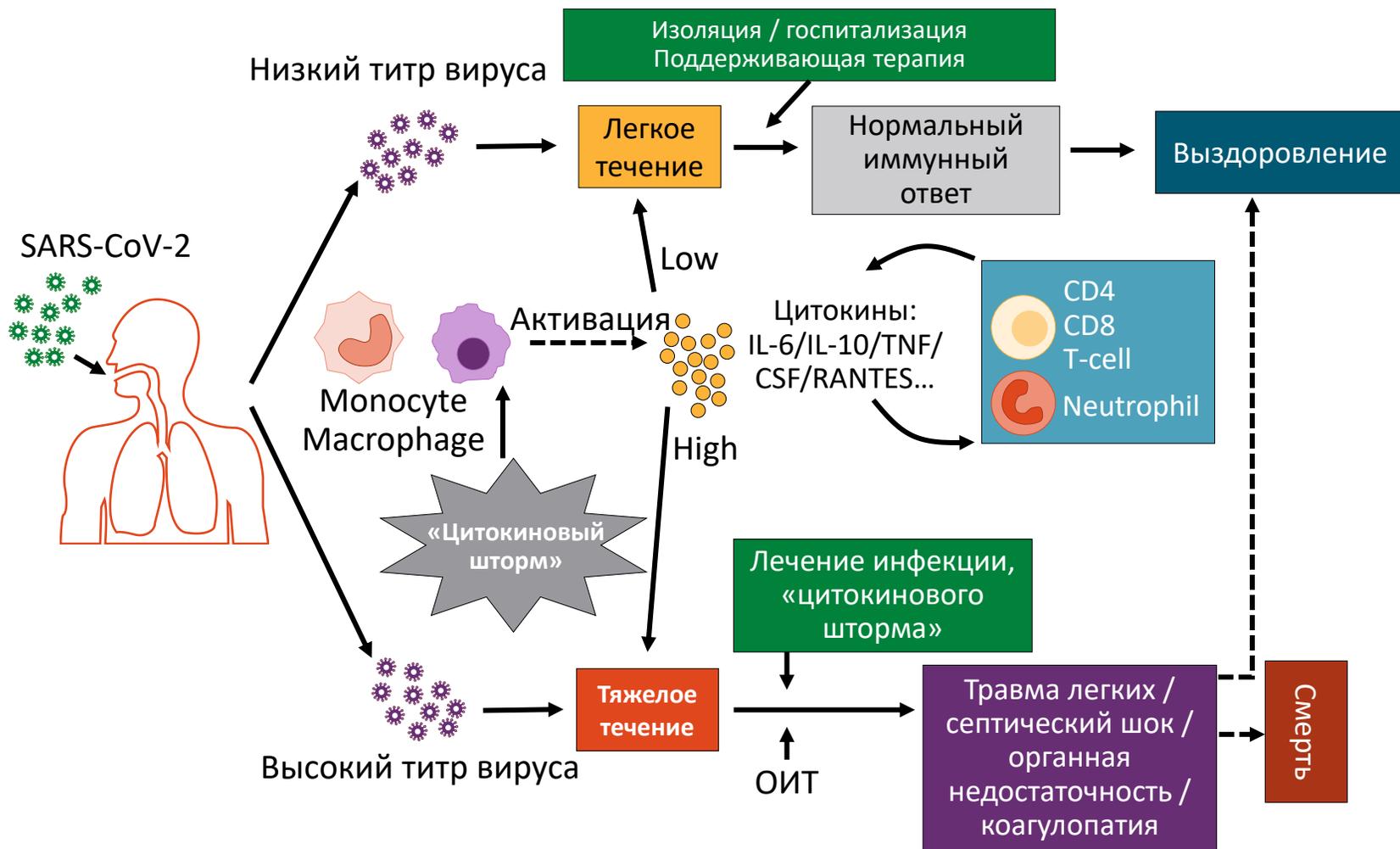
Пациенты с ослабленным иммунитетом и COVID-19

Индивидуальная реакция иммунитета после заболевания

- В проспективном когортном исследовании из Сингапура оценивалась динамика ответов нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 с течением времени. Образцы сыворотки были собраны примерно с 30-дневными интервалами в течение 180 дней после появления симптомов у 164 пациентов с подтвержденной ПЦР инфекцией SARS-CoV-2, страдающих легким, средним или тяжелым заболеванием.
- Описано 5 групп пациентов с различными паттернами в динамике нейтрализующих антител:
 - **отрицательный** - лица, у которых не развились сильные нейтрализующие реакции антител: 19 из 164 пациентов (12%);
 - **быстрое угасание** - люди, у которых были разные уровни нейтрализующих антител примерно через 20 дней после появления симптомов, но сероконверсия произошла менее чем за 180 дней: 44/164 пациента (27%);
 - **медленное угасание** - люди, которые оставались положительными по нейтрализующим антителам через 180 дней после появления симптомов: 52/164 пациента (29%);
 - **стойкий** - люди с различными пиковыми уровнями нейтрализующих антител, но с минимальным распадом нейтрализующих антител: 52/164 пациента (32%);
 - **отсроченный ответ** - люди с более низкими уровнями нейтрализующих антител вскоре после заражения, которые показали неожиданное увеличение во время позднего выздоровления (через 90 или 180 дней после появления симптомов: 3/164 пациента (2%))

Иммунный ответ на SARS-CoV-2

Иммунные реакции, ведущие к выздоровлению или смерти^[1]



Адекватные иммунные ответы^[2]

- Своевременные врожденные / адаптивные реакции
- Быстрый ответ IFN типа 1
- Активация эффективного противовирусного ответа (клиренс макрофагами)
- Активация Th1-клеток и В-клеток для выработки нейтрализующих антител

Неадекватные иммунные ответы^[2]

- Отсроченный / ограниченный ответ IFN типа 1
- Гибель эндотелиальных клеток
- Повреждение барьера эпителий / эндотелий
- Гиперактивация / истощение Т-клеток и NK-клеток
- Накопление активированных макрофагов и «цитокиновый шторм»

Иммунные факторы риска предрасположенности к тяжелой форме COVID-19

- У пожилых людей нарушены В-клеточные и Т-клеточные иммунные ответы по сравнению с более молодыми людьми (притупленный антительный ответ на вакцинацию, повышенный риск сепсиса)^[1-3]
- Нарушение В-клеточного ответа: снижение способности создавать нейтрализующий ответ антител^[4]
- Нарушение Т-клеточного ответа: роль Т-клеточного ответа в контроле продолжающегося SARS-CoV-2 не определена^[5-6]
 - Вероятно, способствует контролю, но не предотвращает / не искореняет
- Молодые люди с нарушенным или нерегулируемым иммунным ответом В- и Т-клеток также могут подвергаться риску

COVID-19 и пациенты с ослабленной иммунной системой

- *«Многие условия и методы лечения могут привести к ослаблению иммунитета или ослаблению иммунной системы»*
 - Трансплантация органов и стволовых клеток / костного мозга, иммунодефицит, ВИЧ с низким числом CD4 + клеток или отсутствие лечения, длительный прием кортикостероидов или использование других ослабляющих иммунитет лекарств
- Ослабленная иммунная система может увеличить риск тяжелого заболевания COVID-19
- Согласно имеющимся сведениям, что люди с ВИЧ и подавлением вируса имеют такой же риск COVID-19, как и люди без ВИЧ

