

# Імуномодуюча терапія COVID-19: фокус на внутрішньовенні імуноглобуліни

З 24 листопада по 1 грудня 2020 р. відомою українською фармацевтичною компанією ТОВ «Біофарма Плазма» було організовано освітній проект для лікарів різних спеціальностей, присвячений питанням імунотерапії одного з найактуальніших на сьогодні захворювань для всіх без виключення клініцистів – COVID-19. Курс лекцій, які протягом декількох днів читали провідні вітчизняні фахівці в галузі імунології, інфекційних захворювань, педіатрії, неврології та анестезіології/реанімації, мав назву «COVID-19. Імуномодуюча терапія. Місце внутрішньовенного імуноглобуліну». В рамках даного заходу було представлено як механізм дії імуномодуючої терапії внутрішньовенними імуноглобулінами (ВВІГ) щодо COVID-19, так і практичний досвід застосування ВВІГ на прикладі ряду клінічних випадків. Також вперше було представлено на загальні успішні результати проведеного в Україні відкритого багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) ефективності внутрішньовенного імуноглобуліну вітчизняного виробництва – препарату Біовен (ТОВ «Біофарма Плазма») у комплексній терапії пацієнтів із пневмонією, що викликана SARS-CoV-2-інфекцією. Отже, спираючись на обнадійливі дані, отримані в рамках цього РКД, Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України вже офіційно погодило нове показання для препарату та внесло лікарський засіб в протокол лікування пацієнтів з COVID-19 (Наказ МОЗ № 2693 від 20 листопада 2020 р.).

ТОВ «Біофарма Плазма» – українська фармацевтична компанія, що спеціалізується на розробці та виробництві інноваційних високотехнологічних препаратів з донорської плазми крові людини. Унікальна історія створення, багаторічного послідовного розвитку компанії сягає корінням у 1896 р., коли було створено і побудовано Бактеріологічний інститут у м. Київ. Сучасний етап історії компанії почався із 2014 р., коли в м. Біла Церква було запущено першу чергу біофармацевтичного науково-виробничого комплексу, який спроектувала німецька інжинірингова компанія Linde Engineering. Комплекс побудований згідно з правилами належної виробничої практики GMP, тобто виробничі процеси в компанії підпорядковуються єдиній Європейській системі норм і правил. ТОВ «Біофарма Плазма» добре відома як в Україні, так і за її межами – вона експортує свої препарати в понад 36 країн.



В.В. Чоп'як

Перший лекційний день відкрила д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, керівник Регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології, віцепрезидент УТІАІ, Заслужений лікар України **Валентина Володимирівна Чоп'як** з доповіддю

«Імуномодуюча дія внутрішньовенного імуноглобуліну в терапії цитокінового шторму при COVID-19». В рамках доповіді було висвітлено механізми розвитку

цитокінового шторму у відповідь на SARS-CoV-2-інфекцію та застосування внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) для впливу на цей патологічний процес.

Важливою складовою адаптивного (набутого) проти-інфекційного імунітету є антитіла (імуноглобуліни), що складаються з Fab-фрагменту, за допомогою якого вони зв'язують специфічний антиген, і Fc-фрагменту, який бере участь в активації клітин імунної системи та системи комплементу. Антитіла діють як шляхом безпосередньої нейтралізації збудника, так і за рахунок активації комплемент-асоційованого лізису, опсонізації та фагоцитозу, а також антитілозалежної клітинної цитотоксичності, спрямованої проти інфікованих вірусом клітин.

У разі потрапляння в організм вірусу SARS-CoV-2 імунна відповідь може формуватись за двома сценаріями: 1) нормальна імунна відповідь, коли вірус інактивується антитілами, інфіковані клітини швидко знищуються, а запальний процес і ураження легень мінімальні; 2) дисфункціональна імунна відповідь, для якої характерна гіперактивація імунної системи, масивна інфільтрація моноцитами, макрофагами та Т-клітинами, що виділяють надмірну кількість цитокінів, – розвивається цитокіновий шторм, що призводить до порушення мікроциркуляції в життєво важливих органах та подальшої поліорганної та дихальної недостатності.

Пневмонія, спричинена SARS-CoV-2, є наслідком цитокінового шторму, цей шлях є подібним до ауто-імунного ураження. Ще одним клінічним проявом гіперактивації імунної системи є Кавасакі-подібне захворювання, що отримало назву мультисистемного запального синдрому, пов'язаного із SARS-CoV-2. Найчастіше цей стан розвивається в дітей і підлітків та може проявлятися лихоманкою, кон'юнктивітом,

еритемою та набряком долоней і стоп, ураженням слизової ротової порожнини та поліорганим ураженням.

Розробка патогенетичної терапії, спрямованої проти наслідків дії запальних цитокінів, є надзвичайно важливим напрямом пошуку лікування COVID-19, особливо за відсутності етіотропного лікування. З цією метою використовують протизапальну терапію глюкокортикостероїдами (дексаметазон), пряму імуносупресивну терапію (тоцилізумаб, інфліксимаб тощо) та імуномодуючу терапію препаратами ВВІГ у високих дозах. Наразі дослідження ефективності ВВІГ в Україні вже завершено, також тривають інші дослідження на II, III, IV фазах у США, Іспанії, Франції та Китаї.

#### **Можливі механізми дії ВВІГ на імунну відповідь при COVID-19:**

- регулюючий вплив на синтез антитіл;
- блокада ендогенних автоантитіл;
- активація Fc-рецепторів макрофагів → посилення їх фагоцитарної активності;
- блокування Fc-рецепторів інактивованих ефекторних Т-лімфоцитів → зменшення синтезу прозапальних цитокінів;
- стимуляція регуляторної субпопуляції Т-хелперів → супресія прозапальних Т-хелперів 1-го і 17-го типу (Th1 і Th17);
- безпосередня супресія медіаторів запалення (інтерлейкіни, хемокіни, металопротеїнази);
- модуляція системи комплементу.

Вже відомі і клінічні ефекти ВВІГ у пацієнтів з тяжкими формами COVID-19. Так, дослідження серії випадків N. Mohtadi і співавт. показало, що лікування ВВІГ у терапевтичній дозі 0,3–0,5 г/кг здатне поліпшити клінічний стан і сатурацію, а також запобігти прогресуванню легневих уражень у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, в яких стандартне лікування було неефективним.

Ще одне мультицентрове дослідження, яке було проведено в Китаї та Південній Кореї, показало, що раннє (в перші 48 год після надходження пацієнта у відділення інтенсивної терапії) призначення ВВІГ зменшує потребу в штучній вентиляції легень (ШВЛ) і тривалість госпіталізації. Ретроспективне багатоцентрове когортне дослідження, що його було проведено в Китаї за участі 325 пацієнтів, також виявило, що введення ВВІГ у високих дозах (>15 г/добу) в перші 7 днів після госпіталізації покращує прогноз пацієнтів з тяжким і дуже тяжким перебігом.

Всі дослідження, що їх було вказано вище, були переважно ретроспективними та мали невисокий рівень доказовості. Першим завершеним мультицентровим РКД застосування ВВІГ при тяжкому перебігу COVID-19 стало дослідження, організатором і спонсором якого виступила українська фармацевтична компанія «Біофарма Плазма»: «Клінічне дослідження з оцінки ефективності препарату Біовен в комплексній терапії пацієнтів із пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19/SARS-CoV-2».

