

В. С. Сенкевич, А. А. Сивцов

**МЕТААНАЛИЗ МИРОВЫХ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО
ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА COVID-19**

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. М. Л. Доценко

Кафедра инфекционных болезней,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V. S. Senkevich, A. A. Sivtsov

**META-ANALYSIS OF THE WORLD GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF
PATIENTS WITH SUSPECTED COVID-19**

Tutors: professor M.L. Dotsenko

Department of Infectious Diseases,

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. На данный момент в мире не существует универсальных принципов ведения пациентов с COVID-19. Тем временем распространение заболевания продолжается, поэтому необходимо обобщение имеющихся мировых данных по этой проблеме. В работе представлено сравнение методов диагностики, лечения и тактики применения иммуносупрессивных препаратов у пациентов с подозрением на острую респираторную вирусную инфекцию, вызванную COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, ОРВИ, этиотропная терапия, методические рекомендации.

Resume. Nowadays there are no one-size-fits-all principles for management of patients with COVID-19. Meanwhile, spread of the disease is continuing, so it is necessary to generalize the world data about this problem. The research contains data about comparing of treatment and diagnostics methods, tactic of immunosuppressive drugs usage in patients with suspected severe acute respiratory syndrome COVID-19.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS, etiotropic therapy, guidelines.

Актуальность. В декабре 2019 года в Китайской провинции Хубэй произошла вспышка неизвестной до этого инфекции с эпицентром в городе Ухань, возбудителю которой было дано временное название 2019-nCoV. Болезнь оказалась вызвана новым коронавирусом – представителем семейства Coronaviridae РНК-содержащих вирусов. 11 февраля 2020 года Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю новой инфекции – SARS-CoV-2, а заболевание, которое он вызывает, ВОЗ в тот же день назвал COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Заболевание, вызываемое новым коронавирусом – это острая респираторная вирусная инфекция, включающая в качестве осложнений вирусную пневмонию, ведущую к опасному для жизни воспалительному поражению легких или дыхательную недостаточность. В связи с увеличением количественных и временных темпов распространения данной инфекции по всему миру, 11 марта 2020 года ВОЗ присвоил COVID-19 статус пандемии. На данный момент клинически доказанных методов профилактики или этиотропного лечения COVID-19 не существует. К первой половине мая 2020 года количество официально заболевших COVID-19 по всему миру превысило 4 миллиона человек, из них выздоровели чуть больше четверти. Исходя из сегодняшней эпидемиологической обстановки, анализ

мировых подходов к диагностике и лечению пациентов с COVID-19 является весьма актуальной задачей.

Цель: провести сравнение мировых методических рекомендаций по ведению пациентов при подозрении на острую респираторную вирусную инфекцию COVID-19.

Задачи:

1. Сравнить методы, используемые для первичной диагностики у пациентов с подозрением на острую респираторную вирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.
2. Систематизировать мировые данные о применении потенциальной этиотропной терапии с целью лечения пациентов с подтвержденной COVID-19.
3. Проанализировать тактику применения иммуносупрессивных препаратов в случае возникновения осложнений COVID-19 (ОРДС, септический шок и др.).

Материал и методы. В ходе работы были проанализированы национальные методические рекомендации, инструкции государственных ведомств здравоохранения и руководства по лечению пациентов, зараженных COVID-19, таких стран как Республика Беларусь, Российская Федерация, США (рекомендации CDC), Италия, Испания, ОАЭ и других, а также рекомендации ВОЗ и ESICM. При анализе документов акцентировали внимание на обязательных и вспомогательных методах лабораторной и инструментальной диагностики, вариантах пробного этиотропного лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, а также тактике применения иммуносупрессантов. Исследование проводилось методом сплошной выборки среди методических рекомендаций, изданных не ранее февраля 2020 года. Результаты обрабатывали с использованием программы Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. Несмотря на то, что рекомендации не являются обязательными для следования, и конкретные учреждения здравоохранения могут придерживаться собственных экспериментальных тактик, на данный момент исследованные документы являются наиболее авторитетными источниками информации, а следовательно подлежали анализу в данной работе.

В графических материалах методические рекомендации разных государств обозначаются только названием страны (например, Российская Федерация) с целью предотвращения загромождения рисунка. Рекомендации ряда организаций мирового значения в графических материалах подписаны названием соответствующей организации (например, ВОЗ).

