

Новая коронавирусная инфекция: лечение, профилактика

ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ КЛИНИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ
КАЗАХСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ,
Д.М.Н. КУРМАНОВА АЛМАГУЛЬ МЕДЕУБАЕВНА
ЗАВ. КАФЕДРОЙ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН
Д.М.Н. КУРМАНОВА ГАУХАР МЕДЕУБАЕВНА



Лечение

КРИТЕРИИ СТЕПЕНИ
ТЯЖЕСТИ.

ЭТИОТРОПНОЕ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ

Критерии степени тяжести COVID-19

Критерии тяжести COVID-19	Легкая степень (клиника ОРВИ без пневмонии)	Среднетяжелая степень (клиника ОРВИ или пневмонии без выраженной дыхательной недостаточности)	Тяжелая степень (клиника пневмонии с дыхательной недостаточностью)
Одышка	Нет затруднения дыхания	Одышки при обычных (бытовых) нагрузках нет	Одышка при незначительной нагрузке или в покое
ЧДД	ЧДД менее 24 в 1 мин.	ЧДД более 24 в 1 мин.	ЧДД >30 в 1 мин
SpO2 в покое	SpO2 > 95 %	93% >SpO2 < 95 %	SpO2 < 93 %
КТ легких	отсутствие изменений на КТ	КТ признаки пневмонии	КТ признаки пневмонии, как правило > 50 % поражения легких
Температура тела	нормальная или субфебрильная	повышение температуры тела (чаще фебрильная)	повышение температуры тела (чаще фебрильная, реже - нормальная)
Симптомы	легкие катаральные явления (боль в горле, заложенность носа, кашель)	симптомы интоксикации (головная боль, недомогание, мышечные боли, снижение аппетита), малопродуктивный кашель; катаральные симптомы	малопродуктивный кашель; одышка или чувство стеснения в груди, затрудненное дыхание симптомы интоксикации (головная боль, ломота во всем теле, бессонница, анорексия, тошнота, рвота);
ЧСС	60-80 уд/мин у детей старше 5 лет и взрослых	90–120 уд/мин	более 120 уд/мин
Лабораторные показатели	в пределах референтных значений	Лейкопения, лимфопения	выраженная лейкопения, лимфопения, повышение Д-димера, ферритина, СРБ, ЛДГ, КФК, тропонина

Факторы риска развития тяжелой формы COVID-19

Коморбидный фон	Клинические признаки	Лабораторные признаки
Возраст старше 65 лет	ЧДД > 24 в мин	выраженная лимфопения
Заболевания легких	ЧСС > 120 уд/мин	Тромбоцитопения
Заболевание почек	SpO2 < 93 %	Д-димер > 1000 ng/ml, N<500)
Сахарный диабет		креатинфосфокиназа > 2 кратное повышение , норма – 40-150 ед)
Артериальная гипертензия		ЛДГ > 245 Units/L, N=110-210
Сердечно-сосудистые заболевания		Ферритин > 500 mcg/L
Ожирение (ИМ более 30) – наиболее значимый фактор риска		тропонин > 2 кратное повышение при риске коронарного события
Прием биопрепаратов, иммуносупрессантов		СРБ > 100 mg/L, N<8

Схема маршрутизации пациентов с COVID-19

5



Принципы терапии

1. Противовирусные препараты:

➤ Ингибирующие репликацию вируса – *лопинавир/ритонавир, ремдесивир, фавипиравир*

2. Патогенетическая терапия

обильное питье из расчета 30 мл/кг веса (с целью дезинтоксикации, увлажнения слизистых оболочек и облегчения отхождения мокроты)

кристаллоидные растворы - в/в капельно со скоростью до 90 капель/мин (1–4,5 мл/мин) — 400–800 мл/сут., **альбумин** — 10–20% раствор в/в капельно (пациентам с гипоальбуминемией при наличии показаний)

ГКС – дексаметазон 8-16 мг пульсом, или метилпреднизолон 250 мг №1-3 – с учетом побочных эффектов для купирования ОРДС, далее 6-8 мг/сут до 10 дней – снижение летальности на 30%

Тоцилизумаб (ингибитор рецепторов ИЛ-6) 400 мг внутривенно капельно медленно (не менее 1 ч), при недостаточном эффекте повторить через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг.