Пациенты с COVID-19 и иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, получающие иммуномодулирующую терапию

- Проспективная серия случаев пациентов с известным иммуновоспалительным заболеванием (ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, СРК и т.д.), которые получали антицитокиновые биопрепараты, другие иммуномодулирующие препараты или их комбинацию при диагностировании подтвержденного или подозреваемого COVID-19^[1]
- Частота госпитализации: 16%
- Частота госпитализаций среди населения в Нью-Йорке в пандемию: 26%^[2]
- Использование биопрепаратов не было связано с худшим исходом^[1]

Variable ^[1]	All Patients (N = 86)	Ambulatory (n = 72)	Hospitalized (n = 14)
Mean age, yrs (range)	46 (22-74)	46 (22-74)	50 (25-73)
Tx at BL, n (%)			
▪ Biologic/JAK inhibitor	62 (72)	55 (76)	7 (50)
▪ Oral glucocorticoid	8 (9)	4 (6)	4 (29)
▪ HCQ	8 (9)	5 (7)	3 (21)
▪ MTX	17 (20)	11 (15)	6 (43)
Use of supplementary oxygen, n (%)	--	--	7 (50)
Death, n (%)	--	--	1 (7)

Возможность тяжелых исходов COVID-19 у пациентов после трансплантации органов

- Отчет об исходах у реципиентов солидных органов с SARS-CoV-2 в 2 центрах Нью-Йорка в течение первых 3 недель вспышки (N = 90)
 - Наиболее распространенными пересадками были почки (51%), легкие (19%), печень (14%) и сердце (10%)

Baseline Characteristic	All Patients (N = 90)	Mild/Moderate Disease (n = 63)	Severe Disease (n = 27)	P Value
Median age, yrs (IQR)	57 (46-68)	54 (39-64)	67 (56-74)	.001
Median time from transplant to diagnosis, yrs (IQR)	6.6 (2.87-10.61)	6.25 (2.6-10.69)	6.86 (2.87-10.16)	.92
Hospital admission, n (%)	68 (76)	41 (65)	27 (100)	< .001

Outcome,* n (%)	Hospitalized Patients (N = 68)	Mild/Moderate Disease (n = 41)	Severe Disease (n = 27)
Intubation or ECMO	24 (35)	0 (0)	23 (85)
ICU admission	23 (34)	0 (0)	23 (85)
Mortality	16 (24)	0 (0)	16 (59)

*Иммуносупрессивная терапия была уменьшена у всех пациентов; 91% пациентов лечили гидроксихлорохином, 66% пациентов лечили азитромицином и 3% пациентов лечили ремдесивиром

COVID-19 у пациентов с трансплантацией легких

- Исследование пациентов с трансплантацией легких с диагнозом COVID-19 в центре трансплантации легких в период 26.03-30.04.2020 (N = 8)
 - 5 пациентов с трансплантацией в течение последнего года
 - Общие сопутствующие заболевания: СД (35,7%), АГ (37,5%), ХБП (37,5%) и фибрилляция предсердий (37,5%)
 - Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию тремя препаратами, включая ингибитор кальциневрина, блокатор нуклеотидов и стероиды

Variable, n (%)	Lung Transplant Patients (N = 8)
Treatment	
▪ Remdesivir (clinical trial)	2 (25)
▪ Methylprednisolone (> 125 mg/day)	6 (75)
▪ Anakinra	1 (12.5)
▪ IVIG	4 (50)
▪ Tocilizumab	2 (25)
▪ Nucleotide-blocking agent held	6 (75)
▪ No change to immunosuppression	2 (25)
Outcomes	
▪ Hospital admission	8 (100)
▪ ICU admission	3 (37.5)
▪ Required mechanical ventilation	2 (25)
▪ Death*	2 (25)

*1 сепсис и 1 некротический панкреатит; оба получили индукцию базиликсимабом и трансплантацию в течение предыдущих 2 нед

COVID-19 у пациентов с трансплантацией почки

Исследование 2 пациентов с диагнозом COVID-19 в течение 1 месяца после трансплантации почки живого донора с тройной иммуносупрессией (преднизолон, такролимус, мофетила микофенолат) и индукцией АТГ

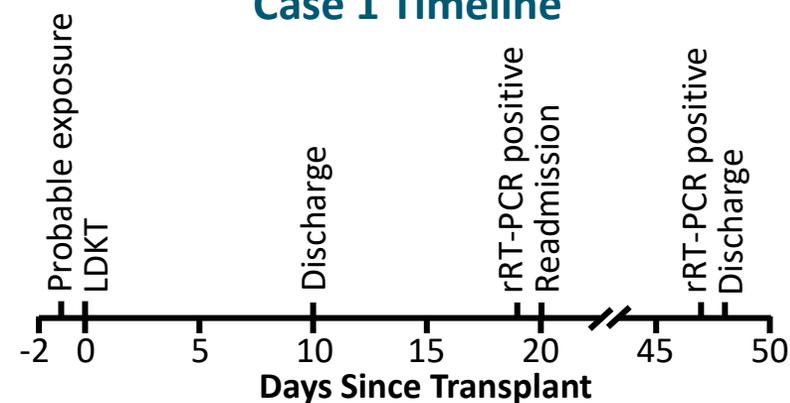
Case 1

- Мужчина 35 лет с ХБП и АГ
- COVID-19 в легкой форме
- Концентрированный преднизолон и такролимус с корректировкой дозы
- Прекращение приема микофенолата мофетила из-за лимфопении
- Получил гидроксихлорохин / азитромицин

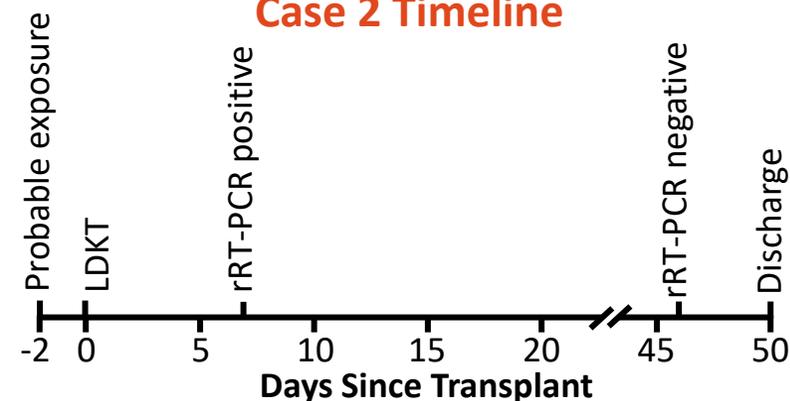
Case 2

- Мужчина 45 лет с HBV и CKD
- COVID-19 в легкой форме
- Концентрированный преднизолон и такролимус с корректировкой дозы
- Микофенолат мофетил восстановленный
- Получил гидроксихлорохин / азитромицин

