

КАЗАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Роль упреждающей терапии при лечении COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения

Д.И. Абдулганиева
зав. кафедрой госпитальной
терапии, профессор
Главный терапевт МЗ РТ

Временные методические рекомендации по новой коронавирусной инфекции



Версия 13.1, 17.11.2021



Версия 14, 27.12.2021

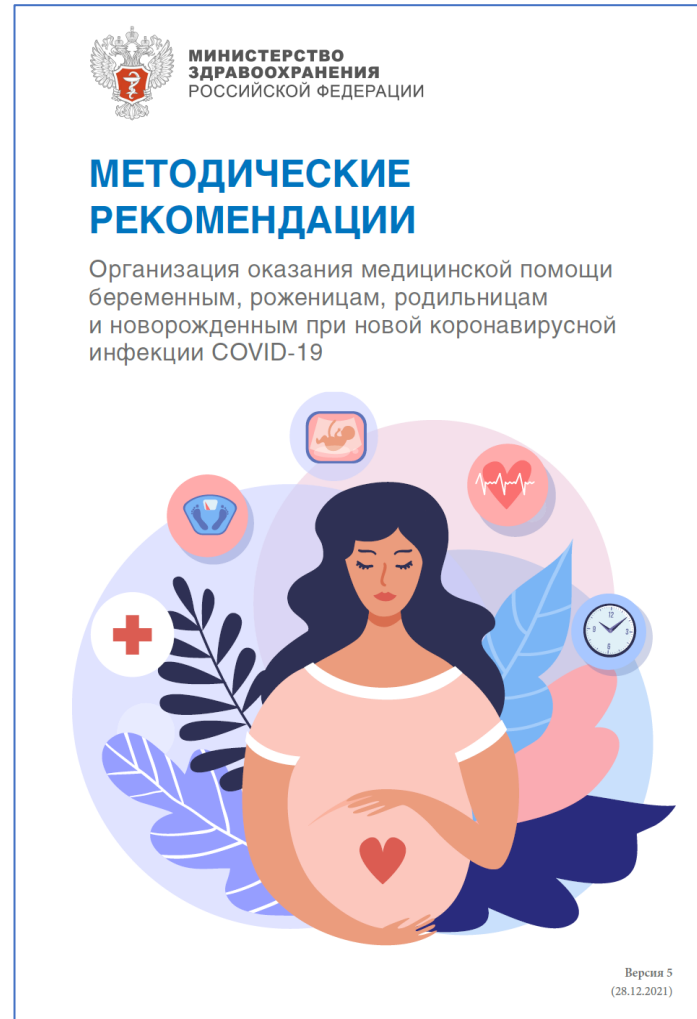


Версия 15, 22.02.2022

Временные методические рекомендации по новой коронавирусной инфекции: особые категории



Беременность. Версия 4, 05.07.2021

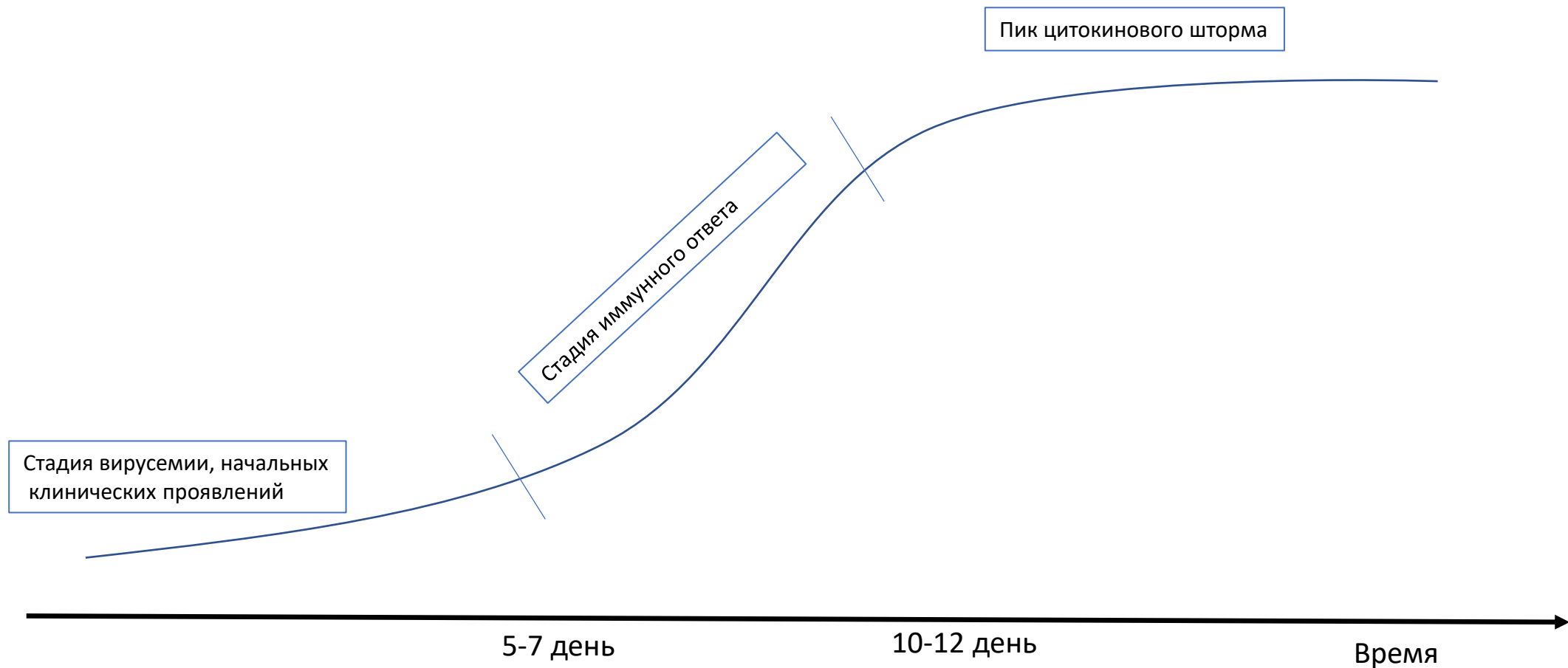


Беременность. Версия 5, 28.12.2021



Дети. Версия 2, 03.07.2020

Естественное течение инфекции COVID-19



ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ и COVID-19

Поражение внутренних органов и COVID-19

- **Имеющиеся у пациента коморбидные заболевания, которые могут влиять на течение и прогноз COVID-19:**

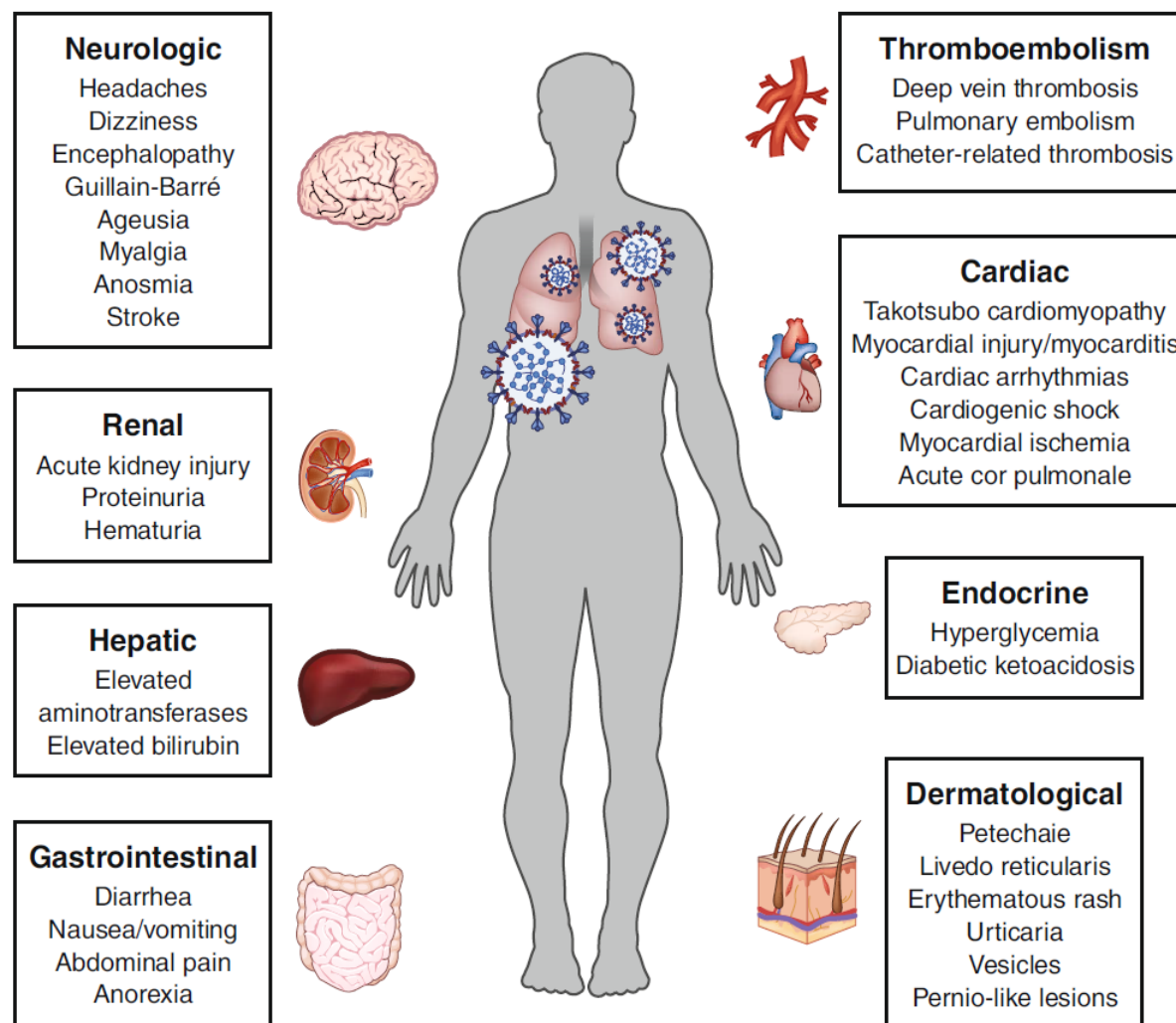
- Избыток массы тела или ожирение
- Сахарный диабет
- Артериальная гипертензия
- ХСН, ФП
- Гемато-онкологические заболевания
- Трансплантация органов
- Иммуновоспалительные заболевания

