

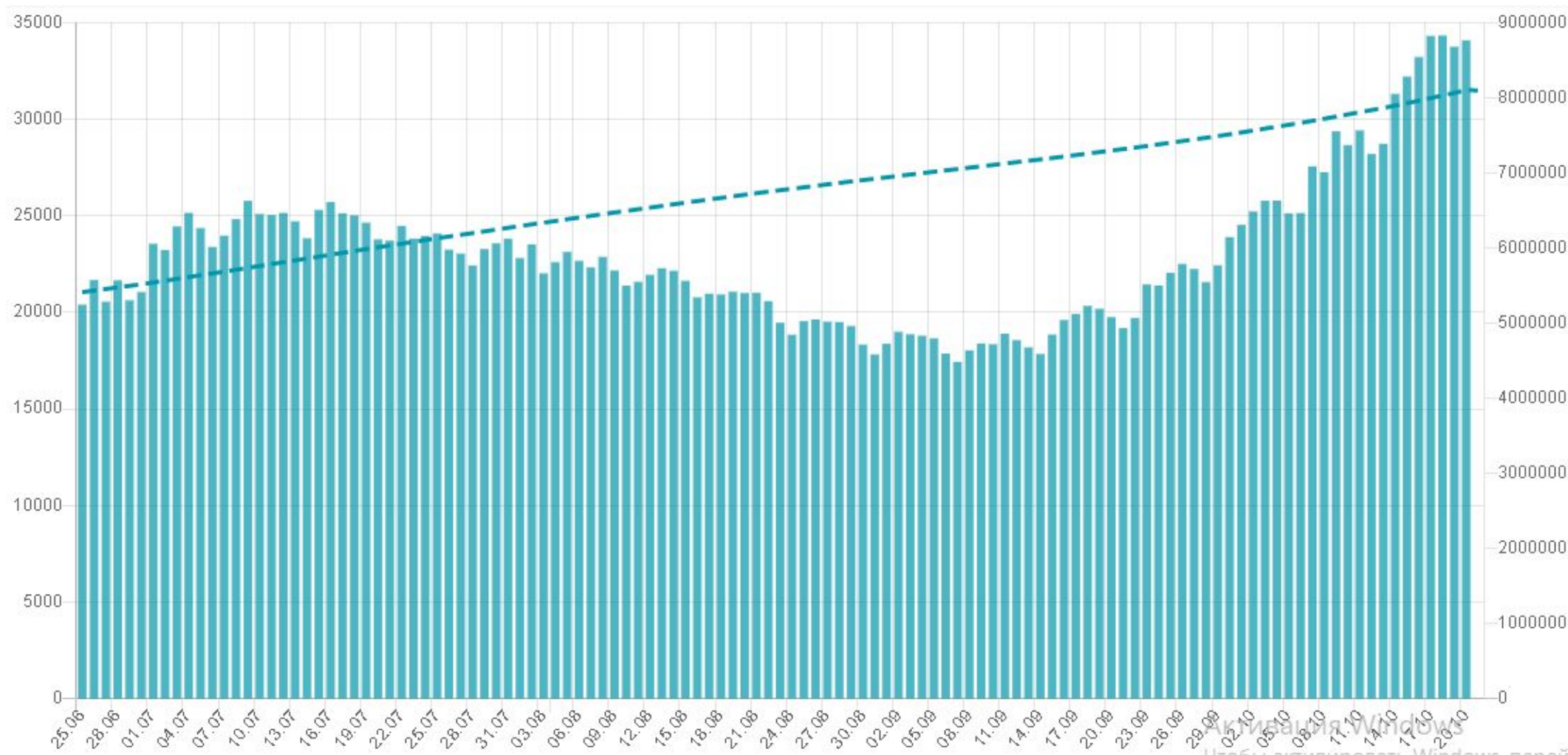


COVID-19: обзор 13-й версии методической рекомендации

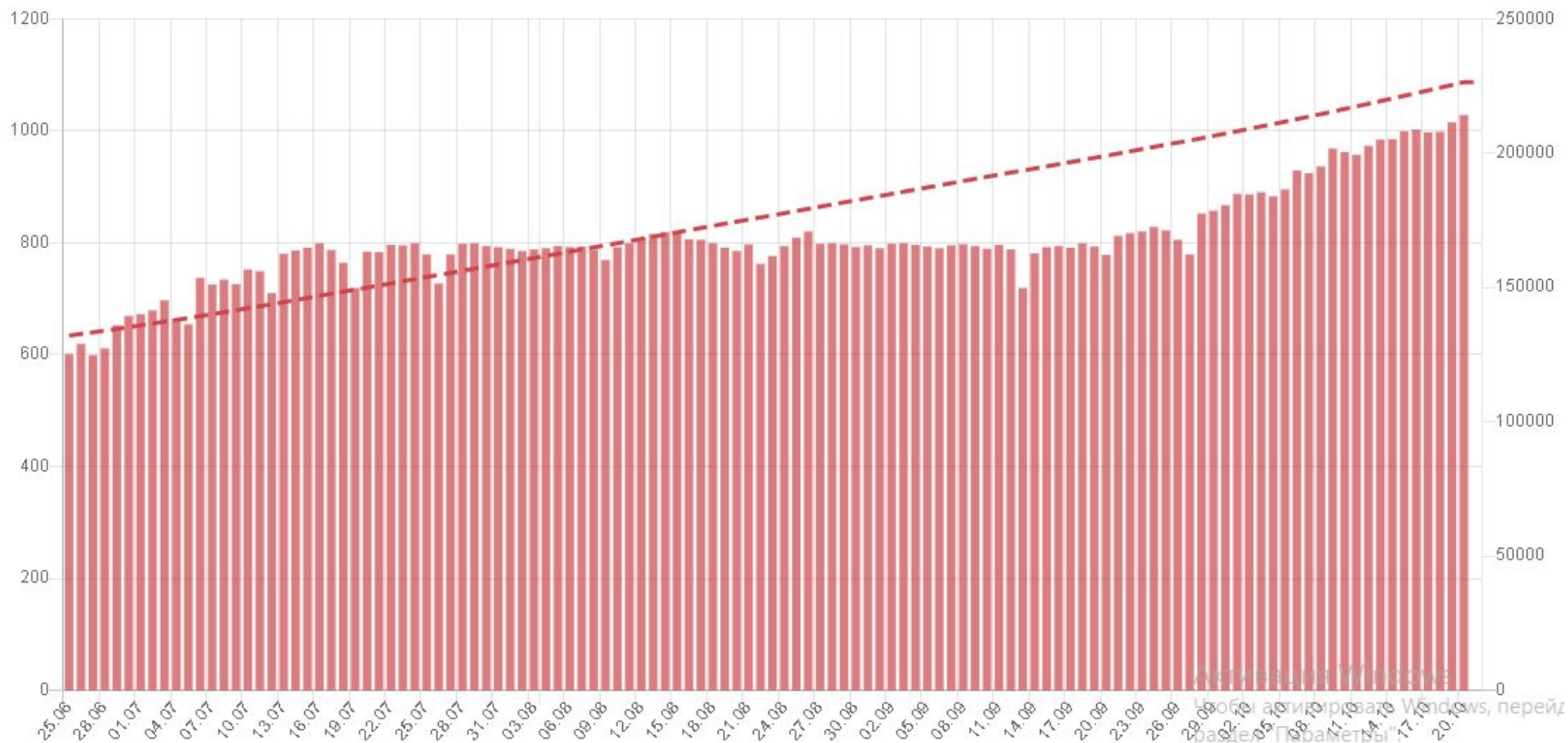
*Казанский государственный медицинский университет
Хаертынов Х.С.*

Казань – 21.10.2021

Количество новых подтвержденных случаев заражения коронавирусом COVID-19 в России и общая динамика распространения за последние 90 дней



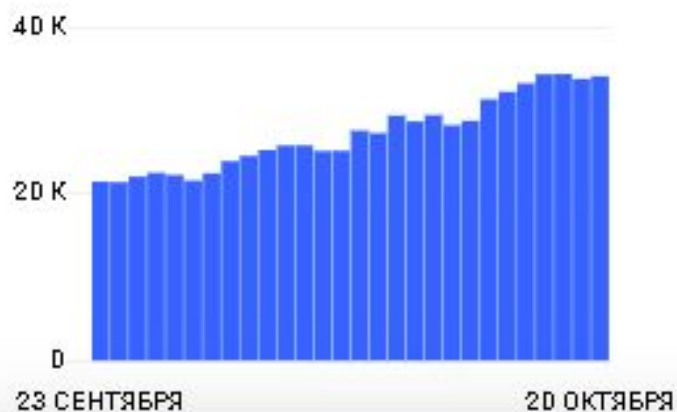
Статистика смертности от коронавируса COVID-19 в России