Дослідження було проведено в Україні на базі 9 лікарень у декількох областях. Пацієнтам досліджуваної групи з тяжким перебігом COVID-19 призначали ВВІГ у дозі 0,8–1,0 г/кг/добу (курсова доза 1,6–2,0 г/кг) на тлі базової терапії, група контролю отримувала лише базову терапію. Отримані результати продемонстрували ефективність препарату ВВІГ 10%: були досягнуті як первинні критерії результату — покращення стану пацієнтів, так і вторинні — нормалізація лімфопенії та зниження летальності.

Спираючись на зазначені дані, в оновленому Протоколі МОЗ України (Наказ МОЗ України № 2693 від 20.11.2020) рекомендовано розглянути призначення ВВІГ при лабораторно підтвердженому COVID-19 з тяжким або критичним перебігом як засіб імуномодуючої терапії автозапального синдрому.

**Показаннями до призначення ВВІГ при COVID-19 є** прогресуюче погіршення клінічного стану. В якості додаткових критеріїв можна орієнтуватись на лабораторні показники:

- прогресуюче підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) понад 50 Од;
- прогресуюча абсолютна лімфопенія;
- підвищення рівнів феритину та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6).

Препарат Біовен вводять у дозі 0,8–1,0 г/кг/добу впродовж 2 діб (курсова доза 1,6–2,0 г/кг ідеальної маси тіла), добова доза не повинна перевищувати 140 г. Під час введення препарату необхідно контролювати стан згортальної системи крові через ризик розвитку тромбозів і розглянути призначення антикоагулянтної терапії, особливо у людей з ожирінням, атеросклерозом в анамнезі, порушенням серцевого викиду, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом тощо.

#### **Правила успішного використання ВВІГ в терапії пневмонії, спричиненої коронавірусною інфекцією COVID-19/SARS-CoV-2:**

- пам'ятати про «вікно можливостей»: найкращий ефект спостерігається у разі раннього призначення, на початку наростання тяжкості захворювання;
- розуміти, що це патогенетична антицитокінова протизапальна терапія з елементами етіотропної терапії (завдяки перехресній реактивності антитіл);
- контролювати стан системи коагуляції у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку тромбозів.



**Я.Г. Жебеленко**

Безпосередні результати українського мультицентрового РКД ефективності ВВІГ (препарату Біовен) було представлено аудиторії канд. мед. наук, доцентом кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, заступником керівника управління клінічних досліджень ТОВ «Біофарма Плазма» **Ярославом Георгійовичем Жебеленко**. «Відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження з оцінки ефективності препарату Біовен виробництва ТОВ «Біофарма Плазма» в комплексній терапії пацієнтів із пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19/SARS-CoV-2», код дослідження 2020-BV-BP. За номером NCT04500067 його також можна знайти на сайті [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), де наявна детальна інформація про дизайн дослідження, а згодом з'являться і його результати. Отже, вся інформація є прозорою та загальнодоступною.

Наразі у світі проводиться ще 9 різних клінічних випробувань ефективності ВВІГ при COVID-19, переважно важкого перебігу, але саме українське дослідження було першим зареєстрованим і першим, яке отримало результати. Так, 27 квітня 2020 р. було погоджено протокол

клінічного дослідження, 7 травня — включений перший пацієнт, а 29 жовтня — оприлюднений звіт за результатами. На підставі цього 13 листопада 2020 р. за Наказом МОЗ № 2620 було внесено зміни в інструкцію до препарату Біовен, який отримав нове показання — застосування у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2.

#### Дизайн дослідження

В дослідження було включено 76 пацієнтів, що перебували на лікуванні в 9 клінічних центрах по всій Україні. Кількість учасників була визначена за типовим методом оцінки розміру виборки і затверджена ДЕЦ МОЗ України. Після скринінгу на відповідність критеріям включення і виключення залишилось 66 учасників, які були випадково поділені на дві рівні групи: досліджувана (ГД) і контрольна (ГК). У ГД ( $n = 32$ ; середній вік — 59 років (від 32 до 85) окрім базової терапії вводили препарат Біовен 10% у дозі 0,8–1,0 г/кг/добу 1 раз на день упродовж 2 діб. ГК ( $n = 34$ ; середній вік — 58 років (від 33 до 76) отримувала базову терапію згідно з протоколами МОЗ щодо ведення пацієнтів з COVID-19.

Групи були однорідні за віком, статтю і масою тіла. Також перевірена та підтверджена вихідна однорідність груп за кількістю пацієнтів, що перебували на ШВЛ та/або у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), за схемою базового лікування, супутньою патологією та ін. Критеріями включення були: вік  $\geq 18$  років; підтверджена SARS-CoV-2-інфекція за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); тяжка пневмонія за критеріями зі стандартів медичної допомоги при COVID-19 (Наказ МОЗ № 722 від 28.03.2020). Критерії виключення: відома непереносимість препаратів плазми крові, будь-які інші відомі протипоказання до прийому препаратів імуноглобулінів, пневмонія іншої етіології, ураження нирок і печінки.

Дослідження було відкритим, що дозволило швидко корегувати терапію за життєвими показниками. Це принципово важливо для пацієнтів реанімаційного профілю. В умовах відсутності стандартної терапії процедура засліплення та плацебо-контроль ризиковані з етичної точки зору.

#### Результати дослідження

**Головний параметр ефективності** — тривалість періоду в днях до нормалізації принаймні 2 з наступних параметрів: зростання  $SpO_2 \geq 95\%$  при самостійному диханні впродовж доби, частота дихання (ЧД)  $\leq 28$ /хв, нормалізація температури тіла впродовж принаймні 24 год без прийому антипіретиків і досягнення кількості лімфоцитів  $\geq 1000$  кл/мм<sup>3</sup>. У ГД цей період становив в середньому 5 днів, тоді як в ГК — 9 днів ( $p = 0,0073$ ); імовірність досягнення стабілізації стану в пацієнтів групи Біовену була в 2,27 раза вища, ніж у ГК (95% ДІ 1,26–4,11;  $p = 0,006$ ).

#### Оцінювали також додаткові критерії ефективності:

- виживаність упродовж 28 днів: летальність в ГД була статистично нижчою — 6,25% (2 випадки при N32) проти 23,63% в ГК (8 випадків при N34);  $p = 0,039$ ;
- тривалість потреби в ШВЛ в днях: перебування на ШВЛ в ГД було менш тривалим (1,5 дня проти 4), але не досягло статистичної значущості ( $p = 0,49$ ). Переведено на ШВЛ в ГД — 2 пацієнта, в ГК — 7 пацієнтів;
- оцінка наявності та тривалості лімфопенії ( $<1000$  кл/мм<sup>3</sup>): при застосуванні Біовену нормалізація рівня лімфоцитів відбувалась достовірно швидше (4 дні в ГД проти 7 днів в ГК;  $p = 0,0097$ ).

Отже, препарат Біовен довів свою ефективність у лікуванні хворих на COVID-19 з тяжкою пневмонією.

Застосування у великих дозах призводило до швидшої нормалізації стану, зменшувало термін лімфопенії та летальність від COVID-19 у порівнянні з ГК.

Наступним кроком компанія «Біофарма Плазма» планує провести клінічні дослідження специфічного протиковідного імуноглобуліну. Джерелом антитіл є реконвалесцентна плазма, що виділяється від донорів, що перенесли коронавірусну інфекцію. Цей препарат, на відміну від реконвалесцентної плазми, містить чітко визначений титр специфічних антитіл проти SARS-CoV-2, отже ефект від нього має бути більш прогнозованим.