- **Внелегочные проявления инфекции:**

- Тромботические осложнения
- Поражения миокарда, нарушение ритма
- ОКС
- ОПП
- Поражение ЖКТ
- Поражение печени
- Гипергликемия и кетоацидоз
- Неврологические проявления
- Поражение глаз
- Поражение кожи

Внелегочные проявления инфекции COVID-19

- Тромботические осложнения
- Поражения миокарда, нарушение ритма
- ОКС
- ОПП
- Поражение ЖКТ
- Поражение печени
- Гипергликемия и кетоацидоз
- Неврологические проявления
- Поражение глаз
- Поражение кожи



Поражение внутренних органов и COVID-19

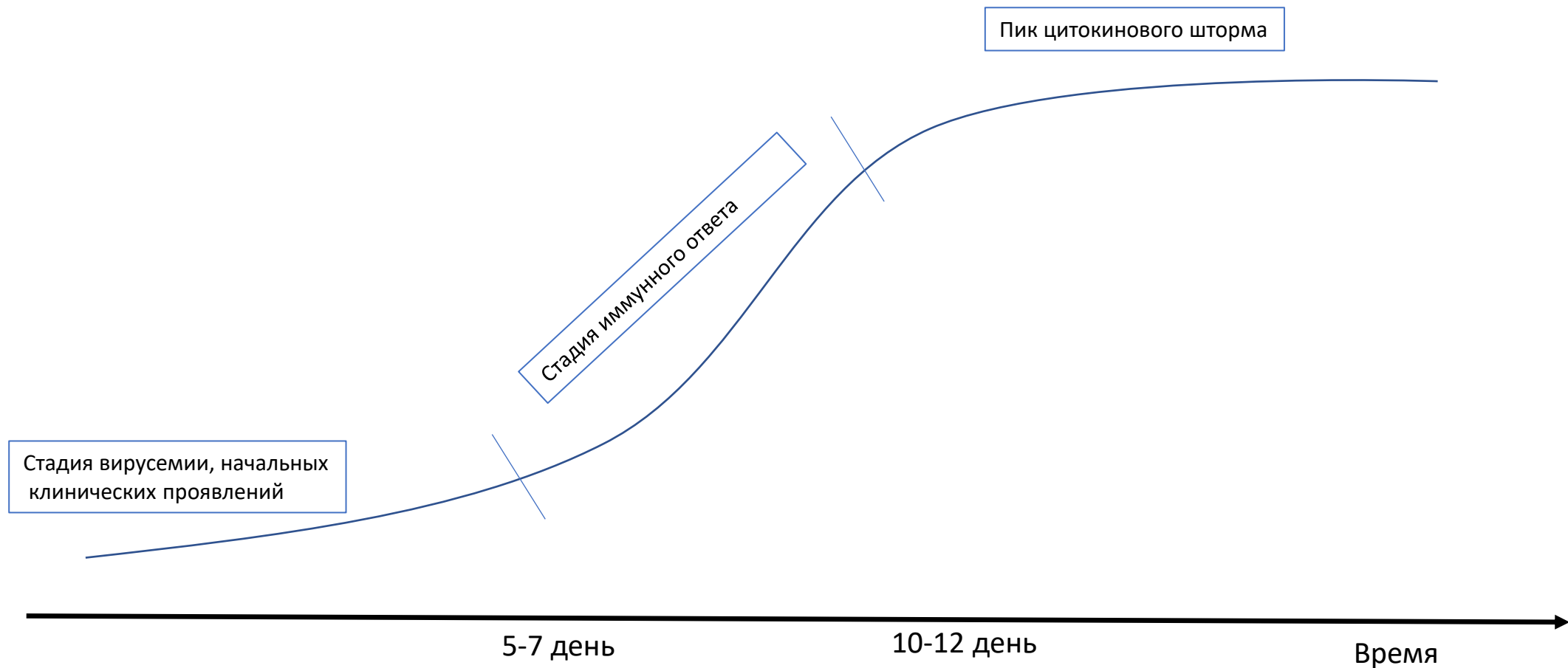
- **Имеющиеся у пациента коморбидные заболевания, которые могут влиять на течение и прогноз COVID-19:**

- Избыток массы тела или ожирение
- Сахарный диабет
- Артериальная гипертензия
- ХСН, ФП
- Гемато-онкологические заболевания
- Трансплантация органов
- Иммуновоспалительные заболевания

- **Внелегочные проявления инфекции:**

- Тромботические осложнения
- Поражения миокарда, нарушение ритма
- ОКС
- ОПП
- Поражение ЖКТ
- Поражение печени
- Гипергликемия и кетоацидоз
- Неврологические проявления
- Поражение глаз
- Поражение кожи

Естественное течение инфекции COVID-19



Классификация COVID-19 по степени тяжести

- **Легкое течение**

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

- **Среднетяжелое течение**

- Т тела > 38 °С
- ЧДД > 22/мин
- Одышка при физических нагрузках
- Изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1-2)
- SpO2 < 95%
- СРБ сыворотки крови > 10 мг/л

Классификация COVID-19 по степени тяжести

- **Тяжелое течение**

- ЧДД > 30/мин
- SpO2 ≤ 93%
- PaO2 /FiO2 ≤ 300 мм рт.ст.
- Снижение уровня сознания, ажитация
- Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час)
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3-4)
- Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л
- qSOFA > 2 балла

- **Крайне тяжелое течение**

- Стойкая фебрильная лихорадка
- ОРДС
- ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких)
- Септический шок
- Полиорганная недостаточность
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС

Этапы оказания помощи пациентам с COVID-19 в РТ

Амбулаторная помощь

- Изоляция
- Ведение пациентов с легкими формами
- Реконвалесценты и реабилитация
- Углубленная диспансеризация

Стационарная помощь

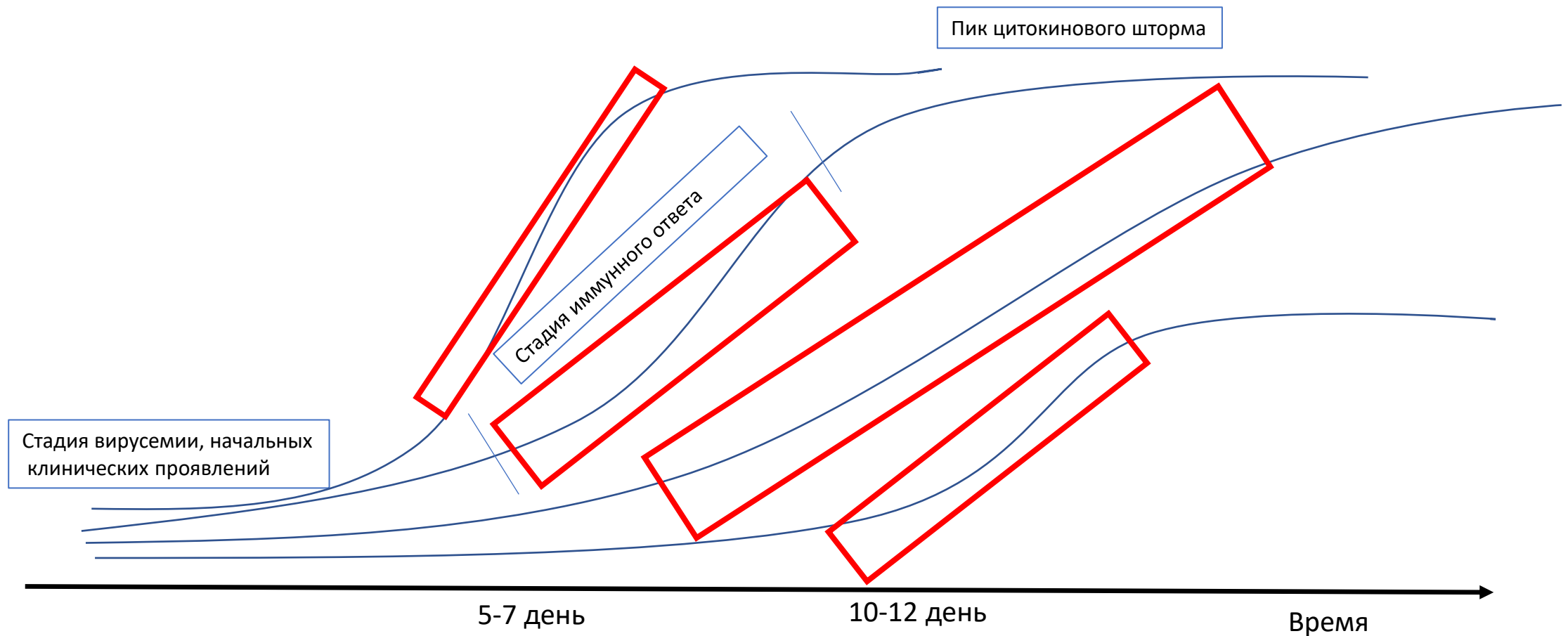
- Легкое течение (65+, коморбидность)
- Среднетяжелое течение
- Тяжелое (обеспечение кислородными точками)
- Тяжелое и крайне тяжелое состояние (ОРИТ)
- Беременность

ЛЕЧЕНИЕ

Основные группы препаратов для лечения COVID-19

- Противовирусная (этиотропная)
- Антикоагулянты
- Противовоспалительная
- Респираторная поддержка

Естественное течение инфекции COVID-19



COVID-19: «ИДЕАЛЬНЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ» И «ЦИТОКИНОВЫЙ БРИЗ»



Поражение внутренних органов и COVID-19

- **Имеющиеся у пациента коморбидные заболевания, которые могут влиять на течение и прогноз COVID-19:**