Заболываемость и смертность от COVID-19 в РФ

• **34 073**

Выявлено случаев
за сутки



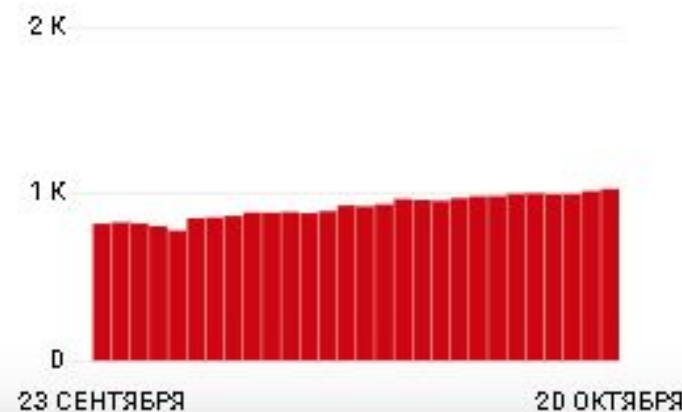
• **25 231**

Человек выздоровел
за сутки



• **1 028**

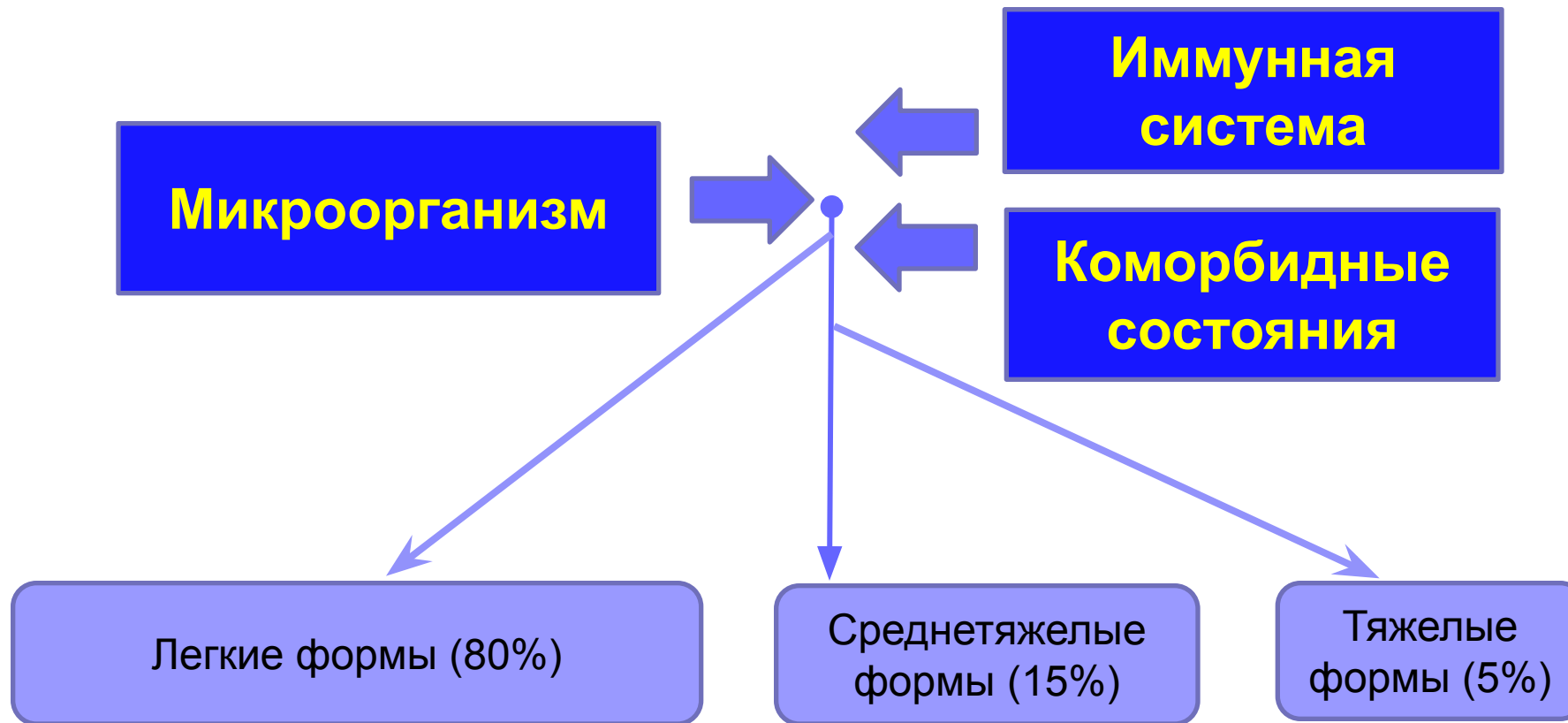
Человек умерло
за сутки



Особенности 3-й волны COVID-19

- увеличение доли пациентов среднего и молодого возраста
- увеличение доли пациентов с тяжелыми формами заболевания
- болеют в.т.ч. вакцинированные от COVID-19
- развитие ДН (десатурация) уже при КТ-1
- быстрое прогрессирование COVID-19 с КТ-1 до КТ-3-4 (2-4 дня)
- снижение эффективности терапии

Факторы, влияющие на тяжесть COVID-19



Мутации SARS-CoV2

- **Вирусы постоянно эволюционируют и мутируют**, что может повлиять на клинико-эпидемиологическую картину заболевания.
- Мутации могут сделать вирус **более заразным** (в результате чего он будет распространяться быстрее), **более вирулентным и летальным** (вызывающим более тяжелое течение болезни и большее число смертей), **более устойчивым к нейтрализации антителами**, которые вырабатываются естественным образом или после вакцинации.
- ВОЗ классифицирует такие мутации **SARS-CoV2** как «**варианты, вызывающие озабоченность**» (*variants of concern*). К этой категории относятся **британский штамм (B.1.1.7)**, **бразильский (P.1)** и **южноафриканский (B.1.351)** варианты SARS-CoV-2 и **индийский штамм (B.1.617)**

Классификация COVID-19 по степени тяжести

Легкое течение

- Т тела < 38 °С, кашель, слабость, боли в горле
- отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения

Среднетяжелое течение

- Т тела > 38 °С
- ЧДД > 22/мин
- одышка при физических нагрузках
- изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения
- SpO₂ < 95%
- СРБ сыворотки крови > 10 мг/л

Тяжелое течение

- ЧДД > 30/мин
- SpO2 ≤ 93%
- PaO2 /FiO2 ≤ 300 мм рт.ст.
- снижение уровня сознания, ажитация
- нестабильная гемодинамика (сист. АД менее 90 мм рт.ст. или диаст. АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час)
- изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения
- лактат артериальной крови > 2 ммоль/л
- qSOFA > 2 балла

Крайне тяжелое течение

- стойкая фебрильная лихорадка
- ОРДС
- ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких)
- септический шок
- СПОН
- изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.

Факторы риска развития тяжелых форм COVID-19

Коморбидные состояния	Клинические факторы	Лабораторные факторы
<ul style="list-style-type: none">✓ Ожирение✓ Пожилой возраст✓ Хронические бронхолегочные заболевания✓ Сахарный диабет✓ Артериальная гипертензия✓ Онкологические заболевания)	<ul style="list-style-type: none">✓ Температура выше 39°C при госпитализации✓ Диспноэ при госпитализации✓ СПОН	<ul style="list-style-type: none">✓ Нейтрофилы/лимфоциты✓ Д-димер > 1000 нг/мл✓ Высокий лактат и ЛДГ✓ Высокий С-реактивный белок✓ Ферритин > 500 мкг/л✓ Высокий ИЛ-6



- **Временные методические рекомендации
«Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной
инфекции» МЗ РФ**
(в настоящее время актуальна 13 версия от 14.10.2021)

Основные направления терапии COVID-19

Репликация
SARS-Cov-2

Гипервоспаление

Гиперкоагуляция

Дыхательная
недостаточность

Противовирусные
препараты

ГКС:
✓ дексаметазон,
✓ метилпреднизолон
**Блокаторы ИЛ-6
и ИЛ-6р:**

Антикоагулянты

Респираторная
поддержка

Иммунотерапия:
✓ антиковидная плазма;
✓ КОВИД-глобулин;
✓ моноклональные а/т

✓ левелимаб,
✓ олокизумаб,
✓ сарилумаб,
✓ тоцилизумаб

Этиотропная терапия COVID-19 у взрослых

- **ИФН-α;**
 - **умифеновир;**
 - **фавипиравир,**
 - **ремдесивир**
-
- **Сроки назначения этиотропной терапии – первые 7 (10) дней болезни!**

Фавипиравир

Перед назначением препарата необходимо получить информированное согласие от пациента!

