

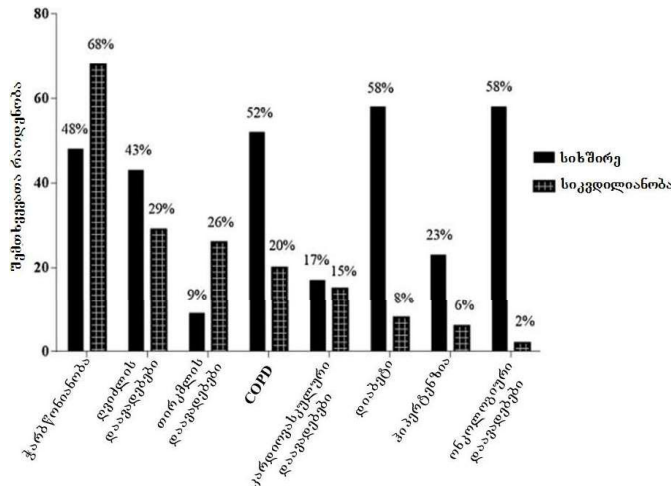
გაბუნია ლ.¹, რატიანი ლ.², გორგაძე გ.³, ხაჩიაშვილი გ.³, ქონიაშვილი ო.³

კოვიდ-ინფექციის მიმდინარეობის ძირითადი პათოგენეზური რგოლები, თანმხლები დაავადებები და კოვიდის მართვის სტრატეგიები მისი მიმდინარეობის სპეციფიკის გათვალისწინებით

თსსუ, სამეცნიერო უნარ-ჩვევების ცენტრი¹; ანანთაზიოლოგია-რეანიმატოლოგიის დეპარტამენტი²; სამეცნიერო უნარ-ჩვევების ცენტრის სტუდენტური სამეცნიერო-კვლევითი კლუბი „ენდოვორი“³

SARS-Cov-2-ვირუსის გამოჩენამ, მასთან დაკავშირებულმა ავადობამ და მზარდმა სიკვდილიანობის მაჩვენებელმა მსოფლიო კოლაფსში ჩააგდო. COVID-19 დაავადებაა, რომელიც SARS-Cov-2-ით დაინფიცირების შედეგად ვითარდება და ხასიათდება მაღალი გართულებებითა და სიკვდილიანობით. დაავადების სიმპტომები ცვალებადია, მაგრამ უმეტესად მოიცავს ცხელებას, ხველას, თავის ტკივილს, დაღლილობას, სუნთქვის გაძნელებასა და სუნისა და გემოს შეგრძნების დაკარგვას. სიმპტომების გამოვლენა იწყება ვირუსის ორგანიზმში მოხვედრიდან 1-14 დღემდე პერიოდში. ინფიცირებულთა მინიმუმ მესამედს შესამჩნევი სიმპტომები არ აღენიშნება [10].

ინფიცირებისა და სიკვდილიანობის მაჩვენებელი თანმხლები დაავადებების მქონე პირებში განსაკუთრებით მაღალია. სტატისტიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით, COVID-19-ით ინფიცირებულ პაციენტთა 40%-ზე მეტს ჰქონდა სხვადასხვა თანმხლები დაავადებები - სიმსუქნე, დიაბეტი, ავთვისებიანი სიმსივნე, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული სინდრომი, არტერიული ჰიპერტენზია, ლეიქოსა და თირკმელების დაავადებები. ზოგადად, ვირუსს ახასიათებს კლინიკური გამოვლინებების ფართო სპექტრი დაწყებული მსუბუქი სიმპტომებიდან, დამთავრებული პოლიორგანული დაზიანებებით და უკმარისობით [4, 6] (სურ.№ 1).



სურათი №1. COVID-19-ით ინფიცირებული პაციენტების სტატისტიკა თანმხლები დაავადებების და სიკვდილიანობის მაჩვენებლის მიხედვით

ცნობილია, რომ SARS-Cov-2-ის სპაიკური ცილის (S ცილა) დაკავშირება ACE-2 რეცეპტორთან საფუძვლად უდევს ვირუსის უჯრედში რეპლიკაციას. აღნიშნული რეცეპტორი ექსპრესირდება მრავალ უჯრედზე, მათ შორის ფილტვის უჯრედებში, კარდიომიოციტებში, თირკმლის, საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის, ნერვულ უჯრედებში. სწორედ ამიტომ, ინფექცია პოლიორგანული გავრცელებით და დაზიანებებით ხასიათდება [1].

ამასთანავე, ვირუსის მიერ აქტიურდება მაკროფაგები, რომლებიც დიდი რაოდენობით ციტოკინებსა (IL-1, IL-6, და TNFα) და ქემოკინებს (CXCL10 და CCL2) გამოიმუშავენ. მათი სისხლში გამოთავისუფლების შედეგად ვითარდება ციტოკინური შტორმი, მასიური იმუნური რეაქცია, რასაც პოლიორგანული უკმარისობა მოჰყვება. აღნიშნული პათოლოგიური პროცესი განსაკუთრებით თვალსაჩინოა კომორბიდულ პაციენტებში [3] [17].

ანთებითი მედიკამენტების და ციტოკინების მწვავე სისტემური გამოთავისუფლება, ანუ ე.წ. ციტოკინურ შტორმი განაპირობებს ლიმფოპენიის განვითარებას.

