

СПЕЦВЫПУСК

WWW.RECIPE.BY

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФЕКТОЛОГИЯ
И ПАРАЗИТОЛОГИЯ

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

2020, ТОМ 9, № 1, Ч. 2

COVID-19:

ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ КАЖДЫЙ ВРАЧ



ПИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

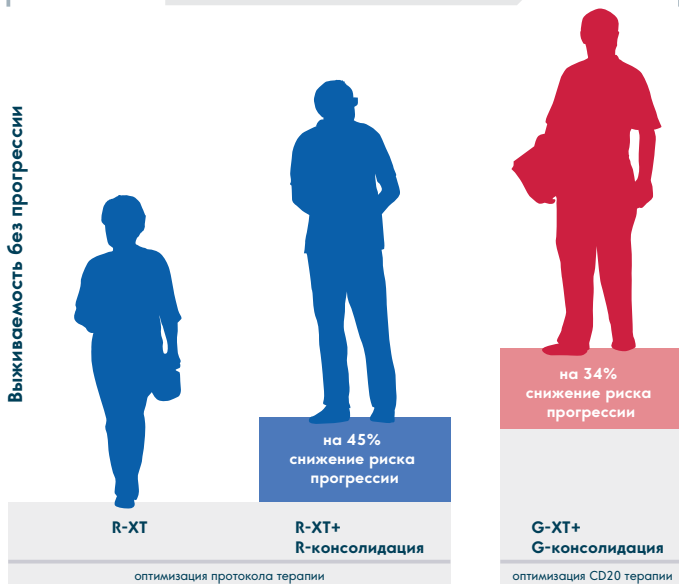


ГАЗИВА®

обинутузумаб

единственное моноклональное антитело с доказанной высшей эффективностью чем ритуксимаб в первой линии терапии ФЛ¹⁻³

Улучшение прогноза для пациента



Консолидирующая терапия ФЛ ритуксимабом у пациентов, которые ответили на индукцию ритуксимаб+ХТ, уменьшает риск прогрессии или смерти по сравнению с группой сравнения. (исследование PRIMA)⁴; Газива+ХТ с последующей консолидацией еще больше увеличивает выживаемость без прогрессии в сравнении с аналогичным ритуксимаб-содержащим режимом (исследование GALLIUM)⁵.

из 3-х пациентов с ФЛ, получавших в 1 линии терапии режимы с ритуксимабом и имевших рецидив на протяжении 2-х лет, один мог бы оставаться в ремиссии, при условии использования в 1 линии терапии ГАЗИВА® + ХТ

G - ГАЗИВА®; R - ритуксимаб

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства ГАЗИВА® (GAZYVA®)

Состав: 1 флакон включает 1000мг/40мл обинутузумаба. **Фармакотерапевтическая группа.** Другие антиопластические средства. Моноклональное антитело. **Показания.** В комбинации с хлорамбуцилом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, которые ранее не лечились и имеют сопутствующие заболевания, которые исключают возможность терапии флуорарбином в полных дозах. В комбинации с химиотерапией с дальнейшей поддерживающей терапией препаратом Газива при достижении ответа показана для лечения пациентов с не леченой распространенной фолликулярной лимфомой. В комбинации с бендамустином с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива для лечения пациентов с ФЛ, которые не ответили на лечение ритуксимабом или заболевание которых прогрессировало в течение 6 месяцев после лечения ритуксимабом или после комбинированной терапии, которая включала ритуксимаб. **Противопоказания.** Реакции повышенной чувствительности к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу. **Особые группы пациентов.** Пациенты преклонного возраста. Коррекция дозы не требуется. Дети. Данные отсутствуют. Беременность. Не следует вводить беременным. **Кормление грудью.** Рекомендуется отказаться от кормления грудью. **Способ применения и дозы.** При ХЛЛ. Комбинация с хлорамбуцилом. Цикл 1. Доза 1000 мг, которую вводят в 1 и 2 день (или в течение 1 дня), в 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла. Циклы 2-6. Доза в комбинации с хлорамбуцилом - 1000 мг, которую вводят в течение 1 дня каждого цикла. При ФЛ. Комбинация с бендамустином. Цикл 1. Доза -1000 мг, в 1, 8, 15 дни первого 28-дневного цикла. Циклы 2-6. Доза - 1000 мг, в 1 день каждого 28-дневного цикла. Поддерживающая терапия - по 1000 мг в монорежиме каждые 2 месяца в течение двух лет или до прогрессирования заболевания. **Побочные реакции.** Очень часто (≥ 1/10): инфекция верхних дыхательных и мочевыводящих путей, пневмония, кашель, синусит, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, боль в лимфатическом узле, анемия, артралгия, гипертермия, астения, инфузионные реакции. Часто (≥ 1/10 до < 1/10) - назофарингит, герпес, ринит, фарингит, инфекции легких и мочевых путей, трипп, синдром лизиса опухоли, гиперурикемия, депрессия, гиперемия глаз, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, заложенность носа, ринорея, аллопатия, зуд, ночная потливость, экзема боль в спине, в костях и мышцах, диурез, недержание мочи, лейко-нейтропения, увеличение массы тела. **Срок годности.** 3 года. Категория отпуска. По рецепту. **Производитель.** Ф.Хюффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария.

Информация для профессионалов деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений специалистов в области здравоохранения.

Информация приведена в сокращенном виде. Перед применением внимательно ознакомьтесь с полной Инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ГАЗИВА®, утвержденной приказом МЗ Украины №2381 от 5.12.2019. Регистрационное свидетельство № UA/14232/01/01, изменения внесены приказом МЗ Украины №630 от 6.03.2020

Запрос медицинской информации о продуктах ООО «Рош Украина» вы можете отправить на электронный адрес: ukraine.medinfo@roche.com

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГАЗИВА®, утвержденной приказом МЗ Украины №2381 от 5.12.2019. Регистрационное свидетельство № UA/14232/01/01, изменения внесены приказом МЗ Украины №630 от 6.03.2020.
2. Marcus R. et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1331-1344
3. Hiddemann W et al. Immunotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol. 018 Aug 10;36(23):2395-2404
4. Salles G. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. The Lancet. Vol 377, issue 9759, P42-51, Jan. 2011.

ООО «Рош Украина».

Киев, 04070, ул. П.Савойдачного, 33.

Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30.4.

www.roche.ua

Сообщите о побочных явлениях во время лечения препаратом ООО «Рош Украина» или пожаловаться на качество препарата вы можете на контактный реквизитам офиса или на электронный адрес ukraine.safety@roche.com

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

infecto.recipe.by

2020, том 9, № 1, ч.2 Спецвыпуск

Основан в 2012 г.

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
№ 18717-75179)

Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина),
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

При поддержке общественной организации
«Клиническая инфектология и медицина путешественников»

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси:
Директор Еатушенко Л.А.

Руководитель отдела рекламы и маркетинга Рейтерович О.В.

Технический редактор Каулькин С.В.

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78,
www.recipe.by,
e-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине:
ООО «Профессиональные издания, Украина»

04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г,
сектор «В», офис 201

Отдел рекламы:
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (067) 102 73 64
e-mail: pi_info@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж 5000 экз. (Украина)
Заказ... ..
Цена свободная.

Подписано в печать: 01.05.2020 г.

Отпечатано в типографии «Деонис»

68345 – индекс ГП «Пресса» (Украина)
00084 – «Единый индекс в электронных каталогах

«Газеты и журналы» на сайтах агентств:
ООО «Информнаука» (Российская Федерация),
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация),
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова), АО «Летуговс папштас» (Литва),

ООО «Подписное агентство РК» (Италия),
Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon&Sagner (Германия).

По вопросам приобретения журнала обращаться
в редакции в Минске и Киеве.

Электронная версия журнала доступна на сайте infecto.recipe.by, в Научной
электронной библиотеке eLibrary, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPBooks.

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций
с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., проф., Киев
Заместитель главного редактора
Шкурба А.В., д.м.н., проф., Киев
Ответственный секретарь Подолок О.А., к.м.н., Киев,
e-mail: opodolyuk@ukr.net

Редакционный совет:

Андричин М.А., академик НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев
Кулжанова Ш.А., доцент, д.м.н., Нур-Султан
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница
Натаженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск
Рябокнь Е.В., проф., д.м.н., Запорожье
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск
Ширококов В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепр
Яворовский А.П., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев

Редакционная коллегия:

Антоненко М.Ю., проф., д.м.н., Киев
Wiktor Stefan, проф., д.м.н., Сياتл (США)
Воланский А.Ю., д.м.н., Харьков
Гудзенко О.А., доцент, к.м.н., Киев
Данилов Д.Е., доцент, д.м.н., Минск
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев
Дуда А.К., проф., д.м.н., Киев
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев
Красавцев Е.Л., доцент, д.м.н., Гомель
Матиевская Н.В., доцент, д.м.н., Гродно
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев
Утепбергенова Г.А., проф., д.м.н., Шымкент
Федорченко С.В., д.м.н., Киев
Циркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев

Рецензируемое издание

Журнал включен в базы данных РИНЦ,
Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для
украинских соискателей ученых степеней на основании
приказа Минобразования Украины от 17.10.2012 № 1112
приравниваются к зарубежным публикациям.

© УП «Профессиональные издания», 2020

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2020

СОДЕРЖАНИЕ

(нажмите на нужную статью)



ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019 (COVID-19) Голубовская О.А., Шкурба А.В, Безродная А.В.	7
МОДИФИКАЦІЇ ДЛЯ ПЕДІАТРИЧНОЇ АЛЕРГОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19 Наконечна А.А.....	29
COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ДЛЯ КЛИНИЦИСТОВ Стома И.О.	37
ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ КАСАТЕЛЬНО SARS-COV2 У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ КЛИНИЦИСТОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЛЕЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	45
WFH: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ.....	57

ВІДПОВІДІ НА НАЙЧАСТІШІ ЗАПИТАННЯ ПРО COVID-19 ТА КЛІНІЧНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ МНОЖИННОЇ МІЕЛОМИ	71
ВІДПОВІДІ НА НАЙЧАСТІШІ ЗАПИТАННЯ ПРО COVID-19 ТА КЛІНІЧНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА	75
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19	79
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СОЧЕТАНИИ С COVID-19 Шепелькевич А.П., Солнцева А.В.,	99
ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЖЕНЩИНАМ С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19 Жуковская С. В. (мл.), Можейко Л. Ф.....	113



Sirion^{Ltd}
INNOVATIVE
technologies for improving life

тел. +38(097)321 30 30
sirion.med@gmail.com
www.sirion.cc



— ВЛАСТИВОСТІ —

Дезінфікуючі засоби серії «SVITECO PIP» з пробіотиками:

- 1 ШВИДКА ДЕЗІНФЕКЦІЯ 5-10 хв**
ефект забезпечують ЧАС
(Четвертинні амонієві сполуки)
- 2 ГЛИБОКЕ ПРОНИКНЕННЯ в структуру поверхні**
ефект забезпечують органічні ПАР
- 3 РУЙНУВАННЯ ПАТОГЕННИХ БІОПЛІВОК**
ефект забезпечують ензими
- 4 ДО 72-Х ГОДИН ПРОЛОНГОВАНИЙ ЗАХИСТ ВІД ВІРУСІВ ТА БАКТЕРІЙ**
Контамінація поверхні і простору пробіотичними колоніями Bacillus

В 1 мл дезінфектантів Sviteco-PIP знаходиться 50 млн спор Bacillus, які при потраплянні на поверхню вже після першої обробки колонізують простір та різко скорочують кількість патогенної мікрофлори.

Таким чином забезпечується безперервне підтримання високої чисельності пробіотичних колоній, які формують пробіотичну біоплівку. Це унеможлиблює появу та знаходження на поверхні, ані вірусів, ні бактерій. Як результат — забезпечується безперервна дезінфекція, що особливо критично при ризику передачі вірусів.

Серія продукції «SVITECO PIP»:

ОЧИЩЕННЯ ПОВЕРХНІ



Мийні дезінфектанти:
1.SVITECO PIP Floor Cleaner
- вологостійка підлога, стіни;
2.SVITECO PIP Interior Cleaner
- меблі, двері, інструменти, підвіконня;
3.SVITECO PIP Sanitary Cleaner
- ванна кімната, туалет, раковина

ЗАХИСТ ШКІРИ РУК



Дезінфекція та пролонгований захист шкіри рук:
1.SVITECO-PPG
- пробіотичний спиртовий гель для дезінфекції рук;
2.Мыло SVITECO PHS
- пробіотичне рідке мило з антибактеріальним ефектом

ОЧИЩЕННЯ ПОВІТРЯ



Пробіотичне аерозольне очищення повітря в приміщенні:
1.SVITECO PROBIONANO
- покриття 100 кв.м;
2.SVITECO PROBIONANO PROFESSIONAL
- покриття 1 000 кв.м

Глубокоуважаемые коллеги!

Ещё несколько лет назад эксперты ВОЗ выступили с заявлениями, что в мире ожидается пандемия, вызванная неизвестным штаммом возбудителя.

Появившийся в человеческой популяции новый коронавирус человека за короткий промежуток времени нарушил нормальную жизнь практически во всем мире, ни одно поколение сегодняшних врачей не сталкивалось с подобной ситуацией. Маленький невидимый агент не только унёс множество жизней, подорвал мировую экономику, парализовал системы оказания медицинской помощи, вызвав коллапс в клиниках многих стран, но и заставил переосмыслить легкомысленное отношение к инфекционным болезням как к проблеме исключительно бедных регионов. Пока ещё мы в начале того пути, который приведёт нас к взаимобезопасной форме совместного существования с новым возбудителем, нам ещё предстоит пройти через ряд испытаний и трагических событий.

Весь мир учится противодействовать COVID-19, огромный, порой противоречивый поток информации заставляет критически относиться ко всем имеющимся на сегодняшний день рекомендациям. Тем не менее, уже расшифрованы некоторые механизмы развития заболевания, определены группы пациентов с риском тяжелого течения болезни, имеются терапевтические возможности.

В настоящем издании мы попытались собрать актуальные на сегодняшний день рекомендации по лечению и противодействию новой коронавирусной инфекции. Надеемся, что наш спецвыпуск обогатит знания врачей многих специальностей об этом заболевании.

Голубовская О.А., главный редактор

Апрель 2020



Ad notata

Особенности диагностики и лечения коронавирусной болезни 2019 (COVID-19)

Голубовская О.А., Шкурба А.В, Безродная А.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Украина, Киев

Эпидемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) началась в Китае, а далее в короткие сроки распространилась за его пределы по миру в виде пандемии.

Расчетный показатель базового репродуктивного числа (среднее количество человек, которое непосредственно инфицируются больным на протяжении всего заразного периода болезни при попадании больного в незараженную популяцию) составляет в среднем 2,2–3,3 [1, 2], с колебаниями этого показателя в широких пределах от 1,95 до 6,47 [3]. Такая разница рассчитанного показателя объясняется как использованием различных методов расчета, так и проведением расчета в различные временные отрезки пандемии [4].

Количество новых случаев инфицирования, так же как и количество смертей, за последнее время значительно возросло со смещением эпицентра эпидемии в США и страны Европейского региона (Италия, Испания, Франция, Германия, Великобритания) [5].

До настоящего времени в нескольких исследованиях были описаны демографические, клинические и биологические характеристики пациентов с COVID-19, а также особенности клинико-лабораторной динамики заболевания.

Доступна информация о наиболее часто встречаемых симптомах, продолжительности инкубационного периода, изменения при рентгенографии легких или КТ, результатах проводимой терапии [6-9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Если говорить об особенностях течения коронавирусной болезни 2019, то следует выделить следующие клинические варианты течения заболевания [10]:

- неосложненные случаи с наличием неспецифических симптомов, таких как повышение температуры тела, кашель, боль в горле, заложенность носа, общее недомогание, головная боль, миалгии.
- неосложненная пневмония;
- тяжелая пневмония с признаками дыхательной недостаточности;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- сепсис;
- септический шок.

У пациентов с нетяжелой пневмонией, как правило, нет признаков дыхательной недостаточности.

Основные жалобы не отличаются от тех, которые наблюдаются у пациентов с нетяжелыми формами заболевания.

Крайне редко кашель может носить продуктивный характер, при аускультации выслушиваются влажные хрипы.

Основным в диагностике является выявление при визуализации органов грудной клетки (рентгенография или КТ легких) очагов воспаления в легких, как правило, небольших размеров.

Критериями тяжелого течения пневмонии у подростков и взрослых следует расценивать частоту дыхания > 30 вдохов/мин, наличие выраженной дыхательной недостаточности или $SpO_2 < 90\%$ на спонтанном дыхании в помещении.

У детей следует обратить внимание на появление центрального цианоза или $SpO_2 < 90\%$, признаков выраженной дыхательной недостаточности (например, хрипы, напряжение грудной клетки), а также появление угрожающих симптомов (отказ от грудного кормления и питья, вялость или обморок, судороги).

Дополнительными критериями выступают также участие вспомогательных мышц в дыхании, учащенное дыхание (количество дыханий / мин): при возрасте < 2 месяцев – 60 и более; 2-11 месяцев – 50 и более; 1-5 лет – 40 и более.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – проявляется появлением новых симптомов или ухудшением респираторных симптомов в течение одной недели после появления первых симптомов заболевания. При этом при визуализации органов грудной клетки (рентгенография, КТ или ультразвуковое исследование легких) наблюдается двусторонняя инфильтрация, наличие которой не можно объяснить гидротораксом, коллапсом доли или легкого или очагами, что прогрессировала более чем на 50% в течение 24 - 48 часов. Дыхательная недостаточность не может быть полностью объяснена сердечной недостаточностью или перегрузкой введенной жидкостью.

Сепсис – опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нерегулируемой реакцией хозяина на подозреваемую или доказанную инфекцию, с дисфункцией органов. Признаки такой дисфункции включают в себя: изменение психического состояния, затрудненное или учащенное дыхание, низкое насыщение кислородом, снижение диуреза, учащенное сердцебиение, слабый пульс, холодные конечности или низкое АД, изменения цвета кожных покровов или лабораторные признаки коагулопатии, тромбоцитопении, ацидоза, высокий уровень лактата или гипербилирубинемия.

Оценка развития органной недостаточности органов проводится с помощью использования шкалы SOFA и включает баллы, связанные с 6 системами организма:

- респираторная система (в соответствии с показателя индекса оксигенации PaO_2 / FiO_2)
- свертывания крови (низкий уровень тромбоцитов);
- печень (повышение уровня билирубина);
- сердечно-сосудистая система (артериальная гипотензия);
- центральная нервная система (нарушение сознания, определенное по шкале Глазго);
- почки (снижение диуреза или повышение показателей креатинина сыворотки крови).

Сепсис определяется увеличением последовательной (связанной с сепсисом) оценки SOFA на ≥ 2 балла. В клинической практике также может быть использована шкала Quick SOFA (qSOFA), которая включает следующие критерии: наличие нарушения сознания, систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст. и частоту дыхания ≥ 22 /мин.

У пациентов с септическим шоком сохраняется артериальная гипотензия, несмотря на проводимую инфузионную терапию, что обуславливает настоятельную потребность в введении вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт.ст. Уровень лактата в сыворотке крови при этом превышает 2 ммоль / л [11].

ДИАГНОСТИКА

Под определения случая, подозрительного на COVID-19, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) попадают [5]:

А. Пациенты с тяжелым течением острой респираторной инфекции (повышение температуры тела или хотя бы один из признаков поражения респираторной системы – кашель, одышка) при отсутствии другого этиологического фактора, который полностью мог бы объяснить имеющуюся клиническую картину (необходимо учитывать тот факт, что у пациентов с сопутствующим иммунодефицитом заболевание может характеризоваться атипичным течением) и наличии в анамнезе путешествия в или проживания в стране или регионе

с местной передачей COVID-19 за 14 дней до появления первых симптомов заболевания.

В. Пациент с любым острым респираторным заболеванием, который находился в тесном контакте с пациентом с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19 за последние 14 дней до появления первых симптомов заболевания.

С. Пациент с тяжелым течением острой респираторной инфекции (повышение температуры тела или хотя бы один из признаков поражения респираторной системы – кашель, одышка), который требует госпитализации, при отсутствии другого этиологического фактора, который полностью мог бы объяснить имеющуюся клиническую картину.

Эпидемиологически связанный случай - это подозрительный случай, когда еще не проведено адекватного лабораторного обследования, но имеется контакт с другим лабораторно подтвержденным случаем COVID-19 за 14 дней до появления симптомов.

ВОЗ дает следующее определение понятия тесного контакта, куда относятся:

- оказание прямой медицинской помощи пациентам с коронавирусной болезнью 2019 - медицинский работник или другое лицо, кто оказывал медицинскую помощь или проводил уход за больным нее даже при условии использования соответствующих средств индивидуальной защиты;
- работники лабораторий, которые обрабатывают образцы из дыхательных путей, полученные от больных коронавирусной болезнью 2019 или работники патологоанатомических / судебно-медицинских бюро / отделений, которые непосредственно вскрывали тела, в том числе брали образцы для проведения лабораторного исследования даже при условии использования соответствующих средств индивидуальной защиты;
- совместная работа с медицинскими работниками, зараженными SARS-CoV-2, посещение пациентов или пребывание в одном помещении с пациентом;
- лицо, имевшее прямой физический контакт с больным COVID-19 (в частности, через рукопожатие)

- лицо, имевшее незащищенный контакт без использования средств индивидуальной защиты со слизистыми выделениями из дыхательных путей больного COVID-19 (в частности, пребывание вблизи от такого пациента во время кашля или прикосновения руками к использованным салфеткам)
- лицо, контактировавшее с больным или несколькими больными на расстоянии до одного метра в течение 15 минут и более, без использования соответствующих средств индивидуальной защиты или при подозрении на их неправильное использование (в частности, при нарушении целостности перчаток)
- совместная работа или учеба в непосредственной близости с пациентом с COVID-19;
- путешествие вместе с пациентом с COVID-19 в любом транспорте, при контакте в самолете в пределах двух сидений (в любом направлении) с больным, контактами считаются спутники в путешествии и члены экипажа, обслуживали в салоне самолета, где находился больной, если тяжесть симптомов (например, частый кашель) или перемещения пациента указывают на большую зону риска заражения, пассажиры, сидящие во всей секции, или все пассажиры самолета;
- проживание в одном домохозяйстве с больным коронавирусной болезнью 2019 в течение 14 дней после возникновения симптомов у этого больного.

О вероятном случае инфицирования следует думать при получении неубедительных (сомнительных) результатов тестирования пациента на SARS-CoV-2 или в случае, когда по каким-либо другим причинам тестирование не может быть проведено.

Подтвержденным случаем инфицирования считается случай, при котором имеется лабораторное подтверждение заражения вирусом SARS-CoV-2, независимо от имеющейся клинической симптоматики.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Наиболее частыми лабораторными изменениями, которые наблюдались у пациентов, были снижение общего количества лимфоцитов, тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени, повышение активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы та аспартатаминотрансферазы.

У пациентов, которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии, дополнительно отмечались отклонения в лабораторных показателях, которые могут быть обусловлены развитием клеточного иммунодефицита, активацией коагуляции, повреждением миокарда, нарушением функции печени и почек.

Аналогичные изменения ранее наблюдались у пациентов с инфекцией MERS-CoV и SARS-CoV.