Режим дозирования:

- С массой тела < 75 кг: по 1600 мг 2 р/сутки в первый день; затем – по 600 мг 2 р/сутки – 9 дней (курс лечения – 10 дней)
- С массой тела 75 кг: по 1800 мг 2 р/сутки в первый день; затем – по 800 мг 2 р/сутки – 9 дней (курс лечения – 10 дней)

Фавипиравир (Авифавир, Ареплевир, Коронавир)

- Амбулаторное (с 01.10.2020) и стационарное использование
- *Возможные побочные реакции: повышение активности трансаминаз, креатинина и мочевины*

Противопоказания:

- до 18 лет;
- беременные и кормящие грудью;
- при СКФ < 30 мл/мин;
- при печеночной недостаточности

Ремдесивир

- ***Ремдесивир*** одобрен FDA для лечения COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей (возраст ≥ 12 лет и вес ≥ 40 кг).
- Дозировка: 1-й день – 200 мг в/в, 2-10 дни – 100 мг в/в
- Рекомендуется для госпитализированных пациентов, которым требуется O_2 .
- Не рекомендуется пациентам, которым требуется ИВЛ (*отсутствие данных, показывающих пользу на этой запущенной стадии заболевания*).

Антиковидная плазма

- 1. Оптимальный период назначения – до 10 дня от момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов:**
 - **в тяжелом состоянии, с положительным результатом лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2;**
 - **при средней степени тяжести с проявлениями ОРДС.**
- 2. В случае длительности заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения и положительном результате на РНК SARS-CoV-2**

КОВИД-глобулин (COVID-globulin)

Разработка холдинга «Нацимбио» Госкорпорации Ростех

- Препарат КОВИД-глобулин представляет собой высокоочищенный препарат иммуноглобулина G, обладающий активностью антител к SARS-CoV-2.
- В 1 мл препарата содержится:
- Действующее вещество:
Белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 95% – 100 мг. Специфическая активность антител к SARS-CoV-2 в ИФА – не менее 160 АКЕ*.
- **Примечание:**
*Антиковидная единица (АКБ) – единица активности специфического иммуноглобулина против SARS-CoV-2.
- **Дозировка:** препарат вводится внутривенно капельно без разведения однократно в дозе 4 мл/кг массы тела.

Показания к применению иммуноглобулина человека против COVID-19:

Рекомендуется для назначения пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания:

- возраст старше 65 лет,
- наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы).

Моноклональные антитела к S-белку SARS-CoV2 (МКА)

- В настоящее время используются однокомпонентные (*сотровимаб, регданвимаб*), а также комбинированные (*бамланивимаб+этесевимаб; касиривимаб+имдевимаб*) препараты.
- МКА (как однокомпонентные, так и комбинированные) не зарегистрированы в Российской Федерации, в связи с чем их назначение возможно только при наличии решения врачебной комиссии
- **Применение МКА рекомендуется** в стационарных условиях, а также в условиях дневного стационара в срок **не позднее 7 дня от начала болезни**

Показания к назначению янус-киназ

- В случае госпитализации в стационар пациента с **легким/среднетяжелым течением COVID-19 и факторами риска тяжелого течения** при наличии патологических изменений в легких, соответствующих **КТ1-2**, или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности, вовлечение паренхимы легкого $\leq 50\%$) **в сочетании с двумя и более признаками:**
 - SpO₂ - 97 и выше, без признаков одышки
 - 3N \leq Уровень СРБ \leq 6N
 - Температура тела 37,5-37,9°C в течение 3-5 дней
 - Число лейкоцитов - 3,5-4,0 $\times 10^9$ /л
 - Абсолютное число лимфоцитов - 1,5-2,0 $\times 10^9$ /л

Показания к назначению антицитокиновой терапии

- КТ-2-4 в сочетании с 2 и более признаками:
- $SpO_2 \leq 93$, одышка в покое
- температура тела > 38 °С в течение 5 дней или возобновление лихорадки на 5-10 день болезни после «светлого промежутка»
- уровень СРБ $\geq 9N$ или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания;
- число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9$ /л
- абсолютное число лимфоцитов $< 1,0 \times 10^9$ /л
- уровень ферритина крови ≥ 250 нг/мл
- уровень ИЛ-6 > 40 пк/мл

Противопоказания к назначению антицитокиновой терапии

- 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 $< 0,5 \cdot 10^9$ /л;
- **Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм;**
- Тромбоцитопения $< 50 \cdot 10^9$ /л.
- Инфекционные заболевания: бактериальная пневмония, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes zoster* и др.