დადასტურებულია, რომ ლიმფოციტები ახდენენ ACE2 რეცეპტორების გაძლიერებულ ექსპრესიას თავიანთ ზედაპირზე, ვითარდება მათი ფუნქციური დისრეგულაცია, რასაც მიყვავართ ლიმფოციტების აპოპტოზისაკენ, ვითარდება ლიმფოპენია.

ცნობილია, რომ ACE2-ის ექსპრესია მაღალია არტერიული ჰიპერტენზიით და გულის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში, რაც, სავარაუდოდ, განაპირობებს მათში კოვიდ-ინფექციის მძიმე მიმდინარეობას [11].

ACE ინჰიბიტორები ხშირად გამოიყენება ჰიპერტენზიისა და დიაბეტური ნეფროპათიის სამკურნალოდ. როგორც აღინიშნა, ეს ორი პათოლოგია წამყვან პოზიციას იკავებს COVID-19-ის თანმხლებ დაავადებებს შორის გართულებების და ფატალური გამოსავლის განვითარების მიმართულებით [14].

ჯერ კიდევ მსჯელობის საგანია ACE ინჰიბიტორების გამოყენება COVID-19 პაციენტებში. არსებობს ჰიპოთეზები, რომ აგვი ინჰიბიტორები იწვევენ ACE-2 რეცეპტორის აუ-რეგულაციას, რამაც შესაძლოა SARS-Cov-2-ის ვირულენტობა გაზარდოს, თუმცა დღესდღეობით ჩატარებული კვლევების შედეგების საფუძველზე, არ არსებობს მტკიცებულებები, რაც ამ ჯგუფის მედიკამენტების გამოყენების შეწყვეტის წინაპირობას წარმოადგენს [2].

აღსანიშნავია, რომ კოვიდ-ინფიცირებულთა 23%-ს აღენიშნება არტერიული ჰიპერტენზია. მათგან 6% გარდაიცვალა (სურ.№ 1).

დადგენილია კორელაცია ორგანიზმში ცხიმოვანი ქსოვილის ხვედრით წონასა და კორონავირუსით გამოწვეულ გართულებებსა და გამოსავალს შორის; დიდი წონის კოვიდ-პაციენტებში 3-4-ჯერ მაღალია გართულებების რისკი და ასევე, სიკვდილობის მაჩვენებელი, რაც განპირობებულია ციტოკინური შტორმის ინტენსიფიკაციით, განსაკუთრებით კი მატულობს IL-6. სხეულის მასის მომატებული ინდექსი და გაზრდილი მოთხოვნილება აერობულ მეტაბოლიზმზე ზრდის ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის ალბათობას COVID-19-ის მწვავე ფაზაში, რაც ხშირად ხელოვნური

ვენტილაციის წინაპირობას ქმნის; ჭარბწონიან პაციენტთა 68.8% საჭიროებს ხელოვნურ ვენტილაციას და აღენიშნებათ კრიტიკული მდგომარეობა [4]. ამასთანავე, ჭარბწონიან ადამიანებს აქვთ გამოხატული წინასწარგანწყობა ინსულინორეზისტენტობისა და დიაბეტის მიმართ, რაც, თავის მხრივ, დამატებითი რისკ-ფაქტორია კოვიდ-ინფიცირებულ პაციენტებში გართულებების განვითარების მიმართულებით. Covid-19-ის მქონე პაციენტების 48%-ს აღენიშნებოდა ჭარბი წონა. ჭარბწონიანი პაციენტების 68%-ში დაფიქსირდა ლეტალური გამოსავალი.

ცნობილია, რომ დიაბეტიან პაციენტებში კოვიდ-ინფექციის გამოსავალი პროგნოზულად ცუდია, მათში განსაკუთრებით მაღალია გართულებების განვითარების ალბათობა; საერთო ჰოსპიტალიზებული კოვიდ-ინფიცირებული კომორბიდული პაციენტების 14,2%-ს შეადგენენ პაციენტები შაქრიანი დიაბეტით. კოვიდ-პაციენტების 58%-ს აღენიშნებოდა შაქრიანი დიაბეტი. მათგან 8%-ში განვითარდა ლეტალური გამოსავალი. აღნიშნულ პაციენტებში კიდევ უფრო მომატებულია ციტოკინები - ინტერლეიკინები (IL-6, IL-2, IL-10, ინტერფერონ-გამა, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფა), რაც მეტყველებს ციტოკინური შტორმის გაძლიერებაზე.

კოვიდ-პაციენტებში RAAS (რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა) სისტემის დისრეგულაცია, რასაც ადგილი აქვს შაქრიანი დიაბეტის დროს, ციტოკინურ შტორმთან ერთად, კიდევ უფრო აზიანებს სიხლძარღვებს, იწვევს ენდოთელურ დისრეგულაციას, ხელს უწყობს თრომბოემბოლიური გართულებების განვითარებას. ჰიპერგლიკემია კიდევ უფრო აძლიერებს ვირუსის რეპლიკაციას RAAS-ს სისტემის დისრეგულაციის შედეგად [7].

კორონა ვირუსის უფრო ხშირ სამიზნეს წარმოადგენს ფილტვის ქსოვილი, რაც კოვიდ-ინფექციის მიმდინარეობის სიმწვავეს, გართულებებს და ხშირად ფატალურ გამოსავალს განაპირობებს. COVID-19-ის არასასურველი გამოსავლის ერთ-ერთი მძლავრი რისკ-ფაქტორი დაავადების მწვავე ფაზაში ჰიპოქსიის ხარისხია, რაც პირდაპირ კორელაციაშია რესპირაციული სისტემის უკვე არსებულ პათოლოგიებთან, როგორცაა ასთმა და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება, რაც ხშირად საჭიროებს ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციას [4].