#### Висновки

Доведено переважачу ефективність препарату Біовен 10% української фармацевтичної компанії ТОВ «Біофарма Плазма» у разі його включення до комплексної схеми лікування пацієнтів з тяжкою пневмонією при COVID-19. При введенні препарату в дозі 0,8–1,0 г/кг/добу впродовж 2 днів у цих хворих швидше наставало покращення стану (нормалізація насиченості крові киснем, ЧД, температури тіла та кількості лімфоцитів) та вони мали вищі шанси на одужання в порівнянні з тими, хто отримував лише стандартне лікування. Препарат також продемонстрував високий профіль безпеки: Біовен 10% характеризувався хорошою переносимістю, побічних явищ або значущих відхилень лабораторних показників зареєстровано не було.



О.М. Мазур

В рамках своєї доповіді «Лікування тяжких форм пневмонії, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19. Клінічні випадки» лікар-анестезіолог-реаніматолог, КНП БМР «Білоцерківська міська лікарня 3», **Оксана Миколаївна Мазур** поділилась власним досвідом, вона надавала допомогу хворим на COVID-19 з першої хвили пандемії, а також була частиною команди до-

слідників у клінічних випробуваннях Біовену при тяжкій SARS-CoV-2-пневмонії.

ВВІГ (Біовен) призначався у разі клінічного погіршення стану пацієнта при негативній динаміці лабораторних показників і погіршенні загального самопочуття хворого (задишка, лихоманка,  $SpO_2 < 90\%$ ). Всі пацієнти, включені в дослідження на базі КНП БМР, потребували кисневої підтримки.

#### Критеріями для призначення ВВІГ у пацієнтів з коронавірусною пневмонією було:

- виражена дихальна недостатність, що потребувала інгаляції кисню чи ШВЛ;
- гострий респіраторний дистрес-синдром;
- сепсис чи септичний шок.

В оновленому Протоколі МОЗ України (Наказ МОЗ України № 2693 від 20.11.2020) рекомендують розглянути призначення ВВІГ при лабораторно підтверджену COVID-19 з тяжким або критичним перебігом. Препарат застосовують у дозі 0,8–1,0 г/кг/добу впродовж 2 діб (курсова доза 1,6–2,0 г/кг ідеальної маси тіла), добова доза не повинна перевищувати 140 г. Розрахунок дози препарату в осіб з ожирінням

здійснюють на ідеальну масу тіла. Якщо актуальна маса тіла менша за ідеальну, для розрахунку треба використувати саме актуальну масу.



Біовен вводять внутрішньовенно краплинно за принципом поступового титрування з початковою швидкістю 0,5–1,0 мл/кг/год упродовж перших 15–30 хв. За відсутності будь-яких небажаних побічних реакцій швидкість введення можна поступово збільшувати (рекомендоване збільшення на 0,5–1,5 мл/кг/год кожні 10 хв). Оптимальна швидкість інфузії підбирається індивідуально і в середньому становить 5 мл/кг/год. Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 8,5 мл/кг/год.

Важливо контролювати рівень гідратації, стан згортальної системи крові через високий ризик тромбозів і тромбоемболічних ускладнень. Усім пацієнтам, що отримували ВВІГ в рамках дослідження в КНП БМР, проводили антикоагулянтну терапію нефракціонованими або низькомолекулярними гепаринами в залежності від стану.

Спікер наголосила, що перевагу в терапії тяжкої коронавірусної пневмонії треба віддавати саме Біовену 10%, а не Біовену моно 5%, оскільки це дає змогу зменшити кількість навантаження рідиною, що особливо важливо при введенні великих доз препарату у важких пацієнтів і дітей. Надалі Оксана Миколаївна поділилась трьома власними клінічними випадками пацієнтів з COVID-19.

#### Клінічний випадок № 1

Чоловік, 47 років, з ожирінням І ступеня (індекс маси тіла – 32,2), з діагнозом «Гостра респіраторна хвороба, важкий перебіг». За допомогою ПЛР було підтверджено SARS-CoV-2-інфекцію. На 3-й день захворювання стан різко погіршився, з'явилися ознаки тромбоемболії легеневої артерії: раптовий біль за грудниною, посилення задишки, падіння АТ до 80/60 мм рт. ст. За даними ЕКГ було виключено гострий коронарний синдром. Була проведена антикоагулянтна терапія (цілодобова інфузія внутрішньовенного гепарину під контролем АЧТЧ). У лабораторних показниках: підвищення D-димеру

та прокальцитоніну. Отже, цей стан був розцінений як початок цитокінового шторму, і після стабілізації стану розпочали інфузію ВВІГ.

На початку, з огляду на гіпотензію та ознаки гіповолемії, був введений розчин Рінгера лактату 800 мл, потім – 800 мл Біовену (0,8 г/кг). Вже під час введення пацієнт відчув покращення. В лабораторних показниках відбулись наступні зміни: до введення Біовену на момент погіршення стану спостерігали абсолютну лімфопенію – 889 кл/мкл. Після введення ВВІГ кількість лімфоцитів почала поступово зростати (1175 кл/мкл – в день першої інфузії; 2256 кл/мкл – через тиждень). Нормалізувались показники системи коагуляції (фібриноген 5500 мг/л, АЧТЧ 56 – в день першої інфузії; фібриноген – 3250 мг/л, АЧТЧ 38 – через тиждень). На 9-ту добу пацієнт вже не потребував кисневої терапії та згодом був виписаний додому.

#### Показник абсолютної кількості лімфоцитів

має більше діагностичне значення в пацієнтів з COVID-19, але ці дані не завжди надаються лабораторіями. Проте цей показник можна розрахувати за формулою:

абсолютна кількість лімфоцитів (кл/мкл) = лейкоцити (\*10<sup>9</sup>/л) x % лімфоцитів x 10.

Отримані результати оцінюють таким чином:

- < 1000 кл/мкл – абсолютна зона ризику;
- 1000–1500 кл./мкл – відносна зона ризику;
- > 1500 кл./мкл – норма.

#### Клінічний випадок № 2

Жінка, 42 роки, без жодної супутньої патології, з діагнозом «Гостра респіраторна хвороба, важкий перебіг, ПЛР-підтверджена SARS-CoV-2-інфекція». Пацієнтка в складі комплексного лікування отримувала ВВІГ. На 2-й день після інфузії відчувала покращення, почала самостійно пересуватись у межах ліжка. Ввечері почалась менструація, яка перетворилась на малоконтрольовану маткову кровотечу. Через це наступні дві доби хвора не отримувала антикоагулянтну терапію. Було проведено переливання еритроцитарної маси. Стан покращився, після чого відновили терапію низькомолекулярним гепарином. Незважаючи на це, на 5-ту добу розвинувся гострий інфаркт міокарда, після цього почала цілодобово отримувати гепарин під контролем АЧТЧ. На 7-му добу пацієнтка, на жаль, померла.

Під час аутопсії були виявлені множинні тромботичні ураження серця, легень, печінки, нирок і селезінки. В легенях також були ознаки фіброзу. Тож при веденні тяжких пацієнтів з COVID-19 необхідно пам'ятати, що це не лише пневмонія та дихальна недостатність, і звертати увагу на фактори ризику тромбозу в пацієнтів: ожиріння, атеросклероз, порушення серцевого викиду, гіпертонічна хвороба (ГХ), цукровий діабет (ЦД), застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах тощо. Для оцінки ризику венозної тромбоемболії існує шкала Падуа. Але слід зауважити, що тромбоз також може виникати навіть за відсутності відомих факторів ризику.

#### Клінічний випадок № 3

Жінка, 55 років, з діагнозом «Гостра респіраторна хвороба, важкий перебіг. Двобічна полісегментарна вірусна пневмонія, клінічна група IV, дихальна недостатність III». Хвора мала низку супутніх діагнозів: ішемічна

хвороба серця, атеросклеротичний кардіосклероз, ГХ II ступеня, 2-га стадія, ризик 2; ЦД I типу, стадія декомпенсації; післяопераційний гіпотиреоз; ожиріння II ступеня.