Проведение иммунологической диагностики, а именно титрование смывов из носо- и ротоглотки на выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, является универсальным методом подтверждения наличия, либо отсутствия заболевания COVID-19 во всем мире. Однако это не единственный диагностический тест, обязательный для проведения при подозрении на данное респираторное заболевание. Обязательный диагностический минимум в рекомендациях разных стран представлен следующим образом (таблица 1). Примечание к таблице 1: «+» – рекомендовано производить всем пациентам с подозрением на COVID-19, «-» – не рекомендовано или не упоминается в рекомендациях, «±» – рекомендовано при

определенных обстоятельствах, указанных в скобках; * – СПОН – синдром полиорганной недостаточности, ** ОДН – острая дыхательная недостаточность.

Табл. 1. Диагностический минимум для пациентов с подозрением на COVID-19

Страны-источники рекомендаций	РБ	РФ	Испания	Чжэцзян, Китай	CDC, США
ОАМ	+	-	-	-	-
ОАК	+	+	+	-	+
БАК	+	+	+	+	+
ПЦР на COVID-19 (смыв из носо- и ротоглотки)	+	+	+	+	+
ПЦР на др. респираторных возбудителей	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	-	-
Рентген ОГК	+	±(если нет КТ)	+	±(если нет КТ)	-
КТ легких	±(только при тяжелом течении COVID-19)	+	-	+	+
Иммуноанализ на ИЛ-6	± (только пациентам на ИВЛ и/или СПОН*)	-	+	+	-
Коагулограмма, включая D-димеры	+	±(при признаках ОДН**)	+	+	-
Пульсоксиметрия	+	±(при признаках ОДН)	+	-	-

В обновлениях изданий рекомендаций, по мере выявления новых данных, набор диагностических показателей менялся, в таблице 1 приведены данные последних версий на начало мая 2020.

В настоящее время, высоко доказательных данных об эффективности различных лекарственных средств при COVID-19 инфекции нет. Выполнены ряд экспериментов *in vitro* и на животных моделях, а также единичные клинические исследования с малой выборкой пациентов, опубликованы описания случаев и серии случаев о потенциальной активности некоторых препаратов против SARS-CoV-2. Однако ждать окончания клинических исследований и не проводить терапию уже болеющим пациентам негуманно, поэтому во всех странах начали применять пробную этиотропную терапию с потенциальной активностью в отношении SARS-CoV-2.

Одним из таких потенциальных методов этиотропного лечения является комбинация препаратов Лопинавир+Ритонавир. Во всех исследуемых методических рекомендациях приведена единая кратность введения: внутрь по 2 таблетки по 200 мг/ 50 мг 2 р/сут, однако продолжительность приема отличается (Рисунок 1).

Препарат используется для лечения ВИЧ-инфекции и является ингибитором протеазы вируса. Потенциально способен также подавлять активность протеазы коронавируса SARS-CoV-2.

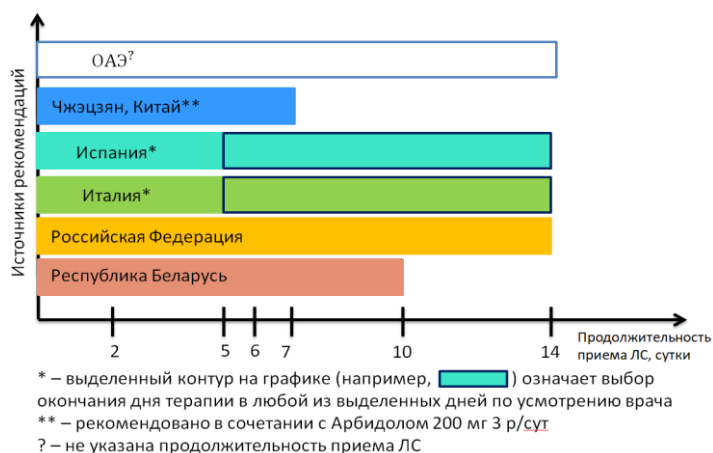


Рис. 1 – Терапия Lopinavir + Ritonavir

Вторым классом препаратов с потенциальной активностью против SARS-CoV-2 являются противомаларийные препараты, такие как хлорохин и гидроксихлорохин. Механизм их действия против некоторых вирусных инфекций изучен не до конца, но предполагается, что они могут проявлять свою противовирусную эффективность, увеличивая эндосомальный pH, необходимый для слияния вируса и клетки-хозяина, а также препятствуя гликозилированию рецепторов клеток SARS-CoV-2. Во всех исследуемых методических рекомендациях приведена единая кратность введения хлорохина: внутрь по 500 мг 2 р/сут, а кратность введения гидроксихлорохина существенно отличается (Рисунок 2).