ბრონქული ასთმის მქონე პაციენტებში შეინიშნება თანდაყოლილი იმუნური რეაქციის დისრეგულაცია, ასევე IFN-λ-ს დაქვეითებული პროდუქცია, რაც ზრდის მძიმე გართულებების განვითარების ალბათობას [9]. COPD (ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული სინდრომი) აღენიშნებოდა Covid-პაციენტების 52%-ს. მათგან სიკვდილიანობის მაჩვენებელი აღწევს 20%-ს.

როგორც ჩატარებული კვლევების შედეგებმა ცხადყო, D ვიტამინი ხასიათდება ანთების საწინააღმდეგო და იმუნომოდულაციური ეფექტებით. ხშირად ჰოსპიტალიზებულ მძიმე და კრიტიკულად მძიმე კოვიდ-პაციენტებს აღენიშნებათ D ვიტამინის დეფიციტი.

ციტოკინ-სამიზნე თერაპიასთან ერთად დადასტურებულია ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების

გამოყენების ეფექტურობა, მათ შორის გლუკოკორტიკოიდების. ციტოკინური შტორმის დათრგუნვის მიმართულებით, მათ აქვთ არასპეციფიკური მოქმედება, განსხვავებით ციტოკინების სპეციფიკური დათრგუნველი საშუალებებისგან, კერძოდ კი, მათი ეფექტი ვლინდება ანთების მედიატორების - პროსტაგლანდინების, ლეიკოტრიენების პროდუქციის დაქვეითებით და იმუნოსუპრესიული მოქმედებით. ზოგიერთ კვლევაში დასაბუთებულია მათი ეფექტურობა მწვავე რესპირატორული დისტრეს-სინდრომის დროს.

როგორც ზოგიერთ კვლევაში იქნა ნაჩვენები, მელატონინი, ასევე, თრგუნავს ციტოკინური შტორმის პათოგენეზურ მექანიზმს და ხელს უშლის მასთან დაკავშირებული გართულებების განვითარებას. მას გააჩნია ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტური მოქმედება. ამავე დროს, სხვა მედიკამენტებთან შედარებით არის სრულიად უსაფრთხო და იაფი საშუალება.

COVID-19-ის მკურნალობაში, როგორც არსებული მტკიცებულებები ცხადყოფს, ძალზე მნიშვნელოვანია ციტოკინური შტორმის დროული იდენტიფიკაცია, მისი გადაუდებელი მართვის დაწყება მწვავე განვითარების შესაფერხებლად და კეთილსაიმედო გამოსავლის განვითარებისათვის [13].

NIH-ის (National Institutes of Health) და ამერიკის ინფექციურ სნეულებათა ასოციაციის რეკომენდაციით COVID-19-ის მკურნალობისათვის, რაც ეფუძნება ამ ეტაპზე ჩატარებული პლაცებო-კონტროლირებადი რანდომიზებული კვლევების შედეგებს, გამოიკვეთა შემდეგი მედიკამენტების კომბინირებული გამოყენების ეფექტურობა:

- ბარიციტინიბი+დექსამეტაზონი (მძიმე ფორმის პაციენტებში);
- ინტერლეიკინ-6-ის ბლოკატორის - ტოცილიზუმაბის + დექსამეტაზონის კომბინაცია (მძიმე ფორმის პაციენტებში).

IL-1 მნიშვნელოვან პროინფლამაციურ ციტოკინს წარმოადგენს, რომლის პროდუქცია ხდება იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მაკროფაგებისა და მონოციტების მიერ. ზოგიერთი კვლევების შედეგების თანახმად, **IL-1-ის ინჰიბიტორმა** ანაკინრამ აჩვენა დადებითი შედეგი და გააუმჯობესა რესპირაციული ფუნქცია კოვიდ-პაციენტებში, შეამცირა ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციაზე გადასვლის შემთხვევები, ლეტალობის მაჩვენებელი.

კოვიდ-პაციენტებში **IL-6-ის ინჰიბიტორების (სარილუმაბი, ტოცილიზუმაბი)** გამოყენებამ სხვადასხვა კვლევის ფარგლებში აჩვენა პოზიტიური შედეგები როგორც გართულებების შემცირების, ასევე, სიკვდილიანობის მაჩვენებლის დაქვეითების მიმართულებით.

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე, აღინიშნა **TNF-α-ს** და **IFN-γ-ს** ინჰიბიტორების მნიშვნელობა კოვიდ-პაციენტების მკურნალობაში, განსაკუთრებით, კოვიდ-ინფექციის ადრეულ სტადიებზე.

უკვე ჩატარებული უამრავი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის საფუძველზე გამოიკვეთა ჯანმო-ს ახალი მყარი მტკიცებულებები და შესაბამისი რეკომენდაციები:

- IL-6-ის რეცეპტორების ბლოკატორის-ბარიციტინიბის გამოყენება გლუკოკორტიკოიდებთან ერთად კომბინაციაში რეკომენდებულია მძიმე და კრიტიკულად მძიმე პაციენტებში;

- პირობით სანინალმდეგო რეკომენდაცია მიეცა მონოკლონური ანტიხეულების - რუქსოლიტინიბის და ტოფაცეტიტინიბის გამოყენებას მძიმე და კრიტიკულად მძიმე კოვიდ-პაციენტებში;

- პირობით რეკომენდებულია სოტროვიმავის გამოყენება ამბულატორიულ კოვიდ-19-ის მსუბუქი ფორმის პაციენტებში, მაგრამ ჰოსპიტალიზაციის მაღალი რისკის არსებობის შემთხვევაში. როგორც ჩატარებული კვლევის შედეგები ცხადყოფენ, სოტროვიმავი ეფექტურია, ასევე, ომიკრონის ნინალმდეგ შედარებით მაღალ დოზებში.

