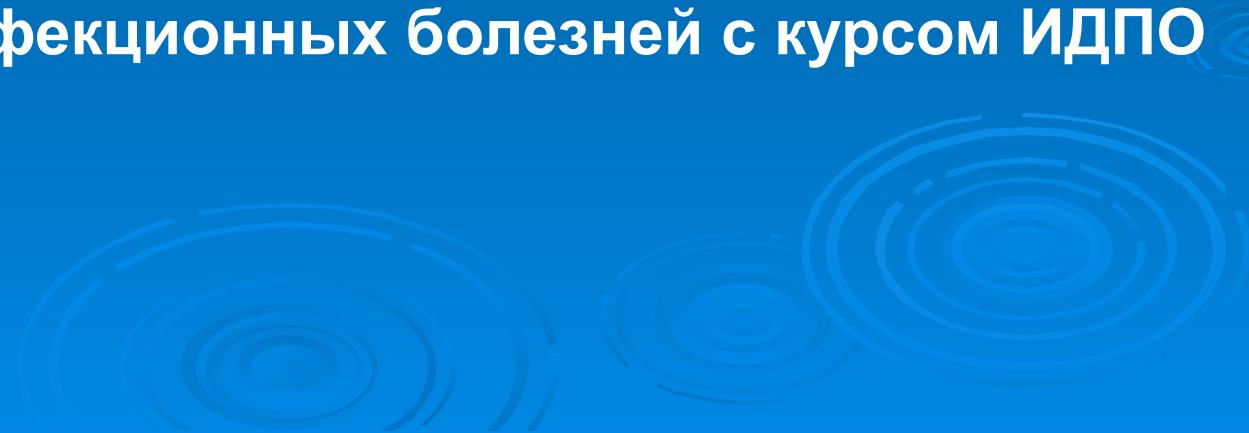


Принципы терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19

Мурзабаева Р.Т. – проф. кафедры
инфекционных болезней с курсом ИДПО



Разработка и обновление временных МР по профилактике, диагностике и лечению COVID-19

Рабочая группа по разработке временных МР по профилактике, диагностике и лечению COVID-19
Приказ МЗ РФ №68 от 27.01.2020

Рабочая группа по вопросам лекарственной терапии внебольничных пневмоний, в том числе при новой коронавирусной инфекции COVID-19
Приказ МЗ РФ №167 от 12.03.2020



Версия 1 МР
29.01.2020

Версия 2 МР
03.02.2020

Версия 9 МР
26.10.2020

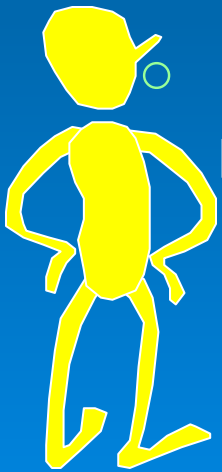
Версия 10 МР
08.02.2021

Версия 11 МР
07.05.2021

- Анализ данных российских и зарубежных исследований в области профилактики, диагностики и лечения коронавирусной инфекции, включая COVID-19, SARS и MERS;
- Мониторинг и анализ рекомендаций международных организаций (ВОЗ, ECDC и др.), зарубежных национальных институтов и агентств по проблеме COVID-19;
- Анализ эффективности противоэпидемических мероприятий, клинических данных, опыта диагностики и лечения в зарубежных странах;
- Подготовка и обновление временных

Решение вопросов

- Имеется ли подозрение на КОВИД-19?
- Оценить степень тяжести состояния пациента
- Решить вопрос о маршрутизации пациента
- Назначить комплексную терапию с учетом периода и степени тяжести заболевания





COVID-19 циклически протекающее инфекционное заболевание

- ❑ В течении инфекции выделяют 3 стадии: ранней инфекции (виремии), легочной инфекции (фаза пневмонии), прогрессирование (гипервоспаление) или выздоровление
- ❑ При лечении пациента с COVID-19 чрезвычайно важным является правильное определение
- ✓ стадии заболевания и
- ✓ степени тяжести состояния пациента
- ❑ Именно эти факторы определяют адекватную тактику ведения пациента в каждой конкретной стадии развития болезни
- ❑ Поэтому необходимо в и/б вести учет дней болезни!!!

Этапы развития COVID-19

- Пациенты с нормальной иммунной системой и адекватным иммунным ответом без факторов риска (пожилой возраст, коморбидные болезни) подавляют действие вируса в первой или второй стадии без чрезмерной иммунной реакции.
- Заболевание протекает в легкой или в среднетяжелой форме

- У больных с иммунной дисфункцией происходит сбой начальной фазы иммунного ответа и развивается чрезмерная СВР (цитокиновый шторм), что приводит к развитию прогрессирующего пневмонита, полиорганной дисфункции, распространенного тромбоваскулита и высокого риска смерти

Исходя из этого, лечение COVID-19 должно быть более адекватным между первой и второй фазой (в этом терапевтическом окне), когда наблюдается клиническое ухудшение с признаками нарастающей ДН и гиперкоагуляционного синдрома (лихорадка более 7 дней, кашель, одышка, снижение SpO₂)

Классификация COVID-19 по степени тяжести

ЛЕГКОЕ ТЕЧЕНИЕ

- температура тела ниже 38 °С, кашель, слабость, боли в горле;
- отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

СРЕДНЕТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- лихорадка выше 38 °С;
- ЧДД более 22/мин;
- одышка при физических нагрузках;
- изменения при КТ (рентгенографии) – КТ 1-2, минимальные или средние;
- SpO₂ < 95%;
- СРБ сыворотки крови более 10 мг/л.

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- ЧДД более 30/мин.;
- SpO₂ ≤ 93%;
- PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст.;
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД <90 мм рт. ст. или диастолическое АД < 60 мм рт. ст, диурез <20 мл/час);
- изменения в легких при КТ (рентгенографии) – КТ 3-4, значительные или субтотальные;
- лактат артериальной крови > 2 ммоль/л;

КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- qSOFA > 2 балла.
- снижение фибрилляции сознания, рвота, двигательное беспокойство, с эмоци-нальным возбуждением, с острой респираторной дистресс-синдром;
- ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких);
- септический шок; ПОН;
- изменения в легких на КТ (рентгенографии) – КТ 4, значительные или субтотальные или картина ОРДС

Критерии тяжести состояния пациента Шкала NEWS ≤ 3

– легкая степень тяжести, > 3 – состояние пациента оценивается по следующим критериям:

Степень тяжести	T, 0C	SpO ₂ , %	КТ	СРБ, мг/л	Фибриноген	D-димер	Ферритин	Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	ЛДГ
Легкая	N	N	0	N	N	N	N	N	N
Средняя	$<37^\circ$	<95	1-2	20-50	<4	1,5-2N	3-6N	0,5-0,9	2-4N
Тяжелая	37,8-39	<90 на ИВЛ, ВПО	3	50-100	4-5	2-4	3-5N	0,5-0,9	2-4N
Крайне-тяжелая	$\geq 39^\circ$	$<90\%$ на ИВЛ, ЭКМО	4	≥ 100	≥ 6	$\geq 4N$	$\geq 6N$	$<0,5$	$\geq 4N$

Критерии увеличения степени тяжести =5 и более баллов:

1. Возраст ≥ 65 лет +1 степень;
2. Злокачественные новообразования, онкогематология, реципиенты донорских органов, ХБП 5, ожирение (ИМТ ≥ 35 и более, сахарный диабет, ХОБЛ и иные декомпенсированные заболевания + 1 степень

Принципы лечения COVID-19

- ❑ Основной подход к терапии COVID-19 – раннее (в период терапевтического окна), упреждающее назначение лечения до развития жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса.
- ❑ Лечение инфекции COVID-19 в соответствии с актуальными протоколами проводится в подтвержденных и вероятных случаях заболевания
- ❑ Необходим **мониторинг состояния** пациента для выявления динамики заболевания (в истории болезни обязательно указывать дни болезни !!!).
- ❑ Пациентам, инфицированным SARS-CoV-2, назначают этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.
- ❑ Лечение коморбидных заболеваний, состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клин. рекомендациями, стандартами медицинской помощи