Анализ показателей в динамике у пациентов, требующих лечение в отделении интенсивной терапии, в сравнении с пациентами с неосложненным течением, выявил статистически достоверное увеличение количества нейтрофилов с прогрессивным уменьшением числа лимфоцитов, повышение уровня D-димера, мочевины и креатинина сыворотки крови, прокальцитонина, С реактивного белка и ферритина, интерлейкина 6, 8 и 10 [6,12-14].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для диагностики атипичной пневмонии при коронавирусной болезни 2019 проводится рентгенография легких и компьютерная томография (КТ).

Рентгенография является доступным методом, ведь даже у лежащего пациента ее можно сделать с помощью переносного рентгеновского аппарата. Но она часто не показывает изменения у больных с нетяжелой пневмонией. На рентгенологических снимках в самых тяжелых случаях отмечается двусторонние рентгенологические затмение в обоих легких, демонстрируется появлением светлой окраски на фоне присущей рентгенологической картине нормальной темной паренхимы легких.

КТ грудной клетки показывает двустороннее поражение у большинства пациентов. Отмечаются очаги уплотнения паренхимы по типу «матового стекла».

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Выявление ПНК SARS-CoV-2 проводится всем больным с клинической симптоматикой респираторного заболевания, подозрительного на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (согласно критериям определения случая представленного выше).

Материалами для исследования могут служить образцы, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и/или ротоглотки, промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), эндотрахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, цельная кровь, моча.

Отбираются образцы из верхних и нижних дыхательных путей для тестирования на SARS-CoV-2 с помощью ПЦР (в режиме реального времени – rRT-PCR), которая является одной из разновидностей теста амплификации нуклеиновых кислот (Nucleic acid amplification tests или NAAT).

У пациента с пневмонией получение одного образца из верхних дыхательных путей является недостаточным, и рекомендуются взятие дополнительных образцов из нижних дыхательных путей, при этом последнему отдается предпочтение.

Для повышения вероятности обнаружения SARS-CoV-2 отмечается целесообразность тестирования нескольких материалов, взятых из разных мест, например, образцы, взятые из нижних дыхательных путей, верхних дыхательных путей и сыворотка крови.

У госпитализированных пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 после клинического выздоровления, должны собираться повторные образцы из верхних и нижних дыхательных путей, для верификации клиренса вируса каждые 2–4 дня (минимальный интервал – не менее 24 часов), пока не будет получено два последовательных отрицательных результата [15].

Из соображений биобезопасности категорически на сегодняшний день не рекомендуется проводить выделение вируса на культурах клеток.

Разработанные экспресс-тесты на основе иммунохроматографии (ИХГ) позволяют быстрое качественное раздельное выявления анти-SARS-CoV-2 IgG и IgM в образцах цельной крови человека, сыворотки крови или плазме.

Важно отметить, что на ранних стадиях болезни (3 – 7 день) эти антитела могут быть в концентрации ниже предела обнаружения для этого теста; возможно, также получение ложноположительных результатов, поэтому на данный момент результат ИХГ не является основанием для исключения или подтверждения диагноза.

Желательным является обследование для выявления ко-инфекций с другими респираторными вирусами, такими как возбудители гриппа А и В, птичьего гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, аденовирусы, энтеровирусы (в частности, EVD68), метапневмовирус человека, а также другие коронавирусы (штаммы HKU1, OC43, NL63 и 229E).

Образцы следует проверить на бактериальные возбудители, в частности *Legionella pneumophila* (возбудитель легионеллеза), которые вызывают тяжелые респираторные поражения.

Для установления причины пневмонии рекомендовано применение классической (обычной) ПЦР, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), мультиплексной ПЦР на 19 вирусных и 7 бактериальных возбудителей, ПЦР с детекцией продукта амплификации в реальном времени. Это является перспективным для выявления таких возбудителей, как *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, а также респираторных вирусов.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время отсутствуют рекомендации по этиотропной терапии с позиций доказательной медицины для лечения SARS-CoV-2 инфекции.

Среди препаратов, которые назначали пациентам с тяжелым, осложненным течением следуют упомянуть следующие:

1. РЕМДЕСИВИР

Ремдесивир – является противовирусным средством широкого спектра действия. Первоначально был синтезирован и разработан компанией Gilead Sciences в 2017 году для лечения болезни, вызванной вирусом Эбола. Исследования *in vitro* показали, что ремдесивир может ингибировать репликацию коронавирусов, таких как SARS-CoV и MERS-CoV. Также в одном из исследований получены результаты, указывающие, что комбинация ремдесивир и интерферон бета

превосходит по эффективности комбинацию лопинавир / ритонавир и интерферон бета как *in vitro*, так и на модели MERS-CoV на мышах [16].

На сегодняшний день уже есть положительный опыт применения препарата ремдесивир при COVID-19 [17].

Ремдесивир вводили нескольким сотням пациентов с подтвержденной тяжелой пневмонией при COVID-19 в США, Европе и Японии с помощью программ расширенного доступа.

Учитывая широкий спектр анти-CoV активности ремдесивира, которые были продемонстрированы в доклинических исследованиях, были запланированы и уже проводятся рандомизированные контролируемые двойные слепые клинические исследования для оценки эффективности и безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 [18].

Ремдесивир назначают в дозировке 200 мг внутривенно в день 1, затем 100 мг внутривенно один раз в день в течение 9 дней.

2. ЛОПИНАВИР / РИТОНАВИР

Для лечения тяжелых форм предлагается применение антиретровирусных препаратов класса ингибиторов протеаз, их комбинаций (в частности ритонавир + лопинавир) в сочетании с интерфероном бета (который назначается ингаляционно, 5 млн. единиц растворяют в воде для инъекций и используют дважды в день).

Ритонавир / лопинавир назначают перорально взрослым в дозировке 400 / 100 мг два раза в день; детям в возрасте от 14 дней до 6 месяцев расчет по лопинавиру – 16 мг / кг, 2 раза в день; в возрасте 6 месяцев – 18 лет: при массе тела 15-25 кг 200 / 50 мг два раза в день, при массе 26-35 кг – 300 / 75 мг два раза в день, при массе > 35 кг – 400 / 100 мг два раза в день.

Решение о возможности применения в лечении пациентов с COVID-19 данной комбинацией основано на опыте использования этих препаратов для лечения других тяжелых коронавирусных инфекций (SARS и MERS) [19-22].

На сегодня получены противоречивые результаты опыта лечения, что требует дальнейшего исследования эффективности и безопасности применения.

3. ФАВИПИРАВИР

В феврале 2020 препарат фавипиравир, блокатор РНК-зависимой РНК-полимеразы РНК-содержащих вирусов, был применен в Китае для лечения коронавирусной болезни 2019 [23].

Получены предварительные результаты использования, которые указывают на эффективность препарата в лечение пациентов в COVID-19 [24].

4. ХЛОРОХИН И ГИДРОКСИХЛОРОХИН

Получены предварительные обнадеживающие результаты применения противомаларийного препарата хлорохина или близкого к нему гидроксихлорохина, который обнаружили способность блокировать размножение SARS-CoV-2 в культуре клеток [26, 27].

Возможным вариантом дозировки препаратов может быть следующая: хлорохин фосфат при массе тела > 50 кг 500 мг перорально 2 раза в день в течение 7 суток, при массе тела < 50 кг 500 мг 2 раза в день 1-й и 2-й день, в дальнейшем 500 мг 1 раз в день с 3 по 7 день; гидроксихлорохин – 400 мг два раза в день перорально в 1-й день, далее 200 мг два раза в день длительностью 5 дней.

Не рекомендуется сочетанное применение гидроксихлорохина и комбинации ритонавир + лопинавир, что обусловлено высокой частотой побочных эффектов.

5. АЗИТРОМИЦИН

Проводилась оценка эффективности азитромицина в комбинации с гидроксихлорохином у пациентов с COVID-19.

Открытое нерандомизированное исследование, проведенное в Марселе, включало 42 пациента (26 – основная группа, 16 – контрольная) с подтвержденным диагнозом коронавирусной болезни.

Первичной конечной точкой исследования был отрицательный результат ПЦР назофарингеальных мазков на 6 день с момента включения в исследование. Двадцати шести пациентам (в дальнейшем 6 были исключены из анализа) был назначен гидроксихлорохин в дозировке 200 мг 3 раза в сутки 10 дней, из них 6-ти пациентам также назначался азитромицин для предупреждения бактериальной суперинфекции. На 6-й день после включения у 100% пациентов, получавших комбинации гидроксихлорохин и азитромицин, получен

назоферон®

на захисті організму від інфекцій!*



діє у вхідних
воротах інфекції**



ефект розвивається
через 5-10 хвилин
після введення**



дітям
від 1 місяця*



До складу НАЗОФЕРОНУ входить ІНТЕРФЕРОН $\alpha 2b$ *

* Згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу Назоферон краплі та Назоферон спрей

** Интерферонотерапія гострих вірусних інфекцій у дітей» Кузнецов С.В., Актуальна Інфектологія, 2016р.

Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/15653/01/01, від «16» грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від «15» грудня 2016 р. № 1345.), Р.П. № UA/15653/02/01, від «16» грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від «15» грудня 2016 р. № 1345.).

УКР/ПРОМО/04/2020/НАЗ/ДМ/003

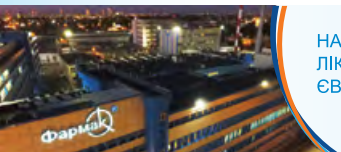
Завітай до нас
на сторінку



НАЦІОНАЛЬНИЙ ВИРОБНИК
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЄВРОПЕЙСЬКОГО РІВНЯ

Виробник: АТ «Фармак»
04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63
тел.: +38 (044) 239-19-40
факс: +38 (044) 485-26-86
info@farmak.ua / www.farmak.ua

Фармак



отрицательный результат ПЦР по сравнению с 57,1% среди пациентов, получавших только гидроксихлорохин [27].

Малая выборка исследования и отсутствие рандомизации не позволяет безоговорочно включать данную схему в текущие временные протоколы лечения.

6. ТОЦИЛИЗУМАБ

Рассматривается возможность назначения пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 ингибитора интерлейкина 6 (ИЛ-6) – тоцилизумаба. Показаниями к применению является наличие у пациента обширных, двусторонних инфильтратов в легких, тяжелое течение заболевания в сочетании с повышенным уровнем ИЛ-6.

Начальная доза должна составлять 4-8 мг/кг, рекомендуемая доза составляет 400 мг (разводится в 0,9% физиологическим растворе до 100 мл и вводится в/в в течение 1 часа). Возможно повторное введение через 12 часов. Разовая максимальная доза составляет 800 мг [28].

Есть мнение, что рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН-α2b) в виде раствора для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути (https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf).

Среди других препаратов, которые заслуживают внимание, следует упомянуть барицитиниб, который способен подавлять AP2-ассоциированной протеинкиназу 1 – основной регулятор эндоцитоза. Предполагается, что назначение этого препарата может предотвратить проникновение SARS-CoV-2 в клетку, а также блокировать внутриклеточную сборку вирусных частиц.

Также проводится изучение эффективности при лечении коронавирусной болезни 2019 азудина (нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы), данопревира (ингибитор протеазы NSV / 4A HCV), плитидепсина.

Обсуждается вопрос о возможном положительном эффекте назначения пациентам этой группы внутривенно высоких доз витамина С, поскольку последний способен уменьшать активацию и аккумуляцию в очаге воспаления нейтрофилов, образование внеклеточных ловушек нейтрофилов, что служит субстратом повреждения стенки сосудов, и, как следствие, может снижать альвеолярный отек.

Кроме вышеперечисленных препаратов проводится исследование эффективности назначения таких препаратов, как

- меримиподиб (действует на РНК-зависимые полимеразы),
- никлозамид (противогельминтный препарат),
- ринтатолимод (агонист Toll-подобного рецептора 3 (TLR-3)),
- плитидепсин и ивермектин [29].

Неотложная помощь пациентам включает мероприятия, направленные на борьбу с дыхательной недостаточностью, ОРДС: респираторная поддержка с обеспечением нормального газообмена (PaO_2 в пределах 60-75 мм рт. ст., SaO_2 – 90-93%).

Начинать кислородную терапию следует со скоростью 5 л/мин для достижения целевого значения $SpO_2 \geq 90\%$ у взрослых и $SpO_2 \geq 92-95\%$ у беременных.

Назначение внутривенной дезинтоксикационной терапии следует проводить с осторожностью у пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ) без признаков шока, так как агрессивная внутривенная терапия может ухудшить оксигенацию, особенно в условиях ограниченного доступа для проведения искусственной вентиляции легких.

Пациенты, получающие неинвазивную вентиляцию легких, имеют высокий риск неэффективности лечения, поэтому требуется проведение тщательного мониторинга возможного ухудшения клинического состояния при наличии опытного персонала, способного провести эндотрахеальную интубацию. При этом следует учитывать, что доказательных рекомендаций по неинвазивной вентиляции не существует, а сообщение о результатах применения этого метода у пациентов с SARS и MERS ограничено.

Пациентам с выраженным ОРДС рекомендуется инвазивная вентиляция в положении на животе более 12 часов в день. Тем не менее, следует избегать неоправданного отключения пациента от аппарата искусственной вентиляции, что может привести к нежелательным последствиям, в частности к ателектазу легких.

Необходимо применять встроенные катетеры для отсасывания секрета дыхательных путей и зажимы эндотрахеальной трубки, когда требуется отключение (например, при переводе на транспортную вентиляцию).

Респираторная поддержка проводится с обеспечением нормального газообмена (PaO_2 в пределах 60-75 мм рт. ст., SpO_2 – 90-93%).

Получены достоверные результаты выздоровления больных COVID-19 при применении метода экстракорпоральной мембранной оксигенации (искусственные легкие).

Рекомендовано также назначение эмпирического противомикробного лечения направленного на возможных возбудителей, которые могли стать причиной развития ТОРИ, в течение первого часа после поступления пациента при наличии признаков сепсиса. Также при наличии факторов риска заражения вирусом гриппа эмпирическая терапия должна включать ингибиторы нейраминидазы.

Не рекомендуется рутинное назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС) для лечения вирусной пневмонии или ОРДС, при условии, что их назначение не показано по другим причинам [10].

При развитии у пациентов признаков септического шока в качестве выбора инфузионной терапии предпочтение следует отдавать растворам кристаллоидов как на начальном этапе терапии сепсиса / септического шока (взрослым вводят не менее 30 мл / кг изотонического кристаллоида в первые 3 часа), так и в дальнейшем, для восполнения объема внутрисосудистой жидкости.

В качестве основного дополнения к растворам кристаллоидов могут быть использованы растворы альбумина, в то же время не рекомендуется использовать гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) для замещения объема внутрисосудистой жидкости.

При неэффективности внутривенной дезинтоксикационной терапии (для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст.) к лечению следует добавлять вазоактивные препараты.

Норадреналин является препаратом выбора первой линии вазопрессоров, возможно также добавление как вазопрессина (до 0,03 ед/мин), так и адреналина к норадреналину с целью повышения среднего артериального давления до целевого уровня, а также добавление вазопрессина (до 0,03 ед / мин) с целью уменьшения дозы норадреналина.

В качестве альтернативы норадреналину у определенной категории пациентов (например, у больных с низким риском тахикардией и абсолютной / относительной брадикардией) в качестве вазопрессорного препарата может быть рекомендован дофамин.

Следует отметить, что для стабилизации гемодинамики при достаточно адекватной водной нагрузке и вазопрессорной терапии не показано назначение внутривенно ГКС. Только в случае, когда, несмотря на проводимые мероприятия, стабилизация не наступает, возможно, назначение гидрокортизона в дозе 200 мг / сутки [11].

Для уменьшения частоты пролежней следует переворачивать пациента с тяжелыми проявлениями каждые 2 часа. Для уменьшения гиподинамии следует активно мобилизовать больного в начале болезни, когда это безопасно. Для профилактики стрессовых язв желудочно-кишечного тракта, кровотечений из них следует как можно более рано перейти на энтеральное питание (в течение 24-48 часов после поступления больного в стационар). Применяют блокаторы H₂-рецепторов или ингибиторы протонной помпы у пациентов с факторами риска таких осложнений. Для уменьшения риска венозной

тромбоэмболии следует вводить низкомолекулярный гепарин 5000 единиц подкожно дважды в день у лиц без противопоказаний.

Беременным женщинам с подозрением или подтвержденной COVID-19 проводится терапия с учетом стандартов ведения беременности.

Использование исследуемых терапевтических препаратов вне клинического исследования рассматривается на основе индивидуального анализа риска и пользы по решению консилиума.

Решение об экстренных родах и прерывании беременности рассматривается и основывается на многих факторах: термин гестации, состояние беременной и стабильность плода, на основании решения мультидисциплинарного консилиума в составе акушера, неонатолога и специалиста по интенсивной терапии.

АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с подозрением на COVID-19, с нетяжелым заболеванием или нетяжелой пневмонией, включая ситуации, когда стационарная помощь недоступна, или в случае информированного отказа от госпитализации требуется оказание медицинской помощи в амбулаторных (домашних) условиях. Так могут лечиться только пациенты, не имеющие сопутствующих серьезных хронических заболеваний, такие как болезни легких или сердца, почечная недостаточность, первичные и вторичные иммунодефициты, аллергологическая и аутоиммунная патология, которые ассоциированы с повышенным риском развития осложнений.

В связи с отсутствием доказательного специфического лечения пациентам с подозрением или подтвержденной COVID-19, которым ничто другое (патогенетические средства, кислородная неинвазивная поддержка) не помогло и состояние пациента приближается к критическому, возможно применение нелегализованных методов лечения или препаратов вне прямых их показаний к применению по фармакологической инструкции (off label drug use), по решению консилиума и согласия самого пациента.

02.04.2020 в Украине утвержден протокол оказания медицинской помощи для лечения коронавирусной болезни 2019 [30].

Так как на момент утверждения протокола отсутствует специфическое противовирусное лечение коронавирусной болезни 2019, а в мире проводится более 350 клинических исследований различных лекарственных средств, включая исследования SOLIDARITY, соавтором которого является ВОЗ.

В клинический протокол внесена информация о лекарственных препаратах, рекомендованных официальным органом Соединенных Штатов Америки, стран - членов Европейского Союза, Великобритании, Швейцарской Конфедерации, Японии, Австралии, Канады, КНР, государства Израиль для лечения коронавирусной болезни 2019, зарегистрированных с другими показаниями или не зарегистрированных в Украине, но которые применяются для лечения отдельных групп пациентов с коронавирусной болезнью 2019 в этих странах. Это регламентируется Законом Украины от 30 марта 2020 № 539-IX «О внесении изменений в некоторые законы Украины относительно обеспечения лечения коронавирусной болезни (COVID-19)».

Протокол ставит целью реализацию порядка назначения и применения лекарственных средств для лечения групп пациентов с подтвержденной коронавирусной болезнью 2019 при среднетяжелом, тяжелом, критическом клиническом течении.

При госпитализации осуществляется оценка клинического состояния больного и определение возможности применения указанных в протоколе лекарственных средств, учитывая наличие индивидуальных противопоказаний и взаимодействие препаратов. Назначение лекарственных средств осуществляется при условии получения информированного согласия пациента. Назначение этих препаратов не предусмотрено для применения на амбулаторном этапе, без присмотра квалифицированного врача.

В протоколе рассмотрено лечение с применением гидроксихлорохина, хлорохина, лопинавира / ритонавира, и, в крайних случаях, ремдесивира и тоцилизумаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 29. DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
2. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; published online Feb 13. DOI:10.1093/jtm/taaa021.
3. Tang B, Wang X, Li Q, Bragazzi N, Tang S, Xiao Y, et al. Estimation of the Transmission Risk of the 2019-nCoV and Its Implication for Public Health Interventions. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):462.
4. Goodarz Kolifarhood, Mohammad Aghaali, Hossein Mozafar Saadati, Niloufar Taherpour, Sajjad Rahimi, Neda Izadi, Seyed Saeed Hashemi Nazari Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020; 8(1): e41.
5. Team TNCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly* 2020; 2: 113–22.
6. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 71. Geneva: World Health Organization; 2020. (Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200331-sitrep-71-covid-19.pdf?sfvrsn=4360e92b_8, accessed 31 March 2020)
7. D. Wang et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*. Published online February 7, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; published online Feb 24. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
11. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected (Interim guidance). Geneva: World Health Organization; 2020. (Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected), accessed 13 March 2020)
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2016;315:801-10.

13. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62 Published Online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
14. Tao Chen, Di Wu, Huilong Chen et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091> (Published 26 March 2020)
15. Xi Jin, Jiang-Shan Lian, Jian-Hua Hu, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020;0:1–8. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926
16. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases Geneva: World Health Organization; 2020. (Available at: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>, accessed 19 March 2020)
17. T.P. Sheahan, A.C. Sims, S.R. Leist, A. Schäfer, J. Won, A.J. Brown, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV *Nat Commun*, 11 (2020), 10.1038/s41467-019-13940-6 Google Scholar
18. Holshue, M. L. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191> (2020).
19. B. Cao Mild / moderate 2019-nCoV remdesivir RCT - Full Text View - ClinicalTrials.gov (2020) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>, Accessed 13th Feb 2020
20. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-256.
21. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015;212:1904-1913.
22. Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, Jung S-I, Jang H-C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016;21:455-459
23. Arabi YM, Alotman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:81-81.
24. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 2020 Feb DOI:10.1038/d41573-020-00016-0
25. News. <http://www.szdsyy.com/News/0a6c1e58-e3d0-4cd1-867a-d5524bc59cd6.html> (accessed February 22, 2020). (in Chinese)
26. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G., 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 1–3. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
27. Gao, J., Tian, Z., Yang, X., 2020. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
28. Xiaoling Xu1, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1* (Available at: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>)
29. Scott J Bergman et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Investigational Drugs and Other Therapies. (Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/2500116-overview>)
30. ПРОТОКОЛ «НАДАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» <https://moz.gov.ua/uploads/3/19829-protokol.pdf>

Модифікації для педіатричної алергологічної служби під час пандемії COVID-19

Наконечна А.А.

Університет Ліверпуля, Клініка Алергології та Клінічної Імунології, Королівський Шпиталь Університету Престона, Великобританія

Важкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (SARS-CoV2) є дуже заразним і поширюється пандемічно. Хвороба, яку він викликає, - «Коронавірусна хвороба 2019» (Covid-19).

Поки триває розробка вакцини і вона навряд чи буде доступна у 2020 році.

Екстрене соціальне дистанціювання має на меті зменшити передачу інфекції.

Багато лікарень рекомендують, щоб телефонні або віртуальні консультації на таких платформах, як Скайп (телемедицина), повинні замінити консультації віч-на-віч, а поліклінічні відвідування/візити до лікаря або скоротити, або припинити.

Більшість педіатричних алергологічних служб є виборчими і їх можна керувати без взаємодії віч-на-віч або відкладати на короткий проміжок часу.

У періоди соціального дистанціювання телефонні консультації зменшують контакт пацієнтів та персоналу з потенційно зараженими/інфікованими пацієнтами.

Телемедицина має стати центральною ланкою у наданні послуг алергічним хворим під час пандемії SARS-CoV2 і, швидше за все, на деякий період після.

Багато пацієнтів з алергічними станами, як правило, загалом відносно здорові, хоча можуть мати і інші супутні захворювання.

Телемедицина - відмінний інструмент для пацієнтів з менш важкими та стабільними станами. Таким чином, більшість консультацій можна проводити без серйозних негативних наслідків. Доки пандемія не вщухне необхідність консультацій віч-на-віч повинна бути дуже обмеженою, за винятком пацієнтів, які перебувають на імунотерапії, або хворих на важку астму.