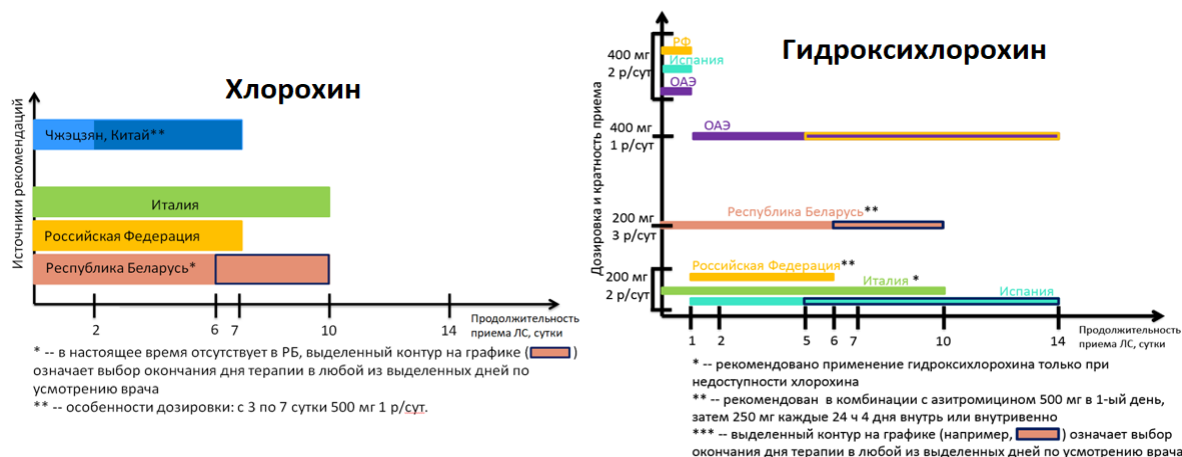


Рис.2 – Терапия Chloroquine и Hydroxychloroquine

Еще одним возможным этиотропным препаратом является Ремдесивир. Этот препарат представляет собой нуклеотидный аналог, который включается в зарождающуюся вирусную РНК-цепь, что приводит к его преждевременному прекращению. Этот механизм лежит в основе его возможной эффективности в отношении респираторных коронавирусов. Встречается в рекомендациях Италии (в

качестве средства выбора при быстром клиническом ухудшении), ОАЭ, а также рекомендован CDC. Везде предлагается единая схема применения: ввести в/в 200 мг в 1-ый день течение 30 минут, затем 100 мг в/в в течение еще 9 дней.

Данные применения иммуносупрессивной терапии при осложнениях COVID-19 весьма противоречивы. Так, например, в рекомендациях Италии и Испании рекомендовано применять дексаметазон 20 мг/сут 5 дней, затем по 10 мг/сут еще 5 дней при ОРДС, вызванного COVID-19; в Китае рекомендуют преднизолон как можно раньше уже при тяжелой пневмонии; а в ОАЭ рекомендуют избегать применения любых системных кортикостероидов для лечения тяжелого течения COVID-19 или вызванного им ОРДС, если они не показаны из-за другой причины, такой как рефрактерный септический шок.

Выводы:

1. В большинстве исследуемых национальных методических рекомендаций в целом приведены сходные указания по ведению пациентов с COVID-19.

2. В диагностике «золотым» стандартом установления диагноза COVID-19 повсеместно является смыв из носо- и ротоглотки на выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, а остальной диагностический минимум разнится.

3. Применение различной экспериментальной этиотропной терапии поддерживается всеми исследуемыми организациями, хотя используются препараты разных групп. Так, наиболее распространенными группами препаратов являются препараты для лечения ВИЧ-инфекции (Лопинавир/Ритонавир), противомаларийные препараты (Хлорохин, Гидроксихлорохин), а также противовирусный препарат Ремдесивир.

4. Тактика проведения иммуносупрессивной терапии в исследуемых документах существенно отличается как по выбору препарата, так и показаниям к ее проведению.

5. В последующем планируется провести анализ ведения пациентов, вылеченных от COVID-19 в РБ, что и будет продолжением исследования.

Литература

1. Временные методические рекомендации – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2020. – 145с.

2. Оказание медицинской помощи пациентам с подтвержденной COVID-19: приказ МЗ РБ от 06.03.2020 № 255 с дополнениями, регламентированными приказом МЗ РБ от 25.03.2020 № 340 // Приказ Минздрава Республики Беларусь – 2020. – №255. – 3 с.

3. Руководство по лечению и поддерживающей терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19: метод. рекомендации / сост. Итальянское Общество Инфекционных и Тропических болезней.–Милан, 2020. – С. 7-8.

4. Протокол клинического ведения пациентов с COVID-19: метод. рекомендации / сост. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. – Мадрид, 2020. – С. 2-4.

5. World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance / orig. WorldHealthOrganization. – Geneva, 2020, – 10 p.