კოვიდ-პაციენტების ავადობის სიმწვავის განმსაზღვრელი ფაქტორებია ჯანმოს მიხედვით:

კრიტიკულად მძიმე პაციენტების დამახასიათებელი ნიშნები: მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომი, სეპტიკური შოკი, სეფსისი, ისეთი მდგომარეობა, რომელიც საჭიროებს ფილტვების ხელოვნურ ინვაზიურ ან არაინვაზიურ ვენტილაციას, ვაზოპრესორების გამოყენებას.

მძიმე კოვიდ-პაციენტებისათვის დამახასიათებელი ნიშნები: 90-ზე ნაკლები სატურაცია, პნევმონია, 30-ზე ნაკლები სუნთქვის სიჩქარე წუთში, ლეთარგია, კრუნჩხვა, ცნობიერების დათრგუნვა.

საშუალო სიმძიმის პაციენტებისათვის არ არის დამახასიათებელი ყველა ზემოაღნიშნული ის სიმპტომი, რომელიც ახასიათებს მძიმე და კრიტიკულად მძიმე პაციენტებს.

IL-6-ის რეცეპტორის ბლოკატორებს (ტოცილიზუმაბი ან სარილუმაბი) მიეცა ძლიერი რეკომენდაცია ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ.

კორტიკოსტეროიდები ადრე მკაცრად იყო რეკომენდებული მძიმე და კრიტიკულად მძიმე კლინიკური მიმდინარეობისას, ამჟამად, რეკომენდაცია შეიცვალა შემდეგნაირად: პაციენტები, რომლებიც აკმყოფილებენ აღნიშნული კლინიკური მიმდინარეობის კრიტერიუმებს, დაექვემდებარონ კორტიკოსტეროიდებისა და IL-6-ის რეცეპტორის ბლოკერების კომბინირებულ თერაპიას.

რეკომენდებულია ბარიციტინიბი და ტოცილიზუმაბი/სარილუმაბი განიხილებოდეს ერთმანეთის ალტერნატივად და არ მოხდეს მათი ერთდროული დანიშვნა.

IL-6 რეცეპტორის ბლოკატორები ინიშნება ინტრავენურად, მძიმე ან კრიტიკულად მძიმე პაციენტებში; არ არის რეკომენდებული მათი კანქვეშა შეყვანა; IL-6 რეცეპტორების ბლოკერებით თერაპია უნდა ჩატარდეს სისტემურ კორტიკოსტეროიდებთან ერთად კომბინაციაში, რომელთა შეყვანა ხდება პერორულად ან ინტრავენურად.

ტოცილიზუმაბი და სარილუმაბი ინიშნება ერთჯერადად ინტრავენური დოზების სახით, როგორც ნესი, 1 საათის განმავლობაში. მეორე დოზის შეყვანა შესაძლებელია პირველი დოზის მიღებიდან 12-48 საათის შემდეგ. მათთან კომბინაციაში ინიშნება სისტემური კორტიკოსტეროიდები დაახლოებით 10 დღის განმავლობაში (5-14 დღე).

ტოცილიზუმაბის დოზირება ხდება 8 მგ სხეულის 1 კგ-ზე გადაანგარიშებით, მაქსიმალური დოზაა 800 მგ. სარილუმაბი ყველაზე ხშირად გამოიყენება 400 მგ დოზით.

IL-6 რეცეპტორების ბლოკატორებით თერაპიის დაწყებამდე უნდა გაკეთდეს რუტინული ანალიზები. მათ შორის: საჭიროა განისაზღვროს ნეიტროფილების და თრომბოციტების რაოდენობა, ტრანსამინაზები და ბილირუბინის შემცველობა. კორტიკოსტეროიდებისა და ინტერლეიკინ 6-ის რეცეპტორის ბლოკერების იმუნოსუპრესიული მოქმედების გათვალისწინებით, უნდა მოხდეს ყველა პაციენტზე ყურადღებით დაკვირვება მეორადი ინფექციების განვითარების პრევენციის მიმართულებით. IL-6-ის რეცეპტორის ბლოკატორების ხანგრძლივი თერაპია ზრდის აქტიური ტუბერკულოზის, ინვაზიური სოკოვანი და ოპორტუნისტული ინფექციების განვითარების რისკებს. აღნიშნული თერაპიის რისკები და სარგებელი გულდასმით უნდა იქნას განხილული/შეფასებული ისეთ პაციენტებში, რომელთაც კოვიდის გარდა აქვთ სხვა აქტიური, მძიმე ინფექციები.

IL-6-ის რეცეპტორის ბლოკატორების გამოყენებასთან დაკავშირებული მტკიცებულებების თანახმად:

- IL-6 რეცეპტორების ბლოკერები ამცირებენ სიკვდილიანობას და მექანიკური ვენტილაციის საჭიროებას (მაღალი სიზუსტის მტკიცებულება).

- IL-6-ის რეცეპტორის ბლოკერები ამცირებენ ჰოსპიტალიზაციის და მექანიკური ვენტილაციის ხანგრძლივობას (დაბალი სიზუსტის მტკიცებულება).