Британське Суспільство Алергології та Клінічної Імунології (БСАКІ) запропонувало конкретні рекомендації (адаповані від M.S. Shaker; посилання 2) щодо тимчасового коригування дитячої алергологічної допомоги та визначення пріоритетності для пацієнтів.

Ці рекомендації складаються з розуміння того, що звичайні послуги з часом відновляться.

Дані рекомендації можуть бути впровадженні до використання Алергологічними педіатричними службами в інших країнах, зокрема в Україні, Білорусії та інших країнах пострадянського суспільства.

Рекомендації представляють планування на випадок надзвичайних ситуацій для визначення пріоритетності персоналу, простору та пацієнтів.

Ці пропозиції щодо визначення пріоритетності пацієнтів та служб мають на меті забезпечити логічний підхід для зменшення ризику для медичного персоналу та пацієнтів. Вони мають на меті допомогти орієнтуватися на прийняття рішень, коли лікарі змушені скорочувати послуги або змінювати спосіб надання допомоги. Клінічні умови можуть відрізнитися, і рішення щодо прийняття будь-якого з цих заходів залишається рішенням клініцистів та їх медичної команди.

I. Коригування послуг для хворих з харчовою алергією (включаючи Єозінофільний Єзофагіт/ЕоЕ, Синдром ентероколіту, спричинений харчовим білком/ FPIES, проктоколіт)

Більшість нових прийомів пацієнтів і звичайні подальші візити можуть здійснюватися за допомогою телефонних консультацій, щоб забезпечити діагностику, надати поради та рекомендації щодо управління/ведення хворого та внести корективи в медикаментозне лікування.

Алергологічні тести рекомендовано відкласти. Більшість оральних провокаційних тестів з харчовими продуктами/алергенами можуть бути відкладені до тих пір, поки пандемія не вщухне, якщо немає критичної харчової потреби у введенні ключових поживних речовин.

Там, де це можливо, дієтологи повинні звертатися до пацієнтів, котрі виключають з дієти численні харчові продукти, та встановити, чи викликає в них занепокоєння дефіцит їжі. Для цього може знадобитися призначення додаткових вітамінів, добавок або молочних сумішей.

Фази ініціювання та нарощування доз імунотерапії з харчовими алергенами повинні бути відкладені. Всіх пацієнтів слід утримувати на підтримуючих дозах до відновлення нормальних послуг.

Оральні Провокаційні Проби з харчовими алергенами

1. Наступні Оральні Провокаційні Проби з харчовими алергенами слід відкласти та сприятливим введенням в домашніх умовах вважається:
 - Всі харчові продукти, що містять термічно оброблене молоко та яйця.
 - Контрольовані годування дітей, які не чутливі/ не сенсibilізовані до даного продукту/харчового алергену та які ніколи не вживали даний продукт.
 - Введення їжі у сенсibilізованої дитини, яка ніколи не їла даний продукт/харчовий алерген (за винятком насіння кунжуту, де 80% тестованих є позитивними).
 - Повторне введення харчового продукту, котрий хворий з ЕоЕ уникав раніше.

- Повторне введення харчового продукту, котрий хворий екземою уникав раніше.
 - Повторне введення харчового продукту/ алергену при IgE опосередкованій харчовій алергії, що була у хворого в минулому.
 - Повторне введення харчового продукту/ алергену при FPIES, що була у хворого в минулому.
2. Наступні проблеми з харчовими продуктами/алергенами повинні бути пріоритетними для проведення в умовах лікарні:
- Введення молока / сої / гідролізату у немовляти з критичною потребою в харчуванні, за умов що таке введення в домашніх умовах батьками / опікунами є небезпечним для дитини.

II. Коригування послуг для хворих з ідіопатичною анафілаксією

Консультації цим хворим можна проводити по телефону. При оцінюванні та обстеженні нових пацієнтів та пацієнтів з рецидивуючою ідіопатичною анафілаксією слід надавати пріоритет лабораторним тестам та специфічним IgE тестам на алергію.

III. Коригування послуг для хворих з алергічним ринітом

Консультації щодо діагностики та ведення пацієнтів з алергічним ринітом можна проводити по телефону. Може бути доцільним перенести шкірні тестування з інгаляційними алергенами та запропонувати специфічне тестування на IgE як альтернативу. Пацієнтам слід давати поради щодо уникнення алергенів та прийому ліків.

Алерген-специфічна імунотерапія

1. Дітям з алергічним ринітом алерген- специфічну імунотерапію (як SLIT/сублінгвальну, так і SCIT/підшкірну) не слід розпочинати, якщо не існує виняткових обставин (наприклад, неминучого впливу тригера, що призводить до анафілаксії).

2. Дітям, які застосовують звичайну підшкірну алерген- специфічну імунотерапію, слід розглянути зміни графіку. Наприклад розширення інтервалу між дозуванням ін'єкцій - кожні 2 тижні або кожні 6 тижнів під час підтримуючої стадії імунотерапії.
3. Дітям, які перебувають на передсезонній підшкірній алерген- специфічній імунотерапії, слід розглянути питання щодо припинення лікування до тих пір, поки пандемічні заходи не будуть скасовані, якщо не буде неминучого впливу тригера, що призведе до анафілаксії.
4. Діти, які вже почали сублінгвальну алерген- специфічну імунотерапію, повинні продовжувати лікування з контрольованим оглядом через телефонну консультацію.

IV. Коригування послуг для хворих з астмою

З наявної на даний момент інформації, інфекція COVID-19 у дітей виявляється легшою, включаючи дітей з астмою. Лікарі повинні продовжувати лікувати астму згідно з існуючими вказівками щодо астми, гарантуючи, що діти, які страждають на астму, мають свій стан під оптимальним контролем.

- Більшість легких та середньотяжких та добре контрольованих форм астми можна усунути за допомогою телефонних консультацій.
- Слід остерігатися нестабільної астми у пацієнтів з важкою задишкою.
- Не слід відміняти превентивні/профілактичні форми ліків/інгаляторів під час пандемії COVID-19, якщо це очевидно не сприятливо для окремого пацієнта.
- Слід визначати пріоритетний догляд за дітьми з астмою, які потребували швидкої допомоги або були госпіталізовані із загостренням протягом останніх 6 місяців, отримали 2 або більше курсів пероральних стероїдів за останні 6 місяців або потребували збільшення/додаткового застосування однієї або декількох доз превентивних / профілактичних медикаментів / інгаляторів за останні 6 місяців.

V. Коригування послуг для хворих з алергічними захворюваннями шкіри (екзема, кропив'янка, ангіоневротичний набряк)

Більшість цих консультацій можна проводити по телефону. Передача цифрових зображень (наприклад, з мобільного телефону на захищену адресу електронної пошти) може допомогти візуалізувати висип.

- Призначення ліків хворим на кропив'янку / легкий ангіоневротичний набряк / екзему можна проводити по телефону. Лабораторне та / або шкірне тестування на алергію можна відкласти та запропонувати поради щодо ведення хворого на даному етапі.
- Повторні візити пацієнтів із встановленим та добре контрольованим спадковим ангіоневротичним набряком, слід керувати телефоном.
- Гострі епізоди спадкового ангіоневротичного набряку у відомих пацієнтів слід керувати невідкладною допомогою, якщо це доцільно.
- Пріоритетними повинні бути організовані консультації дітям з важким / підозрюваним ангіоневротичним набряком, зокрема фарингеальної / гортанної, черевної або генітальної локалізації, що потребує встановлення діагнозу та опрацювання спадкового ангіоневротичного набряку. Значну частину консультацій можна проводити по телефону, за необхідністю з флеботомією.

VI. Коригування послуг для хворих з медикаментозною алергією

- Необхідно відкласти проведення провокаційних проб з медикаментами, в разі якщо не існує негайного плану введення даного препарату протягом наступних 30 днів.
- Пацієнтам, у яких є нагальна або критична потреба у діагностиці або скасуванні /оскарженні діагнозу алергії до певного медикамента, слід надавати пріоритет проведенню провокаційних тестів або десенсибілізації.

VII. Коригування послуг для хворих з інсектною алергією

Не слід починати алерген-специфічну імунотерапію інсектними алергенами. Пацієнти, які отримують підтримуючі дози алерген-специфічної імунотерапії з інсектними алергенами, можуть отримувати ці дози кожні 2-3 місяці, якщо вони перебували на підтримуючій дозі не менше року.

VIII. Визначення пріоритетів у справах

У поточному сценарії з обмеженими ресурсами, а також, коли послуги починають нормалізуватися, пріоритетний доступ має надаватися наступним групам пацієнтів:

- Пацієнти з харчовою алергією та супутньою погано контрольованою астмою;
- Пацієнти з анафілаксією в анамнезі;
- Пацієнти з вираженою екземою у ранньому віці, коли раннє введення їжі може запобігти харчовій алергії або ж харчова алергія може сприяти тяжкості екземи;
- Пацієнти із зменшенням росту та супутньою алергічною патологією.

REFERENCES

1. Del Rio C, Malani PN. COVID-19 New insights on a rapidly changing epidemic. JAMA 2020
2. M.S.Shaker et al. AAAAI Special article 2020; COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic

Ad notata

COVID-19 у пациентов онкологического и гематологического профиля: актуальные данные для клиницистов

Стома И.О.,
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Актуально на 06.04.2020 г.

Основные задачи

- защита иммуносупрессивных пациентов от COVID-19;
- поддерживать максимально возможный стандарт лечения основного заболевания;
- защита работников медицинских работников от COVID-19.

Общие данные

Согласно анализу итальянских пациентов, опубликованному в марте, у 20% из тех, кто умер от COVID-19 в стране, было онкологическое заболевание [1].

Значительное количество смертей от COVID-19 было вызвано синдромом полиорганной недостаточности, а не изолированной дыхательной недостаточностью [2].

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В ОНКОЛОГИИ

На сегодняшний день наиболее объёмные данные представляет ретроспективный анализ пациентов из Китая.

Клинические особенности 28 онкологических пациентов с тяжелым течением COVID-19 из 3 больниц г. Ухань представлены далее.

Онкопациенты, инфицированные SARS-CoV-2, отличались наиболее неблагоприятными исходами, с высокой частотой тяжелых клинических проявлений и летальностью.

Рак легких был наиболее частым видом рака (7, 25,0%), при этом у 8 (28,6%) пациентов подозревались внутрибольничная передача вируса SARS-CoV-2.

В китайской когорте онкопациентов были отмечены следующие клинические симптомы: лихорадка (23, 82,1%), сухой кашель (22, 81%) и одышка (14, 50,0%), наряду с лимфопенией (23, 82,1%), повышение С-реактивного белка (23, 82,1%), анемия (21, 75,0%) и гипопропротеинемия (25, 89,3%).

Общими данными КТ органов грудной клетки были симптом «матового стекла» (21, 75,0%).

У 15 (53,6%) онкопациентов было отмечено тяжелое течение, а летальность составила 28,6%.

Если предыдущий блок противоопухолевой терапии проводился в течение последних 14 дней, то это в 4 раза увеличивало риск тяжелого течения COVID-19 [3].

В группе онкопациентов, пожилой возраст был независимым фактором риска тяжелого течения инфекции.

Пациенты онкологического профиля отличались более скоротечной отрицательной динамикой, в сравнении с пациентами без онкологических и гематологических заболеваний [4], рис. 1 далее.

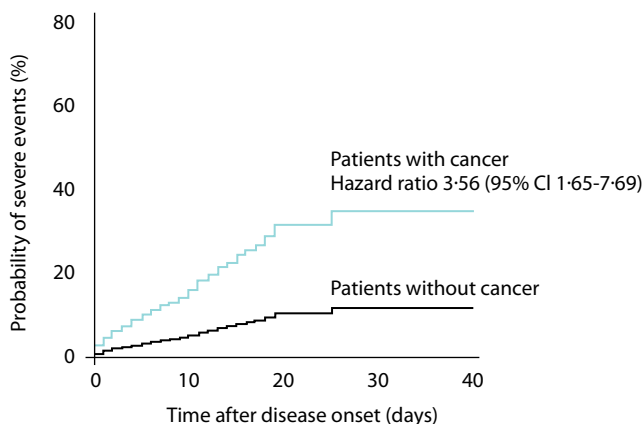


Рис. 1. Вероятность развития тяжёлых неблагоприятных событий при COVID-19 в группе онкологических пациентов (зелен.) и общей популяции (син.), в днях от начала заболевания, адаптировано из [4]

Стратегии против COVID-19 в онкологии

Имеется три основные стратегии для онкологических пациентов при пандемии COVID-19.

Во-первых, в эндемичных районах следует рассмотреть возможность преднамеренного переноса адъювантной химиотерапии или плановой операции по поводу стабильного онкологического заболевания.

Во-вторых, более строгие меры личной защиты должны быть отработаны для онкопациентов и пациентов после успешного излечения.

В-третьих, следует рассмотреть возможность более интенсивного наблюдения и лечения, в случаях онкопациентов, инфицированных SARS-CoV-2, особенно у пожилых пациентов или пациентов с другими сопутствующими заболеваниями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Опубликовано предупреждение о риске использовании checkpoint-ингибиторов (ингибиторов контрольных точек) в контексте патогенеза цитокинового шторма при COVID-19 пневмонии [5].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ОТДЕЛЬНЫХ НОЗОЛОГИЙ В ГЕМАТОЛОГИИ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)

Стараться избегать или сдвигать лечение моноклональными антителами (ритуксимаб, обинутузумаб).

У пациентов без COVID-19 продолжать лечение ВВИГ (внутривенными иммуноглобулинами) только для строго нуждающихся пациентов с гипогаммаглобулинемией и активными или рецидивирующими тяжелыми инфекциями, где потенциальные выгоды перевешивают риски посещения клиники для инфузии.

Даже в этих случаях при возможности следует рассматривать менее частые инфузии (например, каждые 6-8 недель), нацеленные на уровень IgG 400-500 мг/дл.

У пациентов с ХЛЛ с COVID-19 ВВИГ может быть продолжен. Учитывая более высокий риск тромбэмболических событий у пациентов с COVID-19 рекомендован более тщательный мониторинг.

Множественная миелома (ММ)

Пациенты с активным течением множественной миеломы (ММ) нуждаются в лечении, чтобы избежать летальных исходов и неблагоприятных событий, несмотря на пандемию COVID-19. Однако лечение может быть индивидуальным, чтобы ограничить дополнительные риски COVID-19.

Рекомендуется начало терапии с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (VRD) в течение 6-8 циклов с последующим поддержанием леналидомидом у пациентов, нуждающихся в лечении.

Пациенты с MM пожилого возраста могут начинать с VRD или Даратумумаб-RD (DRD) в зависимости от цитогенетического риска и других сопутствующих заболеваний и, если необходимо, могут быть продолжены только на RD.

Поскольку риск рецидива MM выше без лечения, мы не рекомендуем прекращать поддерживающую терапию.

Пациентам может быть предоставлен расширенный доступ к леналидомиду на срок до 2 месяцев одновременно с телемедицинским контролем и забором крови перед началом нового цикла.

Для пациентов с высоким риском при поддерживающей VRD мы рекомендуем продолжать терапию, но при необходимости ее можно изменить на RD.

Если у пациента подтверждается COVID-19, разумно прервать терапию до разрешения инфекции.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Поскольку впервые диагностированный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) считается однозначным показанием для лечения, интенсивная индукционная химиотерапия все же должна быть выполнена на основе схем «7 + 3» или аналогичных.

Консолидация с высокими дозами цитарабина должна по-прежнему назначаться пациентам, с учетом уменьшения количества циклов до 3 вместо 4 и/или снижения дозы цитарабина до 1,5 г/м² вместо 3 г/м².

Следует рассмотреть вопрос о снижении текущих объемов переливания крови из-за прогнозируемых нехваток в поставках препаратов крови.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

Оценка клинико-лабораторных симптомов и тестирование на COVID-19 рекомендуется до начала химиотерапии ОЛЛ.

При положительном тесте, отложите химиотерапию, в отдельных ситуациях химиотерапия может быть назначена при наличии симптомов ЦНС.

Если тестирование на COVID-19 недоступно, используйте тщательный скрининг симптомов и КТ органов грудной клетки.

При Ph(-) ОЛЛ, большинство центров продолжают стандартную индукционную терапию, т.к. задержка в лечении связана с резко неблагоприятными исходами.

Необходимость нахождения в ОИТР во время индукционной терапии низок (до 3%).

Имеется противоречие о дозировании ГКС. При COVID-19 их использование должно быть сведено к минимуму, однако они являются важной частью терапии индукции при ОЛЛ.

При высоких рисках осложнений, в отдельных ситуациях снижается доза даунорубицина (на 50%), или используется пегаспарагиназа в уменьшенной дозе (например, 1000 МЕ/м²).

После того, как индукционная терапия завершена, рекомендуется рассмотреть возможность использования Г-КСФ. Для Ph(+) ОЛЛ, ИТК с минимальным использованием ГКС предпочтительнее, чем индукционная химиотерапия несколькими агентами, с целью избежать длительной госпитализации во время пандемии [6].

Остерегайтесь использования гидроксихлорохина с другими агентами пролонгирующими интервал QT, такими как левофлоксацин (и другие фторхинолоны).

ДИАГНОСТИКА COVID-19

- Наличие вируса в образцах подтверждается методом ПЦР в реальном времени (RT-PCR), который обнаруживает РНК коронавируса. Этот тест специфичен и предназначен только для обнаружения РНК COVID-19. Он используется для подтверждения активной инфекции.
- Не-ПЦР тесты на сегодняшний день не являются стандартом тестирования и не прошли клиническую валидацию.
- Обнаружение антител (серология, ИФА) может быть использовано как для ретроспективной диагностики, так и для популяционного наблюдения. Анализы на антитела показывают, болел ли человек этим заболеванием, включая тех, чьи симптомы были незначительными.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОЦЕДУРЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ТГСК) В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19, НА ОСНОВАНИИ ПОДХОДОВ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА (ЕВМТ)

Практические рекомендации

1. Пациенты, планируемые к госпитализации для выполнения ТГСК, должны свести к минимуму риск путем изоляции дома за 14 дней до начала кондиционирования. Следует избегать ненужных посещений клиники.
2. В случае тесного контакта с человеком, у которого диагностирован COVID-19, любые процедуры трансплантации (мобилизация стволовых клеток, забор костного мозга, кондиционирование) не должны проводиться в течение по крайней мере 14 и предпочтительно 21 дней после последнего контакта. Пациент должен тщательно контролироваться на наличие COVID-19, с подтвержденным отрицательным результатом ПЦР, прежде чем начинать какую-либо процедуру для выполнения трансплантации.

3. Если кандидату на трансплантацию поставлен диагноз COVID-19, ТГСК следует отложить не менее чем на три месяца в соответствии с рекомендациями. Однако это не всегда возможно из-за риска прогрессирования основного заболевания. Следовательно, у пациентов с высоким риском заболевания, ТГСК следует откладывать до тех пор, пока пациент не станет бессимптомным и не подтвердит двукратную отрицательную ПЦР-реакцию на COVID-19 с интервалом не менее 24 часов. Отсрочка на 14 дней минимальна, но предпочтительная должна составлять 21 день, и перед началом кондиционирования рекомендуется новая контрольная ПЦР-диагностика. У пациентов с низким риском основного заболевания рекомендуется трехмесячная отсрочка ТГСК [7].

ОТВЕТЫ НА ЗАДАННЫЕ ВОПРОСЫ СПЕЦИАЛИСТОВ

- **Насколько правдиво утверждение, что гематологические пациенты менее чувствительны к инфекции COVID-19?**
- Все имеющиеся на настоящее время данные утверждают об обратном, риски в данной группе выше, течение заболевания тяжелее.
- **Когда нужно/можно возобновить проведение химиотерапии у реконвалесцентов COVID-19?**
- Имеет смысл работать аналогично подходам к описанной ранее отсрочке при процедуре трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), с обязательным учётом фактора прогрессии основного заболевания и необходимости в срочном начале лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. Graziano Onder; Giovanni Rezza; Silvio Brusaferro. JAMA. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683.
2. Hamming I et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004; 203: 631-637.
3. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China, Annals of Oncology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>.
4. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):335-337.
5. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0. [Epub ahead of print: 16 Mar 2020].
6. <https://www.hematology.org/covid-19>
7. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>

Часто задаваемые вопросы касательно SARS-CoV2 у онкологических пациентов: рекомендации для клиницистов, занимающихся лечением пациентов со злокачественными заболеваниями*

Marie von Lilienfeld-Toal^{1,2}, Jörg Janne Vehreschild^{3,4,5}, Oliver Cornely^{4,5,6,7,13}, Livio Pagano⁸, Francesca Compagno⁹, Hans H. Hirsch^{10,11,12}

От имени EHA Scientific Working Group Infections in Hematology

ВСТУПЛЕНИЕ SARS-COV-2

SARS-CoV-2 - это новый бетакоронавирус, который был впервые идентифицирован в Китае зимой 2019 года как причина тяжелой воспалительной коронавирусной инфекции дыхательных путей (CoVID-19). Поскольку его геном наиболее близок к ранее

-
1. Jena University Hospital, Department of Hematology and Medical Oncology, Jena, Germany.
 2. Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Hans-Knöll Institute, Jena, Germany.
 3. Goethe University Frankfurt, Department of Internal Medicine, Hematology/Oncology, Frankfurt, Germany.
 4. University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, Germany.
 5. German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Cologne, Germany.
 6. University of Cologne, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Germany.
 7. University of Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Cologne, Germany.
 8. Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli (IRCCS), Department of Hematology, Rome, Italy.
 9. Switzerland 12. University Hospital Basel, Infectious Diseases & Hospital Epidemiology, Basel, Switzerland
 13. Chair, EHA Infectious Diseases Scientific Working Group.

Ответственный автор:

Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie Universitätsklinikum Jena Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany Phone: +49 3641 9-324210, Fax: +49 3641 9-324657 Marie.von_Lilienfeld-Toal@med.uni-jena.de

* Подготовлено д. м. н., старшим научным сотрудником, врачом-гематологом высшей категории Перехрестенко Т. П.

идентифицированным CoVs у летучих мышей, первоначально предполагалось, что SARS-CoV-2 представляет собой зооноз. Тем не менее, его быстрое распространение в человеческой популяции говорит о том, что SARS-CoV-2 так же хорошо адаптирован к человеку и, следовательно, ведет себя как новый приобретенный человечеством респираторный вирус (CARV). Подобно другим инфекциям, вызванным CARVs, клиническая картина может варьировать от асимптомного и малосимптомного течения до развернутой клинической картины гриппоподобного заболевания и первичной вирусной пневмонии.

В целом CARVs - сезонные инфекции, причем наиболее частыми из них являются вирусы гриппа, респираторные вирусные инфекции и парагрипп. Грипп и респираторные вирусные инфекции лечат с помощью специальных противовирусных препаратов, которые применяют для лечения инфицированных онкологических пациентов. Важно отметить, что пациенты со злокачественными заболеваниями с CARV-инфекциями склонны к ко-инфекциям. Развивающиеся у данной когорты пациентов бактериальные / грибковые суперинфекции являются основной причиной смертности, связанной с CARV.