Характерные маркеры тяжести COVID-19

- ❑ Основные маркеры тяжести состояния:
 - ✓ высокая температура тела,
 - ✓ Появление одышки, снижение сатурации кислорода крови,
 - ✓ Объем поражения легких при КТ легких,
 - ✓ снижение числа лимфоцитов, повышение уровней D-димера, СРБ, фибриногена, ферритина, цитокинов, тропонинов, ЛДГ
- ❑ Уровни перечисленных маркеров, а также возраст пациента и его коморбидный статус (ожирение, сахарный диабет, болезни сердца и др.) формируют тяжесть состояния пациента в каждый конкретный период времени.
- ❑ Лечение COVID-19 должно быть более адекватным в терапевтическом окне возможностей между первой и второй фазой болезни

Возможности этиотропной терапии

- К этиотропным препаратам относятся фавипиравир, ремдесивир (по-прежнему разрешен для противовирусной терапии в условиях стационара).
- Их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, если польза превысит риск их применения
- До подтверждения диагноза по-прежнему рекомендуется терапия индукторами интерферона, противовирусными препаратами с широким спектром действия (умифеновир), интраназальными формами интерферона-альфа.
- Этиотропное лечение COVID 19 при соп-х заболеваниях требует учета межлекарственных взаимодействий.
- Препараты, которые нежелательно принимать с этиотропной терапией COVID-19, можно найти на сайте <https://www.covid19druginteractions.org/>.
- Применение гидроксихлорохина при нКВИ отменено.

Фавипиравир

- ❑ Фавипиравир- селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов и SARS-CoV-2.
- ❑ В Китае было показано подавление им репликации SARS CoV-2 в культуре клеток и укорочение длительности вирусемии.
- ❑ В РФ проведено **клиническое исследование** эффективности и безопасности фавипиравира. Полученные данные позволяют разрешить применение препарата в стационаре и в амбулаторных условиях. **Противопоказан у детей и беременных**
- ❑ **Схема применения**: с массой тела ≤75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут в 2-10-й дни.
- ❑ С массой 75-90 кг: по 2000 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 800 мг 2 р/сут в 2-10-й дни.
- ❑ С массой >90 кг: по 2400 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 1000 мг 2 р/сут в 2-10-й дни
- ❑ Разработаны **новые препараты** на основе фавипиравира от КВИ: авифавир, коронавир, арепливир

Показания к назначению фавипиравира

- Наличие у пациента подтвержденной методом ПЦР КВИ COVID-19.
- Среднетяжелое течение заболевания:
- ✓ Лихорадка выше 38 С
- ✓ ЧДД более 22 в минуту. Одышка при физических нагрузках.
- ✓ Изменения КТ, рентгенографии ОГК типичные для вирусного поражения минимальные или средние. КТ 1-2.
- ✓ SpO2 менее 94 %.
- ✓ СРБ сыворотки крови менее 10 мг/мл.
- Срок начала терапии 1-3 день от момента появления клинических симптомов (не позднее 5-7 дня).
- Возраст пациента старше 18 лет. С осторожностью у пациентов старше 65 лет.
- Перед началом лечения необходимо информировать пациента о возможных рисках и побочных эффектах препарата с оформлением информированного согласия.
- Оформить информированное согласие пациента.

Противопоказания, особые указания, побочные эффекты фавипиравира

- ❑ Повышенная чувствительность к фавипиравиру;
- ❑ Тяжелая печеночная недостаточность; СКФ < 30 мл/мин;
- ❑ Беременность или планирование беременности во время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания (женщинам и мужчинам необходимо использовать наиболее эффективные методы контрацепции при половых контактах, например, презерватив со спермицидом);
- ❑ Период грудного вскармливания;
- ❑ Детский возраст до 18 лет.
- ❑ С осторожностью: У пациентов с подагрой и гиперурикемией в анамнезе, у пожилых пациентов, пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин и \geq 30 мл/мин).
- ❑ Может применяться как в амбулаторной практике, так и в стационаре.

Ремдесивир

- ❑ Активный метаболит выступает в качестве аналога аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2
- ❑ Лиофилизат
- ❑ Лиофилизат разбавляют в 0,9 % растворе натрия хлорида (до общего объема 100 или 250 мл) и вводят в/в в течение 30-120 мин. 1-й день: 200 мг однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней.
- ❑ Противопоказан:
 - детям (до 18 лет);
 - пациентам с СКФ < 30 мл/мин; • при АЛТ \geq 5 ВГН;
 - при беременности и грудном вскармливании.
- ❑ Запрещено вводить внутримышечно.

Иммуноглобулин человека против COVID-19

- ❑ Противовирусное действие обусловлено связыванием вируса специфическими АТ класса IgG к SARS-CoV-2
- ❑ Раствор для инфузий. Препарат может применяться в сочетании с другими лекарственными средствами, с антибиотиками.
- ❑ Внутривенно капельно однократно в дозе 4 мл/кг массы тела. Начальная скорость введения – от 0,01 до 0,02 мл/кг /минуту в течение 30 минут. Если препарат хорошо переносится, скорость введения можно постепенно увеличивать до 0,12 мл/кг в минуту.
- ❑ Противопоказания:
 - ✓ Повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови IgA и наличия АТ против IgA;
 - ✓ Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
 - ✓ Наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты крови человека; Аутоиммунные заболевания.
 - ✓ Возраст до 18 лет и старше 60 лет (отсутствуют данные об эффективности и безопасности);
 - ✓ Беременность и период грудного вскармливания

Умифеновир

- Относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран.
- Капсулы по 200 мг 4 р/сут в течение 5-7 дней Противопоказан при беременности.

Рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН-α2b) (р-р для интраназального введения)

- обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием
- механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути
- Интраназальные формы: спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь
- В соответствии с инструкцией по применению препарата, по 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 р /день, курс 5 дней Беременным назначают только рекомбинантный ИФН-α2b

Рекомбинантные моноклональные антитела человека IgG1

- ❑ Впервые в клин.рек-х по этиотропной терапии обсуждается возможность введения моноклональных АТ в качестве альтернативы введению АТ из крови доноров-реконвалесцентов COVID-19, в РФ не зарегистрированы
- ❑ Однако Минздрав 30.04.2021 выдал разрешение на обращение в условиях пандемии препарату бамланивимаб - блокирует S-белок коронавируса, снижая инфициров-ть и репликацию SARS-CoV-2.
- ❑ Они оказывают вируснейтрализующее действие путем связывания с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-2 с АПФ2 приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса.
- ❑ В настоящее время используются однокомпонентные (бамланивимаб), а также комбинированные (бамланивимаб в комбинации с этесевимабом; казиривимаб в комбинации с имдевимабом) препараты.
- ❑ Комбинированные препараты на основе моноклональных АТ позволяют сохранять нейтрализующую активность против вновь возникающих мутаций SARS-CoV-2.
- ❑ Высокая безопасность и эффективность лечения с использованием моноклональных АТ, а также отсутствие феномена антителозависимого усиления инфекции позволили такой терапии получить широкое распространение в ряде стран.

Клиническое использование плазмы антиковидной, патоген-редуцированной

Требования к донору*

- ✓ возраст 18-55 лет;
- ✓ масса тела более 50 кг;
- ✓ более 14 дней после исчезновения клинических симптомов;
- ✓ двукратный отрицательный результат исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 в орофарингеальном мазке с интервалом от 24 ч;
- ✓ вируснейтрализующая активность плазмы в разведении 1:160 (при отсутствии донора с необходимым уровнем возможна заготовка плазмы с уровнем 1:80);
- ✓ концентрация общего белка крови не менее 65 г/л;
- ✓ Объем донации составляет 200-600 мл, интервал между повторной сдачей плазмы - не менее 14 дней.