Реконвалесцентная плазма – от 400 мл в случае однократного вливания или от 200 мл за одну процедуру при многократном вливании

Антикоагулянты: гепарин и фраксипарин предпочтительнее у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением

3. Симптоматическая терапия

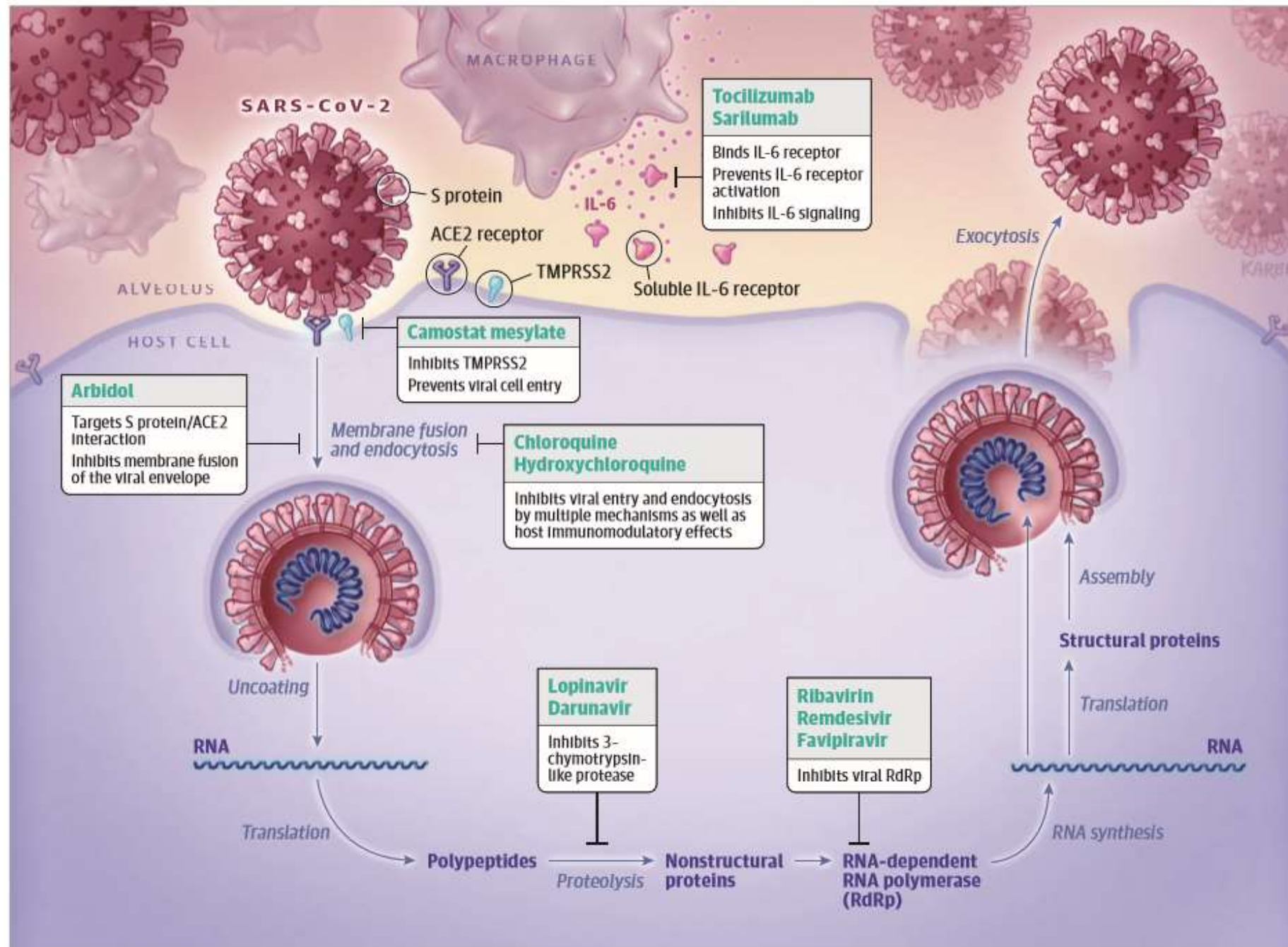
➤ **ОЧЕНЬ ВАЖНО** – лихорадку до **38,5С** купировать **НЕ НАДО!!!**

➤ комплексная терапия пневмонии (мукоактивные средства с целью разжижения мокроты, препараты стимулирующие кашель не рекомендуются).