Известно, что инфицирование SARS-CoV-2 происходит после инкубационного периода длительностью от 3 до 5 дней, при этом наиболее распространенными симптомами являются повышение температуры тела (лихорадка) и кашель. Следует отметить, что пик заболевания приходится на вторую неделю с увеличением признаков воспаления. Не ясно, является ли наличие злокачественного заболевания общим фактором риска для инфекции так же, как пожилой возраст, гипертония и диабет. Предполагается, что у онкобольных прогноз хуже, и предварительный опыт Италии показывает, что смертность у пациентов с гематологическими заболеваниями может достигать 20% (Livio Pagano, личное наблюдение). Однако в отношении нынешней или предстоящей вспышки SARS-CoV-2 дать точную оценку смертности и распространения болезни практически невозможно, поскольку большинство факторов, влияющих на эпидемиологию, до сих пор неизвестны.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЛЯ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

Клиницисты, занимающиеся лечением онкологических пациентов во время пандемии SARS-CoV-2, сталкиваются с различными вопросами, включая ведение онкологических пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а также вынуждены справляться с резко изменившейся рабочей обстановкой из-за экстренных мер, заболеванием персонала и ожидаемой нехватки лекарств, препаратов крови и средств личной защиты. В этом случае представляется целесообразным разработать стандартные оперативные процедуры для определения измененных обязанностей и доступа к медицинской помощи. В зависимости от величины изменений в определенном регионе, расстановка приоритетов в отношении противоопухолевой терапии может быть необходимой для обеспечения безопасного применения потенциально опасных и токсичных методов лечения. Примером этих измененных условий труда может быть то, что центры могут автоматически принимать всех пациентов с фебрильной температурой в зону, предназначенную для лечения пациентов с COVID-19. Однако, если онкобольной, проходящий лечение в амбулаторной клинике, страдает фебрильной нейтропенией и поступает в специальную зону COVID-19, он может подвергнуться более высокому риску и не получить адекватную терапию в течение требуемого периода времени в этой чрезвычайной ситуации. Представляется целесообразным предусмотреть ситуацию с оказанием медицинской помощи в зоне, специально выделенной для COVID-19, во время глубокой иммуносупрессии, вызванной противоопухолевым лечением. Некоторые методы лечения, приводящие к глубокой иммуносупрессии в дальнейшем, могут быть пересмотрены с учетом того, что лечение осложнений возможно будет затруднено из-за экстренной ситуации. С другой стороны, жизненно важно обеспечить получение соответствующей противоопухолевой терапии, особенно пациентам с потенциально курательным заболеванием и быстрым прогрессированием болезни. Таким образом, при реализации экстренных мер необходимо учитывать индивидуальную клиническую ситуацию.

Ниже мы рассмотрели некоторые вопросы, которые могут быть полезными для клиницистов, занимающихся лечением онкологических пациентов. Мы не рассматриваем тему трансплантации стволовых клеток и клеточной терапии, так как на это направлены рекомендации,

подготовленные Европейским обществом по трансплантации клеток крови и костного мозга, с которыми можно ознакомиться по ссылке <https://www.ebmt.org/ebmt/news/coronavirus-disease-covid-19-ebmt-recommendations-update-march-23-2020>. Кроме того, мы не предоставляем конкретных рекомендаций относительно структурных изменений в отделениях, обеспечивающих оказание медицинской помощи онкопациентам, потому что географические различия слишком велики, чтобы делать обобщенные выводы. Однако индивидуальные решения о терапии конкретного пациента должны будут учитывать эти аспекты, и врачам, возможно, придется отклониться от этих рекомендаций из-за ограничения возможностей или других структурных препятствий.

1. Каков риск заражения онкопациента SARS-CoV2 и каков риск развития тяжелого течения заболевания?

Имеющиеся текущие данные не показывают различия заражения пациентов со злокачественным заболеванием по сравнению с практически здоровым населением. Это, в основном, связано с тем, что онкологические пациенты, так же, как и практически здоровые люди, имеют слабый иммунологический ответ на этот новый патоген. Что касается течения инфекции, то наличие злокачественного заболевания не было идентифицировано как независимый фактор риска в многомерном анализе до настоящего времени. Тем не менее, онкопациенты с тяжелой иммуносупрессией обычно имеют более высокий риск развития осложнений при CARV-инфекциях и следует предположить, что больные злокачественным заболеванием также подвержены риску более тяжелого течения COVID-19⁶. При отсутствии более конкретных данных следует учитывать потенциальные факторы риска для тяжелого течения заболевания, как и для других CARV-инфекций: тяжелый иммунодефицит, лимфопения, длительная и глубокая нейтропения и пожилой возраст. Поскольку лимфопения является фактором риска развития респираторных заболеваний нижних дыхательных путей и смертности при CARV-инфекциях у реципиентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, по-видимому и SARS-CoV2 вызывает или ассоциируется с лимфопенией. У пациентов с ранее существовавшей тяжелой лимфопенией ($<0,2 \times 10^9/\text{л}$) может со временем проявиться повышенный риск тяжелого течения COVID-19. Клиницистам также следует знать, что онкологические пациенты, как правило, преодолевают CARV дольше

чем иммунокомпетентные люди, и это, вероятно, относится и к новому коронавирусу.

2. Что можно сделать, чтобы предотвратить инфицирование COVID 19?

Наиболее важными мерами являются общие меры предосторожности при контакте, включая гигиену рук. Пациентам следует консультироваться относительно текущих рекомендаций с их местными национальными органами здравоохранения. Настоятельно рекомендуется, чтобы пациенты с активным злокачественным заболеванием или находящиеся в настоящее время на лечении не принимали участия в каких-либо общественных мероприятиях, особенно в зонах повышенного риска. Кроме того, все члены семьи с наличием симптомов вирусной инфекции или лица с повышенным риском заражения SARS-CoV-2 должны дистанцироваться от пациентов с активным злокачественным заболеванием и тех, кто в настоящее время получает противоопухолевую терапию, независимо от риска инфицирования коронавирусом. Цель состоит в том, чтобы предотвратить заражение CARV. Маски для лица предлагаются для ситуаций, когда контактная изоляция затруднена, но пациенты должны знать о недостаточно надежной безопасности таких средств защиты и никогда не полагаться только на них. Хорошее общее состояние здоровья должно быть приоритетным направлением для онкопациентов. Пациентов следует консультировать относительно важности укрепления общего состояния здоровья, необходимости бросить курить, снизить вес, употреблять достаточное количество витаминов, таких как С и D, корректировать дефицит железа. Пациенты со вторичным иммунодефицитом должны оцениваться для назначения внутривенных иммуноглобулинов (ivIg) в соответствии с рекомендациями EMA (рецидивирующие инфекции у пациентов с уровнем IgG < 4 г/л из-за вторичного иммунодефицита). Врачи должны знать, что ivIg не являются специфическими эффективными против SARS-CoV2 из-за отсутствия соответствующих антител в препарате, но они помогают в целом восстановить дефектный иммунный ответ и помогают предотвратить дополнительные (например, бактериальные) инфекции. По прошествии времени существует высокая вероятность того, что новые препараты от иммунных доноров будут содержать защитные антитела. Профилактические антибиотики и активное внедрение Г-КСФ кажутся логической попыткой избежать

бактериальных суперинфекций и сократить длительность тяжелой иммуносупрессии. Однако предшествующее воздействие антибиотиков было связано с неблагоприятным исходом при CARV-инфекциях у реципиентов стволовых клеток. Кроме того, в географических районах с высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости к бактериям профилактика антибиотиками вряд ли сработает. С другой стороны, известно, что Г-КСФ связан с риском гипервоспаления во время регенерации. Таким образом, мы настоятельно рекомендуем не проводить дополнительную антимикробную профилактику в дополнение к недавним рекомендациям, содержащимся в действующих руководствах по применению антибиотиков и Г-КСФ. В то же время вакцинация против гриппа и особенно пневмококков должна быть рекомендована всем онкобольным в соответствии с действующими рекомендациями.

3. Кому следует отложить или прервать лечение злокачественного заболевания?

На наиболее актуальный и неотложный вопрос клиницистов тяжелее всего ответить: какие виды противоопухолевой терапии следует отложить или прервать, а какие следует назначить или продолжить? Как правило, у пациентов с контролируемым онкозаболеванием меньше инфекций, чем у пациентов, не получавших лечение, поэтому следует не допускать прогрессирования злокачественных заболеваний и лечить угрожающие жизни злокачественные новообразования, особенно если имеется соответствующий лечебный потенциал. Как указано выше, необходимо принимать во внимание разные аспекты из-за чрезвычайной ситуации. Тем не менее, активное злокачественное заболевание следует лечить соответствующим образом и своевременно, чтобы предотвратить худший исход. Это включает в себя хирургические процедуры (например, при обструкции), а также системную противоопухолевую терапию или облучение.

Как правило, терапия бессимптомных пациентов должна продолжаться соответственно протоколам лечения. Прерывание терапии, как правило, не рекомендуется. Многие непрерывные методы лечения, например, такие как, bcr-abl ИТК, не связаны с клинически значимым увеличением иммуносупрессии, и прекращение лечения может ослабить контроль над злокачественным заболеванием. Кроме того, клиницисты должны осознавать тот факт, что прекращение

приема некоторых лекарств, например, руксолитиниба, может иметь драматические последствия с точки зрения возвращения симптомов.

С другой стороны, некоторые виды терапии связаны со значительной цитопенией и токсичностью, следует рассматривать как фактор риска неблагоприятного исхода COVID-19. Кроме того, лекарства, связанные с феноменом гиперчувствительности, могут усугублять вызванный COVID-19 пневмонит. Таким образом, прерывание этих методов лечения могут показаться разумными для пациентов с симптомами заболевания респираторного тракта.

4. Как долго должны действовать меры предосторожности?

Меры предосторожности у отдельных онкологических больных в отношении терапии должны длиться до тех пор, пока не исчезнут клинические признаки продолжающейся инфекции и пациент не получит отрицательный результат ПЦР. Клиницистам необходимо знать о длительном выделении CARV у онкологических больных. Общие меры предосторожности среди населения зависят от рекомендаций национальных органов здравоохранения. Некоторые эксперты предполагают, что критическое время пандемии продлится 2-4 месяца, если будут эффективно соблюдаться меры социального дистанцирования.

5. Какие диагностические меры следует предпринять при проявлении симптомов инфекционного заболевания дыхательных путей/ нижних дыхательных путей?

Лицам с симптомами инфекционного заболевания дыхательных путей настоятельно рекомендуется широкая диагностика (в идеале SARS-CoV-2 в дополнение к мультиплексному ПЦР, включая другие CARV, такие как грипп, парагрипп, метапневмовирус и коронавирусы человека и другие респираторные патогены, такие как пневмококки). Идентификация инфекционного агента, даже если это не SARS-CoV-2, имеет терапевтические и регуляторные последствия и поэтому должна быть проведена. Нам известно, что национальные рекомендации относительно тестирования на SARS-CoV-2 могут отличаться и что нехватка тестов может стать проблемой. Тем не менее, мы рекомендуем, чтобы онкологические пациенты были тщательно обследованы, поскольку это имеет конкретные последствия. Образцы, как правило,

должны быть взяты из анатомической области. Можно использовать аспираты из носоглотки, образцы из нижних дыхательных путей и мазки из носоглотки, только носовые мазки дают более низкую чувствительность. Врачи должны знать, что тестирование на SARS-CoV-2 может давать ложноотрицательные результаты у бессимптомных или малосимптомных пациентов и у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей, если тестируются образцы из верхних дыхательных путей. Поэтому очень важно внедрить стандартизированную методику и повторить тесты у пациентов с неожиданными отрицательными результатами, чтобы избежать возможных ошибок. Для диагностики инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с инфекцией CARV, включая SARS-CoV-2, следует использовать компьютерную томографию, а не рентгенографию грудной клетки. Если присутствует инфекция нижних дыхательных путей, пациенты должны пройти стандартное микробиологическое тестирование для выявления бактериальной или грибковой суперинфекции, так как суперинфекция является наиболее опасным осложнением любой CARV-инфекции.

6. Какие общие терапевтические меры должны быть приняты у инфицированных SARS-CoV-2?

Кажется логичным уменьшить иммуносупрессию у тех пациентов, где это возможно. Однако следует учитывать возможные недостатки, такие как синдром иммунного восстановления. Следовательно, в большинстве случаев, вероятно, нецелесообразно прекращать иммуносупрессивную терапию. Стероиды, особенно в высоких дозах, обычно связаны с длительным применением и могут повлечь повышение смертности от CARV-инфекций. Тем не менее, недавние сообщения о COVID-19 свидетельствуют о преимуществах лечения стероидами, а у пациентов с иммунодефицитом был описан прием стероидов в низких дозах (<1 мг / кг / сут в течение 3 дней). В настоящее время проводится рандомизированное исследование. Таким образом, представляется разумным снизить высокие дозы стероидов, чтобы избежать глубокой иммуносупрессии, до дозы <1 мг / кг / сут. Как указывалось, выше, препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения на сегодняшний день не доказали свою эффективность против SARS-CoV-2 и поэтому в настоящее время не рекомендуются в качестве лечения. Недавние сообщения подтверждают значительную долю гипервоспаления в тяжелых случаях COVID-19 и предполагают

рассмотрение дополнительных противовоспалительных препаратов, таких как тоцилизумаб или руксолитиниб, у пациентов, отвечающих критериям гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

7. Какое специфическое лечение COVID-19?

Не существует установленных стандартных методов лечения COVID-19. По возможности, пациенты должны быть включены в клинические исследования. Врачи-инфекционисты должны принимать участие в принятии терапевтических решений. Если рассматривается экспериментальное лечение препаратами, одобренными для других заболеваний, врачи должны поделиться этим решением с пациентами и сообщить им о шансах и рисках таких стратегий. Опыт с SARS и первый опыт с SARS-CoV-2 позволяют предположить эффективность некоторых вариантов лечения. Лопинавир / ритонавир, хлорохин и ремдезивир представляются наиболее перспективными. Рибавирин потенциально эффективен на основании моделей *in silico*, но пока нет клинических данных. Что касается SARS, ретроспективные данные с низким уровнем доказательности, свидетельствуют об эффективности рибавирина в сочетании с лопинавиром / ритонавиром. Если проводить специфическую терапию, то ее, вероятно, следует назначать как можно раньше, аналогично лечению гриппа.

8. Что еще следует учитывать?

Поскольку пациенты со злокачественными заболеваниями особенно подвержены тяжелым течениям CARV-инфекций, клиницисты должны знать о других CARV и респираторных патогенах, которые могут требовать специального лечения. Кроме того, ко-инфекции гораздо чаще встречаются у онкологических пациентов и, как указано выше, онкопациенты, как правило, тратят гораздо больше времени на преодоление вирусной инфекции, чем здоровые люди. Часто возникает вопрос, могут ли компоненты крови вызывать риск заражения - похоже, что нет. Поэтому их применение безопасно, хотя может возникнуть недостаток кровезаменителей из-за нехватки доноров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожидается, что COVID-19, вызванный SARS-CoV-2, будет жизнеугрожающей инфекцией у пациентов с активным онкопроцессом. К ней следует относиться серьезно, при этом не ставя под угрозу возможность проведения специфической противоопухолевой терапии у отдельных пациентов. Ввиду быстро меняющихся фактических данных и общей ситуации мы попытались дать текущие клинически значимые рекомендации по ведению больных с онкопатологией с риском COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подтверждение

Мы благодарим профессора Бернхарда Верманна и профессора Иль-Канга На за обсуждение подтем и благодарны исполнительному комитету Рабочей группы по инфекционным болезням EHA за их вклад.

Members of the EHA Scientific Working Group Infections in Hematology

- Antonio Pagliuca (antonio.pagliuca@kcl.ac.uk) - Hamdi Akan (hamdiakan@gmail.com) - Katrin Lagrou (katrien.lagrou@uzleuven.be) - Livio Pagano (Livio.Pagano@unicatt.it) - Martin Hoenigl (mhoenigl@ucsd.edu) - Nikolai Klimko (n_klimko@mail.ru) - Oliver Cornely (oliver.cornely@uk-koeln.de) - Paul Verweij (paul.verweij@radboudumc.nl) - Rafael Duarte (rduarte.work@gmail.com) - Stefan Zimmerli (stefan.zimmerli@ifik.unibe.ch) - Stephane Bretagne (stephane.bretagne@aphp.fr) - Zdenek Racil (zdenek.racil@uhkt.cz)

REFERENCES

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020.
2. Ison MG, Hirsch HH. Community-Acquired Respiratory Viruses in Transplant Patients: Diversity, Impact, Unmet Clinical Needs. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4).
3. Hermann B, Lehnert N, Brodhun M, et al. Influenza virus infections in patients with malignancies -- characteristics and outcome of the season 2014/15. A survey conducted by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(3):565-573.

4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020.
6. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-337.
7. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol*. 2020.
8. Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate - a word of caution. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20203.
9. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):258-266.
10. Lehnert N, Tabatabai J, Prifert C, et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148258.
11. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7):Cd006207.
12. EMA. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). 2018.
13. Ogimi C, Krantz EM, Golob JL, et al. Antibiotic Exposure Prior to Respiratory Viral Infection Is Associated with Progression to Lower Respiratory Tract Disease in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(11):2293-2301.
14. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018;76(1):20-37.
15. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2013;92(4):433-442.
16. Vehreschild JJ, Bohme A, Cornely OA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2014;25(9):1709-1718.
17. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e200-e212.
18. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e188-e199.
19. Brioli A, Klaus M, Sayer H, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Ann Hematol*. 2019;98(3):713-722.
20. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(12):1188-1191.
21. Song YG, Shin HS. COVID-19, A Clinical Syndrome Manifesting as Hypersensitivity Pneumonitis. *Infect Chemother*. 2020.

22. von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopheit M, et al. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients-Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology. *Eur J Cancer*. 2016;67:200-212.
23. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*. 2020.
24. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020:200343.
25. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020:200642.
26. Mayer JL, Lehnert N, Egerer G, Kauczor HU, Heussel CP. CT-morphological characterization of respiratory syncytial virus (RSV) pneumonia in immune-compromised adults. *Rofo*. 2014;186(7):686-692.
27. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1-7.
28. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med*. 2019.
29. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
30. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
31. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol*. 2020.
32. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2020.
33. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020.
34. Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(3):219-232.
35. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020.
36. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-389.
37. Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li S. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol*. 2020.

WFH: практические рекомендации для пациентов с гемофилией*

ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ ГЕМОФИЛИИ (WFH) СЛЕДИТ ЗА ИНФОРМАЦИЕЙ ПО COVID-19 И ОБНОВЛЯЕТ СВОИ РЕКОМЕНДАЦИИ, В СЛУЧАЕ НАЛИЧИЯ НОВЫХ ДАННЫХ.

04/03/20

С декабря 2019 г. коронавирус, теперь известный как COVID-19, стал новой проблемой общественного здравоохранения.

Всемирная федерация гемофилии (WFH) обязуется обеспечить предоставление точной и актуальной информации, которая может повлиять на сообщество людей, живущих с гемофилией и другими редкими заболеваниями крови.

Коронавирусы относятся к большому семейству вирусов, которые циркулируют как у животных, так и у людей, и могут вызывать заболевания. Человеческие коронавирусы хорошо известны и могут вызывать инфекции, варьирующие от легких заболеваний, таких как простуда, до тяжелых заболеваний, которые вызывают респираторные осложнения, такие как пневмония.

Примером такого тяжелого заболевания является тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом (SARS CoV) и ближневосточный респираторный синдром, вызываемый коронавирусом (MERS CoV).

COVID-19 – это новый вирус, и, как следствие, о нем еще многое предстоит узнать.

* Подготовлено заведующей Центром патологии гемостаза, Национальная детская специализированная больница "ОХМАТДЕТ" к.м.н. К.В. Вильчевской

Современная научная информация о передаче COVID-19 в значительной степени основана на том, что известно о подобных коронавирусах.

Анализ вспышки в Китае дает некоторое представление о возрастном распределении инфицированных лиц, спектре заболевания, тяжести и симптомах.

В настоящее время неизвестно о существовании риска контаминации для продуктов полученных из крови и из плазмы.

Исходя из относительно большого размера (диаметр 120 нм) и особенности структуры вируса, которая включает в себя липидную оболочку, вирус COVID-19 инактивируется посредством обработки растворителем / детергентом (S / D) и / или удаляется с помощью нанофльтрации. Эти этапы обработки являются частью процесса производства концентратов факторов свертывания (хотя некоторые продукты не подвергаются нанофльтрации).

Как и в случае с любым инфекционным заболеванием важным для общественного здравоохранения, необходима специальная осведомленность для людей, которые имеют другие хронические заболевания, например, гемофилию или другие редкие заболевания крови.

На данный момент считается, что вирус распространяется от человека к человеку, при тесном контакте, путем вдыхания аэрозолированных капелек, содержащих вирус. Вирус поступает в легкие через верхние дыхательные пути, вызывая развитие инфекции.

В настоящее время нет вакцины для профилактики COVID-19. Лучший способ предотвратить заражение - избегать воздействия любого источника передачи. Профилактические меры общеприняты и включают в себя:

- Частое мытье рук с мылом и водой не менее 20 секунд.
- Если ваши руки не сильно загрязнены, использование дезинфицирующего средства для рук является альтернативой мылу и воде.
- Старайтесь не касаться глаз, носа и рта невымытыми руками.
- Избегайте тесного контакта с людьми, имеющими симптомы заболевания (кашель, чихание).

- Оставайтесь дома, если вы плохо себя чувствуете.
- При кашле используйте салфетки или чихайте в рукав.
- Чистите и дезинфицируйте предметы и поверхности, к которым часто прикасаетесь.

COVID-19 представляет собой респираторное заболевание, поэтому неудивительно, что мы наблюдаем рост числа случаев и всплесков в регионах, пострадавших от вспышки. Также вероятно, что распространение произойдет в регионах, которые в настоящее время не затронуты. Существует высокая вероятность того, что число людей с симптомами, с положительным результатом тестирования на вирус, с историей поездок в пострадавшие районы или без них, будет продолжать расти, что приведет к широко распространенной передаче.

Тем не менее, основываясь на современных научных знаниях, оценка риска для продуктов, полученных из крови и плазмы, вряд ли изменится. WFH будет продолжать внимательно следить за ситуацией и предоставлять точные научные обновления по мере их появления, так как чем больше развивается эпидемия, тем больше появляется новых клинических данных и полная клиническая картина становится более понятной.

<https://news.wfh.org/covid-19-coronavirus-disease-2019-pandemic-caused-by-sars-cov-2-practical-recommendations-for-hemophilia-patients/>

21/03/20

ОТ МЕДИЦИНСКОГО КОНСУЛЬТАТИВНОГО СОВЕТА ВСЕМИРНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ГЕМОФИЛИИ (МАВ)* И КОМИТЕТА ПО БЕЗОПАСНОСТИ, СНАБЖЕНИЮ И ДОСТУПУ КОАГУЛИРУЮЩЕГО ПРОДУКТА WFH (CPSSA)**

From the World Federation of Hemophilia Medical Advisory Board (MAB)* and the WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee**

* MAB members: Greig Blamey, Ampaiwan Chuansumrit, Saliou Diop, Vincent Dumez, Magdy El Ekiaby, Cedric Hermans, Alfonso Iorio, Radoslaw Kaczmarek, Kate Khair, Steve Kitchen, Barbara Konkle, Ed Kuebler, Declan Noone, Flora Peyvandi, Steven Pipe, Jeff Stonebraker, Graeme Ting, Alain Weill, and Glenn F. Pierce, Chair

** CPSSAC members: Magdy El Ekiaby, Dan Hart, Marion Koerper, Mike Makris, Brian O'Mahony, David Page, Flora Peyvandi, Glenn Pierce, Thomas Sannié, Uwe Schlenkrich, Mark Skinner, Alok Srivastava, Craig Upshaw, and Radoslaw Kaczmarek, Chair

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ (РВН), В ДАННЫЙ МОМЕНТ ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ FVIII / FIX, СТАНДАРТНЫМИ ИЛИ ПРОЛОНГИРОВАННЫМИ FVIII ИЛИ FIX, FEIBA, FVIIA ИЛИ ЭМИЦИЗУМАБ

1. Нет причин менять схему лечения (плазматические препараты FVIII / FIX, стандартные или пролонгированные FVIII или FIX, FEIBA, FVIIa или эмицизумаб).
2. Необходимо обратиться в Центр лечения гемофилии, если запасы препаратов дома или в региональной больнице ограничены.
3. Если вы получаете терапию на дому, не заказывайте больше продуктов для профилактического лечения, чем необходимо. Тем не менее, некоторые дополнительные запасы для домашнего использования являются разумными в случае каких-либо задержек или перебоев с доставкой.

