Департамент
здравоохранения
города Москвы

Под редакцией А. И. Хрипуна

Клинический комитет ДЗМ:
Анциферов М. Б., Белевский А. С., Буланов А. Ю., Васильева Е. Ю., Журавлева М. В., Загребнева А. И., Зайратьянц О. В., Лысенко М. А., Мазус А. И., Морозов С. П., Петриков С. С., Плавунов Н. Ф., Попугаев К. А., Проценко Д. Н., Сметанина С. В., Токарев А. С., Тяжельников А. А., Урожаева Ю. В., Фомина Д. С., Цыганова Е. В., Цибин А. Н., Чурадзе Б. Т.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19,

находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы

МОСКВА
2020

Под редакцией А. И. Хрипуна

Клинический комитет ДЗМ:
Анциферов М. Б., Белевский А. С., Буланов А. Ю., Васильева Е. Ю., Журавлева М. В., Загребнева А. И., Зайратьянц О. В., Лысенко М. А., Мазус А. И., Морозов С. П., Петриков С. С., Плавунов Н. Ф., Попугаев К. А., Проценко Д. Н., Сметанина С. В., Токарев А. С., Тяжельников А. А., Урожаева Ю. В., Фомина Д. С., Цыганова Е. В., Цибин А. Н., Чурадзе Б. Т.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, НАХОДЯЩИХСЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

Москва
2020

УДК 616-08:616.98
ББК 53.0/57.8
К49

К 49 **Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы**. / Под ред. А. И. Хрипуна. ; Анциферов М. Б., Белевский А. С., Буланов А. Ю., Васильева Е. Ю., Журавлева М. В., Загребнева А. И., Зайратьянц О. В., Лысенко М. А., Мазус А. И., Морозов С. П., Петриков С. С., Плавунов Н. Ф., Попугаев К. А., Проценко Д. Н., Сметанина С. В., Токарев А. С., Тяжельников А. А., Урожаева Ю. В., Фомина Д. С., Цыганова Е. В., Цибин А. Н., Чурадзе Б. Т. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 28 с.: ил.

ISBN 978-5-907251-95-3

УДК 616-08:616.98
ББК 53.0/57.8

Все права авторов защищены.
Ни одна часть этого издания не может быть воспроизведена
в какой бы то ни было форме без письменного разрешения
владельца авторских прав.

© Клинической комитет ДЗМ, 2020
© ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020

ISBN 978-5-907251-95-3

Оглавление

Введение 4

Список сокращений 6

Протокол лечения пациентов в зависимости от степени тяжести и времени начала заболевания 8

Протокол использования противовирусных препаратов, блокаторов интерлейкинов и JAK-киназ 9

Применение блокаторов интерлейкинов и JAK-киназ 12

Протокол использования глюкокортикостероидов 13

Протокол применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии 13

Протокол использования плазмы реконвалесцентов (рСЗП) 14

Протокол применения термического гелиокса 15

Схемы антимикробной терапии пневмонии на фоне COVID-19 16

Протокол применения гемодиафильтрации 20

Прон-позиция 22

Протокол применения респираторной терапии 22

Показания к проведению плазмообмена у пациентов со средней и тяжелой формами коронавирусной инфекции 23

Показания к применению Экулизумаба (рекомбинантные моноклональные антитела к C5 компоненту комплемента) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 24

Другие подходы к лечению COVID-19 25

Для заметок 26

Введение

COVID-19 представляет собой инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2. Течение COVID-19 включает три последовательные стадии, также различаются четыре степени тяжести состояния пациента. При лечении пациента с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) чрезвычайно важным является правильное определение стадии заболевания и степени тяжести пациента. Именно эти факторы определяют правильную тактику ведения пациента в каждый конкретный период развития заболевания.

На первой стадии заболевания, которая длится в течение 3–7 суток, происходит репликация вируса. Около 80 % пациентов переносят этот период легко или даже бессимптомно. У оставшихся 20 %, при появлении серьезных симптомов в этот период заболевания, важным является проведение противовирусной терапии. Вирус SARS-CoV-2 может вызвать патологический ответ иммунной системы, который в ряде случаев к 5–7-м суткам заболевания достигает уровня так называемого цитокинового шторма. Извращенный ответ иммунной системы приводит к патологической активации системы гемостаза с диффузным тромбообразованием. Это вторая стадия COVID-19, которая длится около 7 суток. Тромбозы могут образовываться в любых органах, но сосуды легких являются типичной локализацией при COVID-19. В этой связи принципиальным является использование антикоагулянтных препаратов в лечебных дозах. Третья стадия COVID-19 наступает приблизительно после 15 суток с момента начала заболевания. Эта стадия характеризуется выздоровлением пациента при благоприятном течении заболевания или развитием осложнений при неблагоприятном его течении. Типичными для COVID-19 являются инфекционные нозокомиальные и тромбоэмболические осложнения, а также полиорганная дисфункция, развившаяся в результате этих осложнений. В этой связи обязательными направлениями лечения являются антибактериальная терапия при нозокомиальных инфекционных осложнениях, антикоагулянтная, антиагрегантная, реперфузионная терапия при тромбоэмболических осложнениях и заместительная терапия при развитии органной дисфункции.