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია რეკომენდაციას უწევს არ მოხდეს **ჰიდროქსიქლოროქინის ან ქლოროქინის** გამოყენება (მტკიცე, გამოყენების სანინალმდეგო-რეკომენდაცია). ჰიდროქსიქლოროქინის გამოყენებამ შეიძლება შეაფერხოს სხვა ისეთი მნიშვნელოვანი პრეპარატების გამოყენება, რომლებიც, ეკგ-ზე ახანგრძლივებენ QT ინტერვალს, როგორცაა აზითრომიცინი და ფტორქინოლონები, რაც, შესაძლოა, გახდეს ლეტალური არითმიების განვითარების მიზეზი.

ჰიდროქსიქლოროქინი და ქლოროქინი სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ ამცირებენ სიკვდილიანობას, მექანიკური ვენტილაციის საჭიროებას და ასევე, ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობას.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ გასცა პირობითი რეკომენდაცია **რემდესივირის** გამოყენების ნინალმდეგ COVID-19-ით ჰოსპიტალიზებული პაციენტების სამკურნალოდ. თუ რომელიმე კლინიკაში კვლავ განიხილება რემდესივირის დანიშვნა, გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ მისი გამოყენება უკუნაჩვენებია პაციენტებში ღვიძლის (ALT ნორმაზე > 5-ჯერ) ან თირკმლის (eGFR < 30 მლ/წთ) დისფუნქციით. არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ რემდესივირი ამცირებს სიკვდილიანობას, მექანიკური ვენტილაციის საჭიროებას და ასევე, არ განაპირობებს სტატისტიკურად სარწმუნო კლინიკურ გაუმჯობესებას.

ამგვარად, ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია არ უწევს რეკომენდაციას რემდესივირის რუტინულ (სტანდარტულ) გამოყენებას ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში, დაავადების სიმძიმის მიუხედავად.

ჯანმო-ს მიერ გაცემულია ძლიერი რეკომენდაცია **ჯანუს კინაზას ინჰიბიტორის - ბარიციტინიბის** დანიშვნის მიმართულებით მძიმე და კრიტიკულად მძიმე COVID-19 პაციენტებში. ბარიციტინიბთან ერთად უნდა დაინიშნოს კორტიკოსტეროიდები. IL-6 რეცეპტორის ბლოკატორები და ბარიციტინიბი არ უნდა დაინიშნოს ერთობლივად, ისინი განხილული უნდა იყოს, როგორც ალტერნატიული საშუალებები. მათ შორის არჩევანის გაკეთება დამოკიდებულია თითოეული მედიკამენტის ხელმისაწვდომობასა და კლინიკურ კონტექსტზე. ბარიციტინიბის პერორულად მისაღები დღიური დოზაა 4მგ ზრდასრულებში, რომელთა ეფექტური გლომერულური ფილტრაციის მაჩვენებელი (eGFR) არ უნდა იყოს 60 მლ/წთ/1.73 მ²-ზე ნაკლები.

მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს 14 დღის განმავლობაში ან კლინიკიდან განერამდე. მკურნალობის ოპტიმალური ხანგრძლივობა ჯერჯერობით უცნობია და დამოკიდებულია ბარიციტინიბის სამკურნალოდ ეფექტებზე და ჩატარებული კვლევების შედეგებზე.

ლეიკოპენიის, თირკლის ან ღვიძლის დისფუნქციის მქონე პაციენტებში აუცილებელია მათი ფუნქციური პარამეტრების კონტროლი მკურნალობის კურსის განმავლობაში.

პაციენტებში, რომლებიც იღებენ მაგ, პრობენიციდს, მოსალოდნელია ნამალთაშორისი ურთიერქმედება და აუცილებელია ბარიციტინიბის დოზის შემცირება.

ბარიციტინიბით (IL-6-ის რეცეპტორის ბლოკერების მსგავსად) მკურნალობა უნდა დაიწყოს სისტემური კორტიკოსტეროიდების პარალელურად.

მძიმე ან კრიტიკული დაავადების მქონე პაციენტებში, ბარიციტინიბი, სავარაუდოდ, ამცირებს სიკვდილიანობას და მექანიკური ვენტილაციის ხანგრძლივობას, ასევე, ჰოსპიტალიზაციის ვადებს.

რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში არ იყვნენ ჩართული ბავშვები, ამიტომაც ამ ასაკის პაციენტებში ბარიციტინიბის გამოყენების შესახებ რეკომენდაცია განსაზღვრული არაა. ასევე, გაურკვეველია უნდა დაენიშნოს თუ არა ბარიციტინიბი ქალებს ორსულობისა და ლაქტაციის პერიოდში, რის შესახებაც გადამწყვეტილება უნდა მიიღოს მკურნალმა ექიმმა ორსულ პაციენტთან შეთანხმების საფუძველზე, დედისა და ნაყოფისთვის პოტენციური რისკების შეფასების გათვალისწინებით [18].

ჯანმო-ს მიერ გაიცა პირობითი სანინაალმდეგო რეკომენდაცია მონოკლონური ანტისხეულების - **რუქსოლიტინიბის და ტოფაცეტიტინიბის** დანიშვნის შესახებ მძიმე და კრიტიკულად მძიმე COVID-19-ის მქონე პაციენტებში (პირობითი სანინაალმდეგო რეკომენდაცია). კლინიციკებმა ამ მედიკამენტების დანიშვნა შესაძლოა განხილონ მხოლოდ მაშინ, როდესაც ბარიციტინიბი და IL-6-ის რეცეპტორების ბლოკატორები (ტოცილიზუმაბი ან სარილუმაბი) არ არის ხელმისაწვდომი [18].