Пацієнтка потрапила в КНП БМР на 7-й день хвороби вже в тяжкому стані, займала вимушене сидяче положення. Після компенсації ЦД покращення не спостерігали, отже жінці було запропоновано взяти участь у дослідженні. Проведено передінфузію розчином Рінгера 800 мл (були ознаки гіповолемії), потім — 800 мл Біовену 10% упродовж години. Під час введення препарату стан значно покращився — хвора вперше змогла прийняти горизонтальне положення, спати. Покращились і лабораторні показники: зникли лімфопенія (рівень лімфоцитів до інфузії — 728 кл/мкл; після введення першої дози — 896 кл/мкл, після другої — 2880 кл/мкл; у день виписки — 4416 кл/мкл) і тромбоцитопенія (з  $98 \times 10^9/\text{л}$  до  $340 \times 10^9/\text{л}$ ). На 14-ту добу після повної стабілізації стану пацієнтка була виписана зі стаціонару.

Тож набутий клінічний досвід демонструє ефективність інфузії ВВІГ (Біовен 10%) в імуномодельюючих дозах упродовж 2 діб для терапії хворих на тяжку пневмонію при COVID-19. Причому покращення часто спостерігали вже під час введення препарату. Значимих побічних ефектів зафіксовано не було. Але важливо зважати на супутню патологію, пам'ятати про ризик тромбозів і контролювати печінкові проби та білкові фракції, оскільки в деяких пацієнтів може спостерігатись зсув у бік глобулінів і виникати потреба у введенні альбумінів.



А.В. Бондаренко

Вже майже загальноприйнятим є факт, що діти хворіють на COVID-19 в легких або навіть безсимптомних формах, — чи це відповідає дійсності і що каже світова статистика? Отже проблем особливості перебігу коронавірусної інфекції у дитячій категорії пацієнтів в рамках освітнього курсу першою торкнулась д-р мед. наук, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л. Шупика **Анастасія Валеріївна Бондаренко** в доповіді «COVID-19 у дітей».

Діти не є головною вразливою групою при COVID-19. Так, за різними даними, в США серед усіх інфікованих частка дітей становила 8,7–11,8%, а серед госпіталізованих — лише 1,2–3%. В Україні лише 3–5% підтверджених випадків SARS-CoV-2-інфекції припадає на дитячу популяцію, причому спостерігається тенденція до зростання частки дітей з початком навчального року. Але в глобальних масштабах це вже мільйони.

Клінічно COVID-19 у дітей має такі самі прояви, як і в дорослих, але симптоматика зазвичай менш виражена і в 90% хвороба має безсимптомний, легкий або помірнотяжкий перебіг. Найчастішими симптомами є лихоманка, кашель, біль у горлі, головний біль, задишка і утруднене дихання, діарея, нудота і блювання, міалгія, закладеність носа/нежить, втрата смаку та нюху, біль у животі (симптоми перелічені у порядку спадання зустрічаємості).

Серед можливих пояснень більш легкого перебігу SARS-CoV-2-інфекції у дітей називають «тренований» неспецифічний імунітет через часті вірусні інфекції та щеплення живими вакцинами, кращі регенераційні здатності дитячого альвеолярного епітелію, незрілість ангіотензинперетворювальних рецепторів 2 (АПФ-2) і перехресний імунітет до інших коронавірусних інфекцій. Але аналіз за віком показав, що діти до року частіше за інших мали тяжкий перебіг COVID-19.

До інших факторів ризику серед дитячої популяції належать бронхіальна астма, хронічні захворювання легень, цукровий діабет, неврологічні та метаболічні захворювання, вроджені вади серця, імуносупресія, ожиріння та серпоподібноклітинна анемія. Серед дітей, що не мали супутньої хронічної патології, тяжкий перебіг майже не зустрічався.

Проте SARS-CoV-2-інфекція все ж створила серйозний виклик і для педіатрів. З середини квітня почали з'являтися повідомлення про педіатричні випадки захворювань, подібних до хвороби Кавасакі або інфекційно-токсичного шоку, що, ймовірно, були пов'язані з коронавірусною інфекцією. Переважна більшість з них реєструвалась в США та Західній Європі, тоді як в країнах Азії, де хвороба Кавасакі є найпоширенішою, таких випадків не спостерігали.

Наступний аналіз виявив й інші відмінності: нове захворювання частіше зустрічалось серед представників негроїдної раси та латиноамериканців і мало інший віковий розподіл (середній вік дітей був 8 років (0–20 років), тоді як хвороба Кавасакі найчастіше вражає дітей до 5 років). Цей стан отримав назву мультисистемного запального синдрому в дітей (англ.: multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C). MIS-C є рідкісним, але тяжким захворюванням, асоційованим із SARS-CoV-2, що розвивається впродовж від 2 до 4 тиж після інфікування. Більшість дітей були здоровими перед захворюванням, і жодних факторів ризику поки не встановлено.

Отже, SARS-CoV-2-інфекція у дітей може проявлятися як COVID-19 або MIS-C. COVID-19 найчастіше має легкий перебіг, і лише в невеликого відсотка дітей, переважно із супутньою патологією, може розвинути тяжке захворювання з коагулопатією, дихальною і поліорганною недостатністю. **MIS-C є відстроченим постінфекційним синдромом, який може розвиватись у трьох варіантах:**

- фебрильний запальний стан (лихоманка, симптоми інтоксикації, помірно підвищені рівні маркерів запалення);
- Кавасакі-подібний варіант (відповідає повним або частковим критеріям хвороби Кавасакі, шок не розвивається);
- тяжкий MIS-C зі значним підвищенням рівнів запальних маркерів, з розвитком поліорганної недостатності й шоку.

Згідно з даними *Центру з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)*, виділяють наступні обов'язкові критерії MIS-C:

- вік < 21 року;

- типові симптоми (гарячка  $> 38^{\circ}\text{C}$ , підвищення рівня лабораторних маркерів запалення, мультисистемність ураження, стан, що потребує госпіталізації);
- відсутність альтернативного діагнозу та наявність SARS-CoV-2-інфекції.

**Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) також розробила критерії MIS-C:**

- вік  $\leq 19$  років;
- лихоманка  $\geq 3$  днів;
- щонайменше 2 з наступних ознак:
  - висипання, або двобічний негнійний кон'юнктивіт, або ознаки запалення слизових оболонок чи шкіри (порожнина рота, кисті та ступні);
  - гіпотензія або шок;
  - ураження серця: ознаки порушень з боку міокарда, перикардит, вальвуліт, коронарна патологія;
  - ознаки коагулопатії (підвищений рівень D-димера);
  - гострі симптоми з боку травного тракту (діарея, блювання, біль у животі);
- підвищені маркери запалення (ШОЕ, СРБ, прокальцитонін);
- відсутність інших інфекційних причин (виключений бактеріальний сепсис, синдром токсичного шоку стафілококового або стрептококового генезу);
- підтверджена SARS-CoV-2-інфекція (позитивні результати ПЛР, серологічних досліджень або антигенного тесту) або вірогідний контакт з пацієнтом з COVID-19.

**В українському протоколі** з ведення пацієнтів із SARS-CoV-2-інфекцією створили щось середнє між цими двома визначеннями мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей і підлітків: верхня вікова межа — 21 рік; лихоманка має тривати не менше 3 діб.