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту-2, которые содержатся в клетках легких, сердца, кишечника, почек и т. д. Наибольшую тропность вирус демонстрирует к рецепторам АПФ-2 альвеолоцитов. Пути проникновения вируса в клетки человека и патогенез заболевания (цитокиновый шторм и тромбообразование) обуславливают клиническую,

рентгенологическую и лабораторную картину заболевания, а также изменение маркеров заболевания, отражающих тяжесть COVID-19. Характерными маркерами тяжести COVID-19 являются: высокая температура тела, снижение сатурации кислорода крови, КТ-картина легких, снижение числа лимфоцитов, повышение уровней D-димера, С-реактивного белка, фибриногена, ферритина, цитокинов, тропонинов I и T, ЛДГ и др. Измененные определенным образом уровни этих 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. При ухудшении течения COVID-19 как по клиническим, так и по лабораторным данным (снижение числа лимфоцитов, повышение интерлейкина-6 и СРБ, снижение сатурации кислорода и др.) в фазу начала цитокинового шторма (3–14-е сутки) и до развития бактериальных инфекционных осложнений необходимо успеть использовать блокаторы извращенного иммунного ответа – ингибиторы цитокинов/JAK-киназ, терапию глюкокортикоидами.

Пациентам, имеющим среднюю, тяжелую и крайне тяжелую степени тяжести, рекомендуется при снижении сатурации кислорода использовать пронпозицию и респираторную поддержку – низкопоточный кислород, высокопоточный кислород, неинвазивную вентиляцию легких, а при их неэффективности – инвазивную ИВЛ и ЭКМО.

Список сокращений

а/б терапия – антибактериальная терапия;

АД – артериальное давление;

АМО/КК – амоксициллина клавуланат;

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент-2;

2АТА – атмосфера абсолютная;

БА – бронхиальная астма;

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж;

в/в – внутривенно;

ВНА – вируснейтрализующие антитела;

ВП – внебольничная пневмония;

ВСВЛ – внесосудистая вода в легких;

ГБО – гипербарическая оксигенация;

ГКС – глюкокортикостериоды;

ДО – дыхательный объем;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

ИЛ – интерлейкин;

ИМTARDS Network – идеальная масса тела, вычисленная по нижеследующей формуле: для мужчин: ИМТ(ARDS) (М) = 50 + 0,91 (рост, см – 152,4); для женщин: ИМТ(ARDS) (Ж) = 45,5 + 0,91 (рост, см – 152,4);

КК – клиренс креатинина;

КТ – компьютерная томография;

ЛДГ – лактатдегидрогеназа;

МСО – диализаторы со средней точкой отсечения;

НП – нозокомиальная пневмония;

НСО – диализаторы с высокой точкой отсечения;

ОПП – острое почечное повреждение;

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром;

п/к – подкожно;

ПЗПТ – продленная заместительная почечная терапия;

ПРП – полирезистентный пневмококк;

ПХТ – полихимиотерапия;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

рСЗП – свежезамороженная плазма реконвалесцентов;

СЗП – раствор свежезамороженной плазмы;

САД – систолическое артериальное давление;

СБ – сульбактам;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях);

СРБ – С-реактивный белок;

ТАЗ – тазобактам;

ТМА – тромботическая микроангиопатия;

ФНО – фактор некроза опухоли;

ХБП – хроническая болезнь почек;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

ЦВД – центральное венозное давление;

ЧД – частота дыхания;

ЧДД – частота дыхательных движений;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация;

FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой дыхательной смеси;

JAK-киназа – тирозинкиназа человека, необходимая для сигнализации некоторых цитокинов типа I и типа II;

PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови;

PaO_2/FiO_2 – расчетный показатель, отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе (син. – индекс оксигенации, индекс гипоксемии, индекс Горовица);

$PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови;

PEEP (positive end expiratory pressure) – ПДКВ – положительное давление в конце выдоха;

pH – показатель уровня кислотности артериальной крови (отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода);

P_{plat} – давление плато (величина, измеряемая у пациента, находящегося на ИВЛ, на высоте вдоха в момент так называемой «инспираторной паузы», при прекращении потоков как вдоха, так и выдоха, т. е. одновременное закрытие клапанов вдоха и выдоха);

SpO_2 – насыщение крови кислородом, определенное неинвазивным способом с применением спектрофотометрического метода.

Протокол лечения пациентов в зависимости от степени тяжести и времени начала заболевания

Критерии тяжести состояния пациента

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

Степень тяжести	Т, ºС	SpO_2, %	КТ	С-рб, мг/л	Фибриноген	D-димер	Ферритин	Лимфоциты, х10^9/л	ЛДГ
Легкая	N	N	0	N	N	N	N	N	N
Средняя	< 37,8	< 95	1–2	20–50	< 4	1,5–2N	1,5–3N	> 0,9	1,5–2N
Тяжелая	37,8–39	< 90 на нИВЛ, ВПО	3	50–100	4–6	2–4N	3–6N	0,5–0,9	2–4N
Крайне тяжелая	> 39	< 90 на ИВЛ, ЭКМО	4	> 100	> 6	> 4N	> 6N	< 0,5	> 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 хронические заболевания +1 степень

Тактика лечения пациентов в зависимости от тяжести состояния и времени начала заболевания