Амбулаторное лечение

	№	Препарат	Режим дозирования
Легкое течение			
Схема 1 ^{1,4}	1 ³	Фавипиравир ⁵	Для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 дни. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.
	2	ИФН-α, интраназальные формы ⁵	В соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)
	3	Парацетамол	1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г в сутки (при температуре тела > 38,0 °С)
Схема 2 ^{1,4}	1 ³	Умифеновир ⁵	200 мг 4 р/сут в течение 5-7 дней
	2	ИФН-α, интраназальные формы ⁵	В соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)
	3	Парацетамол	1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г в сутки (при температуре тела > 38,0 °С)
Схема 3 ^{2,4}	1 ³	Фавипиравир ⁵	Для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 дни. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.
	2	ИФН-α, интраназальные формы ⁵	В соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)
	3	Будесонид (порошок для ингаляций дозированный)	По 800 мкг 2 раза в сутки до выздоровления, но не более 14 суток
	4	Парацетамол	1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г в сутки (при температуре тела > 38,0 °С)
Схема 4 ^{2,4}	1 ³	Умифеновир ⁵	200 мг 4 р/сут в течение 5-7 дней
	2	ИФН-α, интраназальные формы ⁵	В соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)
	3	Будесонид (порошок для ингаляций дозированный)	По 800 мкг 2 раза в сутки до выздоровления, но не более 14 суток
	4	Парацетамол	1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г в сутки (при температуре тела > 38,0 °С)

Амбулаторное лечение

Среднетяжелое течение			
Схема 1	1	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.
	2	ИФН-α, интраназальные формы	В соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)
	3	Парацетамол	1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г в сутки (при температуре тела > 38,0 °С)
	4	Ривароксабан	10 мг 1 р/сут вплоть до 30 дней
		или	
	Апиксабан	2,5 мг 2 р/сут вплоть до 30 дней	
	или		
	Дабигатрана этексилат ⁶	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин вплоть до 30 дней	

Противовоспалительная терапия при амбулаторном лечении

- На амбулаторном этапе при среднетяжелом течении заболевания возможно назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниба или тофацитиниба).
- В течение первых 7 дней болезни и/или при положительной РНК SARS-CoV-2 терапия ингибиторами янус-киназ проводится в сочетании с препаратами этиотропного лечения (фавипиравиром и интерфероном-альфа), а также с пероральными антикоагулянтами

Рекомендованные схемы лечения в условиях стационара

	№	Препарат	Режим дозирования
Легкое течение (пациенты с высоким индексом коморбидности)			
Схема 1	1	Фавипиравир ³	Для пациентов с массой тела < 75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.
		или	
		Ремдесивир ³	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней
	или		
		Имуноглобулин человека против COVID-19 ³	1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения
	2	Барицитиниб	4 мг 2 р/сут в течение 7-14 дней
		или	
		Тофацитиниб	10 мг 2 р/сут в течение 7-14 дней
		или	
		Нетакимаб	120 мг подкожно однократно в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая
		или	
		Левилимаб	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение подкожно/внутривенно через 24 часа
	или		
	Олокизумаб	64 мг (1 флакон 160 мг/мл, 0,4 мл) подкожно. При недостаточном эффекте повторить введение внутривенно через 24 часа. Суммарно вводить не более 256 мг.	
3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения в профилактической дозе		

Рекомендованные схемы лечения в условиях стационара

Среднетяжелое течение			
Схема 1	1	Фавипиравир ³	Для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.
		или	
		Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно внутривенно Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней
	или		
	Иммуноглобулин человека против COVID-19 ³	1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения	
	2	Левелимаб	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) внутривенно однократно, разводя в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут). При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
		или	
		Олокизумаб	64 – 128 мг (1 или 2 флакона по 160 мг/мл, 0,4 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут) При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Суммарно вводить не более 256 мг.
		или	
		Тоцилизумаб	4 мг на кг массы тела внутривенно
		или	
	Сарилумаб	200 мг развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.	
	3	Метилпреднизолон ⁴	60 мг/введение/внутривенно каждые 8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.
или			
	Дексаметазон ⁴	16-24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены;	
4	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения, см.		

Рекомендованные схемы лечения в условиях стационара

Схема 2	1	Фавипиравир ³	Для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.
		или	
		Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней
		или	
		Иммуноглобулин человека против COVID-19 ³	1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения
	2	Метилпреднизолон	125 мг/введение/внутривенно каждые 12 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. или 250 мг/введение/в/в один раз в сутки в течение 3-х суток, 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.
		или	
		Дексаметазон	16-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены
3	При лихорадке ($t > 38,0$ °C) более 3 дней назначается антибактериальная, антимикотическая терапия по показаниям в соответствии с разделом 5.4		
4	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения, см. Приложение 7-1		

Рекомендованные схемы лечения в условиях стационара

Тяжелое и крайне тяжелое течение (пневмония с дыхательной недостаточностью, ОРДС)			
Схема 1	1	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней
		или	
		Иммуноглобулин человека против COVID-19 ³	1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения
	2	Тоцилизумаб	4-8 мг на кг массы тела внутривенно 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте (не купировалась фебрильная лихорадка) повторить введение через 12 ч.
		или	
		Сарилумаб	400 мг (предварительно заполненную шприц-ручку 200 мг) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	3	Метилпреднизолон	60 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.
		или	
		Дексаметазон	16-24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.
	4	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения, см. Приложение 7-1	
5	При лихорадке ($t > 38,0$ °C) более 3 дней назначается антибактериальная, антимикотическая терапия по показаниям в соответствии с разделом 5.4.		