Показания к клиническому использованию антиковидной плазмы

Клинические симптомы

1. от 3 до 7 дня болезни:
 - при тяжелом состоянии пациента с +результатом анализа на РНК SARS-CoV-2;
 - при средней тяжести с проявлениями ОРДС.
2. позднее 21 дня:
 - при неэффективности проводимой терапии и +результате анализа на РНК SARS-CoV-2.

Противопоказания к клиническому использованию антиковидной плазмы

- ✓ аллергические реакции на белки плазмы или цитрат натрия в анамнезе;
- ✓ пациентам с аутоиммунными заболеваниями или селективным дефицитом IgA в анамнезе необходима тщательная оценка возможных побочных эффектов.

*При незначительных изменениях, выявленных в ходе лабораторного обследования донора, решение о допуске к донации принимается врачом-трансфузиологом по согласованию с заведующим отделением

Этиотропное лечение беременных, рожениц и родильниц

- ❑ В качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против COVID-19 по жизненным показаниям.
- ❑ В остальных случаях следует учитывать их безопасность при беременности и в период грудного вскармливания.
- ❑ Лечение должно быть начато как можно раньше, что в большей степени обеспечивает выздоровление.
- ❑ Противовирусные препараты беременным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо назначать и в более поздние сроки от начала заболевания.
- ❑ При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери.

Приложение 6 **Лекарственные взаимодействия антитромботических препаратов с препаратами для лечения пациентов с COVID-19**

Препарат	Фавипиравир	Гидроксихлорохин	Тоцилизумаб, сарилумаб	Барицитиниб	Дексаметазон	Азитромицин
Аценокумарол	↔	↔	↓	↔	↑	Нет данных
Аликсабан	↔	↑	↓	↔	↓	Нет данных
Аспирин	↔	↔	↔	↔		↔
Клопидогрел	↔	↔*	↓	↔		↔
Дабигатран	↔	↑	↔	↔	↓	↑
Дипиридамол	↔	↔	↔	↔		Нет данных
Эноксапарин	↔	↔	↔	↔		↔
Фондапаринукс	↔	↔	↔	↔		↔
НФГ	↔	↔	↔	↔		↑
Празугрел	↔	↔	↓	↔		↔
Ривароксабан	↔	↑	↓	↔	↓	↑
Стрептокиназа	↔	↔	↔	↔		↔
Тикагрелор	↔	↔	↓	↔		↔
↑	повышает экспозицию антитромботического препарата		↓	Препараты <u>не</u> следует назначать одновременно		
↓	снижает экспозицию антитромботического препарата		↑	Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторинг		
↔	не влияет на экспозицию антитромботического препарата		↔	Препараты слабо взаимодействуют		
				Препараты не взаимодействуют		

Терапия подавления цитокинового шторма (1)

- В настоящее время продолжаются клинические исследования эффективности и безопасности таргетных препаратов у пациентов с тяжелым/ критическим течением коронавирусной инфекции.
- Пациентам в большинстве случаев должна проводиться и таргетная **иммуносупрессивная терапия** для подавления гиперергической реакции иммунной системы.
- Одними из ключевых цитокинов, обеспечивающих гипервоспаление являются ИЛ-1 и ИЛ-6.
- Нетакимаб – раствор для п/к введ-я 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. Вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2

- При **среднетяжелой** форме пневмонии возможно назначение ингибиторов **янус-киназ**, они регулируют передачу сигнала в иммунные клетки и подавляют продукцию цитокинов (тофацитиниба или барицитиниба) или ингибитора ИЛ-17 (нетакимаб - рекомбинантные гума-низированные моноклональные АТ, ингибирующие ИЛ-17А)

Показания:

Данные КТ ОГК (КТ 1) с 2-мя и \geq призн-ми:

- SpO₂ - 97 и выше, без одышки
- 3N \leq Уровень СРБ < 6N;
- лихорадка 37,5-37,9 °С в течен.3-5 дн
- Число лейкоцитов - 3,5-4,0 $\times 10^9$ /л
- абсолютное число лимфоцитов - 1,5-2,0 $\times 10^9$ /л
- Барицитинб-4 мг 1 р/сут., курс 7-14 дней
- Тофацитиниб -10 мг 2 р/сут., 7-14 дней

Таргетная терапия (2)

- ❑ Рекомендуется назначение ингибитора ИЛ-6 олокизумаба (подкожно/ внутривенно) или блокаторов рецептора ИЛ-6: левилимаба (п/к /внутри-венно), или сарилумаба (п/к)
- ❑ при ОПЛ КТ1-2, или пневмонии среднетяжелой степени в сочетании с двумя и более признаками :
 - ✓ SpO₂ 94-97, одышка при физической нагрузке
 - ✓ 6N ≤ Уровень СРБ < 9N
 - ✓ Температура тела ≥38 °С в течение 3-5 дней
 - ✓ Число лейкоцитов - 3,0-3,5 ×10⁹/л,
 - ✓ абс.число лимф.-1,0-1,5 ×10⁹/л
- ❑ При КТ1-4, или пневмонии средней/ тяжелой степени (симптом «белых легких») ОПЛ ≥ 50%)) в сочетании с двумя и более признаками - назначение ингибиторов рецепторов ИЛ6-тоцилизумаба (сарилумаба) или ингибитора ИЛ1β (канакинумаба)*:
 - ✓ SpO₂ ≤ 93, одышка в покое
 - ✓ Температура тела > 38 °С в теч. 5 дней или возобновление лихорадки на 5-10 день болезни после «светлого промежутка»
 - ✓ Уровень СРБ ≥ 9N или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания;
 - ✓ Число лейкоцитов < 3,0×10⁹ /л
 - ✓ Абсолютное число лимфоцитов < 1,0×10⁹ /л
 - ✓ Уровень ферритина** крови ≥ 250 нг/мл
 - ✓ Уровень ИЛ-6** > 40 пкг/мл.
 - ✓ При невозможности примен-я тоцилизумаба (сарилумаба или канакинумаба) можно альтернативные схемы: ингибитор рецептора ИЛ-6-левелимаб в вену в эскалационной дозе 162 мг×4 однократно

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 или ИЛ1β

- ❑ Тоцилизумаб - на основе моноклональных антител, ингибирует рецепторы ИЛ-6
- ❑ При лечении COVID-19 предназначен для пациентов с тяжелым течением: с ОРДС.
- ❑ У большинства больных наступает нормализация температуры, снижаются клинические симптомы и ↑SpO₂ после 1-кратного введения препарата (400 мг в/в).
- ✓ Наиболее эффективна терапия на 8-14-дни болезни (снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, ↑ SpO₂)
- ❑ Схема применения: 400 мг в/в капельно, медленно, при необходимости повторить через 12 ч. Однократно вводить не ≥ 800 мг. Максимум 4 дозы через 12ч.
- ❑ Сарилумаб назначается в дозе 200 мг или 400 мг п/к или внутривенно. Канакинумаб (ИЛ-1) - в дозе 4 мг/кг (не > 300 мг) в вену.
- ❑ Ингибиторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левалимаб) и ИЛ-1β (канакинумаб) назначаются в сочетании с ГКС

Противопоказания

- сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19; вирусный гепатит В;
- Соп. заболевания, связанные с неблагоприятным прогнозом;
- иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;
- нейтропения < 0,5*10⁹/л;
- повышение уровня АСТ, АЛТ >5N
- тромбоцитопения < 50*10⁹/л
- беременность;
- инфекционные заболевания: бакт.пневмония, флегмона, инфекции, вызв. Herpes zoster
- сыпь, зуд, крапивница;
- лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
- **ВАЖНО!** При повторном введении тоцилизумаба ↑ риск развития вторичной инфекции (сепсис, грибковая инф-я)