Тяжесть состояния пациента	3–7-е сутки	8–14-е сутки	15 и более суток
Легкая	**Рекомендовано:** • фавипиравир/ риамиловир, гидроксихлорохин; • антикоагулянтная терапия (профилактические дозы). **Опционально:** • а/б терапия (только по показаниям)*.	**Рекомендовано:** • фавипиравир/риамиловир; • антикоагулянтная терапия (профилактические дозы). **Опционально:** • а/б терапия (только по показаниям)*.	**Рекомендовано:** • антикоагулянтная терапия (профилактические дозы). **Опционально:** • а/б терапия (только по показаниям)*.
Средней тяжести	**Рекомендовано:** • фавипиравир/ риамиловир, гидроксихлорохин; • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); **Опционально:** (по отдельным показаниям см. ниже) • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы); • рСЗП; • прон-позиция; • респираторная терапия; • а/б терапия (только по показаниям)*.	**Рекомендовано:** • фавипиравир/ риамиловир, гидроксихлорохин; • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); **Опционально:** (по отдельным показаниям см. ниже) • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы, глюкокортикостероиды); • рСЗП; • прон-позиция; • респираторная терапия; • плазмообмен; • а/б терапия (только по показаниям)*.	**Рекомендовано:** • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы). **Опционально:** (по отдельным показаниям см. ниже) • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды); • рСЗП; • прон-позиция; • респираторная терапия; • плазмообмен; • а/б терапия (только по показаниям)*.

Тяжелая	**Рекомендовано:** • фавипиравир/риамиловир, гидроксихлорохин; • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия; • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов). **Опционально:** (по отдельным показаниям см. ниже) • рСЗП; • прон-позиция; • плазмообмен; • а/б терапия (только по показаниям)*.	**Рекомендовано:** • риамиловир; • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия; • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды). **Опционально:** (по отдельным показаниям см. ниже) • рСЗП; • прон-позиция; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиафильтрация; • а/б терапия (только по показаниям)*.	**Рекомендовано:** • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия; • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды). **Опционально:** (по отдельным показаниям см. ниже) • рСЗП; • прон-позиция; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиафильтрация; • а/б терапия (только по показаниям)*.
Крайне тяжелая	**Рекомендовано:** • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия. **Опционально:** (по отдельным показаниям см. ниже) • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов); • прон-позиция; • рСЗП; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиафильтрация; • а/б терапия (только по показаниям)*.	**Рекомендовано:** • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия **Опционально:** (по отдельным показаниям см. ниже) • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды); • прон-позиция; • рСЗП; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиафильтрация; • а/б терапия (только по показаниям)*.	**Рекомендовано:** • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия. **Опционально:** (по отдельным показаниям см. ниже) • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды); • прон-позиция; • рСЗП; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиафильтрация; • а/б терапия (только по показаниям)*.

*** Показания к антибактериальной терапии:**
1. Признаки бактериальной инфекции:
- лейкоцитоз > $10*10^9$/л;
- прокальцитонин > 0,5 нг/мл;
- появление гнойной мокроты;
- рентгенологические/КТ-признаки бактериальной пневмонии.

2. Лечение антицитокиновыми препаратами.
3. Сопутствующие заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией (см. ниже).

Протокол использования противовирусных препаратов, блокаторов интерлейкинов и JAK-киназ

МНН	Режим дозирования	Противопоказания
Противовирусная терапия		
Фавипиравир	• для пациентов массой тела менее 75 кг: 1600 мг 2 раза/сут. в 1-й день, далее по 600 мг 2 раза/сут. с 2 по 10-й день; • для пациентов массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут. в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут. с 2 по 10-й день	• повышенная чувствительность к фавипиравиру; • печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); • почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ <30 мл/мин.); • беременность или планирование беременности; • период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет

Риамиловир	• по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день (суточная доза – 750 мг) в течение 5 дней; • при необходимости лечение может быть продолжено до 7 дней	• повышенная чувствительность к компонентам препарата; • беременность; • период грудного вскармливания; • детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не определены); • почечная/печеночная недостаточность (эффективность и безопасность не определены)
Гидроксихлорохин		
Гидроксихлорохин	• 200 мг (1 таблетка) х 1 раз в сутки; или 100 мг х 2 раза в сутки в течение 7 дней	• повышенная чувствительность к гидроксихлорохину и к производным 4-аминохинолина; • ретинопатия (в т. ч. макулопатия в анамнезе); • сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, особенно указания на нарушения ритма и удлинение интервала QT на ЭКГ; • детский возраст при необходимости длительной терапии (у детей имеется повышенный риск развития токсических эффектов); • детский возраст до 6 лет (таблетки по 200 мг не предназначены для детей с «идеальной» массой тела менее 31 кг); • беременность; • противопоказан при сопутствующем применении с циталопрамом, эсциталопрамом, гидроксизином, домперидоном в связи с повышенным риском развития желудочковой аритмии, включая желудочковую аритмию типа «пируэт»
Блокаторы JAK-киназ		
Тофацитиниб*	• 10 мг 2 раза/сут.	• тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); • КК менее 40 мл/мин.; • одновременное применение живых вакцин; • одновременное применение с биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус (во избежание усиления иммуносупрессии и риска развития инфекций); • тяжелые инфекции; • активные инфекции, включая локальные; • беременность; • период лактации (грудного вскармливания); • детский и подростковый возраст до 18 лет; • повышенная чувствительность к тофацитинибу
Барицитиниб*	• 4 мг 1–2 раза в день	• повышенная чувствительность к барицитинибу; • беременность; • период грудного вскармливания; • возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности)
Подкожные формы ингибиторов интерлейкина-6, интерлейкина-17, интерлейкина-1		
Левилимаб*	324 мг однократно	• повышенная чувствительность к левилимабу; • клинически значимые бактериальные инфекции в острой фазе, включая туберкулез; • детский и подростковый возраст до 18 лет; • беременность, грудное вскармливание; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); • почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ<30 мл/мин.)
Сарилумаб*	200 мг однократно	• повышенная чувствительность к сарилумабу; • детский и подростковый возраст до 18 лет
Тоцилизумаб*	162 мг однократно	• активные инфекционные заболевания (в т. ч. туберкулез); • детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом; • возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом; • комбинация с ингибиторами ФНОα или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами; повышенная чувствительность к тоцилизумабу