Рекомендованные схемы лечения в условиях стационара

Схема 2	1	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней
		или	
	2	Иммуноглобулин человека против COVID-19 ³	1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения
		Канакинумаб	4-8 мг на кг массы тела. 150 мг в 1 мл воды для инъекций, далее вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы.
		или	
	3	Анакинра	200 – 400 мг/сут, в течение 10 дней
		Метилпреднизолон	60 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.
		или	
	4	Дексаметазон	16-24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены
		Антикоагулянтный препарат для парентерального введения, см. Приложение 7-1	
5	При лихорадке ($t > 38,0$ °C) более 3 дней назначается антибактериальная, антимикотическая терапия по показаниям в соответствии с разделом 5.4		

Рекомендованные схемы лечения в условиях стационара

Схема 3 ¹	1	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней
		или	
	2	Иммуноглобулин человека против COVID-19 ³	1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения
		Метилпреднизолон	125 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. или 250 мг/введение/в/в один раз в сутки в течение 3—4-х суток, с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.
		или	
		Дексаметазон	24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены
3	При лихорадке ($t > 38,0$ °С) более 3 дней назначается антибактериальная, антимикотическая терапия по показаниям в соответствии с разделом 5.4		
4	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения, см. Приложение 7-1		

Рекомендованные схемы лечения в условиях стационара

Схема 4	1	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней
		или	
	2	Иммуноглобулин человека против COVID-19 ³	1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения
		Метилпреднизолон	60мг/введение/внутривенно каждые 8 ч, максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.
		или	
	3	Дексаметазон	16-24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены
		Левелимаб	162 мг×4 однократно внутривенно капельно в течение 60 минут, разводя в 100 мл 0,9% раствора NaCl. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	4	или	
		Олокизумаб	256 мг внутривенно (4 флакона по 160 мг/мл, 0,4 мл). 256 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно в течение 60 минут, однократно
	5	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения, см. Приложение 7-1	
6	При лихорадке (t > 38,0 °C) более 3 дней назначается антибактериальная, антимикотическая терапия по показаниям в соответствии с разделом 5.4		

Антибактериальная терапия при COVID-19

- Бактериальные инфекции нечасто осложняют течение COVID-19.
- В мета-анализе 24 исследований, включавших 3 338 пациентов, **частота бактериальной ко-инфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5% (95% ДИ-0,4-6,7%); вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов (95% ДИ-9,6-18,9%);** в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9% (95% ДИ-4,3-9,5%); бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (8,1%, 95% ДИ-2,3-13,8%).
- Подавляющее большинство пациентов с COVID-19, особенно при легком и среднетяжелом течении, **НЕ НУЖДАЮТСЯ** в назначении антибактериальной терапии.

Антибактериальная терапия при COVID-19

Антибактериальная терапия назначается только при наличии:

- убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение ПКТ более 0,5 нг/мл,
- появление гнойной мокроты, лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%).
- **подавляющее большинство пациентов с COVID-19, особенно при среднетяжелом течении не нуждаются в антибактериальной терапии.**

Инвазивный аспергиллез и инвазивный кандидоз у больных COVID-19

- **Частота COVID-ИА** у больных в ОРИТ – 2,5-10%, при использовании ИВЛ – 18-35%.
- При развитии COVID-ИА летальность увеличивается на 16-25%, **без лечения умирают все пациенты.**
- *Возникновение COVID-ИА приводит к увеличению продолжительности лечения в ОРИТ на 10-37 дней.*
- Основные возбудители COVID-ИА (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* и *A.niger*) чувствительны *in vitro* к вориконазолу, изавуконазолу, каспофунгину и амфотерицину В (АмВ), устойчивы к флуконазолу
- **Частота COVID-ИК** у больных в ОРИТ – 0,7-5%.
- При лечении COVID-ИК летальность составляет 50%, **без лечения умирают все пациенты.**
- *Возникновение COVID-ИК приводит к увеличению продолжительности лечения в ОРИТ на 5-14 дней.*
- Основные возбудители COVID-ИК (*Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. auris*, *C.glabrata* и *C. krusei*) чувствительны *in vitro* к эхинокандинам (анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину). Вид *C. albicans* обычно чувствителен к флуконазолу, а виды не-*albicans Candida* часто устойчивы

Факторы риска развития COVID-инвазивного аспергиллеза:

- ИВЛ,
 - ОРДС,
 - применение стероидов и иммуносупрессоров,
 - лимфоцитопения $\leq 1,0 \times 10^9$ /л, нейтропения $\leq 0,5 \times 10^9$ /л,
 - декомпенсированный сахарный диабет,
 - ХОБЛ,
 - злокачественные опухоли.
- ✓ COVID-ИА чаще развивается у мужчин старшего возраста.
- ✓ **Основной клинический вариант COVID-ИА** – пневмония, реже – язвенный трахеобронхит, позднее возникает гематогенная диссеминация с поражением ЦНС и др. органов.

COVID-инвазивный аспергиллез



- При COVID-ИА на КТ ли РГ легких выявляют двусторонние или односторонние очаги консолидации или деструкции.
- При наличии указанных клинических и радиологических признаков COVID-ИА показана бронхоскопия с получением БАЛ из пораженного сегмента, при интубации пациента возможно повторное получение трахеального аспирата (ТА) или небронхоскопического лаважа (НБЛ).

Лечение COVID-ИА

- **Препараты выбора для лечения COVID-ИА – вориконазол** (в/в 2х6 мг/кг в 1-е сутки, затем 2х4 мг/кг/с) и **изавуконазол** (в/в 3х200 мг в 1-2-е сутки, затем 200 мг/с).
- После стабилизации состояния пациента возможно п/о применение этих ЛС.
- **Альтернативные ЛС** (липосомальный АмВ в/в 3 мг/кг/с, липидный комплекс АмВ в/в 5 мг/кг/с и **каспофунгин** в/в 70 мг в день 1, затем 50 мг/с) назначают при невозможности применения вориконазола или изавуконазола.
- Продолжительность противогрибковой терапии – 4-6 недель.