Лихорадка

- ▶ С точки зрения иммунного ответа, **лихорадка** служит для обеспечения оптимальных условий для осуществления защитных реакций иммунитета.
- ▶ При повышении температуры тела повышается активность бактерицидных ферментных систем
 - ▶ нейтрофилов и макрофагов,
 - ▶ активность натуральных киллеров,
 - ▶ активность гуморальных факторов неспецифической защиты,
 - ▶ образование интерферона
 - ▶ и продукция антител.
- ▶ При повышении температуры тела репликация многих вирусов резко сокращается (в 50 и более раз),
- ▶ замедляются ферментативные процессы в бактериях (бактериостатический эффект).

Figure. Simplified Representation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Lifecycle and Potential Drug Targets



Противовирусные препараты -

- ▶ **Гидроксихлорохин – снят с клинических испытания – риск НЭ выше возможной пользы**
- ▶ **Лопинавир/ритонавир - снят с клинических испытания – риск НЭ выше возможной пользы**
- ▶ **Фавипиравир – КИ, проведенные в Японии – показали что препарат НЕ ЭФФЕКТИВЕН**
- ▶ **Ремдесивир – снижает летальность на 30% при тяжелом течении -**

Схема противовирусной терапии в зависимости от тяжести заболевания

10

Клинические формы	Схема лечения	Альтернативная схема лечения
Легкое течение без факторов риска	Симптоматическое лечение: детоксикация и обильное питье	
Легкое течение с факторами риска / среднетяжелое течение без пневмонии	Фавипиравир* 1600мг x 2р/день в 1-й день, затем 600мг x 2р/день, 7-10дней	Лопинавир/ритонавир* 400 мг/100 мг x 2 раза в сутки через 12 ч – 14 дней
Среднетяжелое течение с пневмонией/тяжелое течение	Фавипиравир* 1600мг x 2р/день в 1-й день, затем 600мг x 2р/день, 7-10дней	Ремдесивир 200 мг в/в в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно 4-10 дней До момента улучшения респираторных симптомов



* - эффективность не доказана!!!

Схема противовирусной терапии в зависимости от тяжести заболевания

Клинические формы	Схема лечения	Альтернативная схема лечения
Среднетяжелое течение с пневмонией / тяжелое течение	Лопинавир/ритонавир* 400 мг/100 мг х 2 раза в сутки через 12 ч. + Рибавирин 400 мг утром и 400 мг вечером (в сутки 0,8 г) -10 дней	Лопинавир/ритонавир* 400 мг/100 мг х 2 раза в сутки через 12 ч. + Интерферон бета 1а # –в/в – 10 мкг 1 раз в день 6 дней или/п/к 44 мг в 1,3,6 дни (всего 3 дозы)
Профилактика у медработников занимающихся уходом и лечением пациентов с COVID-19	Нет препаратов с доказанной эффективностью	Арбидол* 200 мг через 12 ч 12 дней

- при риске ОРДС – ухудшит прогноз, категорически нельзя применять!

Побочные эффекты – исключение хлорохина из схем лечения

- ▶ Хлорохин и гидроксихлорохин обладают кардиотоксичностью и их прием может сопровождаться развитием **синдрома удлиненного QT**, а их комбинации с **азитромицином** к риску возникновения желудочковых аритмий, синдрому внезапной смерти.
- ▶ Риск летальности у кардиологических пациентов оказался выше на 30% при применении Хлорохин и гидроксихлорохин с азитромицином.

Принципы терапии неотложных состояний COVID-19

Инфузионная терапия

- Гипотонические кристаллоидные растворы, растворы на основе крахмала не рекомендуются к применению.

Необходимо вести пациентов в нулевом или небольшом отрицательном балансе

НИВЛ

При отсутствии эффекта от первичной респираторной терапии – оксигенотерапии, начальной тактикой допускается НИВЛ;

ИВЛ

Проводится при неэффективности НИВЛ— гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса PaO_2/FiO_2 в течение 2 часов, высокой работе дыхания

ЭКМО

Основным показанием является ОРДС средней тяжести и тяжелого течения с длительностью проведения любой ИВЛ не более 5 суток.