- Избыток массы тела или ожирение
- Сахарный диабет
- Артериальная гипертензия
- ХСН, ФП
- Гемато-онкологические заболевания
- Трансплантация органов
- Иммуновоспалительные заболевания

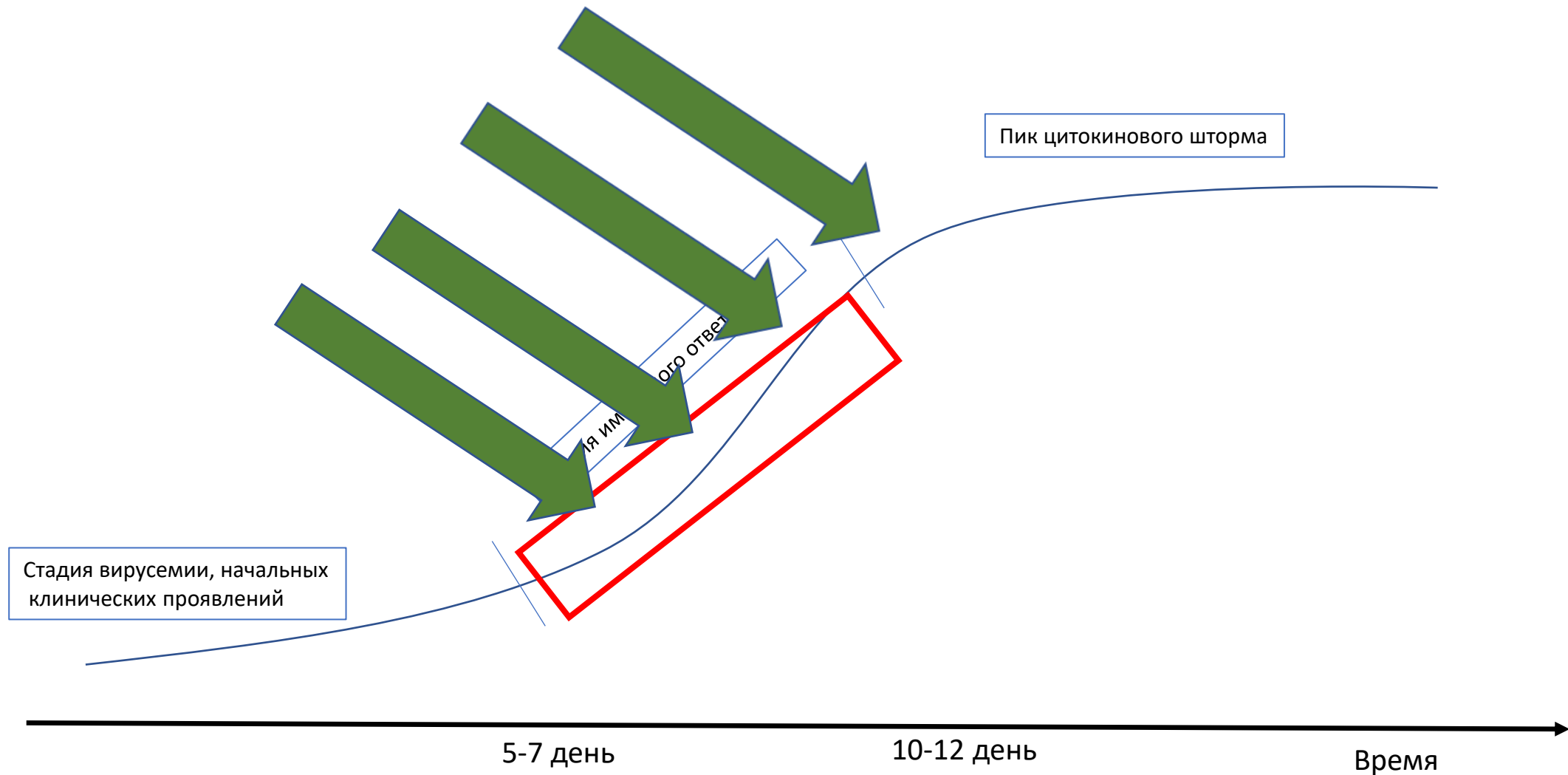
- **Внелегочные проявления инфекции:**

- Тромботические осложнения
- Поражения миокарда, нарушение ритма
- ОКС
- ОПП
- Поражение ЖКТ
- Поражение печени
- Гипергликемия и кетоацидоз
- Неврологические проявления
- Поражение глаз
- Поражение кожи

Основные группы препаратов для лечения COVID-19

- Противовирусная (этиотропная)
- Антикоагулянты
- Противовоспалительная
 - Глюкокортикостероиды
 - Блокаторы JAK-киназ (малые молекулы)
 - Ингибиторы Ил-6
 - Ингибиторы Ил-1
- Респираторная поддержка

Естественное течение инфекции COVID-19



Алгоритм назначения антикоагулянтов в стационарных условиях



Назначение антикоагулянтов в стационарных условиях

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза ²	Лечебная доза
Антикоагулянты для парентерального введения			
Нефракционированный гепарин			
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут	Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Низкомолекулярные гепарины			
Далтепарин натрия ¹	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Надропарин кальция ¹	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Эноксапарин натрия ¹	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут
Парнапарин натрия ¹	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут
Бемипарин натрия ¹	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	
Синтетические антикоагулянты			
Фондапаринукс натрия ¹	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. При клиренсе креатинина 20-50 мл/мин – 1,5 мг 1 раз/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг

Примечания:

1 — при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам);

2 — единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет;

SARS-CoV-2-ассоциированное поражение эндотелия

- Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом (а в более поздние сроки – возможно и аутоиммунное) повреждение эндотелия, получившее название **SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция** и, даже, эндотелиит, и синдром гиперкоагуляции – основа характерных для COVID-19 тромботической микроангиопатии преимущественно легких, реже – других органов (миокарда, головного мозга, почек и др.) и тромбоза крупных артерий и вен (нередко с тромбоэмболией).

Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания
Барицитиниб	Селективные ингибиторы янус киназ (JAK1 и JAK2).	Таблетки	4 мг 1 р/сут в течение 7-14 дней	• Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19 • Лимфопения $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, • Нейтропения $<1 \cdot 10^9/\text{л}$, • Гемоглобин <8 г/дл, • Клиренс креатинина <30 мл/мин, • Тяжелая печеночная недостаточность/если есть подозрение на лекарственное повреждение печени, • Активный гепатит В и/или С, • Активный туберкулез, • ТВГ/ТЭЛА в анамнезе С осторожностью: возраст старше 75 лет, прием ЦОГ-2 ингибиторов
Тофацитиниб		Таблетки	10 мг 2 р/сут в течение 7-14 дней	
Нетакимаб	Рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, ингибирующие интерлейкин-17А (ИЛ-17А)	Раствор для подкожного введения	120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая.	• Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата. • Клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез. • Детский и подростковый возраст до 18 лет. Беременность, грудное вскармливание.

Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания
Олокизумаб	Гуманизированные моноклональные антитела изотипа иммуноглобулина G4/каппа, разработанные в качестве антагониста ИЛ-6	Раствор для подкожного введения	64 мг (один флакон 160 мг/мл 0,4 мл) подкожно или внутривенно. При недостаточном эффекте повторить введение внутривенно через 24 часа. Суммарно вводить не более 256 мг. 128 мг (два флакона по 160 мг/мл 0,4 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение	- Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19; - Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; - Вирусный гепатит В; - Сопутствующие заболевания, связанные с неблагоприятным прогнозом;
			60 минут. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Суммарно вводить не более 256 мг. 256 мг (четыре флакона по 160 мг/мл 0,4 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят однократно внутривенно капельно в течение 60 минут.	- Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; - Нейтропения составляет $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$; - Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз ; - Тромбоцитопения $<50 \cdot 10^9/\text{л}$. При беременности и лактации нежелательны.
Левилимаб		Раствор для подкожного введения	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно или внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 24 часа. 648 мг (четыре преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут в сочетании с ГКС.	

Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания
Тоцилизумаб	Моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ-6.	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	4-8 мг/кг/введение в сочетании с ГКС. 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч*.	
Сарилумаб		Раствор в шприц-ручке	200 мг или 400 мг в сочетании с ГКС. Предварительно заполненную шприц-ручку в дозировке 200 мг (1 или 2 шприца в зависимости от дозы)) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно в течение 60 минут. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.	
Канакинумаб	Моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ-1β.	Лиофилизат	Канакинумаб 4-8 мг/кг в/в в сочетании с ГКС. Назначается при невозможности использования или неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба. 150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают. Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора (150 мг/мл) 300 мг – 2 мл 150 мг – 1 мл	
Анакинра	Ингибиторы интерлейкина, является ключевым провоспалительным цитокином	Раствор для подкожного введения	200 – 400 мг/сут, в течение 10 дней	

Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых

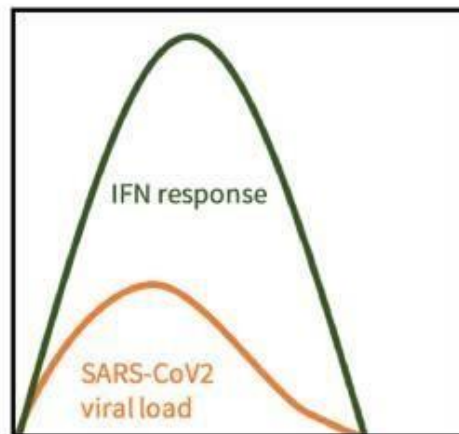
Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания
Метилпреднизолон	Относятся к глюкокортикостероидам, обладают иммуновоспалительным, иммунодепрессивным, противошоковым фармакологическим действием. Влияют на все фазы воспаления.	Раствор	При среднетяжелом течении: - без антагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6 - в дозе 125 мг/введение внутривенно каждые 12 ч. ИЛИ - 250 мг/введение внутривенно один раз в сутки. При среднетяжелом течении с дыхательной недостаточностью, в сочетании с блокаторами рецептора ИЛ-6 или ИЛ-6 – в дозе 60 мг/введение/внутривенно каждые 8 ч. При тяжелом течении: - без антагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6, или ИЛ-1β - в дозе 125 мг/введение внутривенно каждые 6-8 ч. ИЛИ - 250 мг/введение внутривенно однократно. При тяжелом течении: - в сочетании с антагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6, или ИЛ-1β – в дозе 60 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч.	Применять с осторожностью при: • Сахарном диабете, • Гипертонической болезни, • Язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, • Ожирении, • Признаках активной бактериальной инфекции, • Тромботических нарушениях.