Канакинумаб*	162 мг однократно	• острые инфекционные заболевания; • беременность; • период лактации (грудного вскармливания); • дети младше 4 лет и массой тела менее 15 кг (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены недостаточно); • повышенная чувствительность к канакинумабу
Олокизумаб*	324 мг однократно	• гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; • активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез); • детский возраст до 18 лет; • наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол); • беременность; • период грудного вскармливания
Нетакимаб*	•120 мг • 60 мг через 1 день	• клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; • возраст до 18 лет; • беременность; • период грудного вскармливания; • повышенная чувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата
Блокатор комплемента человека		
Экулизумаб*	• 900 мг 1 раз в неделю (2–4 введения) • профилактика Neisseria meningitides (защищенные пенициллины, цефалоспорины)	• активная инфекция или бактерионосительство Neisseria meningitides; • отсутствие вакцинации против Neisseria meningitides; • период грудного вскармливания
Внутривенные формы ингибиторов интерлейкина-6 и интерлейкина-1		
Сарилумаб*	• 200–400 мг • однократно/ гибкое дозирование	• повышенная чувствительность к сарилумабу; • детский и подростковый возраст до 18 лет
Тоцилизумаб*	• 4–8 мг на 1 кг массы • однократно/ гибкое дозирование	• активные инфекционные заболевания (в т. ч. туберкулез); • детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом; • возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом; • комбинация с ингибиторами ФНОα или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами; • повышенная чувствительность к тоцилизумабу
Канакинумаб*	• 4–8 мг на 1 кг массы • однократно/ гибкое дозирование	• острые инфекционные заболевания; • беременность; • период лактации (грудного вскармливания); • дети младше 4 лет и массой тела менее 15 кг (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены недостаточно); • повышенная чувствительность к канакинумабу
Иммуноглобулин человека нормальный		
Иммуноглобулин человека нормальный	• 0,4–0,8 г/кг массы тела однократно (в/в)	• аллергические реакции или тяжелые системные реакции на препараты крови человека в анамнезе; • в случаях тяжелого сепсиса единственным противопоказанием является анафилактический шок на препараты крови человека в анамнезе; • иммунодефицит IgA

* Показания к применению блокаторов интерлейкинов и JAK-киназ см. ниже.

Применение блокаторов интерлейкинов и JAK-киназ

Средняя степень тяжести

Предотвращение гипериммунной реакции (раннее временное окно):
• ингибиторы JAK-киназ (тофацитиниб и барицитиниб);
• п/к ингибитор ИЛ-6 (олокизумаб);
• п/к ингибиторы рецептора ИЛ-6 (левилимаб, тоцилизумаб, сарилумаб);
• п/к ингибитор ИЛ-17А (нетакимаб).

Условия назначения:
КТ 1–2 с двумя и более признаками:
• $93 \leq SpO_2 < 97$;
• 3N < СРБ < 10N;
• лихорадка > 38 °С в течение 3 дней;
• абсолютное число лимфоцитов > $1{,}0*10^9$/л.

Оценка эффективности:
• лихорадка купируется на 3–4-е сутки,
• восстановление сатурации на 2–3-е сутки,
• рост лимфоцитов с 2–3-х суток,
• тенденция к нормализации уровня С-реактивного белка на 4–5-й день.

При отрицательной динамике: лихорадка, снижение сатурации кислорода, прогрессирование легочного поражения по данным КТ, нарастание уровня СРБ, ферритина – см. лечебную схему тяжелой степени тяжести.

Тяжелая степень тяжести

Купирование гипериммунной реакции:
• в/в ингибиторы рецептора ИЛ-6/ИЛ-1 (тоцилизумаб, сарилумаб, канакинумаб).

Условия назначения:
КТ 2–4 с двумя и более признаками:
• снижение $SpO_2 \leq 93$ %;
• СРБ > 10N или рост уровня СРБ в 3 раза на 7–12-й день заболевания;
• лихорадка >38 °С в течение 3–5 дней;
• абсолютное число лимфоцитов < $1{,}0*10^9$/л.

При отсутствии или недостаточном клиническом эффекте возможна комбинация п/к ингибитора IL-6 (олокизумаб) с в/в формами или дополнительное назначение (эскалация дозы) ингибиторов рецептора ИЛ-6 через 8–12 часов.

Протокол использования глюкокортикостероидов

Показания:

1. Цитокиновый шторм.
2. Прогрессирование синдрома активации макрофагов.
3. Фаза консолидации с сохраняющейся гипоксемией.
4. Рефрактерный септический шок.

Режим дозирования:

1. Дексаметазон в дозе 20 мг/сутки внутривенно за 1 или 2 введения.
2. Метилпреднизолон 125 мг/внутривенно каждые 8 часов.
3. Преднизолон в дозе 1 мг/кг, введение внутривенно каждые 12 часов.
4. Гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сутки при септическом шоке.