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ FVIII/ FIX

1. Применяемые, при получении плазматических факторов, процедуры инактивации и удаления вирусов достаточны для уничтожения вирусов, содержащих липидную оболочку, таких как SARS-CoV-2¹.
2. Не рекомендовано менять препарат.
3. На сегодняшний день не было случаев сбоев в поставках продуктов, полученных из плазмы. Основная проблема заключается в уменьшении количества собираемой плазмы на начальном этапе производства плазматических препаратов.^{2,3}
4. Донорство крови и плазмы остается безопасным процессом, но потребность в донорстве плазмы велика как никогда. Поддержка нынешних и новых доноров остается критически важной для поддержания адекватных запасов крови и плазмы во время пандемии.
5. Все центры гемофилии и центры забора крови и плазмы (станции переливания крови) напоминают о необходимости следовать инструкциям, чтобы защитить как персонал, так и доноров, чтобы предотвратить распространение SARS-CoV-2 при контакте от человека к человеку через аэрозолированные капли⁴.
6. Для пациентов с Гемофилией, получавших другие продукты крови, которые не прошли соответствующую обработку для инактивации вирусов (например, криопреципитат, тромбоциты), решения о лечении должны основываться на клиническом анализе риска / пользы, рассматриваться с точки зрения безопасности, а не лечения кровотечения и любого остаточного риска заражения другой инфекцией.

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ, КОТОРЫЕ ВКЛЮЧЕНЫ В КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ (ИСКЛЮЧАЯ ПОСТ-МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)⁵

1. Проконсультируйтесь с центром гемофилии для обсуждения возможных последствий пандемии.
2. Должно быть обеспечено наличие вводимых препаратов, во избежание перерывов в терапии.
3. Обсудите последующее наблюдение / мониторинг с исследовательской группой гематологического центра. Настоятельно рекомендуется проводить дистанционные контрольные посещения, за исключением случаев, когда необходимо применять исследуемый продукт или проводить мониторинг, требующий личного присутствия, для предотвращения опасных побочных эффектов.
4. Для пациентов с гемофилией, которым недавно вводили препарат генной терапии (<12 месяцев после инъекции), плановое тестирование функции печени должно оставаться приоритетом в целях безопасности и эффективности.
5. Не прекращайте и не меняйте терапию, если вы в настоящее время получаете препарат в рамках клинического испытания, если только это не предписано исследовательской группой.

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ, КОТОРЫЕ ДОЛЖНЫ БЫЛИ В СКОРОМ ВРЕМЕНИ НАЧАТЬ ТЕРАПИЮ НОВЫМ ПРЕПАРАТОМ В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ⁵

1. Отсрочка начала клинического испытания должна быть обсуждена с командой исследователей.
2. Во многих медицинских центрах запрещено проведение **новых** клинических испытаний, чтобы не отвлекать медицинские ресурсы, необходимые для борьбы с пандемией.

КОНКРЕТНЫЕ МЕРЫ ПО СНИЖЕНИЮ ВОЗДЕЙСТВИЯ SARS-COV-2, ВИРУСА, ВЫЗЫВАЮЩЕГО COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

1. Все возможные меры для уменьшения влияния людей, инфицированных COVID-19 должны пропагандироваться проактивно у всех пациентов с коагулопатиями и с сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, ожирение, диабет, ВИЧ, возрастные), или у тех, кто принимает стероиды или другие мощные иммунодепрессанты^{6,7}.
2. Наиболее важным профилактическим средством в предупреждении заражения является охват профилактическими мерами всех, включая людей с низким риском и детей. Карантинные меры и социальная дистанция являются самыми важными инструментами для уменьшения риска инфицирования.
3. Минимизируйте необходимость посещения медицинских учреждений. Не urgentную помощь и плановые операции следует отложить.
4. Парацетамол (ацетаминофен) снижает лихорадку, не угнетая общую воспалительную реакцию, необходимую для борьбы с коронавирусом и рекомендован пациентам с коагулопатиями.
5. Доза парацетамола не должна превышать 60 мг/кг сутки или 3 г/сутки, поскольку он вызывает поражение печени в более высоких дозах.
6. Ибупрофен и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПЗП) обычно не рекомендуются пациентам с коагулопатиями, поскольку они могут способствовать повышенной кровоточивости, за счет угнетения функции тромбоцитов. Кроме того, в частности, ибупрофен усиливает симптомы COVID-19, или может повышать риск заражения SARS-CoV-2 за счет регуляции входящего рецептора, ангиотензина, который превращает фермент 2. Однако подтверждающие это доказательства, пока ограничены^{8,10}.
7. Помните, что конкретные гигиенические меры, такие как: регулярное мытье рук с мылом, ограничение прикосновений к лицу, неаэрозолирующий кашель и соблюдение расстояния не меньше 2 метров (6 шагов) от других людей, являются ключевыми для предотвращения передачи коронавируса.

КОНКРЕТНЫЕ МЕРЫ В СЛУЧАЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТА С НАРУШЕНИЯМИ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

1. Связь между больницей, куда госпитализируется пациент, и гематологическим центром.
2. Поддержание/начало заместительной терапии / обеспечение безопасного венозного доступа.
3. В случае заместительной терапии емицизумабом, сообщить лечащему доктору, для избежания риска неправильной интерпретации лабораторных коагуляционных тестов специалистами здравоохранения не знакомыми с особенностями применения препарата¹¹
4. Если вы участвуете в клиническом испытании, находясь на терапии ребалансирующими препаратами (анти-TFPI и фитусиран) и у вас есть риск тромбоза или других дисбалансов системы свертывания крови, или вы недавно прошли курс лечения с помощью генной терапии, сообщите об этом для связи с центром гемофилии.
5. При наличии инфекции COVID-19, некоторые клиницисты рекомендуют проведение профилактической терапии и поддержание более высокого уровня факторов свертывания крови, для профилактики внутричерепных кровотечений и кровотечений в легкие. Эти кровотечения могут быть обусловлены непосредственно серьезным повреждением легких вирусом SARS-CoV-2, а также повышением общего и внутричерепного артериального давления, возникающего при сильном кашле / продувании носа. Существуют данные о случаях, подтверждающие это суждение.

REFERENCES

1. Busch M, LM Katz, H Shan. Webinar: Update on the COVID-19 Coronavirus Outbreak: Blood Collection and Safety Implications. ISBT Education. 03/04/20. <https://educaisbtweb.org/isbt/2020/covid-19/289245/michael.busch.louis.m.katz.26.hua.shan.webinar.update.on.the.covid-19.html?f=menu%3D8%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Alabel%3D19776>. Accessed 19 March 2020.
2. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Resources. <https://www.pptaglobal.org/23-advocacy/access-to-care/1057-covid-19>. Accessed 19 March 2020.
3. New Coronavirus (SARS-CoV-2) and the Safety Margins of Plasma Protein Therapies. <https://www.pptaglobal.org/media-and-information/ppta-statements/1055-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-and-plasma-protein-therapies>. Accessed 19 March 2020.

4. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17. DOI: 1056/NEJMc2004973.
5. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-pandemic>. Accessed 19 March 2020.
6. Zhou F, T Yu, R Du. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. Published online March 9, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
7. Fang L, G Karakiulakis, M Roth. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020. Published Online March 11, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
8. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. Accessed 19 March 2020.
9. Voiriot G, Q Philippot, A Elabbadi, C Elbim, Martin Chalumeau, M Fartoukh. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J. Clin. Med*. 2019, 8, 786; doi:10.3390/jcm8060786
10. Legras A, B Giraudeau, A-P Jonville-Bera, et al. A multicentre case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. *Critical Care* 2009, 13:R43 (doi:10.1186/cc7766).
11. Adamkewicz JI, DC Chen, I Paz-Priel. Effects and Interferences of Efficumab, a Humanised Bispecific Antibody Mimicking Activated Factor VIII Cofactor Function, on Coagulation Assays. *Thromb Haemost* 2019; 119(07): 1084-1093. DOI: 10.1055/s-0039-1688687

WEBSITES OF INTEREST

1. <https://www.cdc.gov> Centers for Disease Control and Prevention (US)
2. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> and <https://www.who.int/health-topics/coronavirus> World Health Organization
3. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china> EU Center for Disease Prevention and Control
4. <https://www.nih.gov/health-information/coronavirus> National Institutes of Health
5. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> global data
6. <https://www.nejm.org/coronavirus> New England Journal of Medicine summaries
7. <https://www.pptaglobal.org/23-advocacy/access-to-care/1057-covid-19> Plasma protein therapeutics association
8. <https://www.isbtweb.org/> International Society of Blood Transfusion
KEYWORD: MEDICALC19

02/04/20

WFH COVID-19 Рабочая группа:

Assad Haffar, Cedric Hermans, Barbara Konkle, Brian O'Mahony, David Page, Flora Peyvandi, Steve Pipe, Mark Skinner and Radek Kaczmarek and Glenn Pierce, Co-chairs

**РИСКИ ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-COV-2
И РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ COVID-19**

- У иммунокомпетентных пациентов с нарушениями свертываемости крови не было обнаружено повышенной восприимчивости к инфекции. SARS-CoV-2 передается в основном через аэрозолированные капли в воздухе, которые распространяются от инфицированных людей. Эти аэрозолированные капли попадают в верхние дыхательные пути, где происходит размножение вируса¹.
- Нет информации о том, существует ли повышенный риск заражения людей с ВИЧ. Однако при заражении люди с ослабленным иммунитетом подвергаются гораздо большему риску тяжелого течения болезни. Для ВИЧ это:
 - пациенты с низким уровнем CD4 Т-лимфоцитов (т.е., <200);
 - пациенты, не получающие антиретровирусную терапию;
 - наличие других сопутствующих заболеваний, которые входят в группу риска для развития тяжелого течения COVID-19².

¹ <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

² <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/hiv.html>

РИСК ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ

- Это потенциально смертельная инфекция, которая вызывает целый спектр заболеваний, от бессимптомного течения до тяжелой пневмонии и летальных системных осложнений. Несмотря на то что, пожилые люди и лица с сопутствующими факторами риска подвержены большему риску серьезных и смертельных заболеваний, у детей и молодых людей, хотя и реже, но также может развиваться тяжелое заболевание³.
- Факторы риска включают гипертонию, диабет, сердечно-сосудистые болезни и иммуносупрессию.
- Пациенты с гипертонией не должны прерывать свою обычную терапию. Имеющиеся данные не подтверждают необходимость изменений в лечении артериальной гипертонии.
- По мере развития инфекции COVID-19 активируются внутренние механизмы коагуляции в результате воспалительного ответа, направленного на ограничение вирусной инфекции.
- Во многих случаях госпитализированных пациентов с COVID-19, наблюдается повышение уровня D-димеров, продуктов фибрина, поскольку он разлагается в сгустках. Уровень D-димеров является индикатором образования и разрушения сгустка (тромба).
- Более тяжелое заболевание COVID-19 может привести к тотальной диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (ДВС), связанной с высокой смертностью. ДВС – это коагулопатия, которая может возникнуть в результате системной воспалительной реакции на вирус и поврежденную ткань, вызванную инфекцией. При ДВС снижаются тромбоциты, длительные скрининговые тесты (PT и aPTT) и сниженный фибриноген.
- Тщательный мониторинг кровотечений и тромбозов рекомендуется для всех пациентов, у которых прогрессируют признаки или симптомы ДВС-синдрома.

³ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>

- Антикоагулянты (например, низкомолекулярный гепарин, LMWH) рекомендуются как часть протоколов лечения для пациентов с повышенным уровнем D-димеров и тяжелой инфекцией. Применение антикоагулянтов должно сопровождаться заместительной терапией факторами.
- Если у больного гемофилией происходит тромботическое событие, важно предоставить подробные отчеты (включая COVID-статус, лабораторные тесты, объективные данные, информацию о заместительной терапии).
- Если у пациента диагностирован COVID-19, следует продолжить профилактическую терапию факторами, а в случае госпитализации по поводу тяжелой инфекции, возможно, потребуются рассмотреть введение более высоких доз препаратов, как при лечении серьезной травмы.
- Риск возникновения тромботических осложнений при наличии инфекции COVID-19 у пациентов с гемофилией, которые находятся на терапии нефакторными препаратами заместительной терапии, включая эмицизумаб или другие препараты, в рамках программ клинических испытаний (например, фитусиран, анти-TFPI), неизвестен.
- Неизвестно, как эмицизумаб может влиять на механизм внутренней коагуляции, вызванной инфекцией, поэтому у пациентов с гемофилией А, получающих терапию эмицизумабом, рекомендуется тщательный мониторинг коагуляционных тестов на предмет тромбоза.
- Следует продолжать профилактику эмицизумабом, а в случае пропущенных доз следует принимать во внимание, что препарат будет присутствовать в плазме и действовать в течение длительного периода времени (период полувыведения ~ 30 дней).
- Необходима комплексная оценка состояния пациента, чтобы определить, нуждается ли он в дополнительной заместительной терапии факторами свертывания.

- Применение антикоагулянтов может быть рассмотрено в соответствии с рекомендуемыми протоколами лечения.
- У пациентов с ингибиторами FVIII, получающих эмицизумаб, следует принимать дополнительные меры предосторожности, если пациенту требуется дополнительное введение АПКК из-за известного межлекарственного взаимодействия⁴.
- Некоторые одностадийные анализы коагуляции, такие как АПТВ, которые часто используются для диагностики и мониторинга пациентов с ДВС-синдромом, переоценивают коагуляцию у пациентов, получающих эмицизумаб, и, таким образом, могут маскировать коагулопатию.
- Исследователям рекомендуется обратиться за указаниями к спонсорам исследования и медицинским наблюдателям для субъектов в рамках программ клинических испытаний для этих агентов. Пациенты должны сообщить медицинским работникам, что они проходят клиническое исследование, и рекомендуется обратиться к своему гематологу.
- Для пациентов, участвующих в клинических испытаниях генной терапии, в дополнение к предостережению относительно риска инфекции при иммунодефиците, как указано в Практических рекомендациях для людей с гемофилией⁵ добавление к более высоким уровням фактора свертывания (например, как при лечении серьезной травмы) может рассматриваться у тех, кто имел субоптимальный ответ на генную терапию
- Пациенты с нарушениями свертываемости крови и инфекцией COVID-19 должны иметь право на все доступные виды терапии, которые могут потребоваться в зависимости от их состояния (например, поддержка вентиляции, ЭКМО, гемофильтрация).
- Наличие гемофилии не должно быть причиной отказа в проведении инвазивных методов терапии COVID-19⁶.

⁴ https://www.hemlibra.com/hcp/safety.html?c=hea165155ea50d&gclid=EAlaIQobChMI7sT20bvG6AlVddkCh3IFAG0EAAAYASACEgl-2vD_BwE&gclsrc=aw.ds

⁵ <https://news.wfh.org/covid-19-coronavirus-disease-2019-pandemic-caused-by-sars-cov-2-practical-recommendations-for-hemophilia-patients/>

⁶ <https://news.wfh.org/specific-risks-of-covid-19-to-the-bleeding-disorders-community/>

Ad notata

ВІДПОВІДІ НА НАЙЧАСТІШІ ЗАПИТАННЯ ПРО COVID-19 ТА КЛІНІЧНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ МНОЖИННОЇ МІЕЛОМИ

При підтримці АСОЦІАЦІЇ ОНКОГЕМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ (громадська організація)

ЧИ ЗМІНИЛИСЯ ПІДХОДИ ДО ІНІЦІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ?

- Хворі на множину мієлому потребують лікування, незважаючи на пандемію COVID-19; однак лікування можна індивідуалізувати для обмеження додаткового впливу COVID-19.

Рекомендовано починати триплетну терапію бортезомібом, леналідомідом та дексаметазоном (RVD) протягом 6-8 циклів з подальшим підтримуючою терапією леналідомідом.

- Для пацієнтів з мієломою, які являються кандидатами для проведення трансплантації стовбурових клітин, рекомендується відкласти процедуру (включаючи збір та зберігання стовбурових клітин) до зменшення пандемії. У таких випадках може розглядатися тривала індукція за схемою VRD протягом від 6 та до 8 циклів. Пацієнти, які вже перебувають у процесі збору стовбурових клітин, можуть продовжувати колекцію стовбурових клітин, але саму трансплантацію слід відкласти.

ЧИ ПОТРІБНО ЗМІНЮВАТИ ПІДХІД ДО ПІДТРИМУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ?

- Оскільки ризик розвитку рецидиву мієломи вище без лікування, не рекомендовано припиняти підтримуючу терапію.
- Якщо у пацієнта діагностовано COVID-19, доцільно перервати терапію до усунення інфекції.

ЧИ ПОТРІБНО МІНЯТИ ТЕРАПІЮ, ЩОБ МІНІМІЗУВАТИ ВІДВІДУВАННЯ ЛІКАРНІ? НАПРИКЛАД, ЧИ РЕКОМЕНДОВАНО ПЕРЕХІД НА ТЕРАПІЮ З БІЛЬШИМИ ІНТЕРВАЛАМИ АБО У ТАБЛЕТОВАНІЙ ФОРМІ?

- По можливості рекомендується застосовувати щотижневий та пероральний режими лікування.
- Пацієнтам, які отримують бісфосфонати, слід міняти режим введення, а саме на призначення бісфосфонатів кожні 3 місяці. Для зменшення відвідування клініки слід використовувати локальні лабораторії, телемедицину.

У даному документі приділяється особлива увага зростаючому впливу COVID-19 на лікування онкохворих з освітньою метою для своєчасного інформування спеціалістів охорони здоров'я в ситуації змін, спричинених пандемією. Підготовлено та перекладено з матеріалів <https://www.hematology.org/covid-19> - від 5 квітня 2020.

Ця інформація не є медичною чи юридичною порадою, не призначена для використання в діагностиці та лікуванні індивідуальних станів, не схвалює продукти чи терапію, не рекомендує або не доручає будь-якого конкретного курсу медичної допомоги та не є твердженням стандарту турбота. Нові докази можуть з'являтися між часом, коли розробляється інформація та коли вона публікується чи читається.



**ПРАГНЕМО
ПОДОЛАТИ
РАК РАЗОМ**



ONCOLOGY



ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11
тел.: (044) 390 0909, www.takeda.ua
UA/ADC/0418/0021(1)



Ad notata

ВІДПОВІДІ НА НАЙЧАСТІШІ ЗАПИТАННЯ ПРО COVID-19 ТА КЛІНІЧНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА

При підтримці АСОЦІАЦІЇ ОНКОГЕМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ (громадська організація)

ЧИ ЗМІНИЛИСЯ ПІДХОДИ ДО ІНІЦІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ?

- В цілому підхід до лікування лімфоми Ходжкіна ще не зазнав істотних змін. Однак є випадки, коли існує кілька варіантів лікування з різними профілями токсичності або вимогами до відвідування лікарні.
- Для пацієнтів з ранніми стадіями без факторів ризику стандартом лікування є два курси ABVD та променева терапія (20 Гр), але це лікування потребує багаторазового відвідування лікарні для роведення променевої терапії. Можливо розглянути призначення 4 курсів ABVD з виконанням проміжної ПЕТ/КТ. Виконання ПЕТ/КТ стає проблематичним в деяких центрах, і це потребуватиме змін у підходах до лікування.
- Для хворих на ранній стадії з факторами ризику стандартними рекомендаціями є проведення 4-6 курсів ABVD з виконанням проміжної ПЕТ/КТ або ABVD X 4 + 30 Gy RT, виключення променевої терапії з плану лікування призведе до зменшення кількості відвідувань. Використання КСФ та призначення профілактично антибактеріальної терапії також обмежать токсичність та потребу в відвідуванні лікарні.
- Для хворих з пізніми стадіями лімфоми Ходжкіна проведення 4-6 курсів ABVD з виконанням проміжної ПЕТ/КТ для можливості виведення виключення блеоцину при проведенні 3 - 6 курсів. Для пацієнтів з позитивною проміжною ПЕТ/КТ з метою ескалації можливо розглянути призначення схеми A+AVD*.

- Для пацієнтів літнього віку фахівці продовжують застосовувати схеми зі зменшенням дози ПХТ та зміну дози препарату та підтримкою Г-КСФ, щоб зменшити ризик мієлосупресії та госпіталізації. Призначення радіотерапії або тактика очікування та спостереження може бути варіантом для деяких пацієнтів.

* Затверджено до застосування в Україні для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30-позитивною лімфомаю Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (AVD).

ЧИ ПОТРІБНО ЗМІНЮВАТИ ТЕРАПІЮ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ВЖЕ РОЗПОЧАЛИ ЛІКУВАННЯ?

- Експерти ще не змінили плани лікування, але вже приділяють більше уваги використанню КСФ, антибіотики профілактично та телефонні дзвінки у дні, коли лікування не призначено.

ЧИ ПОТРІБНО ЗМІНЮВАТИ ТЕРАПІЮ, ЩОБ МІНІМІЗУВАТИ ВІДВІДУВАННЯ ЛІКАРНІ? НАПРИКЛАД, ЧИ РЕКОМЕНДОВАНО ПЕРЕХІД НА ТЕРАПІЮ З БІЛЬШИМИ ІНТЕРВАЛАМИ АБО У ТАБЛЕТОВАНІЙ ФОРМІ? ВИКОРИСТАННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ?

- На жаль, інтервали лікування для всіх стандартних схем лікування однакові. Променева терапія вже використовується вибірково і призведе до збільшення кількості відвідувань, ніж альтернативна хіміотерапія. Однак розглядаються нові інструкції щодо зміни графіка променевої терапії та доз променевої терапії.
- Лікування хворих на лімфому Ходжкіна з використанням пероральних препаратів виправдано лише у паліативних умовах.

ЧИ ПОТРІБНО ЗМІНЮВАТИ ТАКТИКУ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВІВ/РЕФРАКТЕРНИХ ФОРМ ЛІМФОМ?

- Амбулаторні схеми другої лінії, наприклад на основі гемцитабіну, застосовуються частіше, ніж схеми, які потребують госпіталізації.
- Деякі центри застосовують брентуксимаб ведотин, анти PD1 – моноклональні антитіла, коли це можливо, замість хіміотерапії, і розглядають можливість консолідації відповіді на терапію другої лінії за допомогою променевої терапії замість аутоСТКПК, особливо при пізніх рецидивах. Інші центри продовжують проводити аутоСТКПК, але нестача компонентів крові, ймовірно, зробить це складною проблемою.