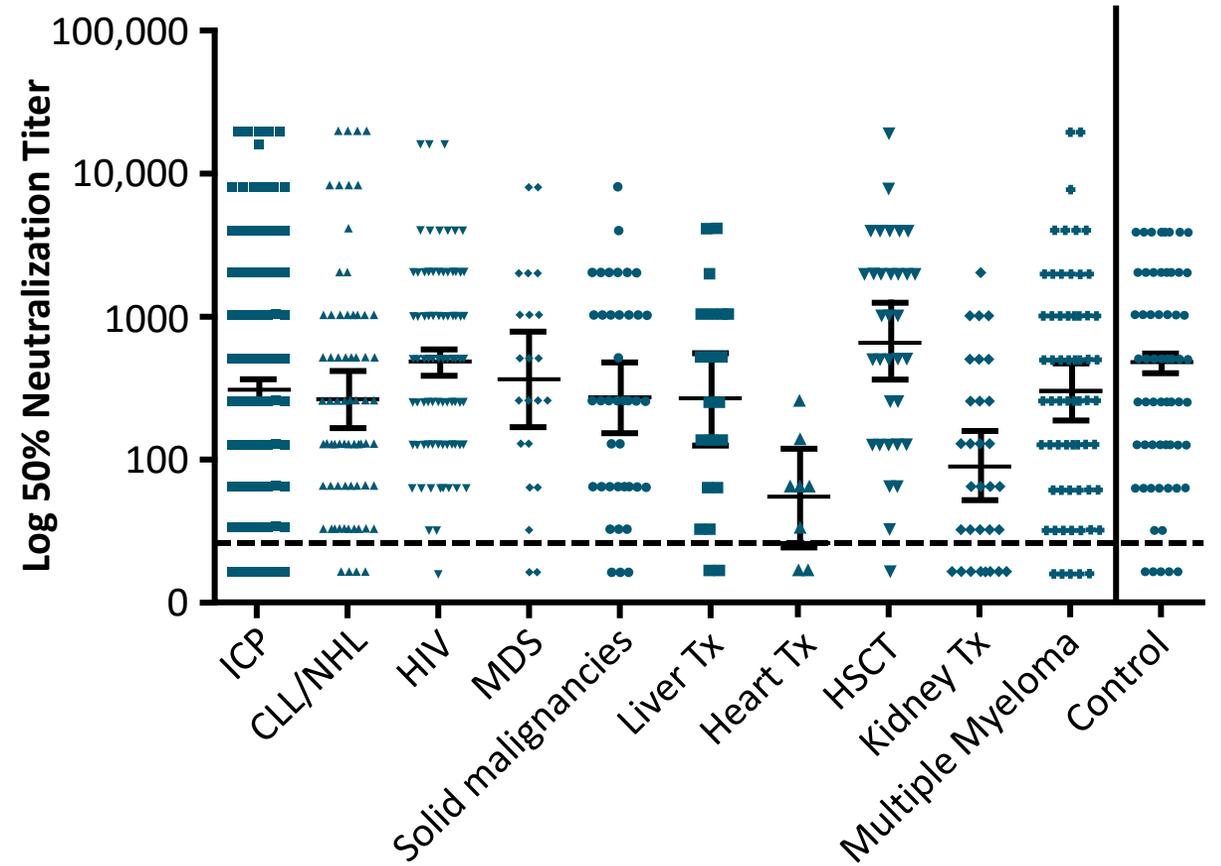
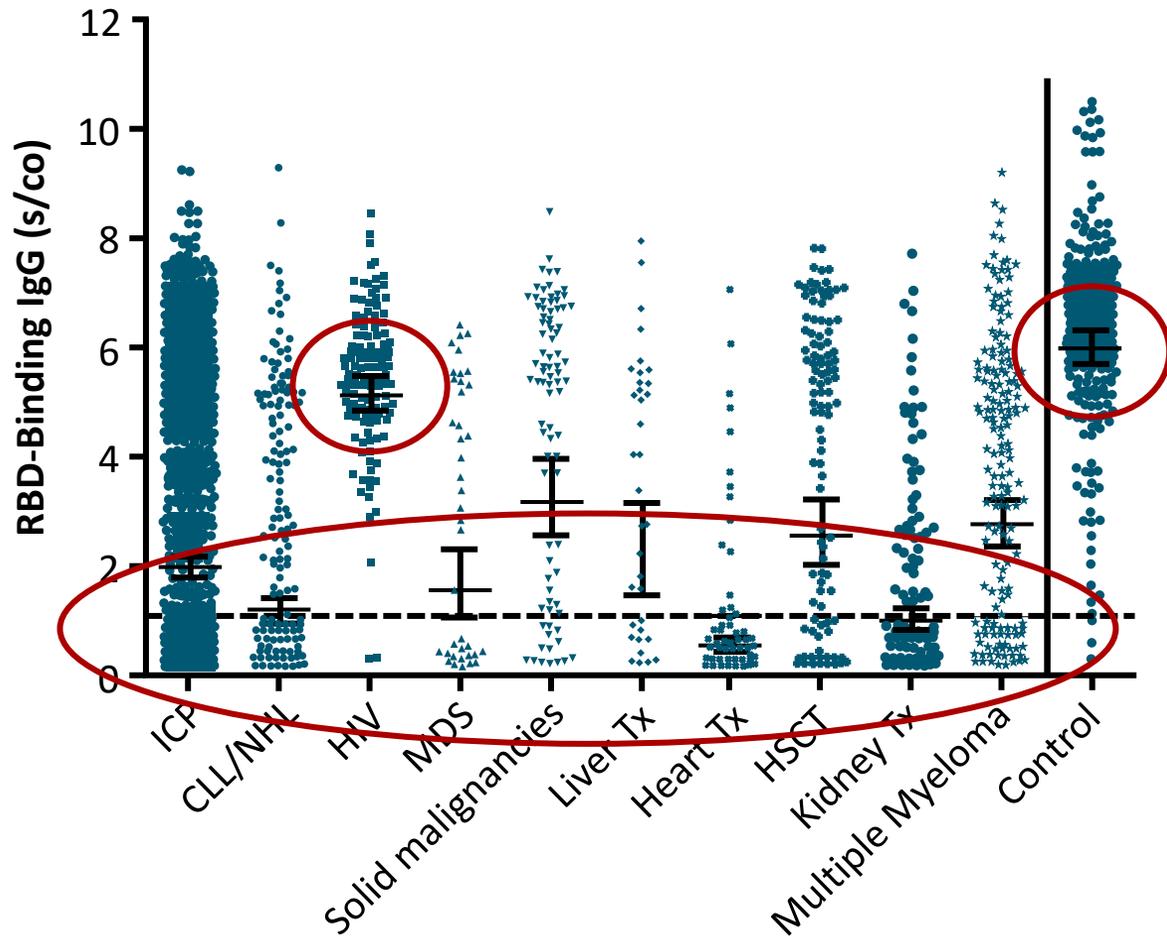
Case 1 Timeline



Case 2 Timeline



Реципиенты с ослабленным иммунитетом имеют гетерогенный ответ после иммунизации мРНК