Таргетная терапия отдельным группам больных

- ❑ Пожилой и старческий возраст, а также получение иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов не являются противопоказаниями для терапии моноклональными АТ.
- ❑ Пациентам на иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов необходима коррекция исходной базовой иммуносупрессивной терапии в виде снижения дозы ингибиторов кальциневрина, концентрации циклоsporина 40-50 нг\мл, такролимуса до 1,5-3 нг\мл, отмена цитостатика, ↑дозы ГКС в 2 р.
- ❑ Необходим контроль оппортунистической инфекции.
- ❑ При нарастании признаков ДН, появлении субфебрильной /фебрильной лихорадки при нормальных /умеренно и значительно повышенных маркерах воспаления (СОЭ, показатели СРБ, прокальцитонина и лейкоцитов крови) необходимо заподозрить развитие грибковой и/или оппортунистической инфекции и провести:
 - ❑ микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости, мокроты или эндотрахеального аспирата на бактерии, грибы (дрожжевые, мицелиальные)
 - ❑ на ДНК *M. tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* методом ПЦР;
 - ❑ исследование крови на IgA, IgM к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*), *Pneumocystis jirovecii*, *M.pneum.*, *Chl. Pneum.*
 - ❑ контрольную КТ ОГК для подтверждения /исключения развития интерстициальной пневмонии

Противопоказания для назначения генно-инженерных биологических препаратов

- Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;
- Гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- Вирусный гепатит В;
- Сопутствующие заболевания, связанные, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом;
- Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;
- Нейтропения $< 0,5 \times 10^9$ /л; \uparrow АСТ или АЛТ более 5 норм;
- Тромбоцитопения $< 50 \times 10^9$ /л. Беременности ГИБП нежелательны;
- На фоне терапии блокаторами ИЛ-6 м.б. нежелательные явления;
- Инфекционные заболевания: бактериальная пневмония, флегмона, инфекции, вызванные Herpes zoster, и др.;
- Сыпь, зуд, крапивница; Повышение артериального давления;
- Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
- Повышение общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП.

Гормональная противовоспалительная терапия

Возможности ГКС-терапии

- ГК являются препаратами первого выбора для проведения противовоспалительной терапии и при антицитокиновой терапии
- Они угнетают все фазы воспаления и синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, развитие цитокинового шторма, ОРДС, сепсиса
- Не рекомендуются ГК для лечения легкой формы COVID-19.
- Схемы v.11: метипред в дозе 1 мг/кг в/в каждые 12 ч, или метипред 125 мг/в/в каждые 8 ч, или дексаметазон в дозе 20 мг/сутки в/в за 1 или 2 введения в течение 3-4 дней с дальнейшим снижением. При стаб-илизации состояния доза в/в вводимого ГК постепенно ↓ на 20-25% каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток, до полной отмены Метипред 6-12 мг –в 1 прием утром, за 12ч до начала ↓ дозы метипреда для в/в введ-я, 7 дн., с 8 дня постепенное ↓ дозы на 2 мг в/с

- Будесонид влияет на все фазы воспаления, дозированный порошковый ингалятор. По 800 мкг 2 раза в сутки.
- С осторожностью: следует назначать препарат пациентам с активной формой туберкулеза легких, грибковыми, вирусными, бактериальными инфекциями органов дыхания, циррозом печени.
- Не рекомендуется пульсотерапия, особенно пожилым пациентам (бактериальные, грибковые осл-я, некроз головки бедра)
- Осторожно при сахарном диабете, ожирении, активной бактериальной инфекции, тромботических нарушениях
- ГКСТ в сочетании с антикоагулянтами

Терапия цитокинового шторма

- Могут применяться различные схемы введения ГКС:
- ✓ дексаметазон в дозе 8-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 1-2 введения;
- ✓ метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 ч. с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.
- При прогрессировании синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, 2-3-ростковой цитопении) метилпреднизолон по 125 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч или дексаметазон 20 мг/внутривенно в два введения не менее 3 дней с последующим постепенным снижением дозы.
- Снижение дозы МП/дексаметазона при снижения уровня ферритина на 15% и более.
- Максим.доза ГКС применяется 3-4 суток и с улучшением состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, ферритина, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови) постепенно снижается. Применение ГКС должно быть в сочетании с антикоагулянтной терапией НМГ

Гормоны в амбулаторных условиях

- Для терапии в амбулаторных условиях пациентов с COVID-19 старше 18 лет, в том числе с повышенным риском неблагоприятного течения (пациенты старше 65 лет или при наличии сопутствующих заболеваний) в качестве дополнительной терапии возможно назначение ингаляционного будесонида в форме порошкового ингалятора в дозе 800 мкг 2 раза в сутки до момента выздоровления, но не более 28 суток.
- Данная терапия позволяет снизить частоты обращения за неотложной медицинской помощью, риск госпитализации и уменьшить время до выздоровления.

Коагулопатия при COVID-19

- ❑ Дисфункция эндотелия, выброс цитокинов определяют развитие коагулопатии, ДВС-синдрома и микротромбов в капиллярах.
- ❑ характеризуется активацией системы свертывания крови - ↑концентрации D-димера в крови, кол-во тромбоцитов умеренно ↓ (<150*10⁹/л у 70-95% больных), несколько ↑ ПВ, ↑фибриноген.
- ❑ ДВС-синдром развивается на поздних стадиях болезни, его наличие ассоциируется с риском смерти (выявляется у 0,6% выживших больных и у 71,4% умерших), на аутопсии - диффузное повреждение альвеол, тромбозы мелких сосудов легких, множество геморрагий в альвеолах, часто находят артериальный и венозный тромбоз.
- ❑ Назначение НМГ и гепарина обеспечивает выживаемость больных, оказывая прямое и не прямое противовоспалительное действие, ликвидируя микротромбозы, нормализуя микроциркуляцию в легких.
- ❑ Антикоагулянтная терапия д.б. назначена больным COVID-19 при любой выраженности пневмонии.
- ❑ Противопоказания для назначения антикоагулянтов – уровень тромбоцитов ниже 25*10⁹ /л, продолж. кровотечение, выраженная почечная недостаточность (для НМГ и фондапаринукса натрия).

Антитромботическая терапия у пациентов, поступивших в стационар

- Назначение НМГ, как минимум, в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным больным, д.продолжаться хотя бы до выписки
- Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ.
- Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений и при тяжелой форме COVID-19
- По предварительным совокупным данным трёх небольших рандомизированных исследований АТТАСС, АСТIV-4а и REMAP-CAR у госпитализированных больных, которые не находятся в ОРИТ и не получают ВПО, ИВЛ или инотропную / вазопрессорную поддержку, высокие (лечебные) дозы НМГ/НФГ дают наилучший клинический результат вне зависимости от уровня D-димера и безопасны.
- У больных с ожирением (индекс массы тела >30 кг/м²) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%.

Антитромботическая терапия у пациентов, при амбулаторном лечении COVID-19

- Профилактика ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА с использованием профилактических доз НМГ необходима для больных со среднетяжёлой формой COVID-19, которые лечатся дома (больные с сильно ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокач. новообразованием, крупной операцией, травмой в предшествующий месяц, носители ряда тромбофилий, с дополнит. факторами риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная /дыхательная недостаточность, ожирение, системн. заб-я соединительной ткани, гормональная заместительная терапия /приём оральных контрацептивов).
- При отсутствии НМГ/НФГ можно рассмотреть вопрос о применении прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан (ксарелто) в дозе 10 мг 1р/сутки или апиксабан (эликвис) в дозе 2,5 мг 2р/сутки).
- Исключить наличие противопоказаний (выраженная почечная недостаточность, кровотечения).
- Длительность применения антикоагулянтов при амбул. лечении COVID-19 не ясна, м.б. до 30 суток с учетом динамики клинического состояния пациента и восстановления двигательной активности.