Факторы риска развития COVID-ИК

- длительное использование центрального венозного катетера (ЦВК) и антибактериальных ЛС,
 - ИВЛ,
 - применение ГКС и иммуносупрессоров,
 - полное парентеральное питание,
 - гемодиализ.
- **Основные клинические варианты COVID-ИК** – *кандидемия* (циркуляция *Candida spp.* в кровеносном русле) и *острый диссеминированный кандидоз* (ОДК – кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации).
- Клинические признаки COVID-ИК неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса: рефрактерное к применению антибактериальных ЛС повышение температуры тела $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, СПОН, ДВС и септический шок.

Лечение COVID-ИК

- Показанием для **эмпирической терапии COVID-ИК** у больных в ОРИТ является резистентная к адекватной терапии антибактериальными ЛС лихорадка продолжительностью более 4 суток, в сочетании с наличием ≥ 2 факторов риска (длительное использование ЦВК, полное парентеральное питание, применение ГКС или других иммуносупрессоров).
- При наличии факторов риска COVID-ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую антимикотическую терапию следует начинать немедленно.
- Препараты выбора для эмпирической терапии COVID-ИК – анидулафунгин (в/в 200 мг в день 1, затем 100 мг/с), каспофунгин (в/в 70 мг в день 1, затем 50 мг/с) и микафунгин (в/в 100 мг/с).
- При назначении эмпирической терапии COVID-ИК следует заменить ЦВК (не по проводнику), а также посеять кровь (≥ 40 мл в сутки для взрослого пациента), материал из возможных локусов диссеминации и дистальный фрагмент ЦВК.

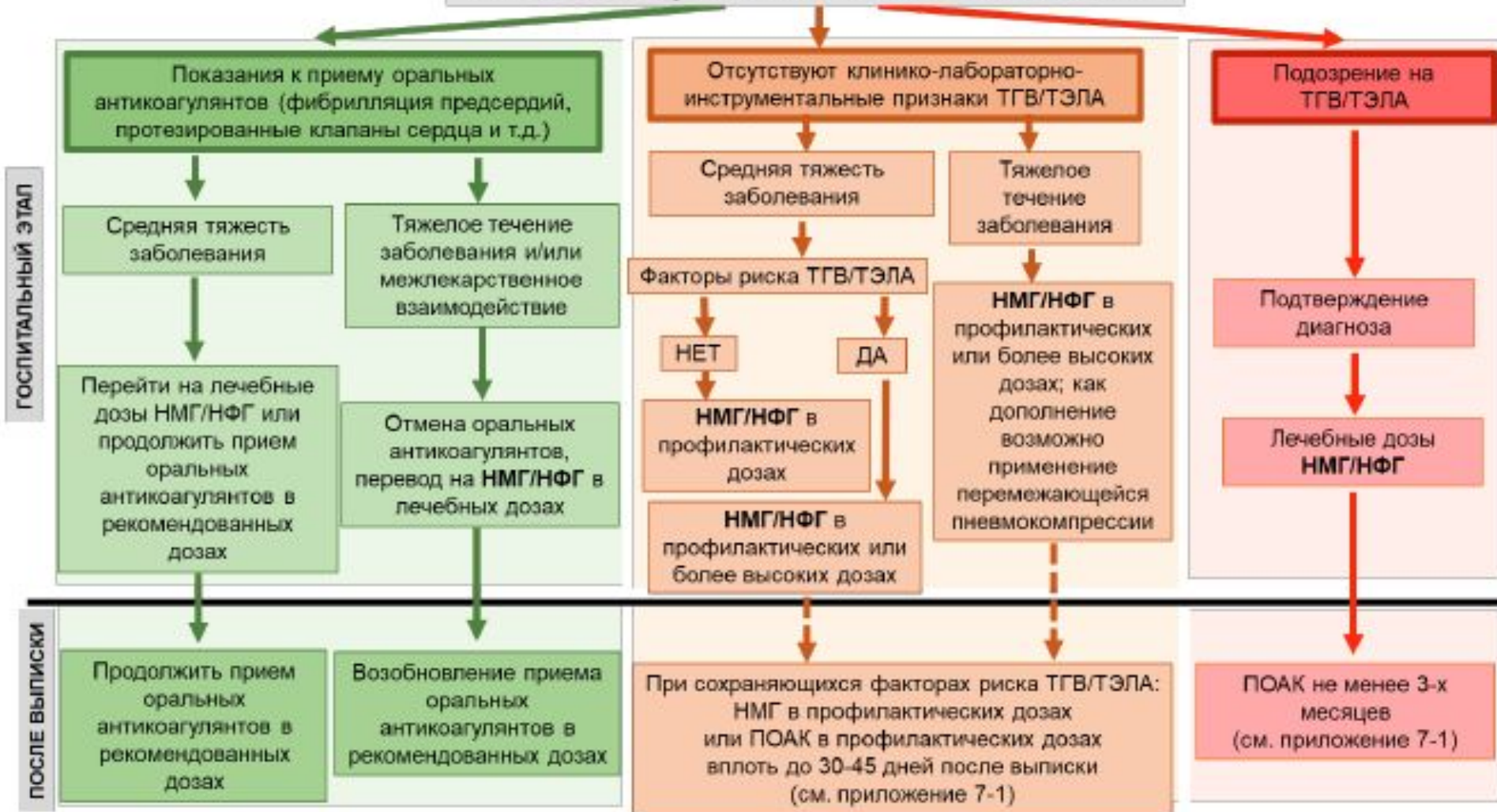
Амбулаторное лечение пациентов с COVID-19



* Сильно ограниченная подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование, крупная операция или травма в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов).