მსუბუქი ფორმის კოვიდ-პაციენტებში არ არის რეკომენდებული **კონვალესცენტური პლაზმით მკურნალობა** (მძლავრი რეკომენდაცია), ხოლო მძიმე და კრიტიკულად მძიმე პაციენტებში მისი გამოყენება

უნდა და ეფექტიანობა ჯერ კიდევ კვლევის საგანია.

კოვიდ-პაციენტებში, დაავადების სიმძიმის მიუხედავად, არ არის რეკომენდებული ლოპინავირი/რიტონავირის გამოყენება. გაილაინის განვითარების ჯგუფმა ვერ იპოვა საკმარისი მტკიცებულება ლოპინავირი/რიტონავირის გამოყენების შემთხვევაში სიკვდილიანობის, მექანიკური ვენტილაციის საჭიროების, კლინიკური გამოჯანმრთელებისთვის საჭირო დროის შემცირების შესახებ.

სოტროვიმაბი (VIR7831;SK4182136) არის ადამიანის მონოკლონული ანტისხეული, რომელიც ებმის SARS-CoV-2-ის სპაიკ პროტეინს და ხელს უშლის ვირუსის უჯრედებში შესვლას. სოტროვიმაბით მკურნალობა რეკომენდებულია იმ პაციენტთათვის, რომელთაც აქვთ ჰოსპიტალიზაციის მაღალი რისკი [18]. სოტროვიმაბის ავტორიზებული დოზა არის 500 მგ. მედიკამენტის ერთჯერადი ინფუზია უნდა გაგრძელდეს 30წთ-ის განმავლობაში. მედიკამენტის შეყვანა სასურველია SARS-CoV-2-ის დადებითი ტესტის შემდგომ უმაღლეს, სიმპტომების გამოვლენიდან არაუგვიანეს 10 დღისა.

სოტროვიმაბი ხელმისაწვდომია კონცენტრირებული ხსნარის სახით და გამოყენებამდე საჭიროა მისი განზავება. აუცილებელია პაციენტების კლინიკური მონიტორინგი ინფუზიის განმავლობაში და პროცედურის დასრულებიდან 1 საათის მანძილზე [18].

პაციენტებში, რომელთაც არ აქვთ მძიმე დაავადება, სოტროვიმაბი სავარაუდოდ ამცირებს ჰოსპიტალიზაციის რისკს. აღნიშნულ მედიკამენტს ახასიათებს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები. სოტროვიმაბს აღენიშნება ეფექტურობა სიკვდილიანობის და ასევე, მექანიკური ვენტილაციის საჭიროების დაქვეითების მიმართულებით.

ჯანმო-ს მიერ ძლიერ რეკომენდირებულია **სისტემური კორტიკოსტეროიდები** მძიმე და კრიტიკულად მძიმე კოვიდ-პაციენტებისთვის. სისტემური კორტიკოსტეროიდების ადმინისტრირება შესაძლებელია როგორც ინტრავენური, ასევე, პერორული გზით. კრიტიკულად მძიმე პაციენტებში, ნაწლავთა დისფუნქციის გამო, შესაძლოა ვერ განხორციელდეს საკვები ნივთიერებების და მედიკამენტების შენოვა (განვითარდეს მალაბსორაცია). შესაბამისად, კლინიციკები უპირატესობას ანიჭებენ სისტემური კორტიკოსტეროიდების ინტრავენურ შეყვანას, ვიდრე პერორულს, განსაკუთრებით მაშინ, თუ ეჭვქვეშაა ნაწლავთა დისფუნქცია.

გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობისას აუცილებელია გლუკოზის დონის კონტროლი მძიმე და კრიტიკულად მძიმე კოვიდ-პაციენტებში, მიუხედავად იმისა, აქვთ თუ არა მათ დადასტურებული დიაბეტი.

გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობის დაწყება რეკომენდებულია სიმპტომების გამოვლენიდან 7 ან მეტი დღის შემდეგ და უფრო ეფექტიანია, ვიდრე პირველი 7 დღის განმავლობაში.

კორტიკოსტეროიდებით თერაპია არ არის ასოცირებული გვერდითი ეფექტების გაზრდით რისკთან. თუმცა შესაძლებელია გაიზარდოს ჰიპერგლიკემიის და ჰიპერნატრიემიის ინციდენტობა. სტეროიდებით მკურნალობისას აღინიშნა 28-დღიანი სიკვდილიანობის მაჩვენებლის შემცირება 8.7%-ით კრიტიკულად

მძიმე პაციენტებში და 6,7%-ით მძიმე პაციენტებში. საბოლოო ჯამში, აღინიშნა 28-დღიანი სიკვდილიანობის მაჩვენებლის შემცირება 3,3%-ით.

FDA-ის მიერ პაქსლოვიდს, როგორც კოვიდ-ინფექციის სამიზნე სამკურნალწამლო საშუალებას მიეცა ავტორიზაცია დაჩქარებული წესით.

პაქსლოვიდის გამოყენება რეკომენდებულია ზრდასრულ, ხანდაზმულ პაციენტებში (მასით არანაკლები 40 კგ-ზე) და 12 წელზე ზემოთ ბავშვებში, მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის პაციენტებში [18]. მისი გამოყენება რეკომენდებულია სიმპტომების დაწყებიდან და დადასტურებიდან დაუყოვნებლივ 5 დღის განმავლობაში.