Септический шок

Незамедлительная внутривенная инфузионная терапия кристаллоидными растворами (30 мл/кг, инфузия 1 литра раствора в течение 30 мин. или ранее)

Показания для перевода в ОРИТ

Показания для перевода взрослых в ОРИТ: (Достаточно одного из критериев)

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

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

Респираторная поддержка



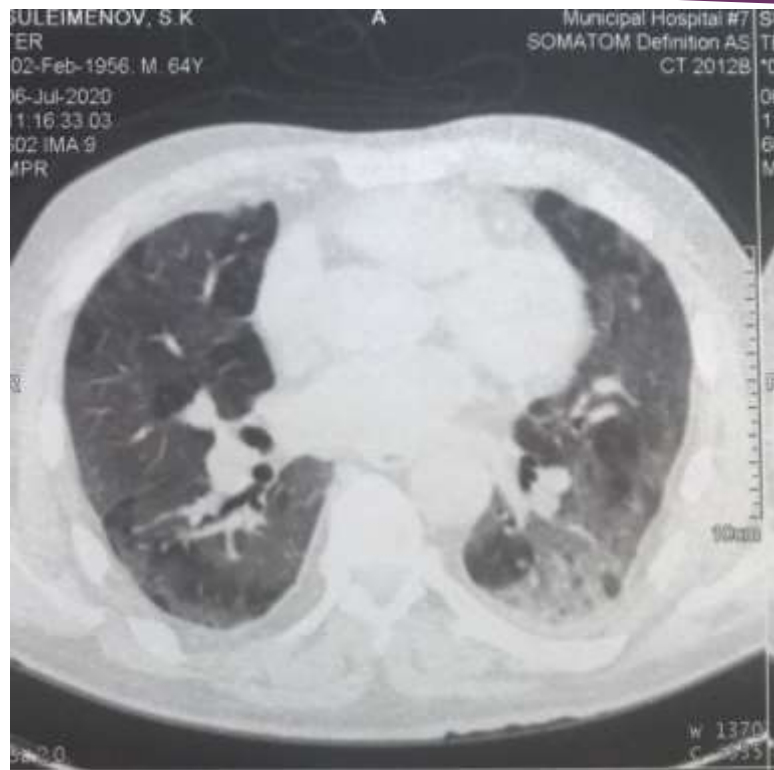
- ▶ Носовая канюля
- ▶ Лицевая маска
- ▶ Лицевая маска с резервуарным мешком
- ▶ ИВЛ аппарат

Проводите неинвазивную респираторную поддержку сколько возможно!!!

Прон-позиция – инфильтрация преимущественно в задне-нижних отделах легких, поэтому прон-позиция улучшает оксигенацию именно в ЭТИХ отделах