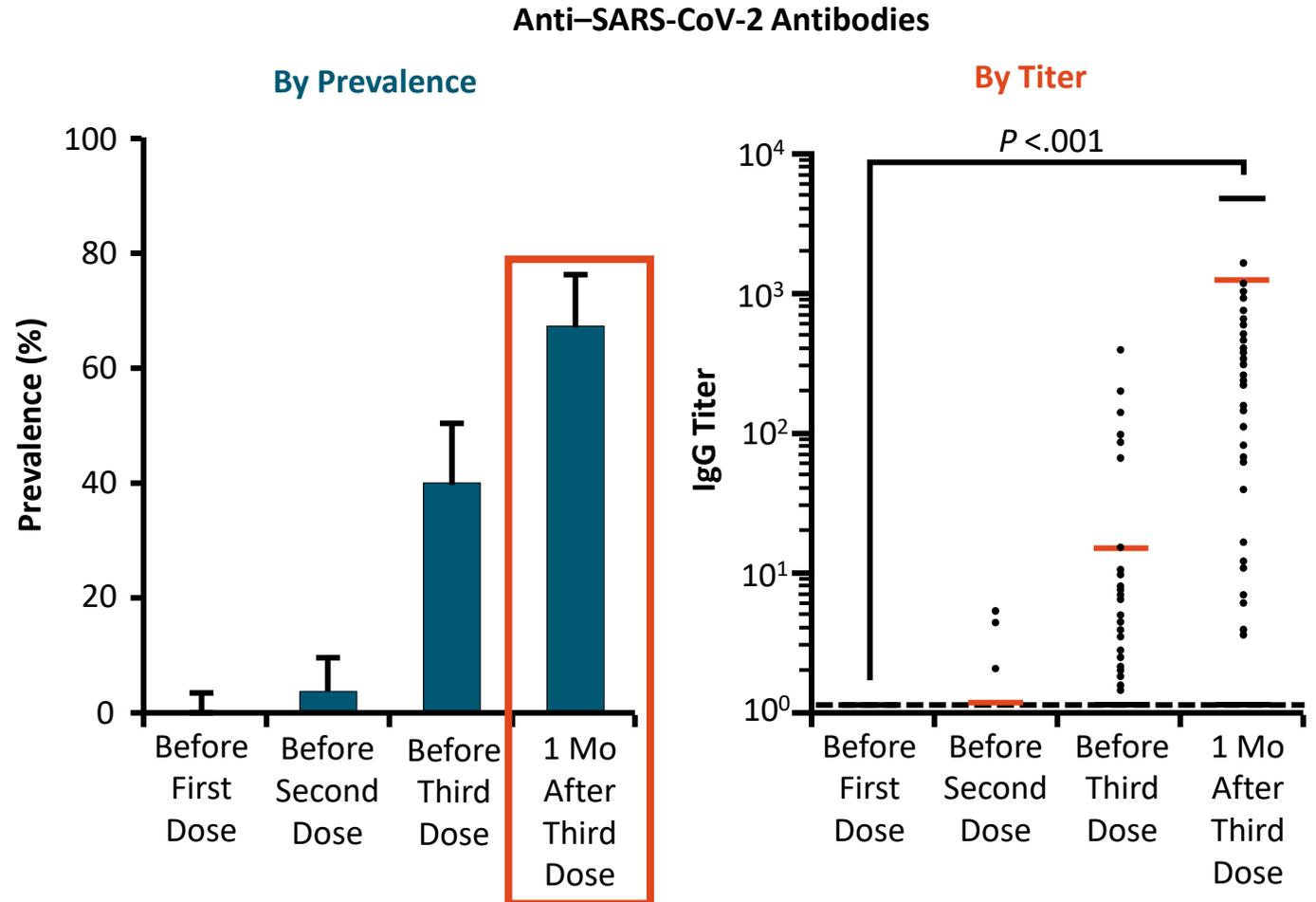


Реакция антител на мРНК-вакцину против SARS-CoV-2 у реципиентов паренхиматозных органов

- 658 реципиентов трансплантата в США получили 2 дозы мРНК-вакцины против SARS-CoV-2
- У 15% пациентов обнаруживались антитела после введения дозы 1 и 2 (n = 98)
- У 39% пациентов не было гуморального ответа после дозы 1, но был ответ после дозы 2 (n = 259)
 - Уровни антител у этих пациентов, как правило, были низкими.
- У 46% пациентов не было гуморального ответа после дозы 1 или 2 (n = 301).
- Среди 473 пациентов, получавших антимаетаболиты:
 - 8% имели ответ антител после дозы 1 и 2
 - 57% имели ответ антител только после дозы 2
 - 35% не имели ответа антител после дозы 1 или 2

Тройная доза мРНК-вакцины у пациентов с трансплантацией паренхиматозных органов

- 101 реципиент паренхиматозных органов во Франции получил третью дозу вакцины Pfizer-BioNTech
- Первые 2 дозы вводили с интервалом в 1 месяц, а третью дозу вводили через 61 ± 1 день после второй дозы.
- У 68% выработались антитела против SARS-CoV-2 после третьей дозы
 - 32% по-прежнему не обнаруживают антител через 1 месяц после 3-й дозы
- Третья доза предназначена для завершения первоначального иммунного ответа у хозяина с ослабленным иммунитетом (преобладают неполные ответы)



COVID-19 у вакцинированных реципиентов трансплантата

- Ретроспективный обзор реципиентов паренхиматозных органов с диагнозом COVID-19 после вакцинации против SARS-CoV-2
 - 7 пациентов получали инфузию моноклональных антител вне стационара; 2 требуется госпитализация по поводу прогрессирующего заболевания

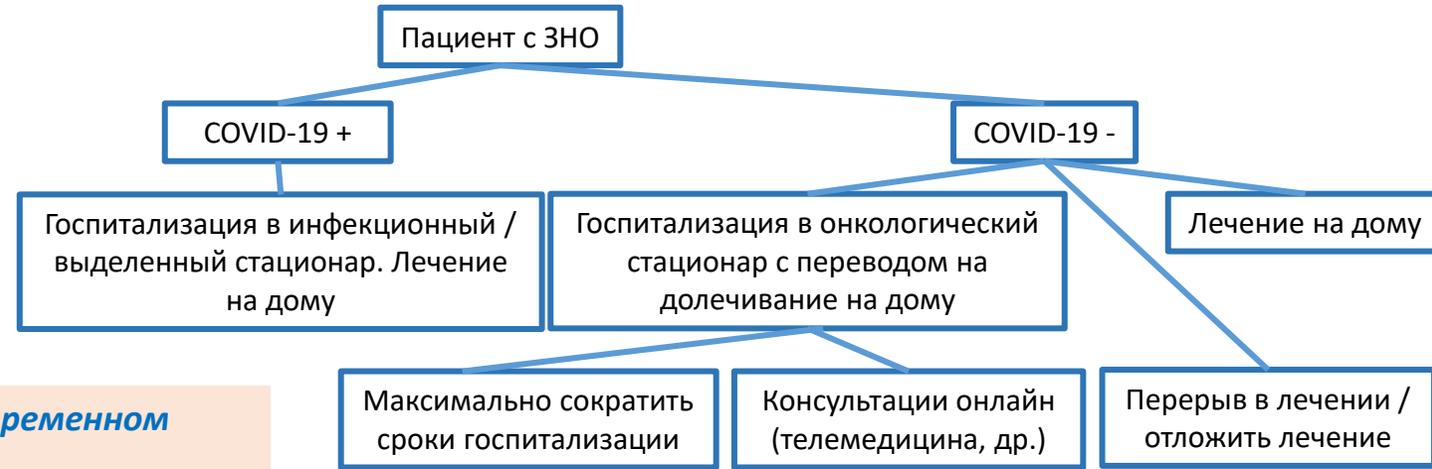
Variable	All Patients (N = 14)
Median age, yr (range)	62 (27-78)
Median time since completing SARS-CoV-2 vaccination, days (range)	23.5 (3-57)
Vaccination received, n (%)	
▪ BNT162b2	8 (57)
▪ mRNA-1273	5 (36)
▪ JNJ-78436735	1 (7)