Продленная профилактика тромбозов глубоких вен

- В качестве антикоагулянта для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА у терапевтических больных имеется доказательная база для профилактической дозы эноксапарина (40 мг 1 раз в сутки) и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Тенденция к преимуществу продленной профилактики ТГВ/ТЭА отмечалась также при использовании апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки
- Продленная профилактика ТГВ (вплоть до 30-45 дней после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из следующих признаков:
 - ✓ возраст старше 60 лет,
 - ✓ госпитализация в ОРИТ,
 - ✓ активное злокачественное новообразование,
 - ✓ ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющееся выраженное ограничение подвижности,
 - ✓ концентрация D-димера в крови в 2 и более раза превышает верхнюю границу нормы

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза ²	Лечебная доза антикоагулянтов при COVID-19
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут	Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может ↑ при нКВИ, поэтому м.б.ненадежным). Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях – в/в болюсом 80 ЕД/кг (максим.5000 ЕД) инфузия с началь. скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Далтепарин натрия ¹	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 р/сут.	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Надропарин кальция ¹	П/к 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 р/сут при массе ≤70 кг; 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1р/сут >70 кг	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Эноксапарин натрия ¹	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 р/сут; возможно ↑ до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут
Ривароксабан	10 мг 1 раз /сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут как минимум 3 месяца
Дабигатрана этексилат	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин		Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев

Эффективность противовоспалительной и антикоагулянтной терапии

Динамика клинического ответа:

- снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение SpO₂.
- При этом эффект от блокаторов ИЛ-6 наступает в течение 12ч (чаще используются 1-2 инъекции),
- лечения ГКС – от 12 до 72 ч,
- терапии антикоагулянтами – от 120 ч.
- Если эффект от упреждающей противовоспалительной терапии не получен, то необходимо предполагать другие причины ухудшения состояния (прогрессирование пневмонии, сепсис и др.).

Патогенетическая терапия COVID-19

- ❑ При лечении COVID-19 необходимо обеспечивать достаточное поступление жидкости в организм, преимущественно перорально.
- ❑ Суточная потребность в жидкости должна рассчитываться с учетом лихорадки, одышки, потерь жидкости при диарее, рвоте.
- ❑ При выраженной интоксикации - энтеросорбенты;
- ❑ Инфузионная терапия у б-х в тяжелом состоянии с осторожностью, объем не более 10-15 мл/кг/сут., важно медленное введение;
- ❑ Для поддержания нутритивного статуса пациента при необходимости проводится зондовое питание - стандартные и полуэлементарные смеси для энтерального питания, часто, дробно.
- ❑ Мукоактивные препараты для улучшения отхождения мокроты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин), от сухого кашля - бутамират, леводропризин, ренгалин;
- ❑ Бронхолитики ингаляционно от бронхообструктивного синдрома - с применением сальбутамола, фенотерола, комбинированных средств (ипратропия бромид+фенотерол).
- ❑ **Жаропонижающие** при T выше 38,0-38,5 °C, при головных болях, повышении АД и при более низких цифрах, - **парацетамол**

Применение препаратов экзогенного сурфактанта

- ❑ Одним из перспективных методов лечения при ОРДС на фоне COVID-19, является применение препаратов экзогенного сурфактанта, он способен снижать поверхностное натяжение в альвеолах, участвует в барьерной и защитной функциях легких, влияя на врожденный и адаптивный местный иммунитет.
- ❑ При ОРДС происходит повреждение альвеолоцитов второго типа, что приводит к нарушению синтеза легочного сурфактанта de novo, а также в результате выхода лейкоцитов и белков плазмы крови в альвеолярное пространство происходит ингибирование сурфактанта.
- ❑ В России для лечения ОРДС у взрослых пациентов разрешено использование природного препарата Сурфактант-БЛ.
- ❑ По данным пилотных исследований применение ингаляций Сурфактант-БЛ при ОРДС, ассоциированным с COVID-19, сопровождалось улучшением уровня оксигенации и уменьшением риска использования ИВЛ.
- ❑ Препарат рекомендовано назначать при $SpO_2 \leq 92\%$ у неинтубированных пациентов с помощью небулайзера в дозе 75-150 мг 2 р/сут.-3-5 дн

Принципы антибактериальной терапии при COVID-19

- ❑ COVID-19, как вирусная инфекция, не требует применения антибиотиков.
- ❑ В патогенезе поражения легких при COVID-19 лежат иммунные механизмы – синдром активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма».
- ❑ АБТ назначается только при подтвержденной бактериальной инфекции (повышение ПКТ более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз $> 12 \times 10^9$ /л (при отсутствии предшествующего применения ГКСТ), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%).
- ❑ Бактериальные инфекции нечасто осложняют течение COVID-19.
- ❑ В метаанализе 24 исследований, включавших 3338 пациентов, частота бактериальной коинфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5%; вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов; в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9%; бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением COVID-19.
- ❑ Поэтому большинство пациентов с COVID-19, при легком и среднетяжелом течении, НЕ НУЖДАЮТСЯ в назначении АБТ.
- ❑ При развитии бактериальной инфекции вне стационара или в первые 48 ч пребывания в стационаре АБТ соответствует таковой при внебольничной пневмонии. У амбулаторных пациентов лучше назначение пероральных лекарственных форм.

Антибактериальная терапия нетяжелой (пациент не в ОРИТ) ВП в стационаре

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний ¹ , не принимавших за последние 3 мес АМП ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска ²	Амоксициллин/ клавулановая кислота и др. ИЗП* в/в, в/м ИЛИ Ампициллин в/в, в/м	РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями ¹ и/или принимавшими за последние 3 мес АМП ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска ²	Амоксициллин/клавулановая кислота и др. ИЗП* в/в, в/м или ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам) в/в, в/м или РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в или Цефтаролин ³ в/в ИЛИ Эртапенем ⁴ в/в, в/м	

Антибактериальная терапия тяжелой (пациент госпитализирован в ОРИТ) ВП 1

1. Пациенты без дополнительных факторов риска

Рекомендованный режим: Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтаролин + азитромицин или кларитромицин

Альтернативный режим: Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтаролин или цефтриаксон/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин

2. Пациенты с факторами риска инфицирования ПРП

Рекомендованный режим: Цефтаролин или цефотаксим² или цефтриаксон² + азитромицин или кларитромицин

Альтернативный режим: Цефтаролин или цефотаксим² или цефтриаксон² или цефтриаксон/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин

3. Пациенты с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*

Рекомендованный режим: Пиперациллин/тазобактам или цефепим или меропенем или имипенем + ципрофлоксацин или левофлоксацин

Альтернативный режим: Пиперациллин/тазобактам или цефепим или меропенем или имипенем + азитромицин или кларитромицин +/- амикацин

Антибактериальная терапия тяжелой (пациент госпитализирован в ОРИТ) ВП 2

4. Пациенты с факторами риска инфицирования MRSA

Рекомендованный режим: 1. Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон + азитромицин или кларитромицин + линезолид или ванкомицин 2. Цефтаролин + азитромицин или кларитромицин

Альтернативный режим: 1. Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтриаксон/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин + линезолид или ванкомицин 2. Цефтаролин + моксифлоксацин или левофлоксацин

5. Пациенты с факторами риска инфицирования энтеробактериями, БЛРС (+)

Рекомендованный режим: Имипенем или меропенем или эртапенем + азитромицин или кларитромицин

Альтернативный режим: Имипенем или меропенем или эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин

6. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией

Рекомендованный режим: Ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем + азитромицин или кларитромицин

Альтернативный режим: Ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин

Особенности антибактериальной терапии у беременных, рожениц и родильниц



После постановки диагноза пневмонии антибактериальная терапия должна быть назначена внутривенно в течение **4 часов**, при тяжелой пневмонии в течение часа.

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии:

- цефалоспорины III поколения ± макролид;
- защищенный аминопенициллин ± макролид.

При третичной бактериальной пневмонии:

- цефалоспорины IV поколения ± макролид;
- карбапенемы;
- ванкомицин;
- линезолид.