Дексаметазон			Максимальная доза. Метилпреднизолона применяется в течение 3-4 суток. Доза метилпреднизолона снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. Снижение дозы начинается при условии стабильного (в течение 3-4 суток) купирования лихорадки, снижения уровня СРБ и уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%.	
		Таблетки	6-12 мг – однократно утром, после приема пищи, за 12 ч до начала снижения дозы метилпреднизолона для в/в введения, в течение 7 дней, с 8 дня постепенное снижение дозы на 2 мг в сутки.	
		Раствор	При среднетяжелом течении: - без анатагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6 – в дозе 16-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. При среднетяжелом течении с дыхательной недостаточностью: - в сочетании с анатагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6 – в дозе 16-24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. При тяжелом течении: - в сочетании с анатагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6 или ИЛ-1β – в дозе 16-24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. - без блокаторов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6, или ИЛ-1β – в дозе 24 мг/сутки/внутривенно за 2 введения. Максимальная доза дексаметазона применяется в течение 3-4 суток. Доза	

			Дексаметазона снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. Снижение дозы начинается при условии стабильного (в течение 3-4 суток) купирования лихорадки, снижения уровня СРБ и уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%.	
Гидрокортизон		Раствор	Внутривенное (болюсное) введение в дозе 50-100 мг, с последующим медленным, внутривенным введением в течение часа в дозе 200 мг в сутки только при развитии надпочечниковой недостаточности	
Будесонид	Относится к глюкокортикостероидам, обладает противовоспалительным действием. Влияет на все фазы воспаления.	Порошок для ингаляций дозированный	По 800 мкг 2 раза в сутки до выздоровления, но не более 14 суток**	• Детский возраст до 6 лет; • Повышенная чувствительность к будесониду. С осторожностью: (требуется более тщательное наблюдение за больными) следует назначать препарат пациентам с активной формой туберкулеза легких, грибковыми, бактериальными инфекциями органов дыхания, циррозом печени. При назначении следует принимать во внимание возможное проявление системного действия ГКС.

Иммунный ответ при COVID-19: «окно эффективности» биологической терапии

Нормальное
противовоспалительная
реакция



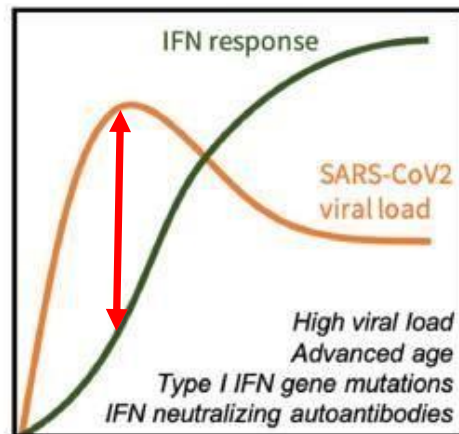
Нормальный ответ ИФН

Элиминация вируса

Ранний эффект

Умеренное течение,
Выздоровление

Неэффективная
противовоспалительная
реакция



Неадекватный ответ ИФН

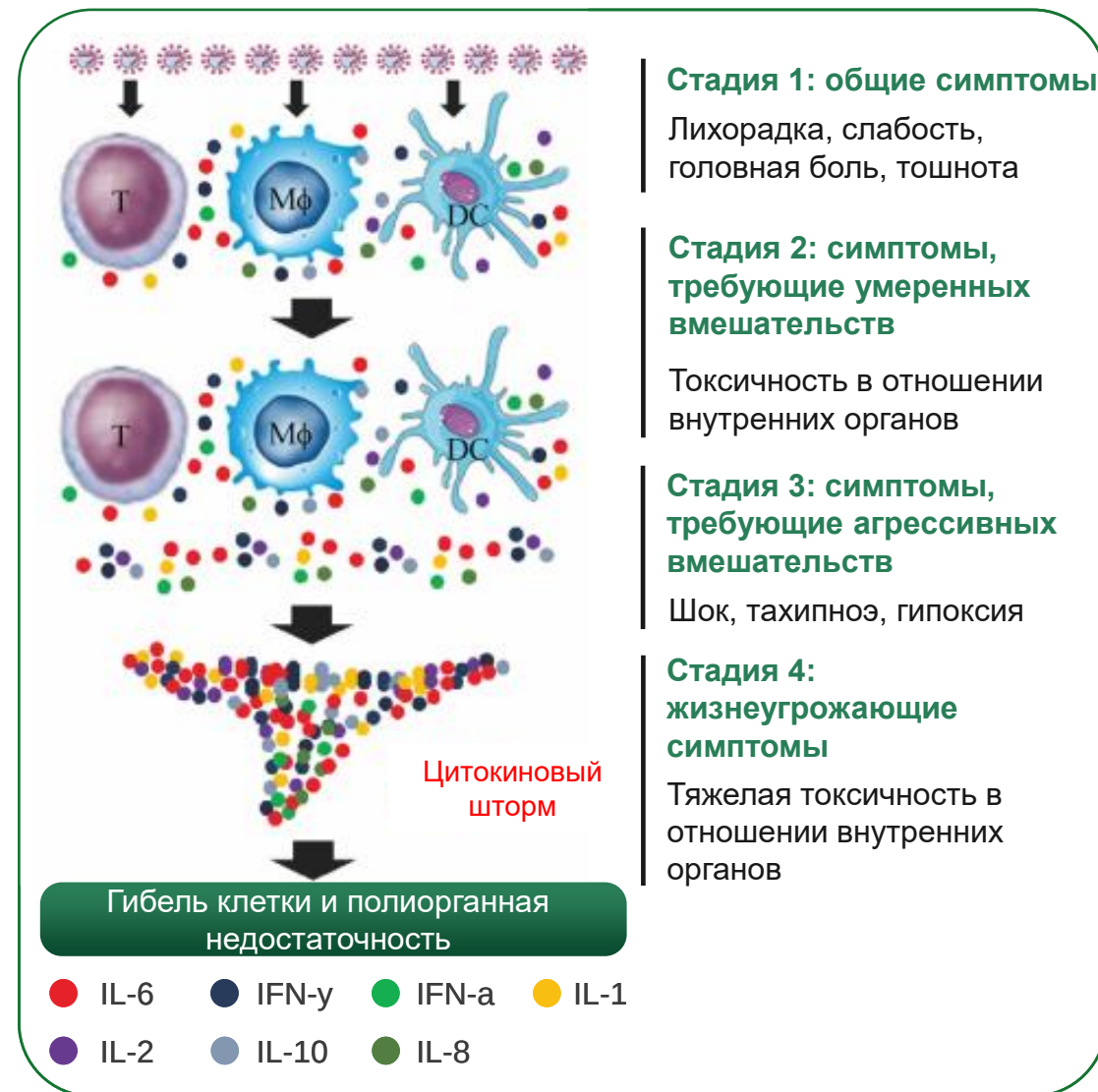
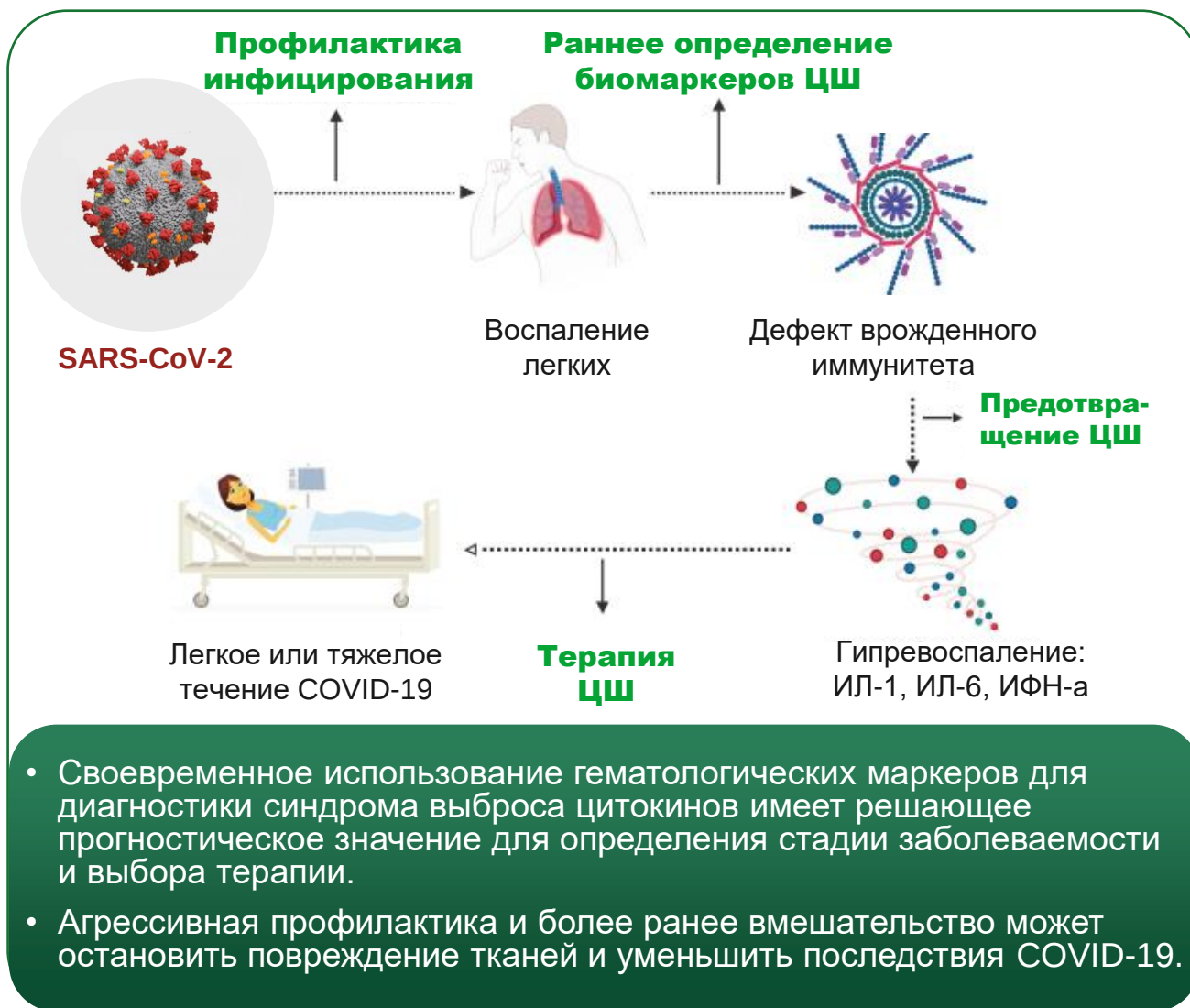
Персистенция вируса