**Лікування COVID-19 у дітей** полягає лише у підтримувальній і симптоматичній терапії. Етіотропне лікування відсутнє. Єдиним протівірусним препаратом, дозволеним лише в разі важкого або середньотяжкого перебігу у групах ризику, є ремдесивір. Дексаметазон показаний дітям з тяжким або критичним перебігом захворювання. Персоніфіковано розглядається потреба в антикоагулянтній терапії. За наявності дихальної недостатності — киснева терапія; бактеріальної суперінфекції — антибіотики. Також дозволено розглядати реконвалесцентну плазму.

Лікування MIS-C залежить від клінічних проявів. Пацієнтам з MIS-C без симптомів, що загрожують життю, рекомендована підтримувальна терапія та моніторинг клінічного стану без імуномодуючого лікування.

**Пацієнтам з MIS-C, що мають симптоми, які загрожують життю, рекомендована імуномодуюча терапія:**

- 1-ша лінія — ВВІГ у дозі 1–2 г/кг, яка може бути введена повторно в пацієнтів, які не відповіли на введення першої дози;
- 2-га лінія — системні ГКС, якщо відсутній ефект від ВВІГ упродовж 24 год.

Пульс-терапія ГКС у високих дозах може бути розглянута в пацієнтів з ускладненнями, що загрожують життю, такими як шок, а особливо якщо пацієнту потрібні високі або повторні дози інотропів і/або вазопресорів.

При Кавасакі-подібному синдромі існує високий ризик несприятливого перебігу в дітей молодше 12 міс і дітей зі змінами коронарних артерій. У таких випадках внутрішньовенні ГКС можуть бути призначені як варіант першої лінії терапії в поєднанні з ВВІГ. Якщо є типові прояви хвороби Кавасакі, то призначають відповідне

лікування: ВВІГ в дозі 2 г/кг одноразово впродовж 8–12 год і ацетилсаліцилова кислота (30–100 мг/кг/добу до зниження температури тіла з наступним переходом на підтримувальні дози). При дисфункції лівого шлуночка разову дозу необхідно розділити на рівні дози та вводити впродовж 4–6 днів (2–3 — за міжнародними протоколами). Необхідно дотримуватись рекомендованої в інструкції швидкості введення препарату.

**До критеріїв хвороби Кавасакі відносять:**

- лихоманку впродовж 5 днів і довше;
- наявність 4 з цих ознак:
  - двобічна ін'єкція кон'юнктив;
  - ураження слизової оболонки ротової порожнини (гіперемовані та потріскані губи, «малиновий» язик, гіперемія слизової оболонки рота та глотки);
  - набряк та еритема долоней і стоп;
  - поліморфний висип;
  - шийна лімфаденопатія.

ВВІГ необхідно вводити якомога раніше після встановлення діагнозу, бажано — в перші 10 днів після початку гарячки. Після 10 днів ВВІГ застосовують лише, якщо зберігається лихоманка, залучені коронарні судини та підвищені рівні маркерів запальної реакції (СРБ  $> 30$  мг/л, лейкоцитоз, прискорена ШОЕ). Хоча механізм дії ВВІГ при хворобі Кавасакі остаточно не відомий, доведено, що цей препарат знижує ризик формування аневризми коронарних артерій.

Пацієнти, у яких було діагностовано MIS-C, повинні проходити амбулаторне педіатричне кардіологічне спостереження впродовж 6 тиж після виписки із закладу охорони здоров'я.

**Коронавірусна інфекція у новонароджених і немовлят**

Серед дітей, народжених від матерів з COVID-19, лише 2–5% є SARS-CoV-2-позитивними в ранній неонатальний період. Вертикальної передачі вірусу дотепер зафіксовано не було, а антитіла до SARS-CoV-2 передаються трансплацентарно. Більшість з тих, хто все-таки інфікувались, хворіють легко або безсимптомно та мають симптоми, подібні до інших респіраторних вірусних інфекцій.



Л.О. Палатна

Тактикою ведення педіатричних пацієнтів з COVID-19 і цікавими клінічними випадками з власної практики в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні (КМДКІЛ) поділилась канд. мед. наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця **Людмила Олександрівна Палатна** в доповіді «Лікування дітей

**із COVID-19 на шпитальному етапі. Клінічні випадки».**

Серед дітей із SARS-CoV-2-інфекцією госпіталізації потребують, за різними даними, від 0,3 до 8,2%. Частка дітей серед пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 становить 2,5–5%. В Україні з 38 733 педіатричних випадків (станом на 24.11.2020) 17 закінчились летально. Найчастіше діти інфікуються від дорослих при тісному контакті. Поширення вірусу від дитини до дитини або від дитини до дорослого зустрічається значно рідше. Ускладненнями COVID-19 у дітей можуть бути пневмонія, гострий респіраторний

дистрес-синдром, гіперкоагуляція, сепсис, септичний шок, мультисистемний запальний синдром, міокардит, ураження нирок, енцефалопатія, менінгоенцефаліт.

Згідно з протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (Наказ МОЗ України від 17.09.2020 № 2116), для лікування дітей з підозрою на COVID-19 або лабораторно підтвердженим захворюванням, госпіталізованих із тяжким перебігом, застосовують ремдесивір, ГКС (дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон) і озельтамівір (лише в разі ко-інфекції грипу). Застосування протимікробних препаратів у разі відсутності бактеріальної інфекції не рекомендується.

#### **Показання до призначення антибіотиків у дітей з COVID-19:**

- наявність відомого вогнища інфекції, підтвердженого за допомогою бактеріологічних досліджень (посів крові, сечі, спинномозкової рідини тощо);
- підозра на приєднання бактеріальної інфекції (підвищення вмісту СРБ у крові, нейтрофіліоз у загальному аналізі крові та інші маркери запалення);
- виявлені на рентгенограмі органів грудної клітки (ОГК) зміни, які можуть вказувати на бактеріальне ураження дихальних шляхів;
- наявність клінічних ознак сепсису.

Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 потребують моніторингу системи коагуляції (тромбоцити, фібриноген, протромбіновий час, D-димер) та, за наявності показань, призначення тромболітичної терапії низькомолекулярними гепаринами або нефракціонованим гепарином. Рішення про початок тромболітичної терапії має прийматись комісійно за участю дитячих інфекціоністів, гематологів і спеціалістів з інтенсивної терапії.

Наказом МОЗ України № 2693 від 20.11.2020 до протоколу ведення пацієнтів із COVID-19 також було внесено визначення випадку мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей і підлітків (MIS-C) і рекомендації щодо його лікування, а саме терапією першої лінії в пацієнтів з MIS-C, що мають симптоми, які загрожують життю, мають бути ВВІГ у дозі 1–2 г/кг.

Але при введенні ВВІГ існує ризик тромбоутворення, який зростає зі збільшенням швидкості введення. Тому інфузії ВВІГ мають проводитись за принципом поступового титрування згідно з інструкцією до препарату. Перевагу слід віддавати саме 10% ВВІГ, оскільки це дає змогу зменшити об'єм інфузії, що особливо важливо в маленьких дітей у важкому стані.

У КМДКІЛ за 10 міс цього року надійшло 262 дитини з лабораторно підтвердженим COVID-19, 62 дитини мали пневмонію. Симптоми були типовими для COVID-19. Пацієнти отримували симптоматичне лікування. В 69% випадках також була призначена антибактеріальна терапія: цефтріаксон (38%), азитроміцин (20%), цефтріаксон+азитроміцин (9%), і одна дитина отримувала меропенем.

Спікер представила увазі аудиторії ряд складних та цікавих клінічних випадків.