„დღესდღეისობით თანხმობა კორონა ვირუსის სანინალმდეგ ახალი მედიკამენტის გამოყენებაზე ნიშნავს მის გამოყენებას გლობალური პანდემიის ნინალმდეგ, როგორც ყველაზე მძლავრი იარაღია, როგორც ხელმისაწვდომი ანტივირუსული თერაპია, განსაკუთრებით იმ პაციენტებისათვის, რომლებიც მაღალი რისკის შემცველ ჯგუფებს განეკუთვნებიან და რომლებშიც ყველაზე მაღალია გართულებების და სიკვდილობის მაჩვენებელი“ - თქვა FDA-ის მედიკამენტების ცენტრის დირექტორმა, მედიცინის აკადემიურმა დოქტორმა პატრისია კავაზონიმ.

პაქსლოვიდი არ გამოიყენება პროფილაქტიკისთვის კოვიდ-პაციენტებთან კონტაქტის შემთხვევაში და არ ანაცვლებს არსებულ ვაქცინებს; იგი არ გამოიყენება მძიმე და კრიტიკულად მძიმე პაციენტებში, გამოიყენება მხოლოდ მსუბუქ ამბულატორიულ პაციენტებში [18].

პაქსლოვიდის შემადგენლობაში შედის: ნირმატრელვირი და რიტონავირი (ნირმატრელვირის 2 ტაბლეტი+რიტონავირის 1 ტაბლეტი).

ნირმატრელვირი აბლოკირებს SARS-CoV-2-ის სპაიკ S-ცილას და ხელს უშლის მის რეპლიკაციას უჯრედის შიგნით, ხოლო რიტონავირი აფერხებს ნირმატრელვირის დაშლას მისი ორგანიზმში საჭირო თერაპიული კონცენტრაციის შენარჩუნების მიმართულებით.

პაქსლოვიდის მიღება რეკომენდებულია 5 დღის მანძილზე, ორ-ორი ტაბლეტი 2-ჯერ დღეში. მისი გამოყენება დაშვებულია არაუმეტეს 5 დღისა. არსებული ფაქტების საფუძველზე იგი სტატისტიკურად სარწმუნოდ ამცირებს ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებელს, ჰოსპიტალიზაციის დღეებს (ჰოსპიტალიზაციის შემთხვევაში) და, ასევე, სიკვდილობის მაჩვენებელს.

პაქსლოვიდის შესაძლო გვერდითი ეფექტებია: საგემოვნო თვისებების შეცვლა, დიარეა, მაღალი არტერიული წნევა, კუნთების ტკივილი. მას ახასიათებს ჰეპატოტოქსიკურობა, კერძოდ, მის შემადგენლობაში შემავალი რიტონავირი მკვეთრად ჰეპატოტოქსიკურია. უკუნაჩვენებია პაქსლოვიდის დანიშვნა პაციენტებში ღვიძლისა და თირკმელების მწვავე უკმარისობით, ხოლო მისი გამოყენება პაციენტებში ქრონიკული თირკმლისა და ღვიძლის დაავადებების შემთხვევაში მოითხოვს დოზირების რეჟიმის კორექტირებას, დოზების შემცირებას [18].

ამგვარად, SARS-CoV-2 ინფექციის პათოგენებს მასიური იმუნური დისრეგულაცია და ქსოვილოვანი ჰიპოქსია უდევს საფუძვლად, ხოლო კოვიდ ინფექციის მიმდინარეობის სიმძიმის მნიშვნელოვანი გან-

მსაზღვრელი ფაქტორებია თანხმობები დაავადებები, ამიტომ საყურადღებოა მაღალი რისკ-ჯგუფის პაციენტების დროული გამოვლენა და მათი სათანადო, შესაბამისი მართვა.

ლიტერატურა:

1. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 May;40(5):905-919. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389262; PMCID: PMC7778857.
2. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C, Rodriguez-Mori JE, Renna N, Chang TI, Corrales-Medina V, Andrade-Villanueva JF, Barbagelata A, Cristodulo-Cortez R, Díaz-Cucho OA, Spaak J, Alfonso CE, Valdivia-Vega R, Villavicencio-Carranza M, Ayala-García RJ, Castro-Callirgos CA, González-Hernández LA, Bernales-Salas EF, Coacalla-Guerra JC, Salinas-Herrera CD, Nicolosi L, Basconcel M, Byrd JB, Sharkoski T, Bendezú-Huassasquiche LE, Chittams J, Edmonston DL, Vasquez CR, Chirinos JA. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):275-284. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33422263; PMCID: PMC7832152.
3. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3. PMID: 34418980; PMCID: PMC8380115.
4. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):1833-1839. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32788073; PMCID: PMC7402107.
5. Gadotti AC, de Castro Deus M, Telles JP, et al. IFN- α is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. *Virus Res*. 2020;289:198171. doi:10.1016/j.virusres.2020.198171
6. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med*. 2020 Nov;132(8):749-755. doi: 10.1080/00325481.2020.1786964. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32573311.
7. Gutiérrez-Abejón E, Herrera-Gómez F, Martín-García D, Tamayo E, Álvarez FJ. A Population-Based Registry Analysis on Hospitalized COVID-19 Patients with Previous Cardiovascular Disease: Clinical Profile, Treatment, and Predictors of Death. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021 Nov 29;8(12):167. doi: 10.3390/jcdd8120167. PMID: 34940522; PMCID: PMC8705942.
8. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitors and the Risk of Hospitalization or Death Among Patients With Immune-Mediated Inflammatory Disease and COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2129639. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.29639
9. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Rio-Bermudez C, Ancochea J, Cárdenas R, Lumbreras S, Soriano JB. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. 2021 Mar 4;57(3):2003142. doi: 10.1183/13993003.03142-

2020. PMID: 33154029; PMCID: PMC7651839.

10. Oran DP, Topol EJ (January 2021). "The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review". *Annals of Internal Medicine*. 174 (5): M20-6976

11. Pathangey G, Fadadu PP, Hospodar AR, Abbas AE. Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: patients, comorbidities, and therapies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Mar 1;320(3):L301-L330. doi: 10.1152/ajplung.00259.2020. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33237815; PMCID: PMC7938645.