Протокол применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии

Список возможных к назначению антитромботических препаратов для лечения COVID-19 у взрослых

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин		Подкожно 7500 ЕД 2–3 раза/сут.	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности или теста тромбодинамики (АЧТВ может использоваться, но надо учитывать, что АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Далтепарин натрия*	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*	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*	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*	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.
Фондапаринукс натрия*	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут.		Лечение венозных тромбо-эмболических осложнений: 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
Эликвис	2,5 мг 2 раза/сут.		5 мг 2 раза/сут.
Ксарелто	10 мг 1 раз/сут.	15 мг 1 раз/сут.	20 мг 2 раза/сут.
Дабигатран	75 мг 2 раза/сут.	110 мг 2 раза/сут.	150 мг 2 раза/сут.
Ацетил-салициловая кислота	75–100 мг 1 раз/сут., энтерально***		75–100 мг 1 р/сут., энтерально.
Примечания. * При выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам); ** Единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет. *** Повышение агрегации тромбоцитов не характерно для COVID-19, поэтому дезагреганты назначаются только по показаниям, прежде всего если пациент ранее получал антиагрегантную терапию, например, в случае недавнего стентирования она не отменяется, но добавляются антикоагулянты.			

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Оно может быть рассмотрено для подбора дозы у больных с повышенным риском кровотечений и/или тромбоза. Целевые значения для профилактического применения – 0,2–0,6 анти-Ха ЕД/мл, для лечебных доз – 0,6–1,0 анти-Ха ЕД/мл. При применении НМГ кровь для определения анти-Ха активности берется через 4–6 ч после введения препарата (оптимально после 3–4 инъекций), при подкожном введении промежуточных доз НФГ – посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 часов после каждого изменения дозы.

Протокол использования плазмы реконвалесцентов (рСЗП)

Показания:

1. Выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазке со слизистой и/или типичная картина вирусного поражения легких: множественное поражение легочной ткани по типу «матового стекла» с участками консолидатов.
2. Наличие признаков: SpO_2 ниже 95 % при дыхании воздухом, потребность в ингаляции кислорода/CPAP/ИВЛ, абсолютное число лимфоцитов менее $1{,}2*10^9$/л или коэффициент абс. нейтрофилы/абс. лимфоциты – от 3,13 и более.
3. Отсутствие динамики в течение 24–48 часов или отрицательная динамика через 12–24 часа на стартовой терапии.

4. Плазма применяется преимущественно в ранние сроки заболевания: в первые 3–7 дней с момента появления первых симптомов, позже – по особым показаниям.
5. Нормальное или незначительно повышенное содержание изотипов IgG и IgM к SARS-CoV-2 (в том числе и при длительном периоде, прошедшем с начала болезни).

Противопоказания:
1. Аллергические реакции на введение плазмы в анамнезе.
2. Содержание изотипов IgG и IgM к SARS-CoV-2 более 1.5 норм.
3. Признаки волемической перегрузки.
4. Фаза «цитокинового шторма» и/или развернутой полиорганной недостаточности.
5. Присоединение септических осложнений: тяжелая бактериальная пневмония, септический шок.

Не рекомендуется в связи с низкой эффективностью:
1. Период более двух недель с начала заболевания.
2. Пациенты на инвазивной ИВЛ и ЭКМО.

Режим дозирования:
1. Применяется 1 доза рСЗП с титром ВНА более 1:80 в объеме от 200–325 мл для однократной трансфузии.
2. Возможно выполнение повторной трансфузии рСЗП в таком же объеме и титре (от другого донора) в течение суток после первой трансфузии.

Протокол применения термического гелиокса

Показания:
1. Инфекция COVID-19 легкого, среднего и среднетяжелого течения.
2. $SpO_2 \geq 93$ %.

Противопоказания:
1. $SpO_2 < 80$ % при дыхании атмосферным воздухом.
2. Невозможность дышать через лицевую маску.
3. ИВЛ.

Методика
Ингаляция смеси гелий – кислород (He – 79 %, O_2 – 21 %) температурой 85–96 °C, с постепенным повышением фракции O_2 каждую 1 минуту на 2 % до достижения целевых показателей SpO_2 97–99 %.

При 85 ≤ SpO_2 ≤ 92 % ингаляция t-He/O_2 в соотношении He – 70 %, O_2 – 30 % с T 85–96 °C, с постепенным повышением концентрации O_2 каждую 1 минуту на 2 % до целевых значений SpO_2 97–99 %.

При SpO_2 < 85 % ингаляция t-He/O_2 в соотношении He – 65 %, O_2 – 35 % с T 75–84 °C, с постепенным повышением концентрации O_2 на 2 % в 1 минуту, но не более чем 50 %, до соотношения 50:50 % для поддержания SpO_2 97–99 %.

Ингаляции проводятся ежедневно по 60 минут в сутки в течение 10 дней. Длительность однократной ингаляции не менее 7–10 минут в зависимости от переносимости процедуры.

Концентрация He и O_2 подбирается индивидуально каждому пациенту в пределах 79–50 % и от 21–50 %, соответственно, для поддержания SpO_2 в пределах 97–99 %. Выбор температурного режима также осуществлялся индивидуально в пределах 75–100 °C в зависимости от показателя сатурации, дыхательного объема и комфортности пациента.