#### **Клінічний випадок № 1**

У цьому випадку роль SARS-CoV-2-інфекції в тому стані, що розвинувся в дитини, залишається відкритим питанням. Хлопчик, 13 років, був доставлений до лікарні в стані клінічної смерті. Відомо, що дитина приймала участь у марафонському забігу, під час якого на 3-му кілометрі хлопчику раптово стало погано і він знепритомнів. На момент приїзду бригади екстреної медичної

допомоги дитина вже була без ознак життя, почали проводити реанімаційні заходи, була здійснена дефібриляція. Попередній діагноз при надходженні в стаціонар: «Постреанімаційна хвороба. Забій, гематома легень(?) Забій серця(?) Порушення ритму(?) Гострий міокардит»

З анамнезу життя: відкрите овальне вікно, дефект міжшлуночкової перегородки, з кардіологічного диспансерного обліку знятий. Скаржився на задишку. Під час огляду дитина збуджена, помірно оглушена, односкладно відповідає на питання, виконує команди та має часткову амнезію. ЧСС – 150/хв, АТ – 115/70 мм рт. ст, ЧД – 14–16/хв, SpO<sub>2</sub> ≈ 80%. На рентгенограмі ОГК виявлені двобічні верхньочасткові неінфільтративні зміни (внаслідок забою легень). УЗД ОГК: зливний В-профіль у проекції верхньої та середньої частки правої легені та верхньої частки лівої легені. Хворий був переведений на ШВЛ. При бронхоскопії було евакуйовано пінисто-геморагічне мокротиння, на слизовій трахеобронхіального дерева геморагічні висипання, білі нашарування з obturaцією просвіту (фібрин? грибова інфекція?). Рівні тропоніну та МВ-КФК значно підвищені.

При проведенні УЗД під час встановлення центрального венозного катетера в правій яремній вені виявили продовгувате утворення неоднорідної структури, 2,5x1 см, що заповнювало 1/3 її просвіту. Наявність тромбу цієї локалізації підтвердили і на Ехо-КГ. На комп'ютерній томографії (КТ) головного мозку: лакунарний інфаркт лівої гемісфери. На КТ ОГК: інтерстиціальні зміни в обох легенях, що відповідають контузії легень середнього ступеня. У хлопчика був отриманий позитивний результат ПЛР-тесту на РНК SARS-CoV-2 та IgG до COVID-19.

Було встановлено діагноз: «Гостра коронавірусна хвороба. Постреанімаційна хвороба. Кардит. Лакунарний інфаркт лівої гемісфери ГМ. Стан після забою легень. Тромбоз внутрішньої яремної вени».

Оцінка даних лабораторних обстежень свідчила на користь саме коронавірусної етіології стану, що розвинувся: лімфопенія (957 кл./мкл), значно підвищений рівень СРБ (++++), вміст D-димера – 4,54 (< 0,5). Лікування проводили згідно з Наказом МОЗ № 2116 від 17.09.20: антибактеріальна терапія, антикоагулянтна терапія, антимікотична терапія, ентérale харчування. Цей випадок є надзвичайно цікавим щодо диференційної діагностики: чи була причиною тромбоутворення та змін у легенях асимптомна SARS-CoV-2-інфекція, чи це наслідок вродженої вади серця.

#### **Клінічний випадок № 2**

Дівчинка, 3 роки, поступила в КМДКІЛ зі скаргами на підвищення температури тіла до 38 °С, загальну слабкість, набряк кистей і стоп і висип по всьому тілу. З анамнезу хвороби відомо, що дитина захворіла гостро з підйому температури тіла до 38,5 °С і появи поліморфного висипу на долонях. На наступний день з'явився висип на стопах. Звернулись до сімейного лікаря, який призначив жарознижувальні препарати та амокцилін/клавуланат. На 3-й день стан погіршився: температура тіла 40 °С, поява набряку обличчя, кистей і стоп. Дитина госпіталізована бригадою ЕМД в соматичне відділення дитячої лікарні, а згодом переведена в КМДКІЛ з діагнозом «COVID-19 (?)». З епідеміологічного анамнезу відомо, що 2 тиж тому в родині на COVID-19 перехворіла мати дівчинки.

Під час огляду: загальний стан дитини тяжкий за рахунок інтоксикаційного та набрякового синдромів. Кисті й стопи набрякли, тотально гіперемовані, набряки не щільні; плямистий яскраво-рожевий висип на нижній

третині гомілок, верхніх кінцівок, у паховій ділянці і на передній поверхні правого стегна, спини та завушній ділянці. Слизова оболонка ротової порожнини дещо гіперемована, мигдалики збільшені, без нашарувань, гіперемія губ. Двобічний негнійний кон'юнктивіт. Гемодинаміка стабільна, ЧСС – 155 /хв, АТ – 90/58 мм рт. ст. Одразу була запідозрена хвороба Кавасакі, призначено лікування згідно з Наказом МОЗ № 2116 від 17.09.20, цефтріаксон.

На 2-й день дитина була переведена в реанімацію через наростання набряку кистей і стоп і зниження сатурації. ПЛР-тест підтвердив SARS-CoV-2-інфекцію. На 5-й день перебування в стаціонарі почала зростати температура тіла, наростав лейкоцитоз (з  $8 \times 10^9$ /л збільшився до  $18 \times 10^9$ /л) за рахунок підвищення рівня паличкоядерних нейтрофілів, зросла кількість тромбоцитів (з  $239 \times 10^9$ /л до  $510 \times 10^9$ /л). На 2-му тижні з'явилося характерне лущення шкіри на пальцях рук і ніг. Ехо-КГ змін не виявила.

Враховуючи наявність тривалої лихоманки, поліморфного висипу, набряку стоп і долонь, двобічного негнійного кон'юнктивіту та явищ хейліту, був встановлений діагноз повної хвороби Кавасакі. Був введений Біовен-моно 5% упродовж 12 год, після чого на наступний день стан значно і швидко покращився. Дитинат також приймала аспірин у дозі 5 мг/кг/добу. Через 2 дні була виписана додому з рекомендаціями: аспірин кардіо 50 мг (3 мг/кг) раз на добу впродовж місяця, повторна Ехо-КГ на 3-, 6- і 8-му тижнях після негативного результату ПЛР, спостереження кардіолога за місцем проживання та щеплення від грипу після одужання. При подальшому спостереженні жодних змін коронарних судин не виявили, стан дитини задовільний.



Т.М. Слободін

Всім добре відомо, що основним органом-мішенню при COVID-19 є легені, однак необхідно розуміти, що можуть також розвиватись ураження й інших органів і систем. Зв'язок між коронавірусною інфекцією та неврологічною патологією, можливий патогенез ураження нервової системи й тактику ведення неврологічних пацієнтів з COVID-19 представила д-р мед. наук,

професор кафедри неврології НМАПО ім. Шупика **Тетяна Миколаївна Слободін** у доповіді «*Неврологічні захворювання і COVID-19. Використання імуноглобулінів*».

За час пандемії з'явилося чимало доказів того, що COVID-19 може мати неврологічні та психіатричні прояви. Найчастіше описують аносмію, гіпогевзію, головний біль і зміни свідомості. Але є і дані про більш загрозливі стани: гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), енцефаліт, демієлінізуючі захворювання. Чи є ці стани прямим наслідком вірусного ураження центральної нервової системи (ЦНС) чи це опосередковані наслідки?

#### COVID-19 та ГПМК

Інсульты при COVID-19 зустрічаються в 1,8% випадків і мають летальність майже 35%, яка значно вища в пацієнтів старших 70 років. ГПМК переважно розвивається за ішемічним типом, особливістю якого є оклюзія крупних судин, що зустрічається в усіх вікових групах і навіть у людей без факторів ризику. Геморагічні інсульты також зустрічаються, але значно рідше. Спікер навела випадок

з власної практики, коли ішемічний інсульт на тлі коронавірусної інфекції мав досить нетиповий перебіг.