Противопоказанным при беременности

- тетрациклины;
- фторхинолоны;
- сульфаниламиды.

Применение пробиотиков при антибактериальной терапии

- Применения пробиотиков при COVID-19 только их назначение во время и/или после антибактериальной терапии для профилактики и лечения различных побочных эффектов имеет более чем убедительную доказательную базу.
- Как правило, в качестве пробиотиков используются препараты, содержащие различные виды и штаммы бифидобактерий и лактобактерий (в том числе МНН: Бифидобактерии бифидум и Бифидобактерии бифидум + Лактобактерии плантарум)
- Применение пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи достоверно более эффективно, если они назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика.

Особенности ведения пациентов пожилого и старческого возраста

При ведении пациентов пожилого и старческого возраста рекомендовано:

- регулярный скрининг делирия;
- профилактика делирия путем коррекции его триггеров;
- при появлении поведенческих нарушений более ранний переход к фармакологическому лечению;
- при назначении быстро действующих транквилизаторов необходимо мониторировать развитие побочных эффектов, состояние жизненно важных показателей (ЧДД, SpO₂, АД, ЧСС), уровень гидратации и сознания каждый час, пока не будет убежденности в их стабильности.

COVID-19 повышает риск развития недостаточности питания.

Рекомендовано:

- проводить скрининг риска недостаточности питания;
- пациентам групп «риск недостаточности питания» или «недостаточность питания», проводить коррекцию продуктами перорального энтерального питания (ПЭП);
- энергетическая ценность рациона пациента 30 ккал/кг массы тела в сутки;
- суточный уровень потребления белка должен составлять не менее 1,0-1,2 г на кг массы тела в сутки (при тяжелом течении заболевания и диагностированной недостаточностью питания - до 2,0 г/кг массы тела в/с);
- когда пероральное питание невозможно, рекомендуется начинать зондовое энтеральное питание;
- Рекомендуется назначать ПЭП на срок не менее месяца и оценивать эффективность и ожидаемую пользу ПЭП один раз в месяц.



Делирий может быть первой манифестацией заболевания или развиваться по мере его прогрессирования. Госпитализация пациента, помещение в блок интенсивной терапии и на ИВЛ повышают риск развития делирия

Особенности терапии COVID-19 у больных с сахарным диабетом

- Пациенты с СД находятся в группе высокого риска присоединения бактериальной инфекции.
- При назначении терапии ГКС следует ожидать повышения гликемии: контроль каждые 3 ч, увеличить скорость подачи инсулина по данным контроля гликемии (доза инсулина может быть увеличена в 2-3 раза в сравнении с исходной).
- Для пациентов с СД характерно более быстрое развитием ОРДС. Обосновано ранее упреждающее назначение моноклональных антител для терапии цитокинового шторма. Необходимо проводить мониторинг клинических маркеров интерлейкинового воспаления для своевременного назначения терапии
- Имеются высокие риски развития гиперкоагуляционного синдрома. Назначение антикоагулянтов является обязательным.
- При выписке пациентов из стационара: обеспечение препаратами инсулина на время самоизоляции, продолжить прием антикоагулянтов до полного выздоровления

Основные принципы терапии неотложных состояний COVID-19

Инфузионная терапия - не рекомендуются гипотонические кристаллоидные растворы, коллоидные растворы ГЭК. Необходимо вести пациентов в нулевом или небольшом (-) балансе, разово фуросемид 0,5-1 мг/кг болюсно в/м или в/в

Прон-позиция (12-16 часов в сутки)

раннее применение в сочетании с кислородотерапией и НИВЛ может помочь избежать ИВЛ почти у многих больных

НИВЛ

при отсутствии эффекта от первичной респираторной терапии – оксигенотерапии, начальной тактикой допускается НИВЛ; альтернативной НИВЛ также может служить высокоскоростной назальный поток

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

ЭКМО

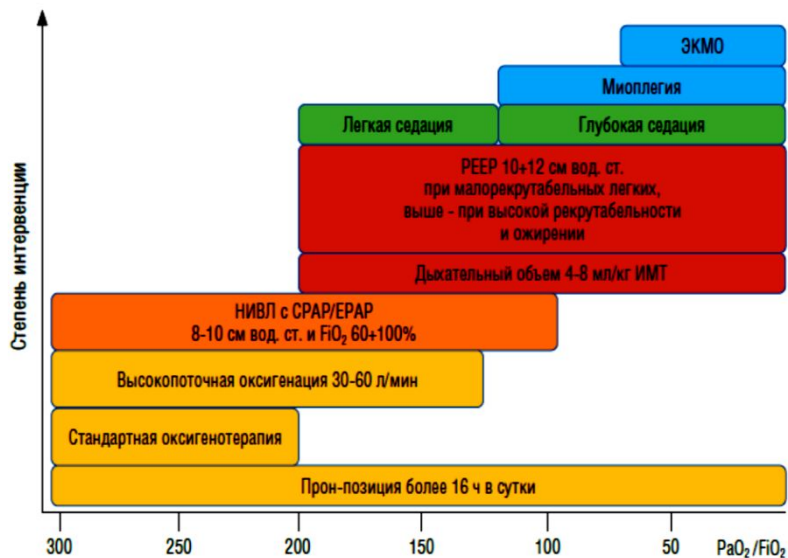
основным показанием является ОРДС средней тяжести и тяжелого течения с длительностью проведения любой ИВЛ не более 5 суток.

Септический шок

Незамедлительная внутривенная инфузионная терапия кристаллоидными растворами (стерофундин, ацесоль, альбумин, СЗП). При отсутствии эффекта назначают вазопрессоры (норэпинефрин) в минимальных дозах. При снижении тканевой перфузии вводят добутамин, ГКС.

Показания для перевода в ОРИТ (необходимы два из следующих критериев)

- ❑ Нарушение сознания
- ❑ $SpO_2 < 92\%$ (на фоне кислородотерапии)
- ❑ ЧДД более 35/мин



Пошаговый подход в выборе респираторной терапии COVID-19

Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с COVID-19 рекомендуется проводить в соответствии с Методическими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Алгоритм оказания помощи при ОДН

- Пациентам с ОДН вследствие COVID-19 **рекомендовано использовать пошаговый подход** в выборе методов респираторной терапии:
- У пациентов с **COVID-19** и насыщением гемоглобина кислородом менее 92% рекомендована стандартная оксигенотерапии (через лицевую маску или назальные канюли) можно с прон-позицией, до достижения 96-98%.
- При неэффективности обычной оксигенотерапии переход на ВПО, она лучше обеспечивает оксигенацию и снижает риск заражения, т.к. на пациента надевают защитную маску или неинвазивную ИВЛ (НИВЛ) в сочетании с прон-позицией,
- при ОРДС средней и тяжелой степени (PaO_2/FiO_2 менее 150 мм рт.ст. или SpO_2 менее 75% при дыхании воздухом) показана интубация трахеи и инвазивная ИВЛ в сочетании с прон-позицией в течение 12-16 часов в сутки

Показания для интубации трахеи (ИВЛ)

- При неэффективности ВПО – гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса P_aO_2/FiO_2 в течение 2ч – показана интубация трахеи и переход к традиционной ИВЛ.
- Отсрочка интубации трахеи при ОРДС ухудшает прогноз
- Показания для интубации трахеи (достаточно одного критерия):
 - ✓ гипоксемия ($SpO_2 < 92\%$) несмотря на ВПО или НИВЛ в положении лежа на животе,
 - ✓ ЧДД более 35 в мин,
 - ✓ нарастание видимой экскурсии грудной клетки,
 - ✓ нарушение /изменение сознания,
 - ✓ ухудшение визуализационной картины легких,
 - ✓ остановка дыхания, нестабильная гемодинамика.
- Оптимальным уровнем эффективности кислородотерапии является повышение сатурации кислорода выше 90%, P_aO_2 не < 60 мм.рт.ст.