ЧИ ПОТРІБНО ЗМІНЮВАТИ ПІДХІД ДО ПРОВЕДЕННЯ ПІДТРИМУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ?

- Більшість експертів рекомендують більш рутинне використання Г-КСФ. Щоб уникнути підвищення ризику виникнення блеоміцинового пневмоніту, рекомендується призначення філграстиму 3–5 днів при проведенні АБВД, що допоможе усунути важку нейтропенію. Експерти зазвичай призначають антибіотики пацієнтам з нейтропенією або тим, хто, як очікується, буде мати нейтропенію після наступного курсу ПХТ з метою профілактики.

У даному документі приділяється особлива увага зростаючому впливу COVID-19 на лікування онкохворих з освітньою метою для своєчасного інформування спеціалістів охорони здоров'я в ситуації змін, спричинених пандемією. Підготовлено та перекладено з матеріалів <https://www.hematology.org/covid-19> - від 5 квітня 2020.

Ця інформація не є медичною чи юридичною порадою, не призначена для використання в діагностиці та лікуванні індивідуальних станів, не схвалює продукти чи терапію, не рекомендує або не доручає будь-якого конкретного курсу медичної допомоги та не є твердженням стандарту турбота. Нові докази можуть з'явитися між часом, коли розробляється інформація та коли вона публікується чи читається.

Ad notata

Особенности ведения пациентов с болезнями системы кровообращения во время пандемии COVID-19

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – инфекционное респираторное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2.

COVID-19 способен оказывать весомое влияние на пациентов с сердечно-сосудистой патологией, утяжеляя их состояние и повышая риск смерти.

Кроме того, осложнениями самой коронавирусной инфекции могут быть острое повреждение миокарда, миокардит, аритмии, эмболии и другие кардиореспираторные заболевания.

Следует также учитывать возможное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему лекарственных средств, используемых в лечении COVID-19.

По предварительным данным, от 25 до 50% пациентов с COVID-19 имеют фоновые заболевания.

Показатели летальности для коморбидных пациентов существенно выше, чем в среднем у населения, при наличии следующей патологии:

- рак,
- гипертония,
- хронические респираторные заболевания,
- диабет,
- сердечно-сосудистые заболевания.

Опубликованные и неофициальные отчеты указывают на случаи острой сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, миокардита и остановки сердца; как с любой острой болезнью, более высокая кардиометаболическая потребность может ускорить сердечные осложнения.

С учетом высокой смертности пациентов с имеющейся фоновой кардиоваскулярной патологией и COVID-19 особое значение имеет коррекция ведения пациентов в таких случаях.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ¹

В последние 2 недели появляются сообщения об опасности приема пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями ИАПФ и БРА, так как в экспериментальных моделях установлено, что рецепторы АПФ являются входными воротами для коронавируса при его проникновении в клетки человека; высказывались предположения о том, что прием ИАПФ и БРА может повышать риск заболевания коронавирусной инфекцией у пациентов, принимающих эти группы препаратов.

Европейское общество кардиологов (ESC), Американский колледж кардиологов, Американская ассоциация сердца, Американское общество сердечной недостаточности выступили с заявлениями в которых подчеркивается, что на данный момент нет никаких серьезных доказательств того, что прием блокаторов РААС может ухудшать состояние пациентов при заболевании коронавирусной инфекцией. Международные кардиологические общества настоятельно рекомендуют не менять терапию и продолжать принимать назначенные лекарства.

¹ Подготовлено заведующим лабораторией артериальной гипертензии к.м.н. Павловой О.С.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА²

Согласно наблюдениям Guan et al. (2020), стабильная болезнь коронарных артерий (БКА) диагностирована у 27 (2,5%) из 1099 пациентов с COVID-19, встречаемость у тяжелых и нетяжелых, умерших и выживших пациентов существенно не различалась. По данным Zhou et al. (2020), стабильная БКА имела место у 15 (7,9%) из 191 пациента с COVID-19, при этом в 2 раза чаще диагностировалась у умерших в сравнении с живыми.

Для лечения стабильной БКА используются:

1. Лекарственные средства, влияющие на симптомы/ишемию миокарда (антиангинальные): бета-адреноблокаторы, антагонисты ионов кальция, нитраты пролонгированного действия, ивабрадин, ранолазин, никорандил, триметазидин.
2. Лекарственные средства для вторичной профилактики развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, празугрел), антикоагулянты (ривароксабан), лекарственные средства для лечения дислипидемии (статины, фибраты, селективные ингибиторы абсорбции холестерина и некоторых растительных стероидов в кишечнике).

По показаниям назначаются лекарственные средства для лечения сахарного диабета, сердечной недостаточности (иАПФ, БРА, сердечные гликозиды, мочегонные, антагонисты минералокортикоидных рецепторов), артериальной гипертензии, противоаритмические препараты, антивитамины К, новые оральные антикоагулянты.

Лекарственные средства, используемые для лечения и профилактики COVID-19 инфекции, обладают различным воздействием на сердечно-сосудистую систему (вплоть до развития кардиотоксичности), могут потенцировать побочные эффекты препаратов для лечения БКА, оказывать влияние на их метаболизм, что следует учитывать при проведении терапии стабильной БКА.

² Подготовлено заведующим лабораторией хронической ИБС д.м.н. Суджаевой О.А. на основании документа: Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian CD, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA, Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic, Journal of the American College of Cardiology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.

Ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (статины) могут взаимодействовать с противовирусными лекарственными средствами лопинавир/ритонавир, что может привести к миопатии из-за повышения концентрации статинов при совместном применении. В частности, ловастатин и симвастатин противопоказаны для совместного применения с лопинавиром/ритонавиром из-за риска рабдомиолиза. Другие статины, в том числе аторвастатин и розувастатин, должны быть назначены в минимально возможной дозе, не превышая максимальную дозу, указанную производителем.

Лопинавир/ритонавир могут влиять на активность ингибиторов рецепторов P2Y12 тромбоцитов через ингибирование цитохрома CYP3A4, что приводит к снижению концентрации активных метаболитов клопидогрела и прасугрела в сыворотке и повышению сывороточных концентраций тикагрелора. Учитывая повышение уровня тикагрелора в сыворотке на фоне совместного применения с указанными противовирусными препаратами, их одновременное использование не рекомендуется в США и Канаде из-за повышенного риска кровотечений.

Есть доказательства того, что клопидогрел не всегда может обеспечить достаточное ингибирование тромбоцитов при одновременном назначении с лопинавиром/ритонавиром, что не имело место для прасугрела по данным VerifyNow P2Y12 assay.

Если ингибирование P2Y12 необходимо при лечении лопинавиром/ритонавиром (например, после ЧКВ, ОКС, при непереносимости ацетилсалициловой кислоты), при стабильной БКА можно использовать прасугрел. Однако если он противопоказан (т. е. инсульт или ТИА, низкий индекс массы тела или активное патологическое кровотечение), могут использоваться другие дезагреганты с использованием анализа агрегатограммы и функции тромбоцитов.

Иммуномодулирующий препарат хлорохин активно исследуется для лечения COVID-19. Хлорохин, который использовался в качестве противомалярийного средства, блокирует вирусную инфекцию путем повышения pH эндосом, необходимых для слияния вируса/клетки. Хлорохин и тесно связанный гидроксихлорохин имеют промежуточную замедленную кардиотоксичность. Факторы риска ее развития: длительный прием (>3 месяцев), превышение дозы с учетом веса, ранее существовавшее заболевание сердца и почечная недостаточность. Хлорохиновая кардиотоксичность проявляется в виде рестриктивной

или дилатационной кардиомиопатии или нарушений проводимости, что может быть обусловлено внутриклеточным ингибированием лизосомальных ферментов в кардиомиоцитах. Кроме того, из-за влияния хлорохина на ингибирование цитохрома CYP2D6 концентрация бета-адреноблокаторов, метаболизирующихся через CYP2D6 (например, метопролол, карведилол, пропранолол или лабеталол), может увеличиться. Увеличение концентрации бета-адреноблокаторов требует тщательного контроля сердечного ритма и артериального давления. На фоне терапии обоими препаратами, а также при их совместном использовании с другими QT-продолжающими лекарственными средствами повышается риск развития тахикардии *torsade des pointes* у пациентов с электролитными нарушениями. Предполагается, что краткосрочное воздействие хлорохина при лечении COVID-19 обуславливает меньший риск этих зависимых от продолжительности терапии побочных эффектов.

Таким образом, накопленных данных недостаточно для того, чтобы сформировать рекомендации по ведению стабильной БКА у пациентов с COVID-19. При проведении терапии стабильной БКА необходимо придерживаться рекомендаций относительно дозирования препаратов с учетом лекарственного взаимодействия (см. таблицу).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ И КОРРЕКЦИИ ДОЗ С УЧЕТОМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Противовирусное лечение	Препарат для взаимодействия	Механизм лекарственного взаимодействия и коррекция дозы	Прочее
Рибавирин	Антикоагулянты: варфарин	Механизм неизвестен. Коррекция дозы не требуется	Мониторирование МНО
Лопинавир/ритонавир	Антикоагулянты: аписабан, ривароксабан	Ингибирование цитохрома CYP3A4: аписабан следует назначать в 50% дозы (не применять, если показано 2,5 мг в день). Ривароксабан одновременно не следует принимать	При отсутствии противопоказаний можно назначать дабигатран или варфарин
	Антиагреганты: клопидогрел, тикагрелор	Ингибирование цитохрома CYP3A4: уменьшается эффект клопидогрела. Не назначать. Повышается эффект тикагрелора. Не назначать	Рассмотреть прасугрел, если нет противопоказаний к применению. Если использовались другие дезагреганты, рассмотреть тестирование функциональной активности тромбоцитов (агрегатограмма)
	Статины: аторвастатин, розувастатин ловастатин, симвастатин	Ингибирование OATP1B1 и BCRP: розувастатин следует скорректировать до максимальной дозы 10 мг/сут. Ингибирование CYP3A4: Аторвастатин должен быть скорректирован до максимальной дозы 20 мг/сут. Ловастатин и симвастатин не должны назначаться	Начинать с минимально возможной дозы розувастатина и аторвастатина и титровать. Правастатин и питавастатин также могут быть рассмотрены

	<p>Антиаритмические препараты: пролонгирующие интервал QT дигоксин</p>	<p>Ингибирование Р-гликопротеина. Мониторирование концентрации дигоксина, снижение дозы дигоксина</p>	<p>Использовать с осторожностью с противоаритмическими препаратами</p>
<p>Хлорохин/гидроксихлорохин</p>	<p>Бета-адреноблокаторы: метопролол, карведилол, пропранолол, лабетолол</p> <p>Пролонгирующие интервал QT дигоксин</p>	<p>Ингибирование CYP 2D6 Рассмотреть уменьшение дозы бета-адреноблокаторов.</p> <p>Ингибирование Р-гликопротеина. Мониторирование концентрации дигоксина, снижение дозы дигоксина</p>	<p>Использовать с осторожностью с противоаритмическими препаратами</p>
<p>Финголимод</p>	<p>Препараты, вызывающие брадикардию. Бета-адреноблокаторы, антагонисты ионов кальция, ивабрадин.</p> <p>Антиаритмические препараты: Пролонгирующие интервал QT Класс I Класс III</p>	<p>Ингибитор рецептора сфингозин-1-фосфата (на миоцитах предсердий): не совмещать с классами IA и III антиаритмиков</p>	<p>Использовать с осторожностью с лекарственными средствами, удлиняющими QT</p>
<p>Метилпреднизолон</p>	<p>Антикоагулянты: варфарин</p>	<p>Механизм неизвестен. Дозирование с учетом МНО</p>	<p>Мониторирование МНО</p>

ОКС³

С учетом противопоказаний рекомендовано назначение лекарственных средств, потенциально стабилизирующих атеросклеротические бляшки (статины, бета-блокаторы, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) пациентам с ОКС.

На основании клинико-анамнестических данных (эпидемиологический анамнез, измерение температуры) рационально разделить поступающих с диагнозом ОКС пациентов на следующие категории:

- лица с минимальной вероятностью инфицирования COVID-19 (отсутствие контактов с инфицированными пациентами + отсутствие гипертермии);
- лица, контактировавшие с инфицированными пациентами (уровни контактов 1 и 2);
- лица, инфицированные COVID-19.

Пациентам с ОКС, имеющим минимальную вероятность инфицирования COVID-19, оказание медицинской помощи должно выполняться в соответствии с клиническим протоколом (постановление МЗ РБ № 59 от 06.06.2017 г.)

Решение о типах лечебных мероприятий и их агрессивности для остальных групп лиц должны приниматься в соответствии с клиническим течением как ОКС, так и коронавирусной инфекции.

При ОКС без подъема сегмента ST у инфицированных COVID-19 пациентов (за исключением случаев тяжелой пневмонии), а также лиц уровня контактов 1 и 2:

- проведение инвазивной стратегии лечения показано только при наличии высокого риска, стратифицируемого по шкале GRACE;
- в клиниках, имеющих несколько ангиографических аппаратов, рекомендовано выполнение коронарографии и ЧКВ в специальных изолированных рентгеноперационных;
- при мультифокальном характере поражения коронарных артерий отдавать предпочтение выполнению ЧКВ, а не коронарного шунтирования, при условии технической возможности проведения рентгенэндоваскулярного лечебного вмешательства;

³ Подготовлено заведующим лабораторией неотложной кардиологии к.м.н. Стельмашком В.И.

- пациентам с тяжелой пневмонией, вне зависимости от тяжести течения ОКС, первоначально показано консервативное лечение; решение вопроса о проведении диагностических и лечебных рентгенэндоваскулярных вмешательств рекомендовано принимать после прогрессивного улучшения течения пневмонии;
- при наличии низкого и среднего риска рекомендована консервативная терапия; решение вопроса о проведении диагностических и лечебных рентгенэндоваскулярных вмешательств рекомендовано принимать после исключения наличия вируса в организме пациента.
- проведение неинвазивных инструментальных методов исследования должно быть ограничено, программы реабилитации – сокращены.

При ОКС с подъемом сегмента ST у инфицированных COVID-19 пациентов (за исключением случаев тяжелой пневмонии), а также лиц уровня контактов 1 и 2:

- лица, поступившие спустя 12 ч от момента развития ОКС, в случае стабильного течения заболевания, должны получать исключительно консервативную терапию;
- лицам, поступившим в течение первых 12 ч от момента развития ОКС, в качестве реперфузионной терапии, при отсутствии противопоказаний, должна выполняться тромболитическая терапия;
- ЧКВ должно быть выполнено в следующих клинических ситуациях: наличие противопоказаний к проведению тромболитической терапии, рецидив ангинозных болей, злокачественные нарушения ритма, нестабильность гемодинамики после успешно выполненной тромболитической терапии, а также у пациентов, изначально леченных консервативно;
- в клиниках, имеющих несколько ангиографических аппаратов, рекомендовано выполнение коронарографии и ЧКВ в специальных изолированных рентгеноперационных;
- пациентам с тяжелой пневмонией, вне зависимости от тяжести течения ОКС, первоначально показано консервативное лечение; решение вопроса о проведении диагностических и лечебных рентгенэндоваскулярных вмешательств рекомендовано принимать после прогрессивного улучшения течения пневмонии;

- проведение неинвазивных инструментальных методов исследования должно быть ограничено, программы реабилитации – сокращены.

Лечение пациентов с ОКС, инфицированных COVID-19, а также лиц уровня контактов 1 и 2 должно быть ускорено, с последующим переводом в специализированные инфекционные больницы.

НАРУШЕНИЯ РИТМА⁴

Виды аритмий, подлежащих обязательной госпитализации:

- неконтролируемая фибрилляция предсердий (ФП) – пароксизм с высоким проведением на желудочки;
- желудочковая тахикардия (ЖТ) устойчивая или с нарушением гемодинамики;
- другие аритмии с нарушением гемодинамики и пресинкопальными/ синкопальными состояниями.

Лечение данных пациентов должно быть ускорено, чтобы обеспечить быстрое лечение и выписку из стационара.

Брадикардия – стимуляция:

- срочные имплантации кардиостимуляторов для симптомной АВ-блокады должны продолжаться в соответствии с текущими рекомендациями;
- имплантации при дисфункции синусового узла могут быть разумно отложены;
- рассмотреть возможность удаленного мониторинга устройств.

Имплантация ICD:

- срочные имплантации ИКД для вторичной профилактики после остановки сердца или ЖТ с синкопе должны продолжаться;

⁴ Подготовлено в.н.с лаборатории нарушения сердечного ритма РНПЦ «Кардиология» к.м.н. Часнойтем А.Р.

- имплантация ИКД для первичной профилактики должна оцениваться с учетом риска в каждом конкретном случае и может быть отложена, принимая, что для пациента существует риск, связанный с задержкой имплантации;
- устройства желательнее контролировать при использовании функции удаленного мониторинга.

Имплантация CRT:

- плановая имплантация или замена на CRT-P могут быть разумно отложены;
- CRT для пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью следует рассматривать в каждом конкретном случае;
- имплантации CRT-D для вторичной профилактики после остановки сердца или ЖТ с синкопе должны продолжаться;
- имплантация CRT-D для первичной профилактики должна оцениваться в каждом конкретном случае, но может быть отложена с учетом риска, связанного с задержкой имплантации;
- устройства желательнее контролировать при использовании функции удаленного мониторинга.

Замена ЭКС:

- большинство плановых замен ЭКС могут быть отложены;
- срочные замены, например, для EOL у ЭКС зависимых пациентов должны продолжаться.

Абляция:

- при незлокачественных аритмиях (без нарушения гемодинамики и отсутствия достоверно повышенного риска внезапной сердечной смерти) можно отложить;
- для ФП с быстрым проведением на желудочки у пациентов с WPW – выполнять;
- манифестирующий синдром WPW с синкопальными/ пресинкопальными состояниями – выполнять;
- у пациентов с вторичной недостаточностью и кардиомиопатией, индуцированными тахикардией, – выполнять;
- ЖТ у пациентов, которые невозможно контролировать с помощью лекарственных препаратов, – выполнять.

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В отношении медикаментозной антиаритмической терапии необходимо тщательно принимать во внимание возможные лекарственные взаимодействия антиаритмических препаратов и противовирусных и других сопутствующих медикаментов, особенно у лиц с такими состояниями, как аритмогенная дисплазия (кардиомиопатия) миокарда правого желудочка, синдром удлиненного QT-интервала, синдром Бругада и др.

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ⁵

Инфицированные COVID-19 пациенты, вероятно, имеют повышенный риск венозный тромбозов (ВТЭ). Хотя пока нет опубликованных серий случаев, есть сообщения о том, что у госпитализированных пациентов с тяжелой COVID-19 инфекцией зачастую имеет место изменение параметров коагуляции. В многоцентровом ретроспективном когортном китайском исследовании повышение уровня D-димера >1 г/л ассоциировалось со смертью в стационаре даже после многопараметрической адаптации⁶.

В другом исследовании, сравнивающем выживших после COVID-19 с невыжившими, последние имели значительно более высокие уровни D-димера и продуктов деградации фибрина. У 71,4% погибших имели место клинические критерии диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)⁷.

⁵ Подготовлено заведующим лабораторией хронической ИБС д.м.н. Суджаевой О.А.

⁶ Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020.

⁷ Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020.

В дополнение к ДВС пациенты в критическом состоянии с длительной иммобилизацией подвержены высокому риску ВТЭ. Сосудистое воспаление также может способствовать гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции у таких пациентов. У пациентов с COVID-19, находившихся в критическом состоянии, имевших клиническое ухудшение, о чем свидетельствует гипоксия или гемодинамическая нестабильность, также следует учитывать возможность развития ВТЭ.

Оптимальный режим тромбопрофилактики для пациентов, госпитализированных с COVID-19, не известен. Таким образом, у пациентов с COVID-19 должны использоваться современные руководства и одобренные стратегии⁸.

Учитывая лекарственное взаимодействие между некоторыми противовирусными препаратами и прямыми пероральными антикоагулянтами (см. таблицу), низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин с или без механической профилактики ВТЭ предпочтительны в остром периоде у госпитализированных пациентов.

Противовирусные препараты, используемые для лечения COVID-19 (рибавирин и лопинавир/ритонавир), могут влиять на дозировку антикоагулянтов: рибавирин имеет различное влияние на дозирование варфарина. Использование лопинавира/ритонавира может потребовать снижения дозы или отказа от лекарств, опосредованных CYP3, таких как ривароксабан и апиксабан.

⁸ Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-3291.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ⁹

Сердечная недостаточность наблюдается у 23,0% пациентов с COVID-19⁵. На сегодняшний день нет достоверных данных, является ли сердечная недостаточность причиной либо следствием коронавирусной инфекции.

Известно, что в 51,9% случаев сердечная недостаточность ассоциирована с летальным исходом и встречается чаще, чем острая почечная недостаточность.

При оценке тяжести сердечной недостаточности у пациента следует учитывать легочную гипертензию, ассоциированную с COVID-19, особенно в контексте с тяжелым поражением паренхимы легких и развитием острого респираторного дистресс-синдрома.

⁹ Подготовлено заведующим лабораторией хронической сердечной недостаточности к.м.н. Курлянской Е.К.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И COVID-19

У лиц после ортотопической трансплантации сердца не выявлена более высокая заболеваемость COVID-19 при использовании рутинных мер профилактики¹⁰.

Текущие рекомендации мировых кардиологических обществ состоят в том, чтобы продолжить трансплантацию сердца без изменений в иммуносупрессивной терапии, если SARS-CoV-2 подтвержден лабораторно и нет клинических проявлений в течение 2–4 недель.

Следует избегать доноров с подтвержденным COVID-19 либо при подозрении на коронавирусную инфекцию. Если у донора COVID-19 подтвержден лабораторно, то от момента отрицательной ПЦР должно пройти не менее 14 дней.

Следует использовать оптимальные стратегии скрининга у данной категории пациентов, чтобы предотвратить возможное инфицирование в будущем. Кроме того, рекомендуется проводить скрининг всех донорских сердец, учитывая наличие бессимптомных пациентов.

¹⁰ Wang H, Yang P, Liu K et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res* 2008;18:290-301.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ¹¹

Тромбоэмболия легочной артерии является распространенным осложнением многих состояний и заболеваний и относится к частым причинам смерти. При поражении нижних дыхательных путей в период пандемии COVID-19 у пациентов диагностируют тромбоэмболию легочной артерии, механизмы которой полностью не раскрыты. Назначение антикоагулянтной терапии снижает риск смерти при венозном тромбоэмболизме, обусловленном разными факторами. Результаты клинических исследований доказали эффективность и безопасность применения препаратов первой линии новых оральных антикоагулянтов.

Ривароксабан, высокоселективный прямой оральный антикоагулянт, широко применяют для лечения венозного тромбоэмболизма у взрослых пациентов.

Доказательства эффективности ривароксабана для лечения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА и вторичной профилактики рецидивов ТЭЛА основано на результатах более 20 клинических исследований, среди которых EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-EXT, EINSTEIN-CHOICE, показавших безопасность применения 30 и 20 мг/день препарата, а также преимущества перед плацебо, ацетилсалициловой кислотой, комбинацией эноксапарин с переходом на варфарин [1].

С белками плазмы связывается 95% ривароксабана, поступившего per os, 60% дозы подвергается метаболизму в печени с участием изоферментов CYP 3A4, CYP 2J2, и ферментов, независимых от цитохрома P450, путем окисления морфолиновой группы и гидролиза амидных связей.