Чоловік, 67 років: через 3 тиж після перенесеної пневмонії, спричиненої COVID-19, з'явилися атаксія і дизартрія, що наростали, поступово почала приєднуватись інша вогнищева неврологічна симптоматика: слабкість у правій нозі та глибокий парез у правій руці. Симптоми супроводжувались тривожно-депресивним розладом. В анамнезі хворий мав гіпертонічну хворобу і пароксизмальну фібриляцію передсердь. Лабораторні маркери запалення (СРБ, ІЛ-6) і D-димер були в нормі. Проведене МРТ ГМ. Був встановлений діагноз «Церебральний COVID-19-асоційований васкуліт, ускладнений ішемічним інсультом» і призначене лікування (фраксипарин, дексаметазон, гіпотензивна терапія та реабілітація), на тлі якого неврологічна симптоматика почала поступово регресувати.

Як показав огляд причин розвитку інсульту при COVID-19, головним механізмом є саме васкуліт. Іншими двома важливими чинниками є гіперкоагуляція та кардіоміопатія. Які ж механізми призводять до розвитку васкуліту при COVID-19 та на які маркери можна орієнтуватись?

Нещодавні дослідження свідчать, що причина може бути в утворенні антифосфоліпідних антитіл, що й спричинюють тромбоз. Це робить доцільним визначення цих маркерів у пацієнтів з ГПМК і COVID-19, оскільки ці дані можуть вплинути на лікування. Так, використання низькомолекулярних гепаринів, що є в протоколі ведення хворих з тяжкою коронавірусною інфекцією, може призвести до тромбоцитопенії у хворих з антифосфоліпідним синдромом.

COVID-19 у хворих на *міастенію гравіс* (МГ) зазвичай має тяжкий перебіг: 87% пацієнтів потребують госпіталізації у ВІТ через погіршення симптомів міастенії або потребу в ШВЛ (73%). МГ – захворювання, що обумовлене утворенням антитіл до рецепторів синаптичної щільності, що блокує нервово-м'язову передачу імпульсів. Інтубація є потенційно небезпечною процедурою для цих хворих через введення міорелаксантів, тому за потреби в ШВЛ цим хворим краще проводити трахеотомію. Дуже уважно треба ставитись і до підбору антибіотикотерапії. Наприклад, макроліди здатні порушувати нервово-м'язову передачу, тому протипоказані при МГ.

Аналіз 15 випадків COVID-19 у хворих на МГ виявив цікавий зворотній зв'язок між тяжкістю міастенії та коронавірусною інфекцією. З 4 померлих хворих у цьому дослідженні жоден не отримував імуносупресивну терапію ВВІГ, цитостатичними препаратами або плазмаферез, тому що мали легший ступінь міастенії. Тоді як хворі з тяжким перебігом, що отримували інтенсивну імуносупресивну терапію, мали більш сприятливий прогноз. Отже, імуносупресія може відігравати захисну роль у пацієнтів з МГ, запобігаючи розвитку цитокінового шторму і клінічного погіршення. Тому при виявленні коронавірусної інфекції у цих пацієнтів не потрібно відмінити цитостатичні препарати, навпаки, необхідно якнайшвидше призначити ВВІГ або плазмаферез.

Також описані 2 випадки маніфестації очної форми МГ на тлі COVID-19. Цікавим є те, що обидва хворих мали пухлину гіпофіза і тромбоемболію легеневої артерії в анамнезі.

**Синдром Гієна–Барре** (СГБ) також може виникати у хворих на COVID-19. СГБ – автоімунне захворювання, пов’язане з ураженням периферичної нервової системи. Аналіз 31 такого випадку показав, що найчастіше симптоми СГБ з’являлись на 2-му тижні COVID-19. Вік хворих коливався від 5 до 84 років. Усі пацієнти мали різні клінічні прояви, отримували ВВІГ і повністю одужали.

Виявилось, що коронавірусна інфекція також може призводити до погіршення перебігу *нейродегенеративних захворювань*. Тяжкі когнітивні порушення після перенесеного важкого COVID-19 були пов’язані з наявністю високих титрів антитіл до SARS-CoV-2 у лікворі. Ці імуноглобуліни можуть безпосередньо спричиняти і підтримувати неврологічні порушення. Додатковий «внесок» роблять гіперкоагуляція, поліорганна недостатність і гіпоксемія. Причиною появи антитіл до SARS-CoV-2 у спинномозковій рідині може бути їх інтратекальний синтез або порушення проникності гематоенцефалічного бар’єра (ГЕБ), яке може бути наслідком високих рівнів медіаторів запалення. Тому надзвичайно важливо запобігати розвитку гіперактивації імунної системи, що й було продемонстровано в пацієнтів з МГ.

### Питання та відповіді в рамках заходу

Протягом усіх днів даного освітнього курсу слухачі мали можливість задати будь-які питання спікерам і отримати відповідь як під час самої трансляції, так і після неї. Так, підіймалися питання щодо різниці механізмів дії різних доз ВВІГ, особливостей застосування препарату при складних супутніх захворюваннях, максимальної тривалості застосування ВВІГ, доцільності комбінації імуномодельючої терапії ВВІГ та моноклональними антитілами у пацієнтів з тяжкими формами COVID-19 та ще багато інших, на які слухачі змогли отримати вичерпні відповіді експертів.

Отже, представляємо увазі читачів вибрані відповіді спікерів на питання аудиторії під час безпосереднього проведення заходу.

- **У чому різниця між механізмами впливу великих і малих доз ВВІГ?**

Тільки великі дози ВВІГ ( $\geq 0,8$  г/кг) впливають на регуляцію імунної відповіді. В першу чергу це імуносупресивний вплив антиідіотипових антитіл, стимулювання фагоцитарної системи, блокування Fc-рецепторів на ефекторних Т-лімфоцитах, що запобігає надмірному синтезу прозапальних цитокінів, вплив на баланс Т-хелперів 10-, 6- і 17-го типів, що продукують потужні прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), IL-1, -6, -17) та активацію регуляторних Т-лімфоцитів. Малі дози (0,2–0,6 г/кг/добу) не чинять імуномодельовальний вплив, а виявляють лише замісний ефект і використовуються при первинних імунодефіцитах.

- **Що є передумовою гіперактивації імунної системи?**

Причинами розвитку цитокінового шторму можуть бути як велике вірусне навантаження, так і порушення в роботі антиген-презентуючих клітин і дефекти синтезу інтерферонів, що, зі свого боку, призводить до більшого потрапляння вірусу в організм.

- **Чим потрібно керуватись у першу чергу при призначенні Біовену: лабораторними показниками чи клінічним станом хворого?**

В першу чергу, за наявності клінічних ознак погіршення стану (задишка, тахіпное, тахікардія) у разі

необхідності лабораторно оцінити рівень феритину та СРБ і ступінь лімфопенії як прояв виснаження імунної системи. Якщо є можливість, то оцінити й рівень прозапальних інтерлейкінів.

- **Чи можна призначати ВВІГ хворим на COVID-19 за наявності супутнього діагнозу «хронічний лімфолейкоз»?**

У таких хворих застосування ВВІГ доцільно не лише з імуnoreгуляторною, а й із замісною метою, оскільки на тлі терапії лейкозу вони часто мають імуносупресію.

- **Чи доцільне внутрішньом’язеве введення ВВІГ в амбулаторних умовах у разі середньотяжкого перебігу COVID-19?**

Ні, для внутрішньом’язевого введення немає жодної доказової бази. Цей шлях не призначений для високих імуномодуючих доз.