Variable, n (%)	All Patients (N = 14)
Maintenance immunosuppression, n	
▪ Prednisone	14 (100)
▪ Calcineurin inhibitor	13 (93)
▪ Antimetabolite agent	13 (93)
▪ Belatacept	1 (7)
▪ mTOR inhibitor	1 (7)
Hospitalized	7 (50)
▪ Hospitalized with severe COVID-19	5 (36)
Outcome	
▪ Remain hospitalized	2 (14)
▪ Died	1 (7)
▪ Recovered at home	11 (79)

Тактика лечения онкологических пациентов в период пандемии COVID-19

Пациенты с ЗНО с повышенным риском:

- получающие ХТ или получившие ХТ в течение последних 3 месяцев, получающие обширную лучевую терапию;
- после трансплантации костного мозга или получавшие лечение с использованием стволовых клеток в течении последних 6 месяцев, продолжающие получать иммуносупрессивную терапию;
- с некоторыми типами опухолей кроветворной ткани, даже если они не проходят лечение в данный момент (хронический лейкоз, злокачественные лимфомы, множественная миелома);
- с лейкопенией и/или низким уровнем иммуноглобулинов.



Рекомендации по ведению онкологических больных при одновременном снижении их подверженности COVID-19

Ключевая мера - Медицинское дистанцирование

Дополнительные меры:

- общую координацию оказания помощи онкологическим больным;
- взаимодействие всех административных и управленческих структур, в том числе раковый регистр, специализированные онкологические и инфекционные центры,
- междисциплинарное взаимодействие;
- оказание консультативной помощи посредством телемедицины, в он-лайн режиме;
- принятие особых противоэпидемических мер в онкологических центрах, продолжающих осуществлять специализированную помощь пациентам, которые в ней нуждаются в безотлагательном режиме;
- обеспечение всем необходимым оборудованием, диагностическими и лечебными средствами;
- соблюдение безопасности медицинского персонала;
- предоставление пациентам получение симптоматической и паллиативной помощи в необходимом объеме и др.
- отдельные рекомендации по проведению лучевой терапии в условиях пандемии COVID-19

Онкологические стационары должны быть максимально изолированы / дистанцированы от очага инфекции !!!

1. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: Agility and collaboration toward a common goal. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Mar 20:1-4. doi: 10.6004/jnccn.2020.7560.
2. National Comprehensive Cancer Network. JNCCN: How to manage cancer care during COVID-19 pandemic. <https://www.nccn.org/about/new...> Accessed March 22, 2020.
3. Simcock R., Thomas T.V., Mercy Ch.E. "Global Radiation Oncology's Targeted Response for pandemic Preparedness" Clinical Translational Radiation Oncology (2020) Doi:<https://doi.org/10/1016/j.ctro.2020.03.009>.

Тяжесть и смертность от COVID-19 у пациентов с хроническим лимфолейкозом

- Ретроспективное международное исследование по оценке пациентов с ХЛЛ с подтвержденным диагнозом COVID-19 в Европе в период 28.03-22.05.2020 г. (N = 190)
 - Почти 90% пациентов в когорте были в Италии и Испании.
 - 151 (79%) поступил с тяжелым заболеванием, требующим приема кислорода и/или ОИТ
 - Тяжелое заболевание, связанное с возрастом ≥ 65 лет (OR: 3,72; 95% CI: 1,79-7,71)
 - 39,7% пациентов с тяжелой формой COVID-19 получали лечение ХЛЛ в предыдущие 12 месяцев по сравнению с 61,5% пациентов с нетяжелой формой COVID-19 (P <0,05)
- Частота госпитализаций была ниже среди пациентов, принимавших ибрутиниб, по сравнению с пациентами, получавшими другие схемы или не получающими лечение от ХЛЛ (P <0,05)
- 32,5% смертность среди госпитализированных пациентов в когорте против 13,4% среди населения в Италии; однако $\sim 75\%$ пациентов в когорте имели ≥ 1 сопутствующую патологию

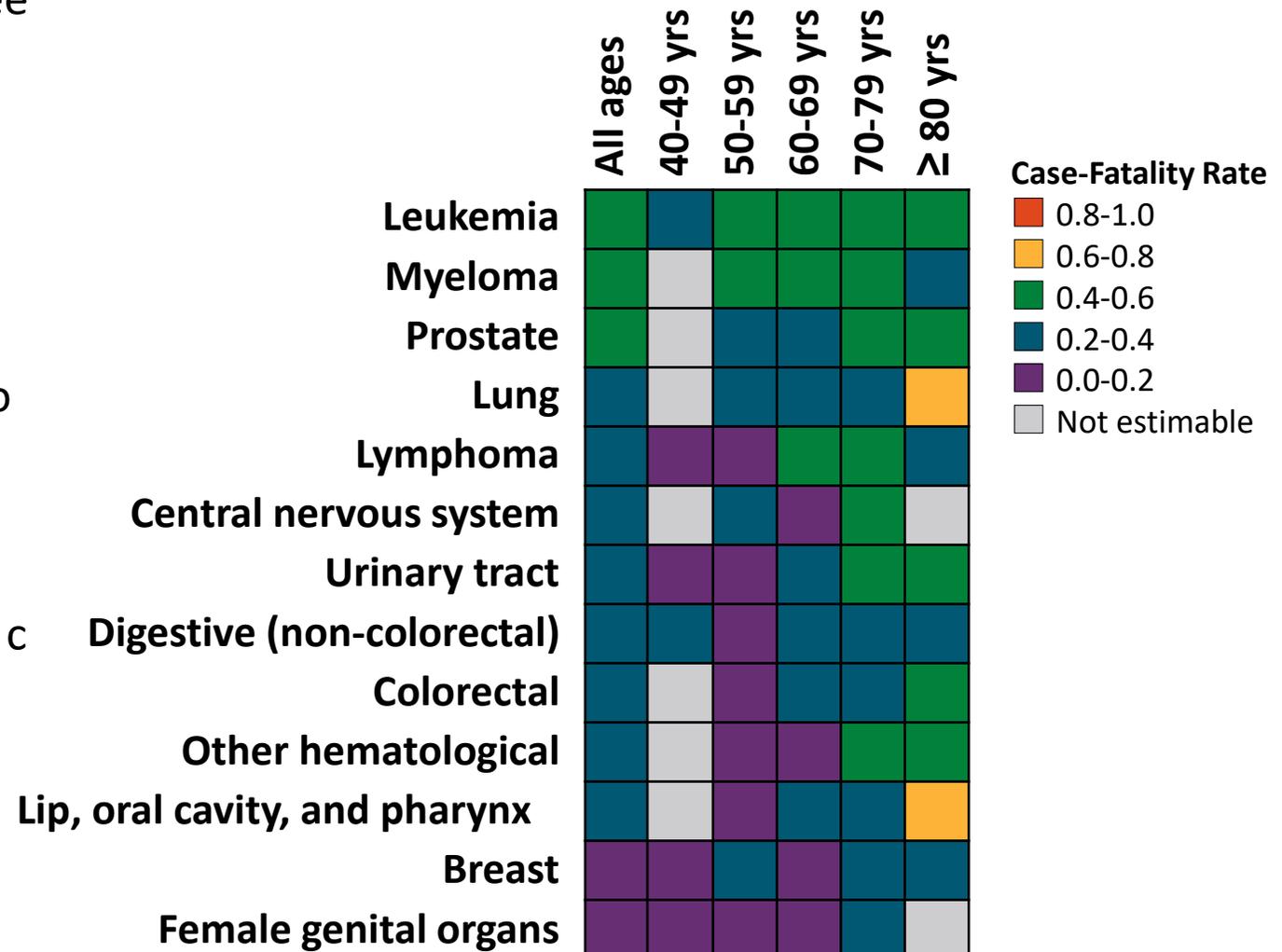
Исследования ERIC и Camrus: Тяжесть COVID-19 и смертность у пациентов с ХЛЛ