** При отсутствии НМГ.

Госпитализированный пациент с COVID-19



Антикоагулянтная терапия

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза ²	Лечебная доза
Антикоагулянты для парентерального введения			
Нефракционированный гепарин			
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 повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбозомболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Низкомолекулярные гепарины			
Далтепарин натрия ¹	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Надропарин кальция ¹	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >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 раза/сут; возможно увеличение 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
Парнапарин натрия ¹	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут
Бемипарин натрия ¹	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	
Синтетические антикоагулянты			
Фондапаринукс натрия ¹	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. При клиренсе креатинина 20-50 мл/мин – 1,5 мг 1 раз/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг

Протокол (номограмма) подбора дозы при внутривенной инфузии нефракционированного гепарина

АЧТВ во время внутривенной инфузии	Изменение дозы (ЕД/кг/ч)	Дополнительные действия	Следующее определение АЧТВ
Увеличение менее чем в 1,2 раза от контрольной величины	+4	Болюс 80 ЕД/кг	Через 6 ч
Увеличение в 1,2—1,5 раза от контрольной величины	+2	Болюс 40 ЕД/кг	Через 6 ч
Увеличение в 1,5—2,3 раза от контрольной величины	0	0	Через 6 ч
Увеличение в 2,3—3,0 раза от контрольной величины	-2	0	Через 6 ч
Увеличение более чем в 3,0 раза от контрольной величины	-3	Прекращение на 1 ч	Через 6 ч

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; контрольная величина — верхняя граница нормы для конкретной лаборатории.

Особенности использования антикоагулянтов при почечной недостаточности

Антикоагулянт	Режим применения при почечной недостаточности
НФГ	<i>Профилактическая доза:</i> при выраженной почечной недостаточности возможно уменьшение дозы до 5000 ЕД 2 раза в сутки. <i>Лечебная доза:</i> коррекции дозы не предусмотрена; подбор дозы под контролем АЧТВ.
Далтепарин натрия	<i>Профилактическая доза:</i> при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин можно применять в течение 10 сут без опасности кумуляции. <i>Лечебная доза:</i> у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин производитель рекомендует корректировать дозу под контролем анти-Ха-активности в крови.
Надропарин кальция	<i>Профилактическая доза:</i> при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин уменьшить дозу на 25—33%. <i>Лечебная доза:</i> при клиренсе креатинина 30—50 мл/мин уменьшить дозу на 25—33%; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин противопоказан.
Эноксапарин натрия	<i>Профилактическая доза:</i> при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин уменьшить дозу до 20 мг 1 раз в сутки. <i>Лечебная доза:</i> при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин уменьшить дозу до 1 мг/кг 1 раз в сутки.
Фондапаринукс натрия	<i>Профилактическая доза:</i> при клиренсе креатинина от 20 до 30 мл/мин необходимо использовать специальную дозировку — 1,5 мг 1 раз в сутки или вводить 2,5 мг через день; при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин противопоказан. <i>Лечебная доза:</i> коррекции не предусмотрено; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин противопоказан.
Антагонисты витамина К	Коррекции дозы не предусмотрено; подбор дозы с целью поддерживать МНО в диапазоне от 2 до 3.
Апиксабан	Коррекции дозы не предусмотрено; противопоказан при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин.
Ривароксабан	Коррекции дозы не предусмотрено; противопоказан при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин.
Дабигатрана этексилат	<i>Профилактическая доза:</i> при клиренсе креатинина 30—50 мл/мин использовать в дозе 150 мг 1 раз в сутки; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин противопоказан. <i>Лечебная доза:</i> коррекции не предусмотрено; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин противопоказан.

Выписка пациентов с COVID-19

Пациенты, поступившие в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 I типа, выписываются для продолжения лечения в амбулаторных условиях исходя из наличия следующих критериев:

- а) стойкое улучшение клинической картины;
- б) уровень насыщения крови кислородом на воздухе $\geq 95\%$;
- в) температура тела $< 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- г) уровень С-реактивного белка $< 10\text{ мг/л}$;
- д) уровень лимфоцитов крови $> 1,2 \times 10^9/\text{л}$.

- **Пациенты с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19**, поступившие в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 I типа созданного для госпитализации пациентов, **находящихся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии**, а также **пациенты, относящихся к группе риска** (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний и состояний: артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, онкологических заболеваний, гиперкоагуляции, ДВС-синдрома, острого коронарного синдрома, сахарного диабета, цирроза печени, длительный прием стероидов и биологической терапии по поводу воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита, пациенты, получающие сеансы гемодиализа или перитонеальный диализ, наличие иммунодефицитных состояний, в том числе у пациентов с ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии и пациентов, получающих химиотерапию), **переводятся для продолжения лечения в стационарных условиях на койки для пациентов, находящихся на долечивании** (в структурное подразделение медицинской организации для лечения COVID-19 II типа для госпитализации пациентов, переведенных из структурного подразделения медицинской организации для лечения COVID-19 I типа для продолжения лечения, и пациентов, находящихся в состоянии легкой и средней тяжести, проживающих в общежитии, коммунальной квартире, учреждениях социального обслуживания с круглосуточным пребыванием и средствах размещения, предоставляющих гостиничные услуги, с лицами старше 65 лет, с лицами, страдающими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, не имеющие возможности находиться в отдельной комнате по месту пребывания, иногородние пациенты, проходящие стационарное лечение в иных медицинских организациях при положительном результате теста на COVID-19), **исходя из наличия следующих критериев:**

- **а) стойкое улучшение клинической картины;**
- **б) уровень насыщения крови кислородом на воздухе $\geq 93\%$;**
- **в) температура тела $< 37,5$ °С;**
- **г) уровень С-реактивного белка < 30 мг/л;**
- **д) уровень лимфоцитов крови $> 1 \times 10^9$ /л.**



- **Спасибо за внимание!**