Схемы антимикробной терапии пневмонии на фоне COVID-19

Показана при наличии:

1. признаков бактериальной инфекции (лейкоцитоз более $10*10^9$/л, прокальцитонин > 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты и характерная рентгенологическая/КТ-картина);
2. терапии антицитокиновыми препаратами;
3. факторов риска бактериальной инфекции (сахарный диабет и др., см. ниже).

Предложенные схемы антимикробной терапии пневмонии на фоне респираторной вирусной инфекции основаны на клинических рекомендациях Российского респираторного общества (РРО) и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), а также последних рекомендациях Американского торакального общества. Выбор респираторных фторхинолонов или макролидов в составе комбинированной терапии основан на опубликованном метаанализе клинических исследований, который не показал однозначного преимущества режимов комбинированной антимикробной терапии тяжелой внебольничной пневмонии с применением макролидов или респираторных фторхинолонов в комбинации с бета-лактамными антибиотиками.

Имеются факторы риска:

- Тяжелая сопутствующая патология ХБП 3–5 ст., гемодиализ, цирроз печени, сахарный диабет (инсулинотерапия), тяжелая хроническая патология легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктазы), застойная сердечная недостаточность, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ
- Иммуносупрессивная терапия
- Ранее прием антимикробных препаратов (более 72 часов) по поводу данного заболевания

НЕТ

Ингибитор-защищенный аминопенициллин:

Амоксициллин/КК 1,2 г 3 раза в сутки внутривенно (875 + 125 мг 1 таб. 2 раза в сутки перорально)

или

Амоксициллин/СБ 1,5 г 3 раза в сутки внутривенно

или

Ампициллин/СБ 1,5–3,0 г 3 раза в сутки внутривенно

+

Макролид:

Азитромицин 0,5 г 1 раз в сутки на 5 дней

ЕСТЬ

Цефалоспорин III или IV:

Цефтриаксон 2,0 г 1 раз в сутки внутривенно

или

Цефотаксим 1–2 г 3 раза в сутки внутривенно

или

Цефепим 2,0 г 2 раза в сутки внутривенно

+

Респираторный фторхинолон:

Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно или перорально

или

Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально

Пациент с COVID-19

ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

(Ингибиторы ИЛ-6: тоцилизумаб, сарилумаб)

Пациент пребывает более 48 часов в ОРИТ

НЕТ

Ингибитор-защищенный аминопенициллин:

Амоксициллин/КК 1,2 г 2 раза в сутки внутривенно

или

Амоксициллин/СБ 1,5 г 2 раза в сутки внутривенно

или

Ампициллин/СБ 1,5–3,0 г 3 раза в сутки внутривенно

+

Респираторный фторхинолон:

Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно

или

Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно

ДА

В-лактам с антисинегнойной активностью:

Пиперациллин/ТАЗ 4,5 г 3–4 раза в сутки внутривенно

или

Цефепим/СБ 1,0 + 1,0 г 2–4 раза в сутки внутривенно

+

Респираторный фторхинолон:

Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно или перорально

или

Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально

Антимикробная терапия показана пациентам с новой коронавирусной инфекцией и признаками бактериальной суперинфекции. Такими признаками могут быть, к примеру, динамика прокальцитонина и/или СРБ.

Пациентам с внебольничной пневмонией вирусно-бактериальной этиологии с учетом типичных возбудителей рекомендуется схема эмпирической противомикробной терапии, включающей ингибитор-защищенные аминопенициллины в комбинации с макролидами:

Амоксициллин/КК 1,2 г 3 раза в сутки внутривенно (875 + 125 мг 1 таб. 2 раза в сутки перорально)

или

Амоксициллин/СБ 1,5 г 3 раза в сутки внутривенно

или

Ампициллин/СБ 1,5–3,0 г 3 раза в сутки внутривенно

+

Азитромицин 500 мг 1 раз в сутки 5 дней.

Причиной выбора азитромицина в качестве комбинированной терапии у пациентов с COVID-19 являются рекомендации по противовирусной терапии, а именно комбинация его с гидроксихлорохином. Причины изучения возможности применения азитромицина в составе комбинированной противовирусной терапии кроются в более ранних исследованиях, где он демонстрировал свою активность в отношении вирусов Зика и Эбола, а также в исследовании по предупреждению вторичных бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях.

***** при признаках ВП – см. соответствующий протокол антимикробной терапии.**

У пациентов с множественными факторами риска наличия пенициллин-устойчивых пневмококков и/или грамотрицательных возбудителей внебольничной пневмонии:

1. Ранее прием антимикробных препаратов (более 72 часов) по поводу данного заболевания;
2. Тяжелая сопутствующая патология (ХБП 3–5 стадии, гемодиализ, цирроз печени, сахарный диабет (инсулинотерапия), тяжелая хроническая патология легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктазы), застойная сердечная недостаточность, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ-инфекция);
3. Иммуносупрессивная терапия.

В качестве эмпирической терапии рекомендуются комбинации бета-лактамов, в том числе с антисинегнойной активностью, в комбинации с респираторным фторхинолоном:

Цефтриаксон 2,0 г 1 раз в сутки внутривенно
или
Цефотаксим 1–2 г 3 раза в сутки внутривенно
или
Цефепим 2,0 г 2 раза в сутки внутривенно
+
Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно или перорально
или
Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально.