Поздний эффект

Персистенция вируса;
Тяжелое течение;
Патологический ответ
ИФН; Гипервоспаление

- Учитывая особенности течения заболевания при инфицировании Дельта-штаммом SARS-CoV-2 (раннее развитие гипериммунной реакции и массивного поражения легких), патогенетическую терапию, включая терапевтические схемы, применяемые в амбулаторных условиях, целесообразно инициировать на ранних этапах болезни.
- Высокая вирусная нагрузка может подавлять ответ интерферона 1 типа, как следствие – отложенный иммунный ответ и несоответствие клинической картины воспалительному процессу.
- У пациентов старшей возрастной группы, отложенный и низкий противовирусный ответ ИФН, обуславливает:
 - повышение уровня цитокинов
 - недостаточность Т-клеточного ответа
 - клиническое ухудшение

Акцент на раннюю профилактику и раннее начало терапии COVID-19



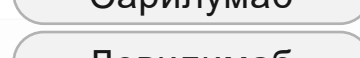
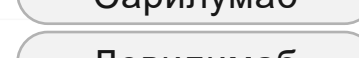
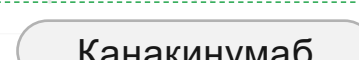
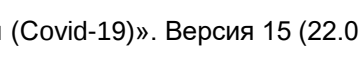
Сокращения: ЦШ- цитокиновый шторм; IL – интерлейкины; IFN- интерферон

Критерии для назначения упреждающей противовоспалительной терапии

Критерии для назначения	ЛЕГКОЕ/СРЕДНЕТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ	СРЕДНЕТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ	ТЯЖЕЛОЕ/КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ
	и факторы риска тяжелого течения, при патологических изменениях в легких (КТ1-2 или пневмонии среднетяжелой степени)	при патологических изменениях в легких (КТ1-2 или пневмонии среднетяжелой степени)	при патологических изменениях в легких (КТ1-4 или пневмонии среднетяжелой/тяжелой степени)
	+ два и более признака:		
 SpO ₂	97% и выше, без признаков одышки	94-97%, одышка при физ. нагрузке	≤ 93%, одышка в покое/прогрессирующая одышка в течение первых 2-3 дней
 Уровень СРБ	3N ≤ Уровень СРБ ≤ 6N	6N ≤ Уровень СРБ < 9N	≥ 9N или рост уровня СРБ в 3 раза на 3-5 дни заболевания
 Температура тела	37,5 - 37,9 °C в течение 3-5 дней	≥38 °C в течение 3-5 дней	> 38 °C в течение 2-3 дней
 Число лейкоцитов	3,5 - 4,0 × 10 ⁹ /л;	3,0 - 3,5 × 10 ⁹ /л;	< 3,0 × 10 ⁹ /л;
 Абсолютное число лимфоцитов	1,5 - 2,0 × 10 ⁹ /л	1,0 - 1,5 × 10 ⁹ /л	< 1,0 × 10 ⁹ /л
 Уровень ферритина* сыворотки крови			≥ 2 норм на 3-5 дни заболевания
 Уровень ЛДГ сыворотки крови			≥ 1,5 норм на 3-5 дни заболевания
 Уровень ИЛ-6*			> 40 пк/мл

* Уровень ферритина и ИЛ-6 сыворотки крови определяется при доступности исследований

Лекарственные препараты рекомендованные в качестве упреждающей противовоспалительной терапии

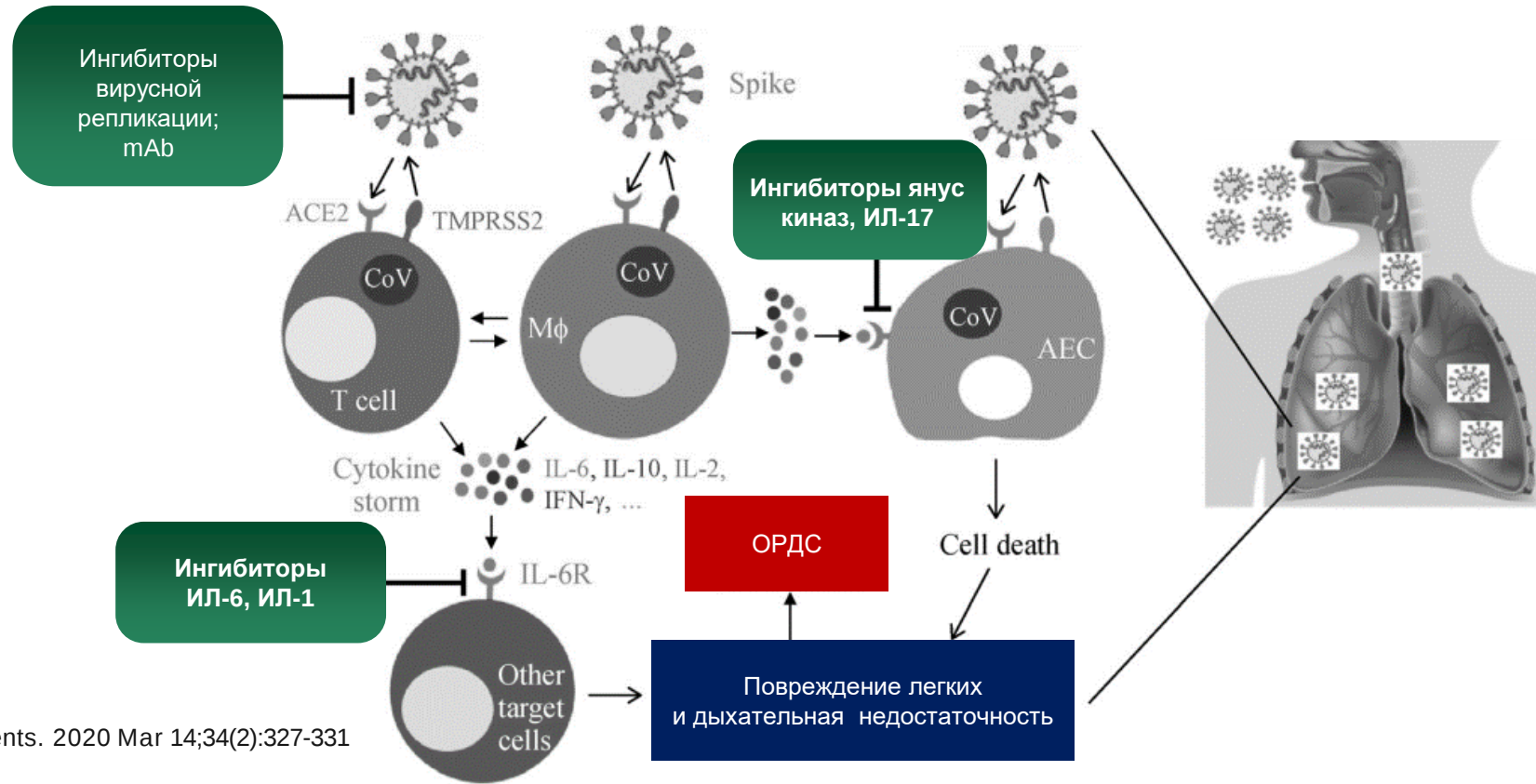
Класс лекарственных препаратов	ЛЕГКОЕ/СРЕДНЕТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ	СРЕДНЕТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ	ТЯЖЕЛОЕ/КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ
	и факторы риска тяжелого течения, при патологических изменениях в легких (КТ1-2 или пневмонии среднетяжелой степени)	при патологических изменениях в легких (КТ1-2 или пневмонии среднетяжелой степени)	при патологических изменениях в легких (КТ1-4 или пневмонии среднетяжелой/тяжелой степени)
	+ два и более признака:		
 Ингибиторы янус киназ:	97%  Барицитиниб одышки	94-97%, одышка при физ. нагрузке	≤ 93%, одышка в покое/прогрессирующая одышка в течение первых 2-3 дней
 Уровень СРБ	3N ≤  Тофацитиниб	6N ≤ Уровень СРБ < 9N	≥ 9N или рост уровня СРБ в 3 раза на 3-5 дни заболевания
 Температура тела	37,5 - 37,9 °C в течение 3-5 дней  Упадацитиниб	>38 °C в течение 3-5 дней	> 38 °C в течение 2-3 дней
 Ингибитор ИЛ-17:	 Нетакимаб		
 Число лейкоцитов	3,5 - 10 × 10 ⁹ /л	3,0 - 3,5 × 10 ⁹ /л	3,0 × 10 ⁹ /л
 Ингибиторы ИЛ-6(p):	 Левилимаб	 Тоцилизумаб	 Тоцилизумаб
 Абсолютное число лимфоцитов	1,5 - 2 × 10 ⁹ /л  Олокизумаб	1,0 - 1,5 × 10 ⁹ /л  Сарилумаб	< 1,0 × 10 ⁹ /л  Сарилумаб
 Уровень ферритина* сыворотки крови		 Левилимаб	≥ 2 нг/мл  Левилимаб
 Уровень ЛДГ сыворотки крови		 Олокизумаб	> 1,5 нг/мл  Олокизумаб
 Ингибиторы ИЛ-1:			 Канакинумаб
 Уровень ИЛ-6*			> 40 пг/мл  Анакинра