- **Чи доцільно використовувати комбінацію моноклональних антитіл разом з ВВІГ?**

В рамках дослідження ефективності препарату Біовен виробництва компанії «Біофарма Плазма» в комплексній терапії пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 моноклональні антитіла не застосовувались, але можна зробити припущення, що за рахунок різних механізмів впливу така комбінація може мати певний ефект. Проте для підтвердження чи спростування цього необхідно отримати дані РКД.

- **Чи можна вводити Біовен внутрішньом’язево?**

Внутрішньом’язевий імуноглобулін – це окремий препарат, що відрізняється від Біовену та інших ВВІГ складом допоміжних речовин, що спрямовані саме на швидке розсмоктування в м’язах і на запобігання утворенню гранульом. Тому необхідно вводити препарати лише так, як зазначено в інструкції. Ще одним нюансом є високі дози Біовену, які необхідно ввести для досягнення ефекту, що неможливо зробити в разі місцевого введення.

- **В чому різниця між препаратами Біовен і Біовен моно і який з них краще застосовувати при COVID-19?**

Біовен моно – це 5% розчин ВВІГ, тоді як Біовен – 10%. Саме останній препарат вивчався в дослідженні, оскільки необхідну високу дозу можна було ввести у меншій кількості рідини. Це дуже важливо для реанімаційних пацієнтів, для яких перенавантаження об’ємом є небезпечним. Тому в лікуванні хворих на COVID-19 перевагу слід віддавати саме препарату Біовен 10%, який має доведену ефективність і безпечність у цих хворих.

- **Які побічні ефекти препарату Біовен були виявлені?**

Найчастішими побічними явищами при застосуванні Біовену є головний біль і почервоніння обличчя. Всі вони викладені в інструкції до препарату. В рамках дослідження у пацієнтів з COVID-19 реєструвати такі легкі побічні явища було неможливо через загальний тяжкий стан хворих і введення великої кількості лікарських препаратів. Жодних побічних явищ, які б потребували припинення введення препарату, виявлено не було.

- **Чи проводитимуться в майбутньому дослідження ефективності ВВІГ з більшою вибіркою?**

Розмір вибірки тяжких пацієнтів розраховували для досягнення статистичної значущості. Клінічно

та статистично значущий ефект досягнуто, тому додаткові дослідження з боку компанії «Біофарма Плазма» не потрібні. Проте зареєстровано ще близько 10 подібних клінічних досліджень застосування ВВІГ у пацієнтів з COVID-19, після завершення яких буде зроблений метааналіз, що є найвищим стандартом доказовості.

- **На яких етапах COVID-19 введення ВВІГ буде вже не ефективним?**

В рамках цього дослідження препарат використовували на 3–7-й день від початку наростання симптомів. На пізніших термінах користь від введення Біовену може бути вже меншою.

- **Чи потрібно відмінити системні глюкокортикостероїди перед введенням Біовену?**

Ні, не потрібно.

- **Який максимальний період введення ВВІГ і що є критеріями ефективності?**

За даними літератури, максимально — впродовж 5 діб. У дослідженні вивчали саме 2-денне введення, це внесено і в протокол лікування COVID-19. Але в своїй клінічній практиці в пацієнтів з важкою серцево-судинною патологією ми застосовували 4-денне введення. Ефект від препарату можна побачити одразу під час введення — це позитивна динаміка клінічних показників (нормалізується  $SpO_2$ , тиск, пульс і температура тіла). Також спостерігається нормалізація лабораторних показників, насамперед зростання кількості лімфоцитів.

- **До яких значень може знижуватись рівень лімфоцитів при MIS-C і коли необхідно призначати Біовен?**

Переважаю показники дещо нижчі 1000 кл/мкл, але зустрічались і 500 кл/мкл. Втім лімфоцитопенія є лише одним з маркерів запальної відповіді. Рішення про призначення ВВІГ приймається на підставі клінічних критеріїв хвороби Кавасакі або в пацієнтів з MIS-C, що мають симптоми, які загрожують життю.

- **Чи потрібна премедикація перед введенням Біовену в дозі 1–2 г/кг?**

Ні, рутинно це не рекомендовано.

- **Який прогноз у дітей з MIS-C і коронаритом?**

Прогноз залежить від ступеня ураження коронарних судин. Відомо, що навіть за появи невеликих аневризм вони можуть з часом зникати. Великі аневризми завжди потребують хірургічного лікування. Тому кожній дитині, що перенесла хворобу Кавасакі або MIS-C, має бути зроблено УЗД коронарних судин і в разі виявлення порушень надана консультація кардіохірурга.

- **Чому так часто призначалась антибіотикотерапія?**

Антибіотики призначали в разі рентгенологічних ознак пневмонії, стрептококового тонзиліфарингіту та дітям з інфекцією сечостатевої системи.

- **Чи треба робити ПЛР-тест дитині, батьки якої хворі на COVID-19?**

У першу чергу треба орієнтуватись на клінічну картину. Слідкувати за появою типових скарг, у тому числі

діареї. І лише за появи клінічних проявів доцільно провести ПЛР-тестування.

- **Упродовж якого часу можна вважати, що інсульт є наслідком COVID-19?**

Чіткі часові рамки ще не встановлені, тому треба орієнтуватись на клініку. Так, якщо це молодий хворий, в якого уражені великі судини та немає інших факторів ризику, то ймовірним тригером є саме COVID-19.

- **Як купірувати інтенсивний головний біль при COVID-19?**

У гострий період у пацієнтів, що раніше не скаржились на головний біль, можна застосовувати парацетамол. Якщо це прояви вже наявної мігрені, то треба продовжувати звичайне її лікування. Цікавим є спостереження за одним пацієнтом з мігренню, в якого на тлі прийому низькомолекулярного гепарину з приводу COVID-19 повністю зникли напади головного болю. Після припинення антикоагулянтної терапії мігренозні болі поновились.

Вже багато місяців кожного дня наші лікарі ведуть боротьбу за життя пацієнтів з COVID-19, перебіг якого, як ми змогли побачити з представлених клінічних випадків, а дехто — і власного досвіду, може бути вкрай тяжким і непередбачуваним, іноді навіть поза залежністю щодо супутньої патології, віку, лікувальних заходів.

Проведене в Україні багатоцентрове РКД ефективності та безпечності українського препарату ВВІГ — Біовену виробництва ТОВ «Біофарма Плазма» в лікуванні тяжкого перебігу коронавірусної інфекції додає в арсенал вітчизняних клініцистів ефективний інструмент боротьби з тяжкими формами COVID-19 у різних вікових групах.

Як будь-яка компанія, що динамічно розвивається, ТОВ «Біофарма Плазма» має амбітні плани — на основі плазми розпочато виробництво препарату (гіперімунного глобуліну). Плазма донорів, у якій містяться антитіла до коронавірусу, називається реконвалесцентною. На основі цієї плазми компанія розробляє гіперімунний імуноглобулін, який потенційно можна використовувати для лікування коронавірусної інфекції COVID-19.

Наразі ТОВ «Біофарма Плазма» має центри по сдачі плазми у різних містах України (Київ, Черкаси, Дніпро, Харків, Суми, Конотоп, Шостка), розпочала збір плазми донорів, що одужали від COVID-19. Плазму збирають методом апаратного плазмаферезу. Ця процедура не шкодить здоров'ю донора, в усьому світі такий метод використовують вже понад 60 років, і він є одним із найпопулярніших видів донорства.

Отже, компанія ставить перед собою важливі цілі та динамічно розвиває технології в ногу з часом і згідно з викликами сучасної медицини.

Підготувала *Тетяна Потехіна*

①