Ривароксабан не образует активных метаболитов в крови, неизменная часть препарата (30%) выводится почками, столько же выводится после метаболизма в печени, остальное – кишечником [2].

¹¹Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Ривароксабан является субстратом Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCR-P), он не индуцирует и не подавляет изофермент CYP3A4 и другие ферменты цитохрома.

При применении препарата с сильными индукторами P-gp и CYP3A4, например, карбамазепином, снижается плазменная концентрация до 50% и его фармакодинамические эффекты. В случае применения с верапамилом у пациентов с нарушенной функцией почек повышается время нахождения ривароксабана в крови.

Небольшие размером молекулы ривароксабана непосредственно ингибируют активированный фактор свертывания крови – фактор Ха. Благодаря предсказуемой биодоступности и фармакокинетики, препарат применяют для быстрой антикоагулянтной активности без предшествующего лабораторного мониторинга [3, 4].

Ривароксабан является единственным НОАК с доказанным влиянием на снижение риска развития венозной тромбоземболии при стабильной ИБС или заболеваниях периферических сосудов (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) [4].

В серии клинических исследований EINSTEIN доказана эффективность и безопасность ривароксабана для лечения венозного тромбоземболизма (ТЭЛА и тромбоза глубоких вен конечностей) и вторичной профилактики рецидивирующей ТЭЛА у широкого круга пациентов [2].

В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE с участием более 8000 пациентов с тромбозом глубоких вен и легочной эмболией показано, что применение ривароксабана (в дозе 15 мг 2 раза в день, далее 20 мг 1 раз в день) так же эффективно в отношении рецидивирующей венозной тромбоземболии, как стандартная терапия, включающая подкожное введение эноксапарина с последующим переводом на пероральный прием варфарина в течение 3, 6, 12 месяцев лечения [3]. Исследователи отметили низкую частоту серьезных кровотечений по сравнению с лечением эноксапарин-варфарин.

Двойные рандомизированные слепые исследования EINSTEIN EXT и EINSTEIN CHOICE, проводили для оценки ривароксабана при вторичной профилактике рецидивирующего венозного тромбоземболизма у пациентов после эпизода ТЭЛА, завершивших антикоагулянтную терапию в течение 6-12 месяцев.

В исследовании EINSTEIN EXT сравнивали одну дозу ривароксабана (20 мг в день) с плацебо, в EINSTEIN CHOICE – две дозы препарата (10 мг и 20 мг в день) с эффектом ацетилсалициловой кислоты (100 мг в день) [4, 5].

В предыдущих исследованиях при применении дозы ацетилсалициловой кислоты 100мг/день риск рецидивов венозного тромбоемболизма снижался на 32% без повышения риска больших кровотечений. Применение препаратов продолжалось в течение 12 месяцев.

Результаты наблюдения показали, что ривароксабан в дозе 20 мг/день снижал риск развития повторного эпизода венозного тромбоемболизма на 66% (снижение ОР) (1,5% и 4,4%; ОР 0,34; 95%ДИ 0,20–0,59; $p < 0,001$) по сравнению с ацетилсалициловой кислотой. Ривароксабан в меньшей дозе (10 мг в день) также снижал риск повторного эпизода ТЭЛА на 74% (снижение ОР) по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (1,2% и 4,4%; ОР 0,26; 95%ДИ 0,14–0,47; $p < 0,001$) [6].

Таким образом, ривароксабан эффективнее плацебо и ацетилсалициловой кислоты предупреждал риск развития рецидивов венозного тромбоемболизма, без возрастания частоты кровотечений [7].

Фармакологические свойства ривароксабана, доказательная база, удобный режим дозирования, редкое взаимодействие с другими лекарственными средствами, профиль безопасности обуславливают возможность использования препарата с первого дня диагностики ТЭЛА, применяя максимальную дозу 30 мг/день (15 мг 2 раза в день), далее переходя на стандартную дозу 20 мг/день в течение нескольких месяцев (3-6 мес).

С целью профилактического лечения у пациентов с угрожаемыми рецидивами ТЭЛА возможен многолетний прием ривароксабана (при отсутствии противопоказаний и нежелательных реакций) в дозе 10 мг/день.

Таким образом, анализ клинических наблюдений свидетельствует о возможных дополнительных факторах риска развития венозного тромбоемболизма при поражении нижних дыхательных путей в условиях пандемии COVID-19. Поскольку тромбоемболические осложнения относятся к одному из жизнеугрожающих состояний, важной задачей врача является выбор и своевременное назначение антикоагулянтной терапии госпитализированным и амбулаторным пациентам, имеющим эпизоды и факторы риска ТЭЛА. До недавнего

времени варфарин считали безальтернативным вариантом для длительной противотромботической терапии пациентов с ТЭЛА, тромбозом глубоких вен и других заболеваний. Вместе с тем, возникают сложности при подборе дозы варфарина, диетограничениях, нежелательных взаимодействиях с разными группами лекарственных препаратов и необходимости постоянного контроля МНО, невозможной в условиях самоизоляции в связи с пандемией.

В современных условиях предпочтительное использование НОАК очевидно. Для новых прямых пероральных антикоагулянтов характерными являются стандартная фиксированная дозировка, не требующая мониторинга антикоагулянтного действия, предсказуемый фармакологический эффект и низкий уровень взаимодействия с продуктами питания и другими лекарственными средствами. Наиболее изученным НОАК является ривароксабан, препарат, рекомендованный для лечения и профилактики рецидивов ТЭЛА и включенный в тройную антитромбоцитарную терапию у пациентов с острым коронарным синдромом/чрескожным вмешательством и фибрилляцией предсердий.

ЛИТЕРАТУРА

1. van Es N., Coppens M., Schulman S., et al. (2014) Middeldorp S., Büller H.R. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*, vol.124, pp.1968–75. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232.
2. Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. (2012) The EINSTEIN-PE Investigators. (2012) Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*, vol. 366, no 14, pp.1287–97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
3. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. et al. (2010) EINSTEIN Investigators Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, vol. 363, no 26, pp. 2499-2510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903
4. Burness C.B., Perry C.M. (2014) Rivaroxaban: a review of its use in the treatment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism and the prevention of recurrent venous thromboembolism. *Drugs*, vol.74, no 2, pp.243-62. doi: 10.1007/s40265-013-0174-4.
5. Weitz J.I., Lensing A.W.A., Prins M., et al. (2017) Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, vol.376, no 13, pp.1211–22. doi: 10.1056/NEJMoa1700518
6. Cochen A.T., Bauersachs R. (2019) Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, vol.30, no3, pp.85-9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000800
7. Sardar P., Chatterjee S., Mukherjee D. (2013) Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs*, vol. 73, no 11, pp.1171–82. . doi: 10.1007/s40265-013-0082-7.

Ad notata

Особенности ведения взрослых и детей с сахарным диабетом в сочетании с COVID-19

Шепелькевич А.П.,
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Солнцева А.В.,
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В настоящее время существенно возросла роль осведомленности медицинских работников о значимости достижения оптимального метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом (СД) на фоне COVID-19.

Наиболее оптимальной стратегией является междисциплинарный командный подход, включающий специалистов в области неотложной медицинской помощи, инфекционных заболеваний, пульмонологов и эндокринологов.

ГРУППЫ РИСКА COVID19

По данным отчета Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний (n=72 314 COVID-19 пациентов, смертность=2,3%) наиболее высокий показатель смертности отмечался у лиц старше 70 лет и при наличии сочетанной патологии:

- сердечно-сосудистой – 10,5%,
- сахарный диабет – 7,3%,
- ХОБЛ – 6,0%,
- артериальная гипертензия – 6%,
- онкологические заболевания - 5,6% [1].

Результаты, представленные итальянской «COVID-19 Surveillance Group», свидетельствуют о том, что среди COVID19 пациентов, 31,3% имели сахарный диабет [2].

ДЕТИ ВОСПРИИМЧИВЫ К COVID-19 ТАКЖЕ, КАК И ВЗРОСЛЫЕ

Риск заражения вирусным заболеванием ребенка с СД 1-го типа не выше, чем у сверстников без СД [3].

Основное заражение детей происходит в семейных очагах или организованных детских учреждениях [4].

Однако, данных о влиянии COVID-19 на педиатрических пациентов с СД 1-го типа недостаточно.

С одной стороны, в детском возрасте при COVID-19 тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность встречаются крайне редко [5, 6]. И, с учетом большой доли бессимптомного или легкого течения заболевания, дети рассматриваются как потенциальные источники инфекции.

С другой стороны, СД 1-го типа определен как фактор риска более тяжелого течения заболевания и необходимости интенсивной терапии [7-9].

Ткань поджелудочной железы у ребенка является потенциальной мишенью вирусной инфекции, приводящей к нарушениям метаболизма глюкозы.

Длительная гипергликемия на фоне вирусного заболевания может вызывать острые осложнения диабета (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярная кома) [10].

При течении COVID-19 с высокой температурой тела повышается уровень гликемии, т.к. более высокий уровень гормонов стресса способствует глюконеогенезу и инсулинорезистентности.

Является ли эта восприимчивость к тяжести заболевания особенно большей в случае COVID-19 или просто отражает высокий риск, связанный с диабетом, пока остается неясным.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

В Республике Беларусь на 1 января 2020 г. на диспансерном учете находилось 352 538 пациентов с сахарным диабетом, в том числе с СД 1-го типа – 18 110 человек (в т.ч. 2438 детей), СД 2-го типа – 330 957 человек, гестационным сахарным диабетом – 542, другими специфическими типами диабета – 2 929. В 2019 г. впервые установлен диагноз сахарного диабета у 33 522 человек, (увеличение на 5-8% в год в течение последних 5 лет).

В общей структуре распространенности диабета в Беларуси СД 2-го типа занимает 94%.

В рамках существующей системы медицинская помощь пациентам с СД оказывается преимущественно в амбулаторных условиях (85-90%).

С учетом эпидемиологической ситуации целесообразна организация **дистанционного** (телефон, электронная почта, социальные сети, видео связь) консультирования и обучения пациентов с сахарным диабетом **общепопуляционным принципам** профилактики COVID-19 [14]:

- избегайте контакта с больными людьми и не трогайте их вещи;
- постарайтесь не дотрагиваться руками до своего лица;
- при кашле всегда используйте салфетку;
- чаще дезинфицируйте поверхности;
- мойте руки с мылом и водой не менее 20 секунд и/или используйте дезинфицирующее средство для рук (антисептик), содержащее не менее 60% спирта;
- самоизолируйтесь и избегайте общения с людьми вне семьи.

Учитывая, необходимость проведения инвазивных методов самоконтроля и введения инсулина важно обращать внимание пациентов на обработку средств медицинской техники и реабилитации антисептиками.

В УСЛОВИЯХ СТРЕМИТЕЛЬНО МЕНЯЮЩЕЙСЯ СИТУАЦИИ, НАЛИЧИЯ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ И НЕГАТИВНЫХ МИФОВ, ЦЕЛЕСООБРАЗНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УПРАВЛЕНИЮ СТРЕССОМ (EASD, 2020):

- обращайтесь внимание на свои эмоции;
- чувствуете ли вы наличие стресса или беспокойства/тревоги;
- стресс и неопределенность – это нормальная реакция на «ненормальную» ситуацию;
- выражение и обсуждение своих эмоций, действительно, помогает;
- позаботиться о себе - оцените адекватность питания, физической активности, режим сна и отдыха - это поможет избежать переутомления;
- старайтесь переключать ваши мысли на позитивные моменты, слушайте музыку, медитируйте;
- если дистресс усиливается и вы не можете расслабиться, обратитесь за помощью к врачу.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТАМ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

В настоящее время границы инкубационного периода определены от 2 до 14 суток (медиана 5,1 дня) [11].

В большинстве случаев COVID-19 протекает в легкой форме [12].

У взрослых моложе 60 лет без хронических заболеваний симптомы напоминают грипп: температура выше 38 °С, сухой кашель, боль в горле и слабость.

Симптомы могут продолжаться в течение двух недель.

Особенностью клинических проявлений у детей являются повышение температуры выше 37,5°С, кашель, одышка.

В группе детей от 0 до 3 лет заболевание протекает тяжелее, часто отмечается рвота и диарея (понос) [6, 11].

НЕОБХОДИМО ПОМНИТЬ, ЧТО ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ У РЕБЕНКА СИМПТОМОВ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, РОДИТЕЛЬ ОБЯЗАТЕЛЬНО ВЫЗЫВАЕТ ВРАЧА-ПЕДИАТРА НА ДОМ

При нахождении пациентов с сахарным диабетом и COVID19 в домашних условиях следует обращать внимание на следующее:

1. Необходимо соблюдение постельного режима и обильного питья (ориентировочно 100 мл в час).
2. Для понижения температуры и облегчения боли в мышцах можно использовать парацетамол (препарат выбора), дозы у детей 10-15 мг/кг (не более 60 мг/сутки).
3. Самоконтроль гликемии следует проводить с использованием капиллярных методов (глюкометры) с учетом возможных погрешностей при применении систем длительного мониторинга гликемии на фоне применения парацетамола. У взрослых пациентов увеличить частоту определения гликемии не менее 6 раз в сутки, у детей следует мониторировать глюкозу крови каждые 3–4 ч, включая ночное время, иногда каждые 1–2 ч [13];
 - 3.1. у детей целевые уровни гликемии натошак 5,0-7,2 ммоль/л, постпрандиальные (через 2 часа) 5-10 ммоль/л, ночные 4,5-9 ммоль/л [13];
 - 3.2. у взрослых пациентов при удовлетворительном самочувствии и гликемии в пределах 4,5-11 ммоль/л не требуется изменения дозы и режима сахароснижающих лекарственных средств;
 - 3.3. у детей нередко в течение нескольких дней перед развитием заболевания (инкубационный период) отмечается необходимость увеличения дозы инсулина; повышенная потребность в инсулине может сохраняться в течение нескольких дней после выздоровления вследствие инсулинорезистентности [13];
 - 3.4. при двукратном выявлении гипергликемии более 13 ммоль/л необходимо определение кетоновых тел в крови или моче;

АККУ-ЧЕК® Перформа

Roche



Акку-Чек® Перформа -
оптимальний глюкометр



Простий¹



Точний²



Безпечний¹

Акку-Чек -
ПРОСТО
ТА
ТОЧНО¹



БЕЗСТРОКОВА
ГАРАНТІЯ

ТА



БЕЗКОШТОВНИЙ
СЕРВІС³



ГАРЯЧА ЛІНІЯ⁴
0 800 300 540



НАВЧАЛЬНЕ ВІДЕО
accu-chek.com.ua

¹ Мається на увазі Простий у використанні та Безпечний у використанні за умов дотримання правил зазначених у Керівництві Користувача.

² Система Акку-Чек® Перформа відповідає всім вимогам стандарту ISO 15197:2013 та EN ISO 15197:2015.

³ Крім використання, зазначеного в Керівництві Користувача.

⁴ Осуществляется ТОВ «Диалог Диагностика»

Перед використанням проконсультуйтеся з місцевим лікарем.



Roche Diabetes Care GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany
www.accu-chek.com.ua



Уповноважений представник в Україні: ТОВ «Рош Україна»,
Україна, 04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, 33
E-mail: ukraine@accu-chek@roche.com
Офіційний імпортер: ТОВ «Диалог Диагностика»,
Україна, 04205, м. Київ, пр.проспект Оболонський 32,
Телефон гарячої лінії 0 800 300 540,
E-mail: info@diologd.com

АККУ-ЧЕК®

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ
ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Ad notata

- 3.5. с целью профилактики гипогликемических состояний у пожилых пациентов целевой диапазон гликемии натощак – 5-10 моль/л, перед сном – 6,1-11,0 ммоль/л.
4. Продолжить прием антигипертензивных лекарственных средств (в том числе и-АПФ, АРА), статинов, антиагрегантов (по показаниям) с достижением целевых значений метаболических параметров
5. Важно информировать пациента о симптомах, требующих незамедлительного вызова скорой помощи: затрудненное дыхание, дезориентация в пространстве или неожиданная сонливость, синие губы или лицо.
6. Обязательной госпитализации подлежат дети со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (выраженная интоксикация, одышка, температура выше 38 °С) и/или декомпенсацией сахарного диабета.

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Основные рекомендации по коррекции инсулинотерапии у детей с СД на фоне COVID-19 базируются на следующих аспектах [13]:

1. Не останавливать введение инсулина! Регулирование дозы инсулина (дополнительные дозы во время болезни) и другие изменения в приеме инсулина должны проводиться в прямой зависимости от результатов постоянного контроля уровней гликемии.
2. Если у ребенка отмечается гипергликемия с отрицательным или небольшим уровнем кетонов необходимо срочное дополнительное введение 5-10% общей дозы инсулина, состоящей из болюсного и базисного одновременно (или 0,05–0,1 ЕД/кг) в виде инсулина короткого или ультракороткого действия. На основании данных контроля уровней глюкозы крови такие мероприятия повторяют каждые 2–4 ч.
3. Если у ребенка отмечается гипергликемия или выраженная кетонурия (от умеренной до высокой) рекомендовано дополнительное введение 10–20% общей дозы инсулина (обычно не более 0,1 ЕД/кг) в виде инсулина короткого или ультракороткого действия. Эту дозу повторяют каждые 2–4 ч на основании результатов частого определения уровня глюкозы и кетонов, а также реакции на дополнительную дозу, клиническое состояние.

4. Рекомендации по дополнительному введению инсулина (от 0,05 до 0,1 ЕД/кг) являются общей рекомендацией для детей со стандартной потребностью в инсулине (примерно 0,7–1,0 ЕД/кг в сутки). Для детей с низкой потребностью в инсулине или с инсулинорезистентностью и высокой потребностью в инсулине больше подходят процентные подсчеты.
5. Если ребенок болен в фазе ремиссии (в период «медового месяца») может потребоваться очень быстро увеличить дозу инсулина до 1 ЕД/кг в сутки.
6. При COVID19 нередко необходимо увеличение базальной дозы инсулина при инъекционном режиме или при использовании инсулиновой помпы. При помповой инсулинотерапии временный базальный уровень увеличивается от 20 до 50 или 100% или может использоваться до начала нормализации уровня глюкозы крови и исчезновения кетонов крови на основании мониторинга глюкозы, кетонов.

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ВЗРОСЛЫХ

В случае отрицательной динамики (ухудшения общего состояния пациента, отсутствие достижения целевых значений метаболических параметров) пациентам с СД 2 типа, получавшим пероральные сахароснижающие лекарственные средства, показан перевод на временную инсулинотерапию; пациентам с любым типом СД, получавшим инсулинотерапию – интенсификация инсулинотерапии.

При назначении временной инсулинотерапии при СД 2 типа отменяется метформин (↑риск накопления молочной кислоты) и ингибитор натрий-глюкозного транспортера 2 типа – эмпаглифлозин (↑риск гиповолемии и ДКА). Назначается инсулин короткого действия перед каждым приемом пищи и пролонгированный инсулин перед сном. Первичное назначение инсулина поводится с учетом уровня гликемии, вводится 4-6 ЕД короткого инсулина за 30 минут до приема пищи с последующим контролем гликемии через 2 часа и коррекцией дозы инсулина согласно алгоритму, представленному в таблице 1.

Таблица 1
Ориентировочный алгоритм коррекции дозы инсулина в зависимости от
уровней гликемии и кетонов

Показатель, ммоль/л		Действия
гликемия	кетоны	
менее 3,9	-	Снизить дозу инсулина перед следующим приемом пищи
4,0-16,0	менее 0,6	Не менять дозу инсулина
4,0-16,0	менее 0,6	Увеличить дозу короткого инсулина перед следующим приемом пищи на 10% от суточной дозы
более 16,0	менее 0,6	Увеличить дозу короткого инсулина перед следующим приемом пищи на 10% от суточной дозы
более 16,0	0,7-1,4	Увеличить дозу короткого инсулина перед следующим приемом пищи на 15% от суточной дозы
более 16,0	более 1,5	Увеличить дозу короткого инсулина перед следующим приемом пищи на 20% от суточной дозы Рассмотреть вопрос о проведении инфузионной терапии

Пациентам с любым типом СД, ранее получавшим инсулинотерапию, доза инсулина повышается равномерно (во всех инъекциях) на 10-15% (чаще 1-2 ЕД в каждой инъекции) под контролем гликемии [15,16].

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ И КОМА

Снижение аппетита и количества употребляемой пищи на фоне инфекции COVID-19 может повышать риск развития гипогликемических состояний и их терминальной стадии – комы (потери сознания) [15,16].

При развитии гипогликемического состояний с сохраненным сознанием эффективен прием легкоусвояемых углеводов в жидкой форме (сладкий чай, фруктовый сок, сахаросодержащие напитки).

При улучшении состояния дальнейшее использование глюкозосодержащих веществ нецелесообразно.

После купирования гипогликемии рекомендуется прием пищи, содержащей «медленные» углеводы (хлеб, каша, яблоко).

Пациенту в гипогликемической коме (потеря сознания) необходимо освободить полость рта от остатков пищи и протезов.

Ни в коем случае нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (высок риск асфиксии).

Неотложная помощь включает внутривенное введение 20–40 мл 40% раствора глюкозы (при отсутствии эффекта введение следует повторить) или введение глюкагона 1–2 мг п/к или в/м.

В целях профилактики развития отека мозга введение объема 40% глюкозы более 100 мл нецелесообразно.

Скорость введения глюкозы не должна быть более 10 мл/мин, так как при более быстром введении возможно развитие гипокалиемии.

После восстановления сознания больного следует накормить пищей, содержащей «медленные» углеводы.

Категорически не рекомендуется вводить противосудорожные препараты.

У пациентов с ранее выявленным СД присоединение COVID-19 повышает риск развития неотложных состояний - диабетического кетоацидоза (ДКА) и диабетического гиперосмолярного состояния (ДГС), либо их сочетания.

Базисный протокол ведения ДКА/ДГС и коррекции кислотно-щелочного состояния при ДКА представлен на рисунках 1,2.

Потенциальное взаимодействие между сахароснижающими ЛС, зарегистрированными в Республике Беларусь, и препаратами, используемыми для лечения COVID-19 представлено в таблице 2 [16].