- Ретроспективное международное исследование 941 пациента с ХЛЛ и подтвержденным COVID-19
- Летальность среди всех пациентов: 27,3% (257/941)
 - Летальность при тяжелом течении COVID-19: 38,4%
- Факторы, значимо связанные с ОВ в многофакторном анализе:
 - Старший возраст (HR: 1.03; 95% CI: 1.02-1.04; $P < .001$)
 - СН (HR: 1.79; 95% CI: 1.04-3.07; $P = .035$)
 - Нет лечения, направленного на ХЛЛ (HR: 0.54; 95% CI: 0.41-0.72; $P < .001$)

ХЛЛ, хронический лимфолейкоз; ОВ, общая выживаемость; СН, сердечная недостаточность

Смертность от COVID-19 у онкологических больных

- Проспективное исследование, оценивающее влияние подтипа, возраста и пола первичной опухоли на распространенность SARS-COV-2 и летальность во время госпитализации среди онкологических больных в когорте UKCCMP (N = 1044)
- Летальность по всем причинам значительно увеличивается с возрастом: с 0,10 для возраста 40-49 лет до 0,48 для ≥ 80 лет.
- Траектория COVID-19 более серьезна у пациентов с гемобластомами по сравнению с опухолями солидных органов (OR: 1,57, P <0,0043)
 - У пациентов с лейкемией был самый высокий уровень летальности



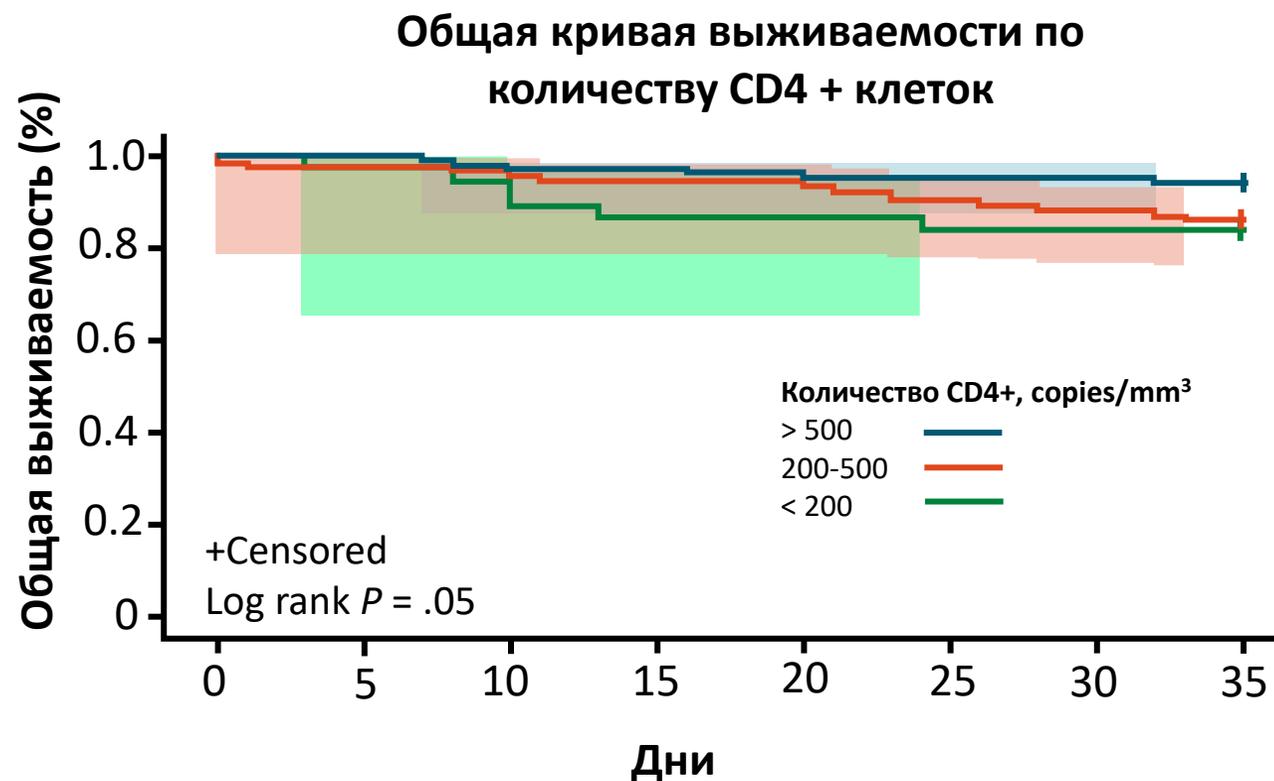
Вакцинация против SARS-CoV-2 и уровень инфицирования онкологических больных: когорта VACS

- Ретроспективное общенациональное когортное исследование вакцинации против SARS-CoV-2 и инфекций среди взрослых с солидными опухолями или гематологическим раком, получавших системную противораковую терапию с 15 августа 2020 г. по 4 мая 2021 г.
- Уровень вакцинации 62% (113 796 из 184 485)
 - Средний возраст: 74 года; 95% мужчины; 71% неиспаноязычных белых
 - Расчетная эффективность вакцины: 58%