* Уровень ферритина и ИЛ-6 сыворотки крови определяется при доступности исследований

Ингибирование ИЛ-6, как одна из основных медицинских стратегий

Рационально применение препаратов, ингибирующих ИЛ-6

- Проникновение вируса в верхние и нижние дыхательные пути может вызвать умеренный респираторный синдром с высвобождением провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β и ИЛ-6¹
- ИЛ-6 играет центральную роль в остром воспалении²
- Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови ассоциирована с тяжестью течения инфекции COVID-19³
- Ингибирование ИЛ-6 может быть эффективной стратегией лечения COVID-индуцированного цитокинового шторма⁴



1 Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Mar 14;34(2):327-331

2 Atal, S., Fatima, Z. Pharm Med 34:223-231 (2020)

3 Hong Sun, Pu Guo, Lunjun Zhang, Fengchao Wang. Med Sci Monit. 2020; 26

4 Bingwen Liu, Min Li, Zhiguang Zhou. J Autoimmun. 2020 Jul; 111: 102452.

Сокращения: ACE2- АПФ2; TMPRSS2 - трансмембранная сериновая протеаза 2; IL – интерлейкины; IFN- интерферон; mAb- моноклональные антитела

Адаптировано: Guangbiao Zhou, et al.,(2020). Front. Med. 2020, 14(2): 117-125 <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0773-x>

Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 от 22.02.2022

ИЛ – 6 опосредует большое количество биологических эффектов путем стимуляции различных типов клеток



ИЛ – интерлейкин; РФ – ревматоидный фактор; СРБ – С-реактивный белок

1. Choy E. Rheum Dis Clin N Am. 2004;30:405-415. 2. Dayer J-M, Choy E. Rheumatology. 2010;49:15-24. 3. Chomarat P et al. Nat Immunol. 2000;1:510-514. 4. Janeway CA et al. In: Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th ed. New York, NY: Garland Science;2001:35-92. 5. O'Shea JJ et al. In: Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier;2011:91-104.

Рекомендованные ВМР режимы назначения лекарственных препаратов упреждающей противовоспалительной терапии

Ингибиторы янус киназ

Барицитиниб

4 мг 1 р/сут
в течение 7-14 дней

Тофацитиниб

10 мг 2 р/сут
в течение 7-14 дней

Упадацитиниб*

Назначается в случае
отсутствия барицитиниба
и тофацитиниба

Ингибитор ИЛ-17

Нетакимаб

120 мг в виде двух
подкожных инъекций

Ингибиторы ИЛ-6 / ИЛ-6p

Тоцилизумаб

4-8 мг/кг внутривенно
Вводить не более 800 мг
При недостаточном эффекте
повторить введение через 12 ч

Левелимаб

324 мг или 648 мг
подкожно или внутривенно
При недостаточном эффекте
повторить введение через 12 ч

Сарилумаб

200 мг или 400 мг внутривенно
При недостаточном эффекте
повторить введение через 12 ч

Олокизумаб

64 мг подкожно
64 мг/128 мг/256 мг внутривенно
При недостаточном эффекте
повторить введение через 12 ч
Суммарно вводить не более 256 мг

При неэффективности монотерапии антагонистами рецептора ИЛ-6 (тоцилизумабом, сарилумабом, левелимабом) или блокатором ИЛ-6 (олокизумабом) возможно применение комбинированной терапии, путем назначения антагониста рецептора ИЛ-6 и при неэффективности терапии через 12-24 часа, дополнительное применение блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) в рекомендуемых дозах

Ингибиторы ИЛ-1

Канакинумаб

4-8 мг/кг внутривенно
Вводить не более 300 мг
При невозможности
использования или
неэффективности
тоцилизумаба или
сарилумаба

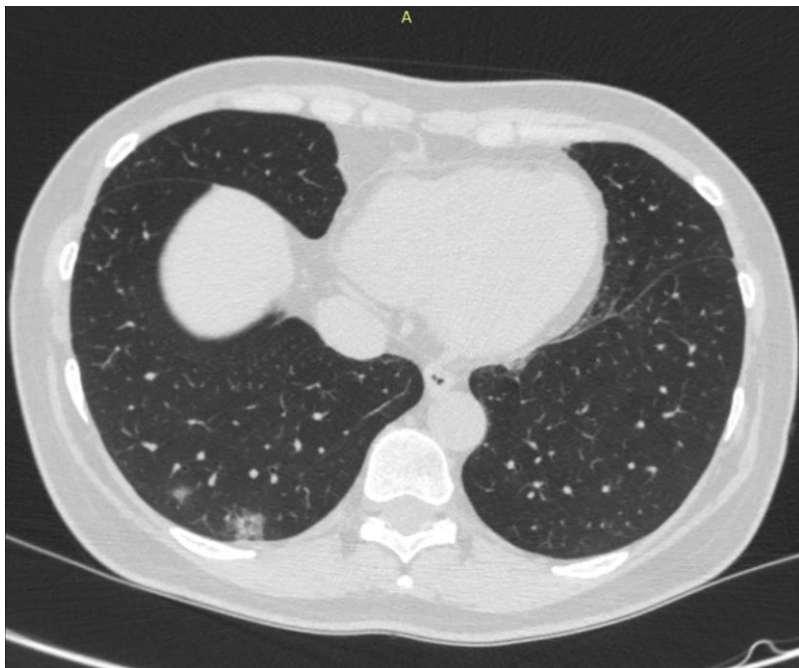
Анакинра*

200 – 400 мг/сут
в течение 10 дней

* Препараты были включены
в 12 и 13 версию ВМР

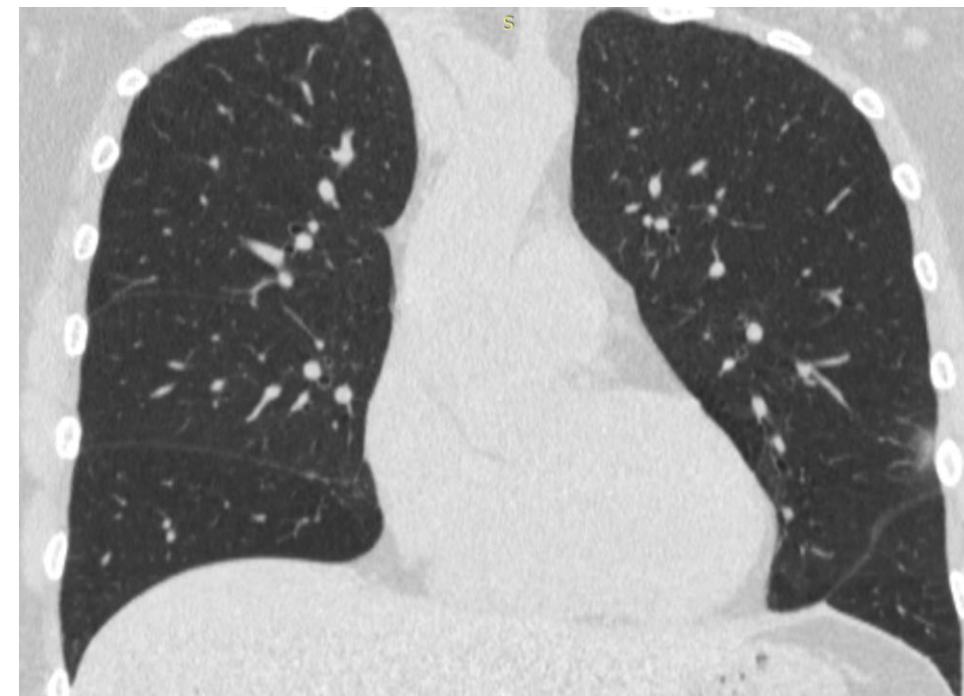
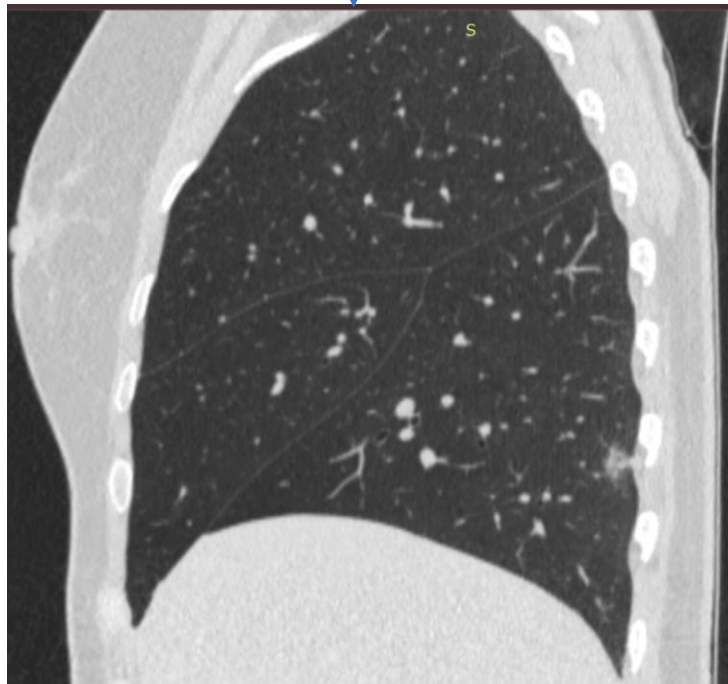