Пациенты, которым проводилась терапия биологическими препаратами, вызывающими иммуносупрессию, и имеющим вторичные бактериальные инфекции, рекомендуется схема антимикробной терапии, аналогичная для пациентов, имеющих факторы риска инфекции резистентными возбудителями:

Если пациент не имел контакта с ОРИТ длительностью более 48 часов:

Амоксициллин/КК 1,2 г 2 раза в сутки внутривенно (875 + 125 мг 1 таб. 2 раза в сутки перорально)
или
Амоксициллин/СБ 1,5 г 2 раза в сутки внутривенно
или
Ампициллин/СБ 1,5–3,0 г 3 раза в сутки внутривенно
+
Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно или перорально
или
Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально.

У пациентов, пребывающих в ОРИТ более 48 часов, появляется дополнительный фактор риска в виде колонизации полирезистентными грамотрицательными патогенами, способными вызвать инфекцию у пациентов с иммуносупрессией при применении биологических препаратов. В этом случае рекомендуется антимикробная терапия, направленная в первую очередь на наиболее часто встречающихся в ОРИТ БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий. Рекомендуется комбинированная антимикробная терапия:

Пиперациллин/ТАЗ 4,5 г 3–4 раза в сутки внутривенно
или
Цефепим/СБ 1,0 + 1,0 г 2–4 раза в сутки внутривенно
+
Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно или перорально
или
Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально.

Протокол применения гемодиафильтрации

ОРДС на фоне цитокинового шторма без признаков синдрома множественной органной дисфункции:

А. Гемоперфузия: CytoSorb (CytoSorbents Medical Inc.), HA330 (Jafron), Десепта (Гемос), Эфферон ЦТ (Eferon).

Б. Гемоперфузия/гемофильтрация: гемофильтры на основе высокоадсорбтивных мембран — на основе AN-69: Oxiris (Baxter), ST-150 (Baxter), Evodial (Baxter), — на основе PMMA-Filtryzer (Toray).

Показания:

1. ЧД ≥ 30 в минуту.
2. SpO_2 ≤ 93 %.
3. PO_2 / FiO_2 < 200.

и/или

4. Инфильтрация легких > 50 % в течение 24–48 часов.
5. Внесосудистая вода в легких (ВСВЛ) < 10 мл/кг.
6. Уровень IL-6 ≥ 2000 pg/ml.
7. Уровень СРБ ≥ 300 мг/л.
8. Уровень ферритина ≥ 2000 мкг/л.

ОРДС на фоне цитокинового шторма с септическим шоком:

А. Гемоперфузия/гемофильтрация: Toraymyxin (Toray), Alteco (Alteco Medical), Токсипак (Покард), Эфферон ЛПС (Eferon).

Б. Гемоперфузия/гемофильтрация: высокоадсорбтивная мембрана на основе AN-69 с усиленным покрытием полиэтиленимина — Oxiris (Baxter).

Показания:

1. Септический шок: потребность в вазопрессорах для поддержания САД ≥ 65 мм рт. ст., лактат > 2 ммоль/л.

и/или

2. Клиническая картина поражения ЖКТ при доказанном COVID-19 и
   - ЧД ≥ 30 в минуту.
   - SpO_2 ≤ 93 %.
   - PO_2 / FiO_2 < 200 мм рт. ст.

и/или

4. Инфильтрация легких > 50 % в течение 24–48 часов.
5. Уровень IL-6 ≥ 2000 pg/ml.
6. Уровень СРБ ≥ 300 мг/л.
7. Уровень ферритина ≥ 2000 мкг/л.

ОРДС на фоне цитокинового шторма с полиорганной дисфункцией, включающей острое повреждение почек с олиго/анурией:

А. Гемофильтрация МСО/НСО:

1. Мембраны с высокой проницаемостью/средним и высоким коэффициентом отсечки: EMiC (Fresenius), Septex (Baxter), Theranova (Baxter).

Б. Комбинированная гемофильтрация и адсорбция:

1. Высокопоточные гемофильтры (AV 1000 (Fresenius) / Diacap Acute (B'Braun) / Aquamax HF (Nikkiso Medical) / ELISIO-HF (Nipro)).

+

CytoSorb, Jafron HA330, Эфферон ЦТ.

2. Гемофильтры на основе высокоадсорбтивных мембран: AN-69: Oxiris (Baxter), ST-150 (Baxter), Evodial (Baxter), PMMA: Filtryzer (Toray).

Показания:

1. Наличие признаков Сценария II и
2. ОПП 3 стадии по KDIGO:
   - 3-кратное повышение уровня креатинина от исходного или повышение креатинина ≥ 353,6 ммоль/л;
   - снижение уровня диуреза < 0,3 мл/кг/час ≥ 24 часов или анурия ≥ 12 часов.
3. Уровень мочевины более 35,7 ммоль/л.
4. Уровень калия более 6,5 ммоль/л или 6 ммоль/л с признаками гиперкалиемии на ЭКГ.
5. Септический шок: потребность в вазопрессорах для поддержания САД ≥ 65 мм рт. ст., лактат > 2 ммоль/л.

Общие рекомендации по технике проведения

Доза ПЗПТ > 25 мл/кг/час.

Антикоагуляционная терапия:

1. Регионарная цитратная антикоагуляция. Доза: iCa сет/пациент = 0,25–0,35/1,0–1,2 в сочетании с терапевтическими дозами низкомолекулярных гепаринов.
2. Гепариновая антикоагуляция. Доза: 15 Ед/кг/час – АПТВ 60–80 сек.