12. Sabaka, P., Košěalová, A., Straka, I. et al. Role of interleukin 6 as a predictive factor for a severe course of Covid-19: retrospective data analysis of patients from a long-term care facility during Covid-19 outbreak. *BMC Infect Dis* 21,308 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05945-8>

13. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, Tang X, Carmona Porquera EM, Kalari KR, Kandimalla KK. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 2021 Mar 1;18(3):754-771. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33464914; PMCID: PMC7839412.

14. Shirbhate E, Pandey J, Patel VK, Kamal M, Jawaid T, Gorain B, Kesharwani P, Rajak H. Understanding the role of ACE-2 receptor in pathogenesis of COVID-19 disease: a potential approach for therapeutic intervention. *Pharmacol Rep*. 2021 Dec;73(6):1539-1550. doi: 10.1007/s43440-021-00303-6. Epub 2021 Jun 27. PMID: 34176080; PMCID: PMC8236094.

15. Veerdonk, F.L., Netea, M.G. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit Care* 24, 445 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03166-0>

16. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jul 7;6(1):255. doi: 10.1038/s41392-021-00679-0. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Aug 31;6(1):326. PMID: 34234112; PMCID: PMC8261820.

17. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.* 2020;80(6):607-613

18. Therapeutics and COVID-19. *L I V I N G G U I D E L I N E 1 4 J A N U A R Y 2 0 2 2*; <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1405287/retrieve>

ized by high mortality and complications both in its acute and long-term course. By 2020, WHO announced covid-19 as a pandemic. Individuals with comorbidities are at risk of being severely infected and may have poor prognosis.

Based on statistical data more than 40% of patients infected with COVID-19 have different comorbidities: Obesity, diabetes, malignancy, COPD, liver and renal diseases, cardiovascular diseases, hypertension being most prevalent. Up to 75% of fatal cases were having comorbidities. Diseases like hypertension, diabetes and respiratory pathologies were most associated with fatal outcomes.

It is known that interaction between SARS-Cov2 spike protein and ACE-2 receptor underlies virus entry into the cells. Since this receptor is expressed by various cells, including pulmonary, cardiac, renal, intestinal, endothelial, neuro-glial tissue, the infection is characterized by multiorgan involvement. In addition to that, when the virus activates macrophages great amount of cytokines (IL-1, IL-6, and TNF α) and chemokines (CXCL10 and CCL2) are liberated into the bloodstream causing cytokine storm, the massive immune response often leading to multiorgan failure. These pathologic processes are especially evident in comorbid patients.

According to WHO Guideline 2022 Janus kinase inhibitor Baricitinib is strongly recommended for patients with severe or critical COVID-19, while there's a conditional recommendation against ruxolitinib or Tofacitinib. WHO gives a conditional recommendation for Sotrovimab for patients with non-severe COVID-19, it's important to emphasize that there's a strong recommendation against the use of convalescent plasma in these patients. In patients with severe or critical COVID-19 convalescent plasma should not be used except for research purposes. IL-6 Blockers (tocilizumab or sarilumab) are strongly recommended for patients with severe or critical COVID-19. Ivermectin should not be used except in the context of a clinical trial, regardless of disease severity. There's a strong recommendation against the use of Hydroxychloroquine and Lopinavir/ritonavir regardless of disease severity. Remdesivir is suggested not to be used in patients with COVID-19, regardless of disease severity. Treatment with systemic corticosteroids is strongly recommended for severe or critical COVID-19, while there's a conditional recommendation against their use in patients with non-severe COVID-19.

Massive immunological dysregulation and tissue hypoxia underlie the pathogenesis of SARS-Cov2 infection. Various comorbidities enhance those effects of the infection and also enable virus spread and persistence in the human body. Since Covid-19 comorbidities seem to be important determinants of disease severity, proper management should be used in high-risk patients.

SUMMARY

BRIEF SCIENTIFIC REVIEW

Gabunia L.¹, Ratiani L.², Gorgadze G.³, Khachiashvili G.³, Qoniashvili O.³

THE MAIN PATHOGENETIC WAYS IN THE DEVELOPMENT OF COVID-INFECTION, CONCOMITANT DISEASES AND COVID MANAGEMENT STRATEGIES ACCORDING TO THE SPECIFICITY OF DISEASES

TSMU, SCIENTIFIC RESEARCH-SKILLS CENTER¹;
ANESTHESIOLOGY-REANIMATION DEPARTMENT²;
STUDENT SCIENTIFIC-RESEARCH CLUB
"ENDEAVOR" OF SCIENTIFIC RESEARCH-SKILLS
CENTER ABSTRACT³

In late 2019, SARS-Cov-2 – a novel coronavirus emerged, which shocked the world. COVID-19 is a disease that develops in the setting of SARS-Cov-2 infection and is character-