Приложение 8-2



Аксиальный срез

Сагитальный срез

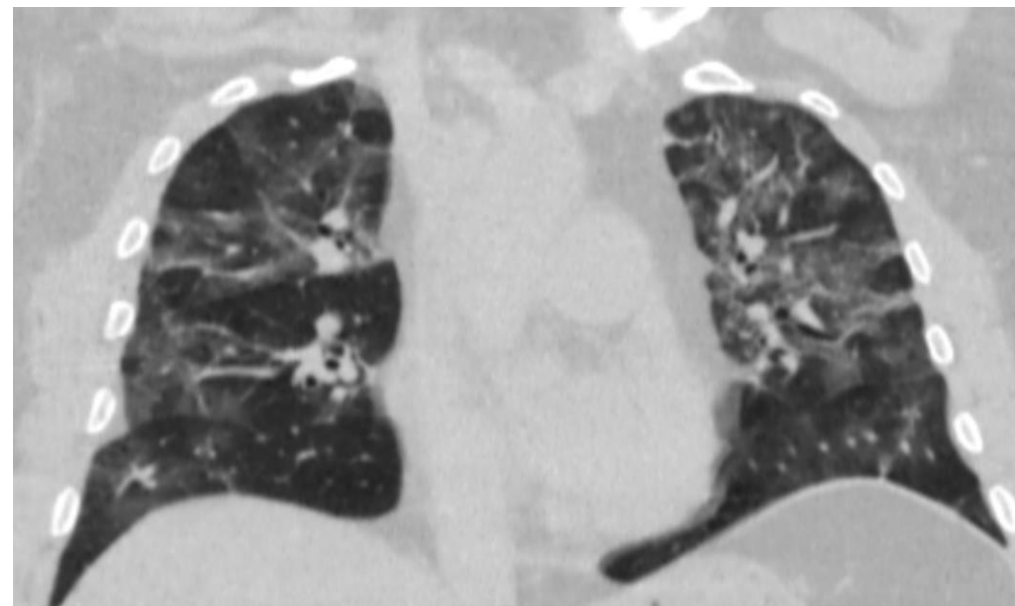
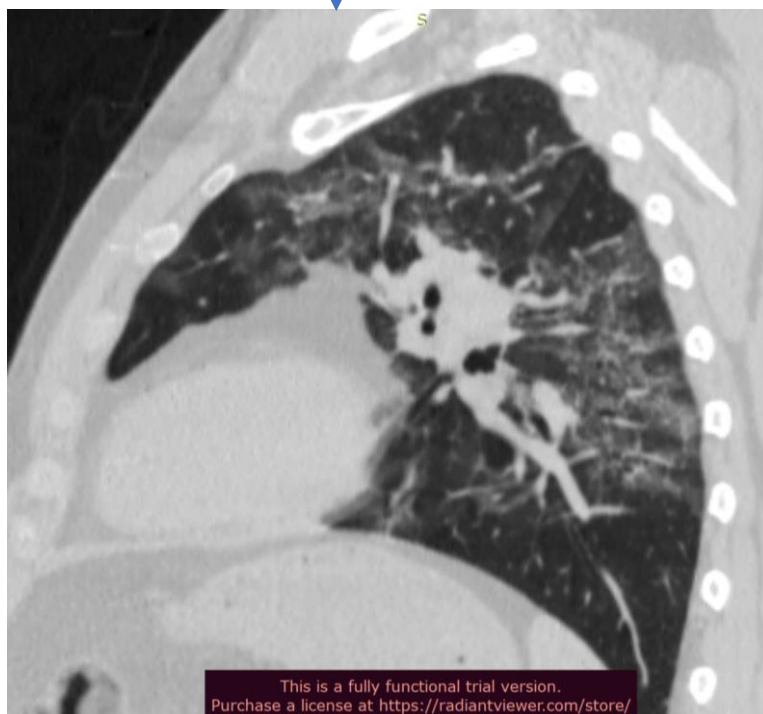