Расчетная эффективность вакцины через 14 дней после дозы 2	Относительное снижение риска (95% CI)
Overall	58 (39 to 73)
Type of cancer	
▪ Solid malignancy	66 (48 to 79)
▪ Hematologic malignancy	19 (-68 to 55)
Treatment timing	
▪ Distant (>6 mo)	85 (29 to 100)
▪ Recent (3-6 mo)	63 (23 to 87)
▪ Current (0-3 mo)	54 (28 to 72)
▪ Treatment after vaccine	49 (-110 to 100)
Treatment type (0-3 mo)	
▪ Current chemotherapy containing	57 (-23 to 91)
▪ Current targeted therapy	29 (-84 to 75)
▪ Current endocrine therapy	76 (50 to 91)

COVID-19 и ВИЧ-инфекция: Многоцентровая когорта

- За 3 месяца собрано 286 человек с ВИЧ и COVID-19 из 36 учреждений, в основном с сайтов в США
 - 94,3% на АРТ; 88,7% с вирусологическим подавлением ВИЧ
 - Первичный результат = поступление в ОИТ, ИВЛ или смерть
- Выявлена связь уменьшения выживаемости с пожилым возрастом, хроническими заболеваниями легких, артериальной гипертензией и более низким количеством CD4 +
 - *Нет связи между АРТ или отсутствием вирусной супрессии и исходами COVID-19*



COVID-19 и ВИЧ: регулярные данные государственного сектора в Западной Капской провинции, Южная Африка

Patient Characteristics	Adjusted HR	95% CI	P Value
Male sex	1.45	1.23-1.70	<.001
Age			
20-39 yr	1.00	---	---
40-49 yr	2.83	1.92-4.15	<.001
50-59 yr	7.78	5.51-10.98	<.001
60-69 yr	11.54	8.11-16.42	<.001
≥70 yr	16.79	11.69-24.11	<.001
Noncommunicable diseases			
Diabetes well controlled (A1C <7%)	5.37	3.96-7.27	<.001
Diabetes poorly controlled (A1C 7.0%-8.9%)	8.53	6.60-11.02	<.001
Diabetes uncontrolled (A1C ≥9%)	12.07	9.70-15.02	<.001
Diabetes, no measure of control	2.91	2.18-3.89	<.001
Hypertension	1.31	1.09-1.57	.004
Chronic kidney disease	1.86	1.46-2.33	<.001
Chronic pulmonary disease	0.93	0.73-1.17	.514
Tuberculosis			
Previous tuberculosis	1.51	1.18-1.93	.001
Current tuberculosis	2.70	1.81-4.04	<.001
HIV			
Positive	2.14	1.70-2.70	<.001

Всего 22 308 человек, в том числе 3978 ЛЖВ с диагнозом COVID-19

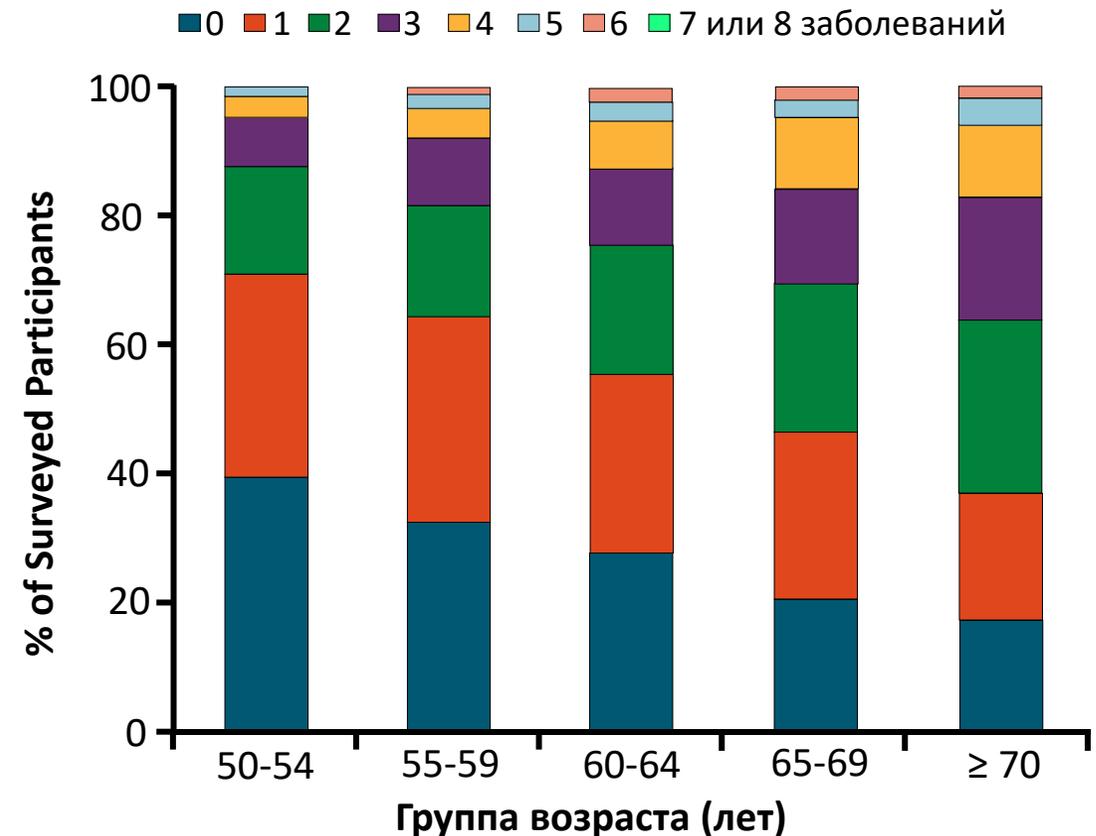
Стандартный коэффициент смертности от COVID-19 с ВИЧ и без него: 2.39 (95% CI: 1.96-2.86)