Выбор метода респираторной поддержки в зависимости от тяжести ОДН

Тяжесть (выраженность) ОДН	Метод респираторной терапии	Основная цель, критерии эффективности
Проявления средней тяжести (в том числе начальные)	Оксигенотерапия через лицевую маску или носовые канюли	Улучшение оксигенации
Средне-тяжелое и Тяжелое состояние	Оксигенотерапия через высокопоточные канюли	Стабилизация состояния и улучшение оксигенации
Тяжелое и крайней тяжести	Интубация трахеи и перевод на ИВЛ, ЭКМО	Стабилизация состояния и улучшение оксигенации

Проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации

При тяжелой рефракторной гипоксемии показано проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Основным показанием является ОРДС тяжелого течения с длительностью проведения любой ИВЛ (инвазивной или неинвазивной) не более **5 суток**

ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в т.ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации центральных сосудов и настройкой ЭКМО

Терапия гелий-кислородными газовыми смесями

- ❑ В настоящее время изучается эффективность подогреваемой кислородно-гелиевой смеси гелиокс (70% гелий/30% кислород) в комплексной интенсивной терапии больных на начальных стадиях гипоксемии при COVID-19 для улучшения аэрации участков легких с нарушенной бронхиальной проходимостью.
- ❑ Терапия гелий-кислородными газовыми смесями проводится с помощью специальных аппаратов, обеспечивающих эффективную и безопасную ингаляцию термической гелий-кислородной смесью, позволяющих изменять процентное соотношение гелия и кислорода, а также температуры в любой момент времени в течение одной процедуры.
- ❑ Аппарат позволяет создавать однородную гелий-кислородную смесь, многократно изменять и мониторировать процентное содержание гелия и кислорода, температуру ингалируемой газовой смеси во время одной процедуры с целью определения наиболее эффективного режима для каждого пациента, мониторировать во время процедуры необходимые параметры (дыхательный объем, частоту дыхания, сатурацию),
- ❑ формировать равномерный ламинарный поток газовой смеси, подавать необходимые фармпрепараты через небулайзер встроенный в дыхательный контур.
- ❑ Ограничивает такую терапию невозможность создания FiO_2 выше 30%, так как терапия гелием эффективна только при концентрациях, превышающих 70%

Период реконвалесценции

- Для восстановления кровотока в микроциркуляторном русле органов и тканей рекомендуется продолжить микроциркулянты – пентоксифиллин (трентал) в вену и перорально, курантил, антикоагулянты пероральные.
- Показаны антиоксиданты, обладающие метаболическим, подавляющим окислительный стресс эффектом, улучшающие регенерацию тканей (препараты янтарной кислоты: цитофлавин, реамберин по 200-400 мл/сут., вит.С и кверцетин).
- Восстановление эластичности альвеол, рассасывание воспалительных инфильтратов в легочной ткани (лечебная гимнастика, муколитики, бронхолитики)
- Восстановление микробиомы организма, иммунной системы

Критерии выписки

- Двухкратный отрицательный результат лабораторного исследования мазков со слизистой рото-/носоглотки на РНК SARS-CoV-2 с интервалом не менее 1 дня
- Купирование клинических проявлений заболевания;
- Отсутствие лихорадки в течение 3-х последовательных дней;
- Значения СРБ в норме или не более 2-х верхних границ нормы;
- Уровень лейкоцитов в анализе крови $< 3,5$ и $< 10 \times 10^9$ /л;
- Уменьшение инфильтративных изменений в легких при КТ ОГК (не ранее 10 дня от начала заболевания).
- *-Небольшие единичные участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» и линейные зоны пневмофиброза могут визуализироваться при контрольной КТ более длительное время.

Порядок выписки пациентов из медицинской организации

Решение о выписке пациента может быть принято **ПОСЛЕ ПЕРВОГО ОТРИЦАТЕЛЬНОГО** результата исследования на РНК SARS-CoV-2.

Клинико-рентгенологические критерии :

- стойкое улучшение клинической картины;
- исчезновение лихорадки (температура тела менее 37,5 °С);
- отсутствие признаков нарастания дыхательной недостаточности при SpO₂ на воздухе ≥ 95%;
- уменьшение уровня СРБ < 10 мг/л, уровень лейкоцитов > 3,0 x 10⁹/л;
- рентгенография и/или КТ выполняются в амбулаторных условиях через 1-2 месяца после выписки из стационара или при необходимости.

Транспортировка больных коронавирусной инфекцией из стационара

- при наличии двух отрицательных анализов на коронавирус SARS-CoV-2, взятых с интервалом не менее 1-го дня, пациент выписывается и транспортируется любым доступным транспортом;
- при выписке пациента без двух отрицательных анализов, его транспортировка осуществляется санитарным транспортом до места самоизоляции*.

Медицинская помощь на амбулаторном этапе:

- ежедневное медицинское наблюдение, в том числе дистанционное;
- проведение при необходимости рентгенологического исследования и/или КТ органов грудной клетки;
- проведение исследования на наличие РНК SARS-CoV-2;
- пациенту после выписки необходимо соблюдать режим самоизоляции до получения двух отрицательных исследований на наличие РНК SARS-CoV-2 (в том числе взятых при госпитализации).

*При отсутствия у пациента условий для самоизоляции, рассмотреть вопрос о выписке пациента в медицинский обсерватор или другие медицинские организации, обеспечивающие условия изоляции на необходимый срок.

Реабилитация реконвалесцентов

- Перенесшие среднетяжелую и тяжелую форму COVID-19 нуждаются в реабилитационной терапии после выписки из стационара. Продолжение противовоспалительной терапии: метипред по 4 или 8 мг в течение 14 дней с последующим снижением по 1/2 табл. каждые 7 дней, антикоагулянтной (ревароксабан или апаксабан 1-3 мес.).
- Для восстановления микроциркуляции в органах и тканях (микроциркулянты и антиоксиданты) – трентал, курантил, цитофлавин).
- Восстановление эластичности альвеол, рассасывание воспалительных инфильтратов в легочной ткани (лечебная гимнастика, кумысолечение, фитотерапия)
- Восстановление микробиомы организма, иммунной системы
- Профилактика повторных пневмоний, ОРВИ (вакцинация против пневмококковой инфекции, гриппа).

Требования к ведению пациента с COVID-19

- В истории болезни необходимо вести учет дней болезни, водного баланса. Нужно привести основные лабораторные показатели в дневниках в динамике при оценке степени тяжести COVID-19, обосновании новых назначений, и показателя SpO₂ с учетом дотации кислорода и без него.
- При ухудшении состояния больного необходимы консилиумы врачей, своевременная коррекция терапии и перевод в ОРИТ с учетом критериев для перевода.
- Для своевременной оценки тяжести состояния нужно учитывать дни болезни, динамическое наблюдение в течение суток, лабораторные показатели (уровень лейкоцитоза или лейкопении, тромбоцитопении, СРБ, D-димера, ферритина, если его определяют), динамику состояния на фоне проводимой терапии, динамику SpO₂.