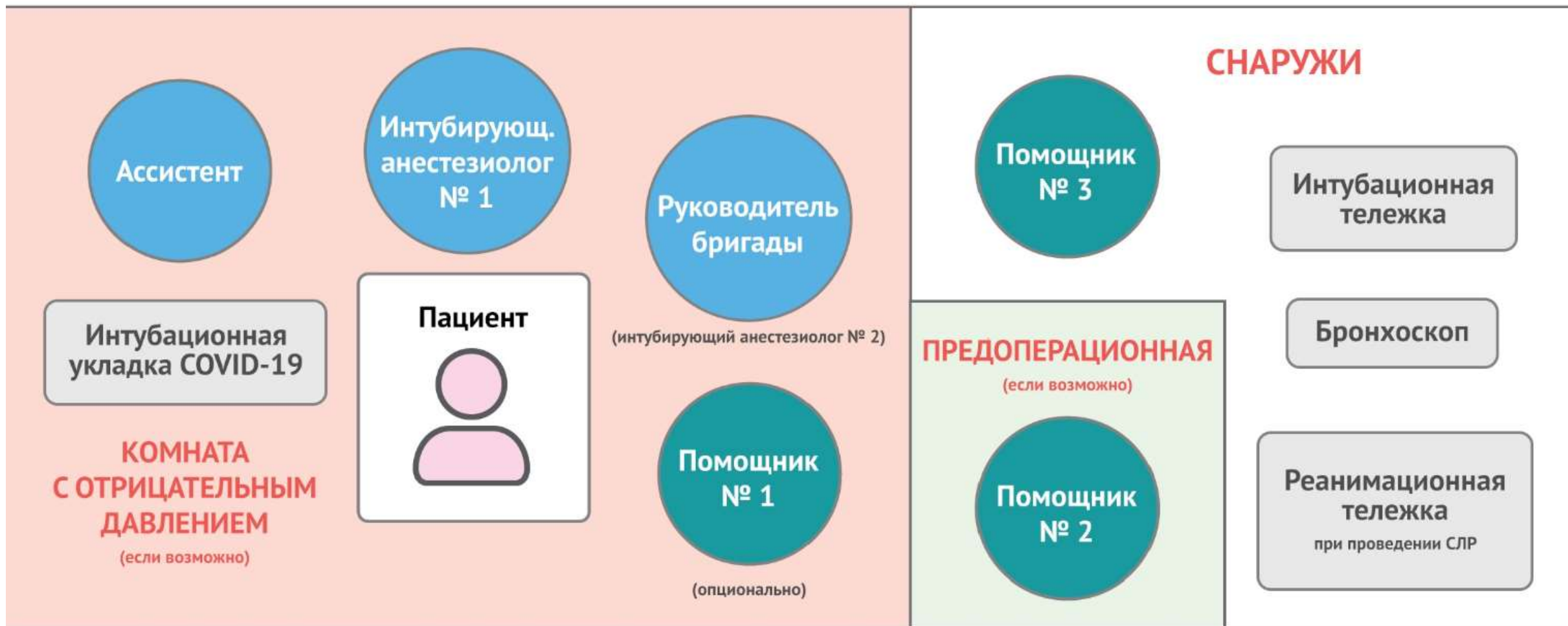


Почему прон-позиция?



Максимум поражения у большинства больных – в задних сегментах

Члены команды



Искусственная вентиляция лёгких

- ▶ Стандартные объёмы ИВЛ составляют 10—15 мл/кг.
- ▶ При ОРДС функционирует только непоражённая область лёгких, то есть ёмкость лёгких снижена, поэтому большие объёмы ИВЛ вызывают перерастяжение и разрыв дистальных воздушных пространств.
- ▶ Осложнения при ИВЛ - **вентилятор-ассоциированное повреждение легких:**
 - баротравма (при высоком уровне давления в дыхательных путях),
 - ателектотравма (вследствие циклических расправлений и спадений альвеол)
 - биотравма (высвобождение провоспалительных цитокинов нейтрофилами в ответ на ИВЛ)
 - **Повышенное тромбообразование** (все пациенты на ИВЛ получают низкомолекулярные антикоагулянты)

Кортикостероиды – только ОРДС!

- ▶ При отсутствии других возможностей купировать ОРДС можно применять кортикостероиды
- ▶ Их целесообразно применять только при угрозе или уже развивающемся ОРДС
- ▶ **Введение ГКС в виде пульс-терапии будет эффективно только в 1 фазу ОРДС – экссудативную – тянут с пульс-терапией нельзя – лечение эффективно только в первые 24-72 часа!!!**
- ▶ **Доза ГКС должны быть адекватная – не менее 250 мг метилпреднизолона (откапывается за 20-30 мин), дексаметазон 16 мг, преднизолон 240-300 мг**
- ▶ Кратность введение зависит от того удалось ли купировать ОРДС – от 1 до 3 раз
- ▶ Далее поддерживающая доза – 6-8 мг дексаметазона может быть пролонгирована до 10 дней.
- ▶ При принятии решения начать ГКС надо принять во внимание возможные побочные эффекты, в том числе подавление иммунного ответа, повышение риска тромбообразования, стероидного психоза и т.п. – **увеличьте дозу антикоагулянтов!**

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

- ▶ Гепарин – от 10 000 ед в сутки – до 40 000 ед
 - ▶ Фраксипарин 0,3 2 раза – до 0,6 2 раза в сутки
 - ▶ Эноксипарин (см следующий слайд)
 - ▶ Строго под контролем коагулограммы!!!
-
- ▶ Все они предпочтительны в условиях стационара из-за механизма действия (фактор X)

Considerations when Selecting Anticoagulant Strategy in ICU COVID-19 Patients

VTE Dosing Weight Adjustment	CrCl < 30mL/min	CrCl ≥ 30mL/min
Standard	UFH 7,500 units Q8H	Enoxaparin 40mg BID
Obese (≥120kg or BMI ≥ 35)	UFH 10,000units Q8H	Enoxaparin 0.5mg/kg BID (max dose 100mg BID)
Low Body Weight (< 60kg)	UFH 7,500 units Q8H	Enoxaparin 30mg BID