Коронарный срез



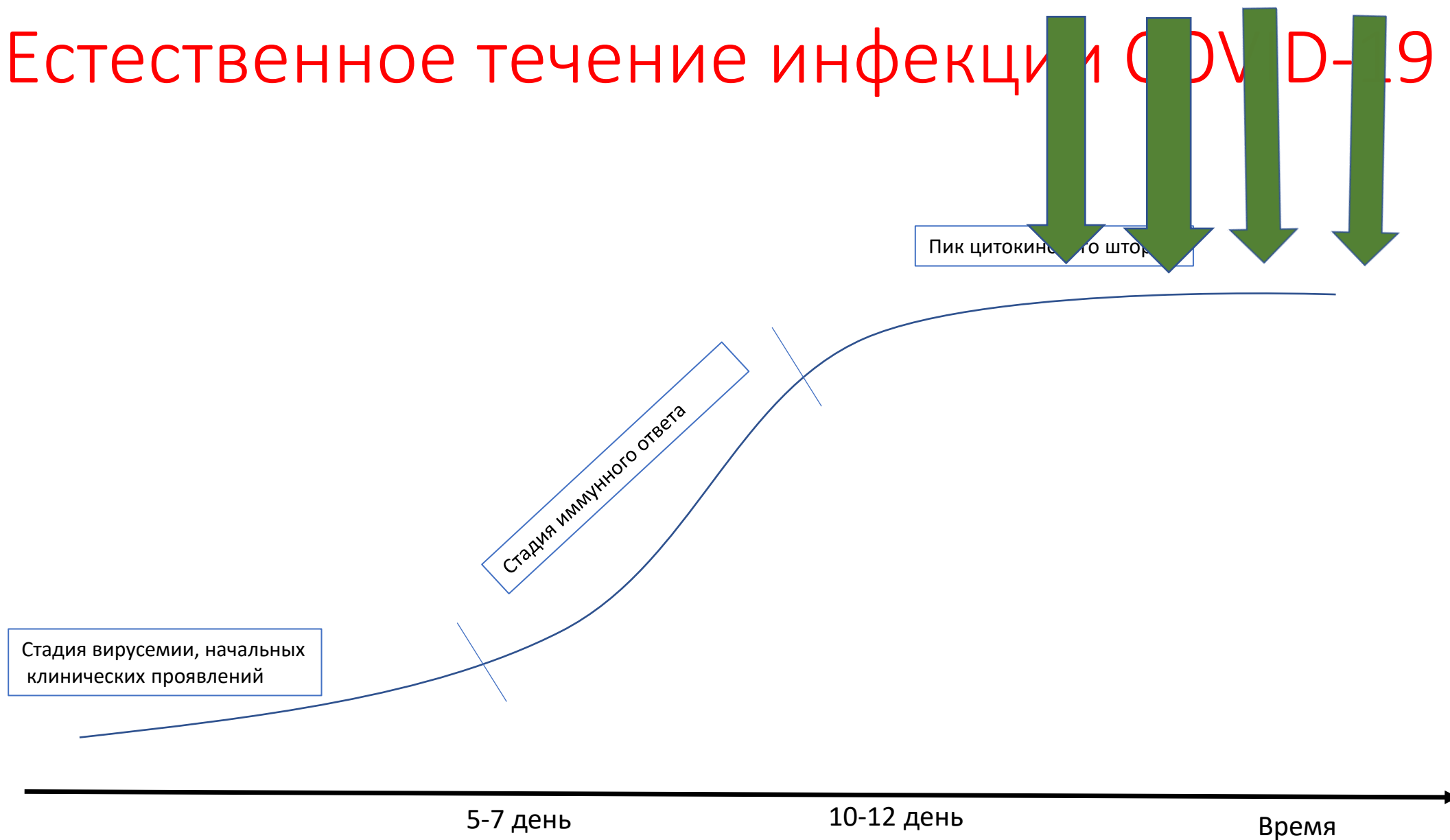
Аксиальный срез

Сагитальный срез

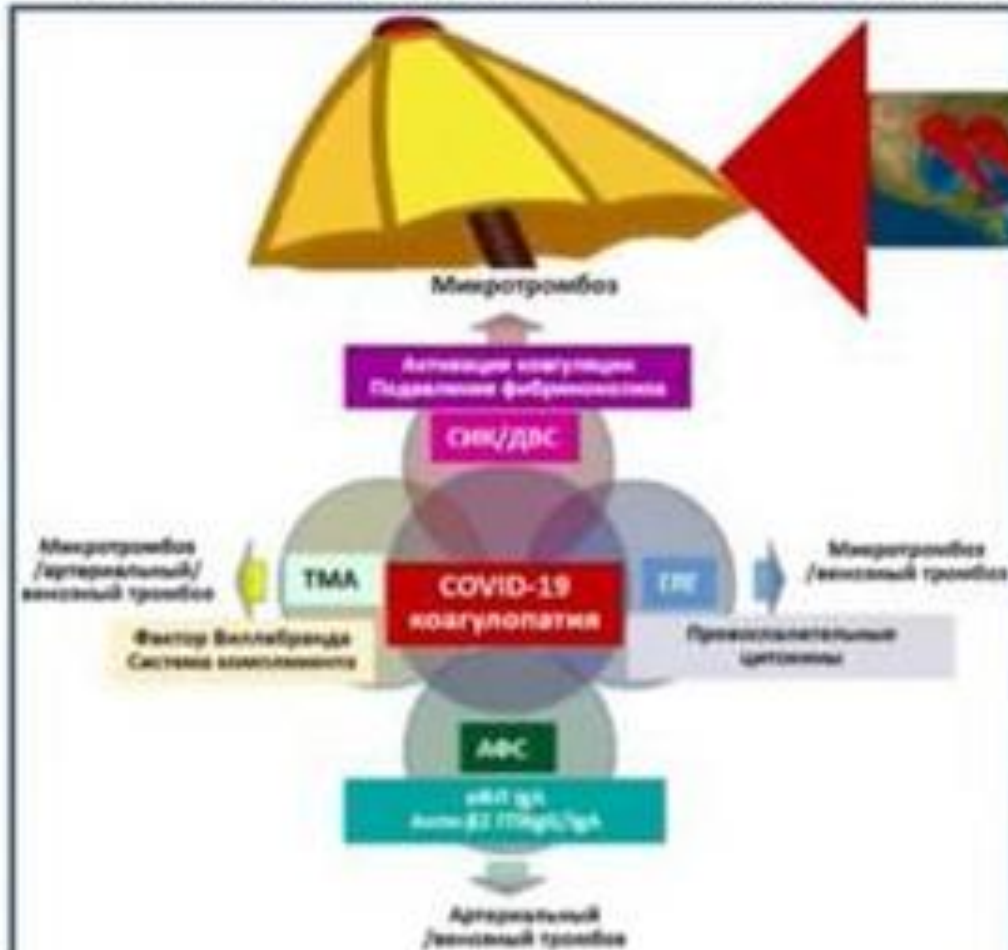


Коронарный срез

Естественное течение инфекции COVID-19



Синдром «коагуляционного» шторма

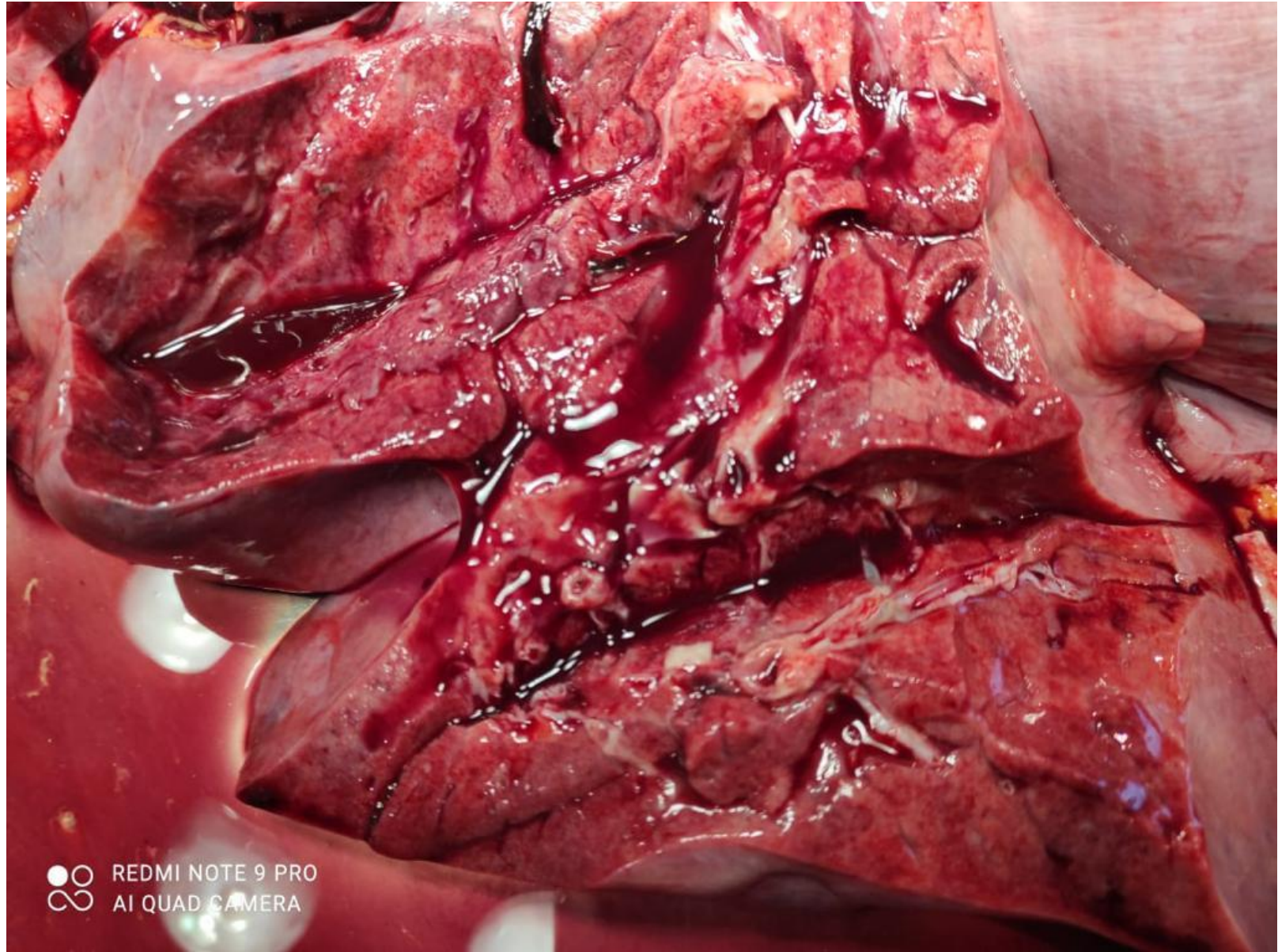


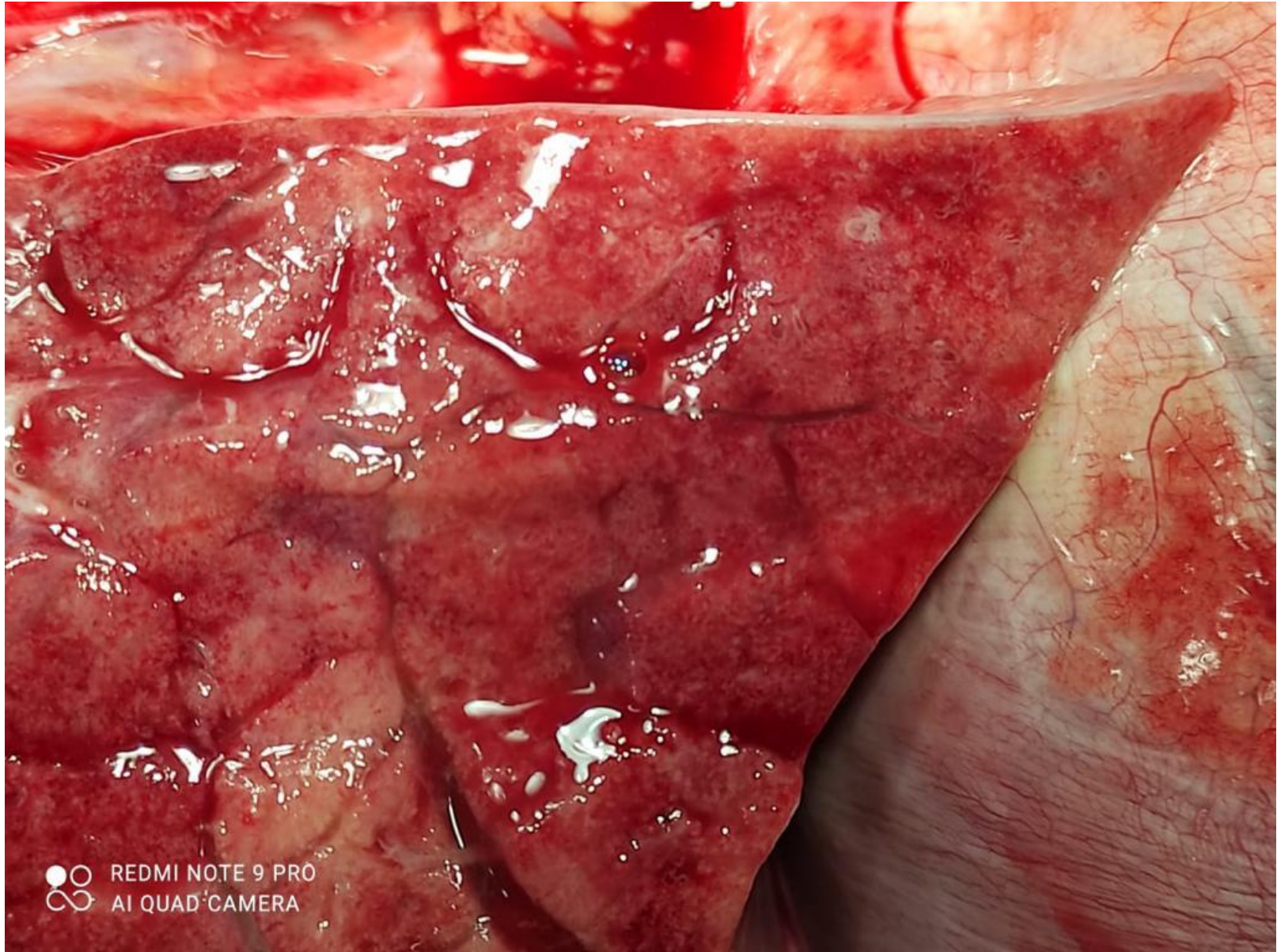
Синдром «цитокинового» шторма



Основные группы препаратов для лечения COVID-19

- Противовирусная (этиотропная)
- Антикоагулянты
- Противовоспалительная
- Респираторная поддержка





REDMI NOTE 9 PRO
AI QUAD CAMERA

Выводы

- Ранняя агрессивная противовирусная терапия (учитывая новые агрессивные штаммы дельта) преимущественно с фавипиравиром, ремдесивиром
- Ранняя противовоспалительная терапия – при наличии пневмонии уже на 4-5 день от начала заболевания
- Тщательный контроль своевременной антикоагулянтной терапии

Искренняя благодарность

- Министерству здравоохранения МЗ РТ (М.Н. Садыков, А.Р. Абашев, Ф.Ф. Яркаяева, В.В. Жаворонков)
- Ректору ФГБОУ ВО КазГМУ МЗ РФ А.С. Созинову
- Коллегам профессору А.Ж. Баялиевой, профессору А.А. Визелю
- Главному врачу ГАУЗ РКБ МЗ РТ Р.Ф. Шавалиеву
- Зав. пульмонологическим отделением РКБ Е.В. Дьяковой
- Зав. отделением лучевой диагностики РКБ и РКИБ Р.Х. Закирову
- Зав. отделением сан-авиации РКБ Р.И. Нигматзянову
- Всем врачам и мед. работникам **Временного инфекционного госпиталя и Корпуса А** ГАУЗ РКБ МЗ РТ



Благодарим
за внимание!