Исследование не учитывало социальные детерминанты лечения

Сопутствующие заболевания все чаще встречаются с возрастом ЛЖВ

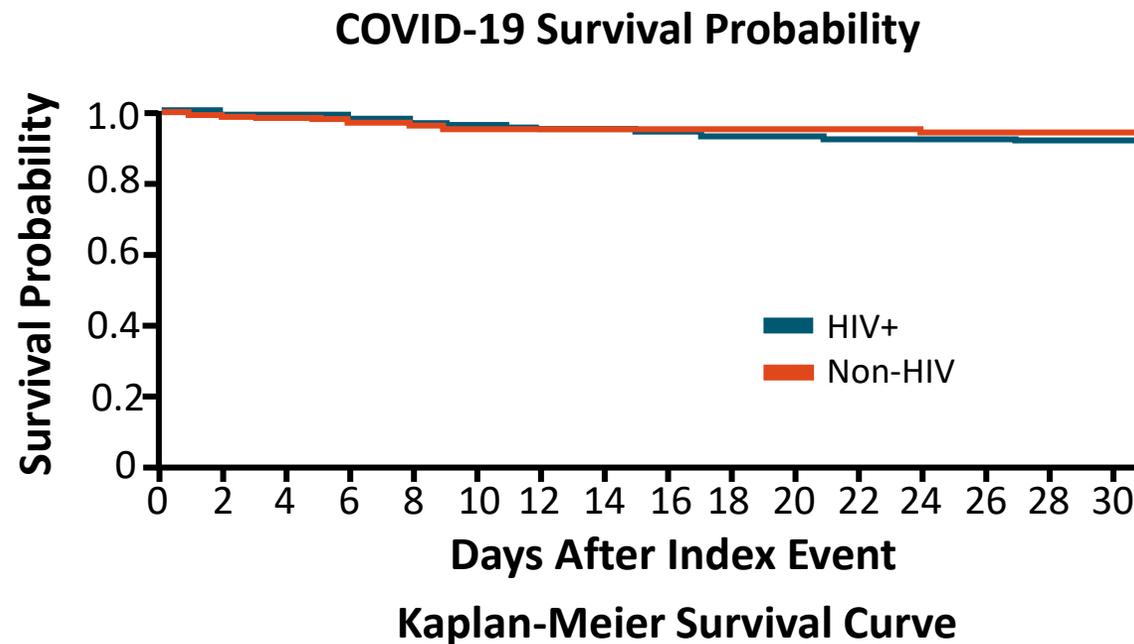
- Национальное исследование ЛЖВ ≥ 50 лет в Великобритании (n = 4959)
- 97% на АРТ с измерением вирусной нагрузки за последние 9 месяцев
- Сопутствующие заболевания:
артериальная гипертензия – 31%;
гиперлипидемия – 31%; депрессия – 24%;
почечная недостаточность – 15%;
ССЗ – 12%; ожирение – 11%; сахарный диабет 2 типа – 11%; остеопороз – 5%
- Множественные сопутствующие заболевания, характерные для старших возрастных групп

Взаимосвязь между возрастом и количеством перечисленных сопутствующих заболеваний



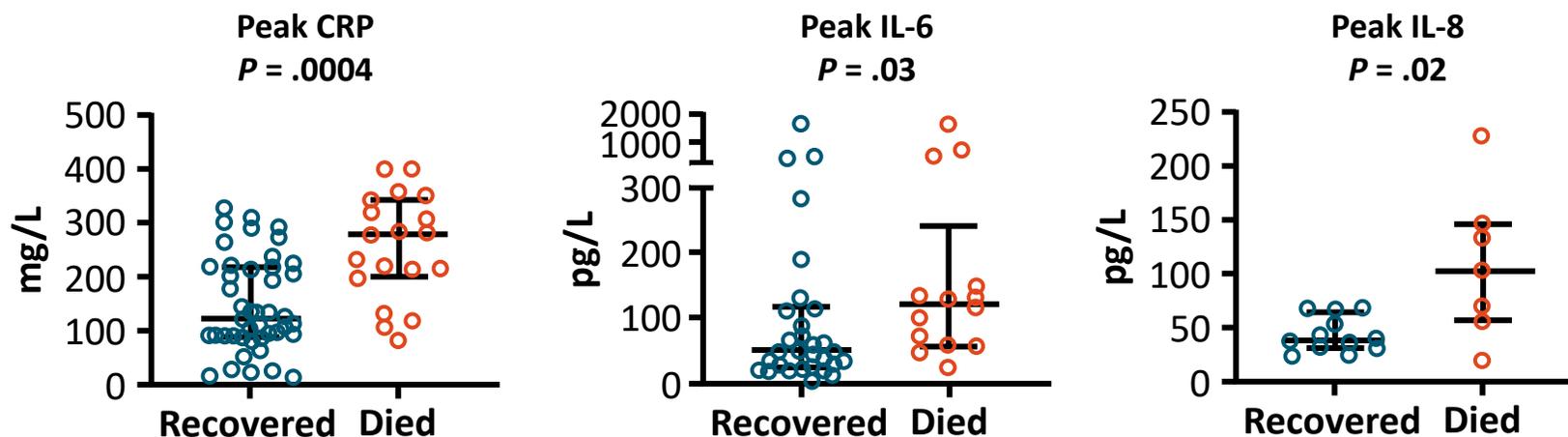
Характеристики и исходы COVID-19 у ЛЖВ: многоцентровая исследовательская сеть

- Результаты у пациентов с ВИЧ-инфекцией, инфицированных COVID-19 (n = 404), по сравнению с когортой пациентов без ВИЧ, соответствующей склонности (n = 49 763)
- При несопоставительном анализе общая смертность в группе с ВИЧ выше
- После сопоставления 1:1 (ИМТ, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические заболевания легких, хроническое заболевание почек, раса, никотиновая зависимость и пол в анамнезе) смертность больше значимо не отличается с ВИЧ и без ВИЧ (соотношение рисков: 1,33; 95% ДИ: 0,69 -2,57)



COVID-19 у ЛЖВ: различия между умершими и выздоровевшими пациентами

- 72/93 госпитализированы; 26% (19/93) умерли; 74% (53/93) выздоровели
- У умерших пациентов было более низкое абсолютное количество лимфоцитов ($P = 0,0005$) и окончательное абсолютное количество лимфоцитов ($P = 0,002$) по сравнению с пациентами, которые выздоровели
- У умерших пациентов были более высокие уровни CRP, IL-6 и IL-8 по сравнению с пациентами, которые выздоровели (различия в пике фибриногена, D-димера, TNF-альфа статистически недостоверны)
- Нет различий в возрасте, поле, ИМТ, продолжительности ВИЧ, надире / предшествующем / имеющемся количестве клеток CD4 +, подавлении вируса до / во время COVID-19



Базовые рекомендации: COVID-19 и ВИЧ-инфекция

CDC¹

- ЛЖВ может с большей вероятностью серьезно заболеть от COVID-19; другие факторы также могут увеличить вероятность тяжелого заболевания, например, возраст и определенные сопутствующие заболевания.
- ЛЖВ были включены в клинические испытания вакцин против COVID-19; люди с определенными заболеваниями или принимающие лекарства, ослабляющие иммунную систему, могут не быть защищены, даже если они полностью вакцинированы; продолжали принимать меры предосторожности, рекомендованные для непривитых людей
- Вакцины против COVID-19 не взаимодействуют с АРТ или ДКП

NIH²

- ЛЖВ должны следовать всем рекомендациям CDC по предотвращению заражения COVID-19 и должен получать вакцину против SARS-CoV-2, независимо от числа клеток CD4+ или вирусной нагрузки.
- ЛЖВ не должны менять режим АРТ или добавлять препараты с целью профилактики или лечения COVID-19.
- Оценивать потенциальные МЛВ и перекрывающуюся токсичность среди методов лечения COVID-19, АРВП и других сопутствующих препаратов.
- ЛЖВ должна быть предложена возможность участвовать в клинических испытаниях лечения COVID-19.

1. CDC. What to know about HIV and COVID-19. Last reviewed November 1, 2021.

2. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Special considerations in people with HIV. Last updated February 26, 2021.

ЛЖВ, люди, живущие с ВИЧ; АРТ, антиретровирусная терапия; АРВП, антиретровирусные препараты; МЛВ, межлекарственные взаимодействия