It is important to adopt a strategy that limits contact between the HCP and the patient



UFH may be problematic because it requires regular blood draws to monitor the aPTT



- LMWH only requires 2 administrations per day
- LMWH method used in most of the ICU units globally

Бессимптомное течение

- ▶ **Бессимптомные носители** являются самыми активными источниками инфекции, а также у них могут появиться клинические симптомы. Поэтому они должны находиться под медицинским наблюдением в течение 14 дней. Наблюдение снимается после 2-х отрицательных результатов ПЦР мазка из носоглотки с интервалом забора ≥ 24 часа, взятых на 15 и 16 дни изоляции.
- ▶ *Примечание: при получении положительного результата ПЦР РНК SARSCoV-2 в конце срока наблюдения и отсутствии клинических проявлений рекомендовано продолжить медицинское наблюдение в течение последующих 2 дней. В конце срока наблюдения повторить двукратно ПЦР –обследование.*

Выписка пациентов из стационара

- ▶ **Клинико-инструментальные критерии** - отсутствие повышенной температуры тела >3 дней (нет корреляции с тяжестью), регрессия респираторных симптомов и признаков воспаления по результатам визуализации легких (положительная динамика); нормализация уровня лимфоцитов!!!
- ▶ **Лабораторные критерии** - 2 отрицательных результата ПЦР мазка из носоглотки с интервалом забора ≥ 24 часа после завершения этиотропной терапии.

Примечание: при положительном результате ПЦР-обследования при клиническом выздоровления, дальнейшее медицинское наблюдение проводится как бессимптомного вирусоносителя.

Выписка пациентов из стационара

- ▶ Домашний карантин при легком течении COVID-19 - 14 дней со сдачей 2 –х кратного ПЦР мазка из носоглотки с интервалом забора ≥ 24 часа.
- ▶ При средней степени тяжести – 21 день- со сдачей 2 –х кратного ПЦР мазка из носоглотки с интервалом забора ≥ 24 часа – (смысла нет особого, при тяжелом и крайне тяжелом течение ПЦР из носоглотки однозначно отрицательный с 5-6 дня вирусной пневмонии)
- ▶ При тяжелом течении - 28 дней, со сдачей 2 –х кратного ПЦР мазка из носоглотки с интервалом забора ≥ 24 часа.

Примечание: при получении положительного результата ПЦР РНК SARS CoV-2 в конце срока наблюдения и отсутствии клинических проявлений рекомендовано продолжить медицинское наблюдение в течение последующих 2 дней. В конце срока наблюдения повторить двукратно ПЦР –обследование.

- ▶ Медицинское наблюдение реконвалесцентов осуществляется участковым врачом по месту жительства (допускается дистанционно, путем видеозвонка).

Профилактика коронавирусной инфекции

Меры неспецифической профилактики, направленные на:

Источник инфекции

- Самоизоляция контактных на дому или изоляция в карантинные центры
- Изоляция и больных в боксированные помещения/палаты инфекционного стационара;
- Назначение этиотропной терапии

Механизм передачи

- Соблюдение правил личной гигиены
- Использование одноразовых медицинских масок, - использование СИЗ для медработников;
- Проведение дезинфекционных мероприятий;
- Утилизация мед. отходов класса В;
- Транспортировка больных специальным транспортом

Восприимчивый контингент (население)

- Своевременное обращение в медицинские организации при появлении симптомов или позвонить на номера 10/1406

Специфическая профилактика

В настоящее время средства специфической профилактики COVID-19 не разработаны

Подходы к разработке вакцины

▶ Вирус быстро мутирует, поэтому поиск белков идет из 1500 молекул по 19, из них 9 синтезированы – в данный момент проходят доклинические испытания

▶ антителозависимое усиление инфекции

Профилактическая вакцина:

▶ Белок S связывается АПФ-2 рецепторами, поэтому вакцина на его основе может заблокировать эффекты АПФ

▶ Рекомбинантные вакцины (векторные) – фрагменты РНК вируса встраивают в геном вируса-вектора (аденовируса) – продуцируются белки вируса, против которых в организме формируются защитные антитела и клеточный иммунитет (Т-лимфоциты)