Алгоритм действий медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в том числе на дому, пациентам с ОРВИ

Типовые случаи	Тактика ведения
<p>Контактный Был контакт с пациентом с установленным диагнозом COVID-19. Симптомы ОРВИ отсутствуют</p>	<ul style="list-style-type: none"> • оформление листка нетрудоспособности на 14 дней; • изоляция на дому на 14 дней; • в случае появления симптомов ОРВИ или других заболеваний пациент вызывает врача на дом; • забор мазка из носо- и ротоглотки в день обращения с первичным осмотром врача (в кратчайшие сроки), при появлении клинических симптомов ОРВИ – немедленно.
<p>ОРВИ легкого течения (за исключением ОРВИ легкого течения у пациента из группы риска). Наличие 2-х критериев: • SpO₂ ≥ 95% (обязательный критерий); • T < 38 °C; • ЧДД ≤ 22.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Забор мазка из носо- и ротоглотки в день обращения с первичным осмотром врача; • оформление листка нетрудоспособности на 14 дней; • изоляция на дому на 14 дней; • <u>ежедневный аудиоконтроль</u> состояния, повторное посещение врача в случае ухудшения состояния пациента; • забор контрольного мазка из носо- и ротоглотки (с 10 по 14 день дважды – в подтвержденном случае COVID-19); • выписка в соответствии с порядком выписки (перевода) из МО и критериями выздоровления пациентов с установленным диагнозом COVID-19 или с подозрением на COVID-19.
<p>ОРВИ легкого течения у пациента, относящегося к группе риска*</p>	<p>Госпитализация специализированной выездной бригадой СМП</p>
<p>ОРВИ средней или тяжелой Наличие 2-х критериев: • SpO₂ < 95% (обязательный критерий); T ≥ 38 °C; ЧДД > 22</p>	<p>Госпитализация специализированной выездной бригадой СМП</p>

* Лица старше 65 лет; лица с наличием хронических заболеваний бронхолегочной, сердечно-сосудистой, эндокринной системы; системными заболеваниями соединительной ткани; хронической болезнью почек; онкопатологией; иммунодефицитами; болезнями двигательного нейрона; циррозом печени; ХВЗ кишечника.

Оказание медпомощи в амбулаторных условиях пациентам с установленным диагнозом COVID-19

- При получении положительного результата лабораторных исследований на COVID-19 уполномоченное лицо МО:
- Уведомляет пациента о результате теста на **COVID-19**
- Оповещает администрацию МО о результате теста
- Вносит **плановые даты на повторный забор** биоматериала
- Организовывает осмотр работников МО, контактировавших с заболевшим
- Проводит опрос пациента с целью уточнения его состояния.

Мед.работники, оказывающие мед.помощь на дому, обязаны:

- Использовать СИЗ, иметь запас медицинских масок. Обрабатывать руки в перчатках дезинфицирующим раствором .
- После выхода из квартиры пациента снять СИЗ, упаковать их в пакет для мед.отходов класса В и обеспечить их дальнейшую транспортировку для утилизации. Сообщать о лицах, имеющих контакт с больным.

Оказание медпомощи в амбулаторных условиях пациентам с установленным диагнозом COVID-19

- Мед.помощь м.оказываться на дому при легкой форме заб-я:
- ✓ При $SpO_2 \geq 93\%$, для детей $\geq 95\%$ и более
- ✓ При температуре тела $< 38,5^\circ C$
- ✓ При ЧДД < 30 в минуту
- Лечение в соответствии с временными метод.рекомендациями
- **Информирование о необходимости вызова** врача или бригады СМП при ухудшении самочувствия: при температуре $\geq 38,5^\circ C$, появлении затрудненного дыхания, одышки, появлении или усилении кашля
- Лица, проживающие с пациентом в одном помещении д.б. информированы о рисках COVID-19 и необходимости временного проживания в другом месте
- Пациент и проживающие вместе с ним информируются о недопустимости нарушения режима изоляции – привлечение к уголовной ответственности – ст.236 УК РФ
- Обеспечиваются информационными материалами по вопросам ухода за больным и защите от воздушно-капельной инфекции

Специфическая профилактика Covid-19 у взрослых

Зарегистрированы следующие вакцины: •

- ❑ комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак»), дата регистрации 11.08.2020 г.;
- ❑ комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак-Лио»), дата регистрации 25.08.2020 г.;
- ❑ вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона»), дата регистрации 13.10.2020 г.
- ❑ вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная («КовиВак»), дата регистрации 19.02.2021 г.
- ❑ вакцина для профилактики COVID-19 («Спутник Лайт»), дата регистрации 06.05.2021 г.

Комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак»

- Вакцина получена биотехнологическим путем, при котором вирус SARS-CoV-2 не используется.
- Препарат состоит из двух компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I) и рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II).
- Флакон, содержащий 3,0 мл вакцины, предназначен для вакцинации пяти пациентов, содержит 5 доз по 0,5 мл. Допускается хранение вскрытого флакона по 3,0 мл не более 2 часов при комнатной температуре.
- Вакцина «Спутник Лайт» представляет собой рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2.

Вакцины «ЭпиВакКорона» и «КовиВак»

- ❑ Вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона») представляет собой химически синтезированные пептидные антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адъюванте (алюминия гидроксиде).
- ❑ Вакцина хранится при температуре от +2 до +8 °С. Вакцину не замораживать!
- ❑ Вакцину вводят двукратно с интервалом 21 день в дозе 0,5 мл внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча.
- ❑ Инактивированная вакцина («КовиВак») представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса SARS-CoV-2 штамм «AYDAR-1», полученного путем репродукции в перевиваемой культуре клеток Vero, инактивированного бета-пропиолактоном. Вакцина хранится при температуре от +2 до +8 °С. Вакцину не замораживать!
- ❑ Вакцину вводят двукратно с интервалом 14 дней в дозе 0,5 мл внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча

Показания и порядок вакцинации против COVID-19

- ❑ В Календаре проф.прививок по эпидемическим показаниям определены категории граждан с учетом приоритетности получения вакцины против COVID-19 .
- ❑ В приоритетном порядке также рекомендуется вакцинировать лиц старше 60 лет, не имеющих противопоказаний к вакцинации.
- ❑ Проведение лаб-х исследований на наличие IgG и М к вирусу SARS-CoV-2 не является обязательным.
- ❑ Во время пандемии и мутирования вируса, повторные вакцинации рекомендуются через каждые 6 мес. после предыдущей вакцинации или после перенесенной COVID-19.
- ❑ Исследование биоматериала из носо- и ротоглотки методом ПЦР (или экспресс-тестом) на наличие SARS-CoV-2 проводится только при наличии контакта с больными в течение последних 14 дней, и при наличии симптомов болезни в течение последних 14 дней.
- ❑ С 18.01.2021 г. в РФ проводится массовая вакцинация населения против COVID-19.
- ❑ Более 80% вируснейтрализующих АТ направлены к рецептор-связывающему домену (RBD) S-белка SARS-CoV-2. При оценке напряженности поствакцинального иммунитета в ИФА рекомендуется определение АТ к RBD (анти-RBD антител).

Кодирование статистической информации

- ❑ U07.1 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)
- ❑ U07.2 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны)
- ❑ Z03.8 – Наблюдение при подозрении на коронавирусную инфекцию
- ❑ Z22.8 – Носительство возбудителя коронавирусной инфекции
- ❑ Z20.8 – Контакт с больным коронавирусной инфекцией
- ❑ Z11.5 – Скрининговое обследование с целью выявления коронавирусной инфекции
- ❑ B34.2 – Коронавирусная инфекция неуточненная (кроме COVID-19)
- ❑ B33.8 – Коронавирусная инфекция уточненная (кроме COVID-19)
- ❑ Z29.0 – Изоляция
- ❑ При наличии пневмонии, вызванной COVID-19, рубрики J12-J18 используются в качестве дополнительных кодов. При летальных исходах рубрики XXI класса МКБ-10 не используются.

Примеры формулировки диагнозов и кодирование Covid-19 по МКБ-10

- Пример 1.
- ✓ Основное заболевание: Коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма U07.1.
- ✓ Осложнения: Двусторонняя пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность.
- ✓ Сопутствующие заболевания: Постинфарктный кардиосклероз. Артериальная гипертензия.
- Пример 2.
- ✓ Основное заболевание: Подозрение на коронавирусную инфекцию, тяжелое течение U07.2.
- ✓ Фоновое заболевание: Сахарный диабет 2 типа с ангиопатией.
- ✓ Осложнения: Двусторонняя пневмония, острая дыхательная недостаточность.
- ✓ Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа с ангиопатией.
- Пример 3. (только для этапного клинического диагноза).
- ✓ Основное заболевание: Контакт с больным коронавирусной инфекцией Z20.8.
- ✓ Сопутствующие заболевания: Артериальная гипертензия.

**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ**