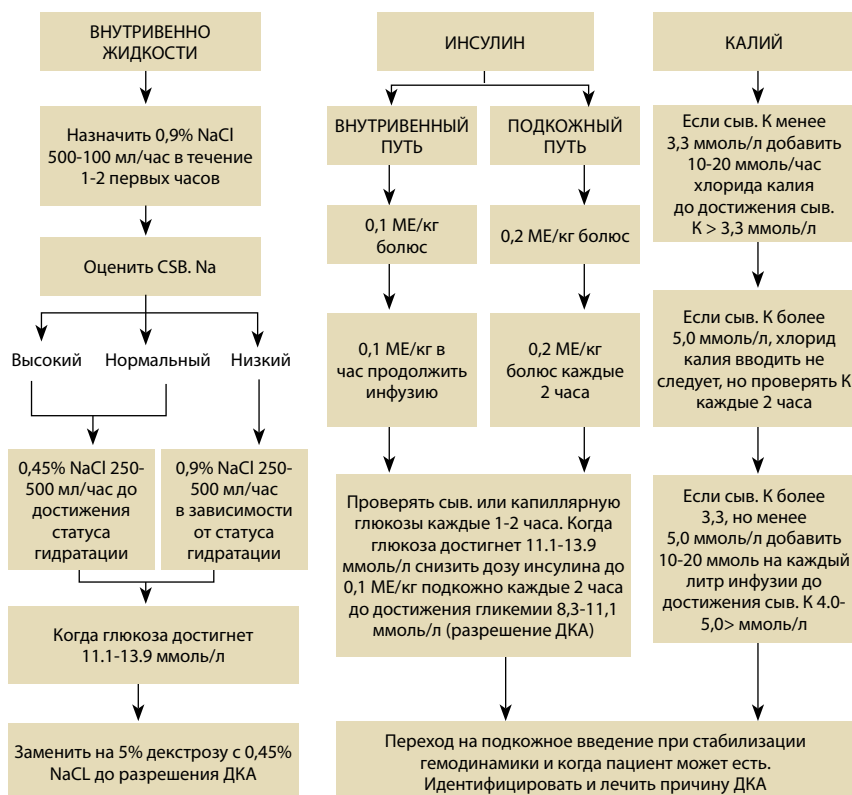


Рис. 1 Базисный протокол ведения ДКА и ДГС

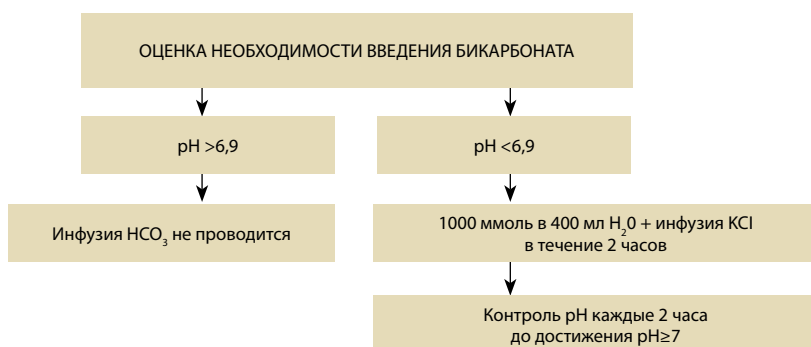


Рис. 2 Протокол коррекции кислотно-щелочного состояния при ДКА

Таблица 2
Потенциальное взаимодействие между сахароснижающими ЛС и препаратами, используемыми для лечения COVID-19

ЛС	Лопинавир/ Ритонавир	Хлорохин	Гидроси- хлорохин	Тоцилизу- маб
Вилдаглиптин	↑	↔	↔	↔
Глибенкламид	↑	↔	↔	↔
Гликлазид	↔	↔	↔	↔
Глимепирид	↔	↔	↔	↔
Инсулин	↔	↔	↔	↔
Линаглиптин	↔	↔	↔	↔
Лираглутид	↔	↔	↔	↔
Метформин	↔	↔	↔	↔
Ситаглиптин	↑	↔	↔	↔
Эмпаглифлозин	↔	↔	↔	↔

↔ - нет значимого влияния

↑ - потенциальное повышение действия ЛС

В настоящее время отмечается период накопления данных о новой инфекции COVID-19 в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

В представленном материале отражены последние представления об особенностях профилактики и оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом при присоединении COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72,314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020.
2. «COVID-19 Surveillance Group» // https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_26_marzo_eng.pdf. – Дата доступа: 11.04.2020.
3. Muller L.M., Gorter K.J., Hak E., et al. Increased risk of infection in patients with diabetes mellitus type 1 or 2. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 549–553.
4. Chen H., Guo J., Wang C., et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 March 7; 395(10226):809-815.
5. Brodin P. *Acta Paediatr*. Published online 25 March 2020. doi: 10.1111/apa.15271.
6. Sun D, Li H., Lu X.X., et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. Published online 19 March. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4.
7. Wei M., Yuan J., Liu Y., et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. Published online 14 February 2020 doi: 10.1001/jama.2020.2131.
8. Dong Y., Mo X., Hu Y., et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. Published online 2020 March 16. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
9. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q. New coronavirus: new challenges for pediatricians. *World J Pediatr*. Published online 10 February 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00346-3.
10. Laffel L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 707–723.
11. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q., et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. Published online 5 February 2020 doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
12. Huang X., Wei F., Hu L., et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med*. 2020 Apr 1;23(4):268-271. doi: 10.34172/aim.2020.09.
13. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2018, doi: 10.1111/pedi.12741.
14. На передовой: рекомендации EMCrit по ведению пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии // *Medical chanel* / <https://medach.pro/post/2303>. – Дата доступа: 11.04.2020.
15. Мохорт, Т.В. Клиническая эндокринология: учебник / Т.В. Мохорт, З.В. Забаровская, А.П. Шепелькевич. – Минск: Выш.шк., 2015. – 523 с.: ил.
16. Covid and Diabetes. EASD e-Learning // <https://www.easd.org>. – Дата доступа: 11.04.2020.

Принципы оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями во время пандемии COVID-19

Жуковская С. В. (мл.), Можейко Л. Ф.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В статье представлены рекомендации по применению средств индивидуальной защиты для медицинского персонала в зависимости от условий контакта с пациентами с вероятным либо подтверждённым COVID-19. Приведены рекомендации ведущих медицинских сообществ касательно сроков проведения хирургических вмешательств при гинекологических заболеваниях, описаны способы минимизации распространения инфекции при выполнении хирургических манипуляций. Описана тактика рационализации оказания медицинской помощи женщинам, желающим прервать беременность, в условиях пандемии COVID-19

СРЕДСТВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ПРИ РАБОТЕ С ПАЦИЕНТАМИ С ВЕРОЯТНЫМ ИЛИ ПОДТВЕРЖДЁННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ COVID-19

В условиях пандемии COVID-19 тщательное соблюдение гигиенических и противоэпидемических мер является абсолютно необходимым в организациях здравоохранения. Рациональное использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) позволит снизить риск распространения вируса как среди медицинского персонала, так и среди пациентов.

На данный момент среди наиболее подробных и чётких рекомендаций по использованию СИЗ медицинскими работниками, оказывающими помощь пациентам с вероятным или подтверждённым заболеванием COVID-19, можно выделить совместно разработанные рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании (National Health Service, NHS), исполнительного агентства Министерства здравоохранения и социального обеспечения Великобритании (Public Health England, PHE) и Академии медицинских королевских колледжей (Academy of Medical Royal Colleges) [1].

Таблица

Средства индивидуальной защиты для медицинского персонала при работе с пациентами с подозреваемым и/или подтверждённым COVID-19 [1]

Условия	СИЗ
Контакт с пациентом на расстоянии более 2 м	трехслойная медицинская маска, тип IIR при контакте с биологическими жидкостями – защита глаз/лица (очки, пластиковые щитки)
Контакт с пациентом на близком расстоянии (до 2 м)	одноразовые перчатки одноразовый полиэтиленовый фартук трехслойная медицинская маска, тип IIR защита глаз/лица (очки, пластиковые щитки)
Проведение процедуры, сопровождающейся аэрозользацией (за исключением отделений интенсивной терапии и реанимации)	одноразовые перчатки одноразовый водоотталкивающий халат респиратор с фильтром типа N95/FFP3 защита глаз/лица (очки, пластиковые щитки)

Работа в операционных без проведения процедур, сопровождающихся аэролизацией	одноразовые перчатки одноразовый полиэтиленовый фартук одноразовый водоотталкивающий халат трехслойная медицинская маска, тип IIR защита глаз/лица (очки, пластиковые щитки)
Работа в родильном зале во время 2-ого и 3-его периода родов без проведения процедур, сопровождающихся аэролизацией	одноразовые перчатки одноразовый полиэтиленовый фартук одноразовый водоотталкивающий халат трехслойная медицинская маска, тип IIR защита глаз/лица (очки, пластиковые щитки)
Работа в условиях высокого риска инфицирования медицинского персонала*	одноразовые перчатки одноразовый полиэтиленовый фартук одноразовый водоотталкивающий халат респиратор с фильтром типа N95/FFP3 защита глаз/лица (очки, пластиковые щитки)

Примечания:

* Условия высокого риска инфицирования медицинского персонала: отделение интенсивной терапии и реанимации, проведение неинвазивной вентиляции лёгких, эндоскопические манипуляции в практике ЛОР-врача, эндоскопические вмешательства (верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт), любые процедуры, сопровождающихся аэролизацией.

Замена одноразовых СИЗ (перчатки, полиэтиленовый фартук, одноразовый водоотталкивающий халат) и обеззараживание должны производиться после каждого пациента и/или после завершения каждой процедуры либо серии процедур.

Следует рекомендовать ношение пациентами хирургических масок, если это не приводит к ухудшению состояния пациента.

Наиболее важно пребывание пациента с подтверждённым либо подозреваемым заболеванием COVID-19 в хирургической маске в общих отделениях, в местах скопления людей (например, приёмное отделение стационара), а также во время транспортировки бригадами скорой медицинской помощи [1].

ПРОВЕДЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Учитывая неуклонно возрастающую нагрузку на систему здравоохранения во всем мире, целесообразно пересмотреть подходы к оказанию плановой медицинской помощи, требующей проведения хирургических вмешательств.

Американская коллегия хирургов (American College of Surgeons, ACS) опубликовала рекомендации, касающиеся проведения хирургических вмешательств пациентам с гинекологическими заболеваниями и осложнениями беременности [2].

Рекомендации приняты и одобрены такими ведущими организациями, как Американский колледж акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), Американская ассоциация лапароскопии в гинекологии (American Association of Gynecologic Laparoscopists, AAGL), Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) и др.

Согласно этим рекомендациям, выделяют следующие группы:

1. Требуется экстренное хирургическое лечение:
 - эктопическая беременность,
 - самопроизвольный аборт,
 - перекрут придатков матки,
 - разрыв тубоовариального абсцесса,
 - тубоовариальный абсцесс при отсутствии эффекта от консервативного лечения,
 - разрыв кисты яичника,
 - перекрут ножки и некроз миоматозного узла, «рождение» субмукозного миоматозного узла,
 - аномальное маточное кровотечение, сопровождающееся анемизацией.

К этой группе также относится необходимость проведения кесарева сечения и цервикального серкляжа при подтвержденной истмико-цервикальной недостаточности и угрозе прерывания беременности.

2. Не рекомендуется откладывать хирургическое лечение из-за возможного ухудшения состояния пациента:
 - подтвержденное либо подозреваемое злокачественное заболевание (рак яичников, маточных труб, брюшины, эндометрия, шейки матки, вульвы и влагалища, трофобластическая болезнь),
 - цервикальный серкляж с целью профилактики преждевременных родов при отсутствии истмико-цервикальной недостаточности и при наличии отягощенного акушерского анамнеза,
 - прерывание беременности (по медицинским показаниям либо по желанию женщины).

3. Рекомендуется отложить на несколько недель:
 - биопсию ворсин хориона (до 14 недель гестации), амниоцентез (до 22 недель гестации),
 - раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки и/или гистероскопию при аномальном маточном кровотечении в пременопаузальном и постменопаузальном периоде без выраженной анемизации, но с наличием онконастороженности,
 - конизацию шейки матки и проведение петлевой электроэксцизии при подозрении на рак шейки матки,
 - хирургическое лечение предраковых заболеваний вульвы.

4. Рекомендуется отложить на несколько месяцев (до улучшения эпидемической ситуации):
 - стерилизацию,
 - операции при миоме матки при отсутствии подозрений на злокачественность (миомэктомия, гистерэктомия),
 - операции по поводу эндометриоза, хронической тазовой боли,
 - операции по поводу опухолей и опухолевидных образований яичника, не вызывающих онконастороженности (на основании результатов ультразвукового исследования, цветового доплеровского картирования, лабораторных исследований и динамического наблюдения),
 - операции по поводу опущения тазовых органов,
 - операции по поводу недержания мочи и/или кала,
 - раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки и/или гистероскопию при отсутствии анемизации и онконастороженности,
 - конизацию шейки матки и проведение петлевой электроэксцизии при дисплазии (HSIL),
 - вмешательства, направленные на диагностику и лечение бесплодия (лапароскопическая хромогидротубация, каутеризация яичников при синдроме поликистозных яичников и др.),
 - реконструктивно-пластические операции на половых органах,
 - удаление остроконечных кондилом при отсутствии подозрения на злокачественность.

Под эгидой Американской ассоциации лапароскопии в гинекологии (American Association of Gynecologic Laparoscopists, AAGL) были опубликованы «Положения о проведении малоинвазивных гинекологических вмешательств во время пандемии COVID-19» [3].

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учётом глобального распространения инфекции и неуклонно возрастающих показателей заболеваемости и смертности, а также с учётом возможного бессимптомного носительства вируса SARS-CoV-2, **к каждому пациенту следует относиться как к потенциально инфицированному**. Необходимо тщательно изучать анамнез (в том числе и эпидемиологический), проводить осмотр и опрашивать пациентов с целью выявления симптомов, характерных для COVID-19. К наиболее характерным симптомам относятся повышение температуры тела, сухой кашель, утомляемость, одышка. Также могут отмечаться жалобы на мышечные боли, боль в горле, диарею, тошноту/рвоту, ринорею.
2. Перед проведением хирургического вмешательства **целесообразно проводить лабораторное исследование на наличие вируса SARS-CoV-2** пациентам с наличием симптомов, а также пациентам, относящимся к группе высокого риска интраоперационных и послеоперационных осложнений.
3. Крайне важно **рациональное использование средств индивидуальной защиты** (см. табл.). Отдельно отмечено, что все работники, находящиеся в операционной, должны использовать полный комплект СИЗ, включающий в себя бахилы, водоотталкивающие халаты, хирургические маски либо маски N95, медицинские шапочки, перчатки и защиту глаз (очки либо пластиковые щитки для лица). Следует строго ограничивать перемещения персонала во время проведения операций, также

рекомендовано исключить нахождение в операционных учащих­ся высших учебных заведений и лиц, получающих последипломное образование.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ

1. При использовании электрохирургической и ультразвуковой аппаратуры стремиться минимизировать образование хирургического дыма за счёт рациональной настройки мощности и снижения длительности воздействия на ткани.
2. При возможности использовать закрытые системы эвакуации дыма и фильтрации воздуха, оптимально – с использованием фильтров ULPA (фильтры сверхвысокой эффективности).
3. Применять лапароскопический отсос для удаления хирургического дыма и газа из брюшной полости, чтобы предотвратить его распространение по операционной.
4. Предотвращать быструю десуфляцию и утечку газа из брюшной полости при извлечении троакаров и/или тканей.
5. Извлечение тканей производить с минимальной утечкой газа из брюшной полости.
6. При возможности выполнять лапароскопические операции в условиях низкого внутрибрюшного давления (10-12 мм рт.ст.).
7. Минимизировать распространение биологических жидкостей.
8. Минимизировать утечку газа из троакаров, провести полную проверку рабочих инструментов и заменить неисправные.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ПОЛОСТНЫХ И ВЛАГАЛИЩНЫХ ОПЕРАЦИЙ

1. При возможности применять регионарные методы обезболивания для того, чтобы избежать аэрозоль-продуцирующих манипуляций, таких как интубация и экстубация при проведении эндотрахеального наркоза.
2. Ограничить применение электрохирургических методов для проведения разреза и коагуляции.
3. При использовании электрохирургической и ультразвуковой аппаратуры стремиться минимизировать образование хирургического дыма за счёт рациональной настройки мощности и снижения длительности воздействия на ткани.
4. При возможности использовать системы эвакуации дыма и фильтры ULPA (фильтры сверхвысокой эффективности).
5. Минимизировать распространение биологических жидкостей.

ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Международная федерация акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) выразила обеспокоенность тем, что в условиях пандемии COVID-19 резко снизилась доступность своевременного и безопасного прерывания беременности по желанию женщины [4].

Отмечено, что безопасное прерывание беременности является неотъемлемым элементом оказания специализированной медицинской помощи женскому населению, поэтому проведение аборт следует рассматривать как неотложную медицинскую процедуру, учитывая выраженную зависимость безопасности аборта от срока гестации.

Очевидно, что наиболее безопасным с противоэпидемической точки зрения на данный момент является проведение медикаментозного аборта, так как этот метод не требует госпитализации, анестезиологического обеспечения, а также минимизирует риск инфицирования медицинского персонала, что является крайне важным в условиях пандемии.

Согласно временному руководству Королевского колледжа акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG) [5], с целью оптимизации оказания медицинской помощи женщинам, желающим прервать беременность, следует придерживаться следующих позиций:

- следует максимально использовать возможности проведения дистанционных консультаций (телефонная связь, телемедицина);
- предварительное ультразвуковое исследование органов малого таза требуется только при подозрении на эктопическую беременность и/или при невозможности точно определить срок беременности по первому дню последней менструации;
- предварительное проведение лабораторных исследований требуется только при наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии;
- рекомендовано использование следующей схемы:
 - оральный приём 200 мг мифепристона,
 - через 24-48 часов – приём 800 мкг мизопростола (вагинально, буккально либо сублингвально),
 - если прерывание беременности не произошло, следует дополнительно принять 400 мкг мизопростола через 3-4 часа после первого приёма мизопростола.
- с целью обезболивания: ибупрофен 400-800 мг (за исключением вероятного либо подтверждённого заболевания COVID-19);
- для контроля эффективности – мочевые тесты на определение ХГЧ через 3-4 недели от проведения аборта.

Медикаментозный метод прерывания беременности допустим в случае наличия вероятного/подтверждённого заболевания COVID-19, однако в этих случаях следует с осторожностью подходить к назначению НПВС.

При необходимости проведения вакуум-аспирации либо инструментального аборта женщинам с вероятным/подтверждённым COVID-19, следует придерживаться следующих рекомендаций:

- избегать аэрозоль-продуцирующих процедур (закись азота для обезболивания), предпочтение отдавать местной либо внутривенной анестезии;

- перед процедурой требуется оценить общий анализ крови, коагулограмму и группу крови с определением резус-принадлежности;
- принять меры по снижению риска распространения инфекции: адекватные средства индивидуальной защиты для медицинского персонала (см. табл. 1); тщательная обработка помещения после завершения манипуляции. Биологический материал, полученный при проведении аборта, должен быть утилизирован как биологически опасные отходы.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Health Services (2020) Recommended PPE for healthcare workers by secondary care inpatient clinical setting, NHS and independent sector. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/879107/T1_poster_Recommended_PPE_for_healthcare_workers_by_secondary_care_clinical_context.pdf (Accessed 11 April, 2020).
2. American College of Surgeons (2020) COVID-19 Guidelines for Triage of Gynecology Patients. Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/gynecology> (Accessed 11 April, 2020).
3. American Association of Gynecologic Laparoscopists (2020) COVID-19: Joint Statement on Minimally Invasive Gynecologic Surgery. Available at: <https://www.aagl.org/news/covid-19-joint-statement-on-minimally-invasive-gynecologic-surgery> (Accessed 11 April, 2020).
4. International Federation of Gynecology and Obstetrics (2020) Abortion Access and Safety with COVID-19. Available at: <https://www.figo.org/abortion-access-and-safety-covid-19> (Accessed 11 April, 2020).
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2020) Coronavirus (COVID-19) infection and abortion care: Information for healthcare professionals (version 2.1, published 9 April 2020). Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-09-coronavirus-covid-19-infection-and-abortion-care.pdf> (Accessed 12 April 2020).

A d n o t a t a



Уважаемые читатели!

Приглашаем вас посетить обновленный сайт издательства
«Профессиональные издания» и страницу журнала
«Клиническая инфектология и паразитология»

recipe.by
infecto.recipe.by/ru/

На сайте вы сможете ознакомиться со всеми выпусками журнала.

Вы можете приобрести электронные версии журналов
за 2018-2020 гг. на сайте
посредством электронных платежей.
Статьи, опубликованные в 2017 г. и ранее, находятся
в открытом доступе.

ВІЛЬНЕ ЖИТТЯ ПІД НАДІЙНИМ ЗАХИСТОМ



МЕДІАНА РІЧНОЇ ЧАСТОТИ КРОВТЕЧ, ЩО ПОТРЕБУВАЛИ ТЕРПІЇ ФАКТОРАМИ ЗГОРТАННЯ, ДОРІВНЮВАЛА НУЛЮ*



* в дослідженні HAVEN 1 міжквартирний діапазон дорівнював 0,0 - 3,7 (n=35); в дослідженні HAVEN 2 у пацієнтів молодше 12 років, міжквартирний діапазон дорівнював 0,00 - 0,00 (n=23)

Коротка Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГЕМЛІБРА (HEMLIBRA®)

Діюча речовина: еміцизумаб. 1 флакон містить 30 мг/1 мл або 60 мг/0,4 мл, або 105 мг/0,7 мл, або 150 мг/1 мл еміцизумабу. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **Показання.** Рутинна профілактика з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А (врожденний дефіцит VIII фактора згортання крові) і утворених або без утворення інгібіторів до фактора VIII. **Протипоказання.** Певнича чутливість до еміцизумабу або будь-якого з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Тільки для підшкірного введення. Рекомендована навантажувальна доза 3 мг/кг маси тіла, 1 раз на тиждень протягом перших 4 тижнів, а подальшому – із застосуванням у підтримувальній дозі: 1,5 мг/кг 1 раз на тиждень або 2 мг/кг 1 раз на 2 тижні, або 6 мг/кг 1 раз на 4 тижні. **Побічні реакції, про які повідомлялося у ≥ 5 % пацієнтів:** реакції в місці ін'єкції (22%), пренсія (6%), головний біль (15%), діарея (6%), артеріальна гіпертензія (15%). Найбільш часті серйозні побічні реакції: тромбоцитична мікроангіопатія (0,8-4,1% пацієнтів) і тромбозомієлі (0,5-5,4% пацієнтів), асоційовані із застосуванням Гемлібра® і КАПК. **Застереження:** **тромбоцитична мікроангіопатія і тромбозомієлі (ТМТЕ).** Про ТМТЕ у пацієнтів, які отримували профілактичні дози Гемлібра®, повідомлялося, коли КАПК застосовувалося протягом 24 годин і більше у середній кумулятивній дозі > 100 Од/кг/24 год. Необхідний контроль щодо появи ТМТЕ при застосуванні КАПК. Слід припинити введення КАПК і відкласти введення наступної дози Гемлібра® у разі появи симптомів. **Важливість.** Відсутні дані щодо ризику тяжких вроджених вад або невизначення, асоційованих із застосуванням Гемлібра®. **Годування груддю.** Не існують інформації стосовно екскреції еміцизумабу у грудне молоко людини, можливого впливу на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, або секрецію молока. **Контрацепція.** Жінкам репродуктивного віку необхідно використовувати методи контрацепції під час лікування препаратом Гемлібра®. **Виробник.** Ф.Ліфшан-Лі Рош Лід. **Місцезахоронення виробника.** 4303, Кайзерсгут, Швейцарія.

1. HAVEN2. Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitor Gaining Young, Robert, Sidonio, R. Liesner, Johannes Oldenburg, Tiffany Chang, Marianne Ugeux, Christophe Dhalluin, Christopher Schmitt, Gallia G. Levy, Midori Shima and Johnny Mahlangu Blood 2017 130:85; 2. Oldenburg J, et al. N Engl J Med. 2017;377:809-818

Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гемлібра (with R), затвердженою наказом МОЗ України від 30.08.2018 №1572, реєстраційне посвідчення НПУА 16914/01/02, UA16914/01/01, залізна введеною наказом МОЗ України від 25.03.2020 №707

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях призначених для медичних закладів та спеціалістів охорони здоров'я

Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або пошкоджити на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com.

Запит медичної інформації про продукт ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу ukraine.medinfo@roche.com

ТОВ «Рош Україна», Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41. www.roche.ua