Крайне важно избегать гиповолемии!!!

1. Контроль ЦВД.
2. УЗИ-контроль нижней полой вены.
3. Контроль темпа диуреза.
4. Контроль динамики времени капиллярного наполнения.
5. Тест с пассивным подъемом ног.

Обеспечение адекватного сосудистого доступа.

А. Выполнение венепункции под контролем УЗИ.

Б. Диаметр катетера 12–13 Fr.

В. Последовательность:

1. Правая внутренняя яремная вена. Длина катетера: 15 см.
2. Бедренная вена. Длина катетера: 20–25 см.
3. Левая яремная вена. Длина катетера: 20 см.
4. Подключичная вена. Длина катетера: справа 15–20 см, слева 20 см.

Прон-позиция

У пациентов с COVID-19, нуждающихся в дополнительном кислороде, рекомендуется сочетание оксигенотерапии или НИВЛ с положением пациента лежа на животе для улучшения оксигенации и возможного снижения летальности.

Основные механизмы действия прон-позиции: расправление гравитационно-зависимых ателектазов, улучшение вентиляционно-перфузионных соотношений, улучшение дренажа секрета дыхательных путей.

Противопоказания к самостоятельной прон-позиции: нарушение сознания (угнетение или ажитация), гипотензия, недавняя операция на брюшной или грудной полостях, выраженное ожирение, массивное кровотечение, повреждения спинного мозга, нарушения ритма, могущие потребовать дефибрилляции и/или массажа сердца. У пациентов с выраженным ожирением вместо прон-позиции предпочтительнее использовать положение лежа на боку со сменой стороны несколько раз в сутки.

Протокол применения респираторной терапии

Возможные этапы эскалации респираторной поддержки
у пациентов с COVID-19

Шаг	Действие / Эскалация	Мониторинг	Критическое значение (критерий эскалации)
1	Наблюдение	SpO_2 ЧД	< 93 % > 30 в мин.
2	Оксигенотерапия + прон-позиция при спонтанном дыхании	SpO_2 ЧД	< 93 % > 30 в мин.
3	Неинвазивная вентиляция легких с PEEP ≥ 10 см вод. ст. или высокопоточная оксигенотерапия (подогретая, увлажненная дыхательная смесь) в течение 120 мин.	PaO_2/FiO_2* ЧД Работа дыхания	< 200 мм рт. ст. > 35 в мин. высокая
4	Инвазивная вентиляция легких, целевые значения (все этапы ИВЛ): ДО 6–8 мл/кг $ИМТ_{ARDSNetwork}$ / P_{plat} < 30 см вод. ст.	PaO_2/FiO_2* $P_{plat.}$ $PaCO_2$*/ pH Работа дыхания	< 150 мм рт. ст. > 30 см вод. ст. Гиперкапния с pH < 7,2 высокая

5	Седация + миорелаксация в течение 48 ч	PaO_2/FiO_2* $P_{plat.}$ $PaCO_2$ / pH	< 150 мм рт. ст. > 30 см вод. ст. Гиперкапния с pH < 7,2
6	Прон-позиция ≥ 16 ч/сут.	PaO_2/FiO_2* $P_{plat.}$ $PaCO_2$ / pH	< 80 мм рт. ст. (>12 ч) > 30 см вод. ст. (>12 ч) Гиперкапния с pH < 7,2
7	Оценка показаний и противопоказаний к ЭКМО	PaO_2/FiO_2* $P_{plat.}$ $PaCO_2$ / pH	—

*PaO_2/FiO_2 рассчитывается в условиях дыхания пациента атмосферным воздухом (FiO_2 = 21 %) без дополнительной оксигенотерапии, либо у интубированного пациента с предустановленной и контролируемой FiO_2.

Показания к проведению плазмообмена у пациентов со средней и тяжелой формами коронавирусной инфекции

Плазмообмен – это процедура, в процессе которой кровь пациента разделяется полупроницаемой мембраной на плазму и форменные элементы крови. Форменные элементы крови возвращаются пациенту. Отделенная плазма больного, содержащая вирусы, воспалительные цитокины, антитела (IgG) к ИЛ-6, молекул CD-147 (базигин) и пр., удаляется и замещается донорской плазмой, в которой отсутствуют патологические иммунные комплексы, поддерживающие течение болезни, и которая позволяет восполнить недостающие факторы свертывающей системы крови и иммунитета.

Сеанс плазмообмена длится около 2 часов. За один сеанс рекомендовано удалять 3/4 объема циркулирующей плазмы (ОЦП) со скоростью эксфузии плазмы 40–50 мл/мин. с рекомендованной скоростью кровотока 120–150 мл/мин.

Для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральном контуре проводится гепаринизация в дозе 2,5–7,7 тыс. Ед. (в зависимости от показателей гемостаза). С целью минимизировать аллергическую реакцию на донорскую плазму перед процедурой и после нее рекомендовано внутривенное введение Метипреда в дозе 125 мг.

Курс плазмообмена от 3 до 5 сессий.

Показания:

1. Отсутствие эффекта от проводимой биологической терапии (3–4-е сутки течения болезни).
2. Состояние после цитокинового шторма с развитием ТМА-подобного синдрома (6–8-е сутки течения болезни).

Отсутствие эффекта от проводимой биологической терапии	Состояние после цитокинового шторма с развитием ТМА-подобного синдрома
Сохраняется высокая температура тела. Снижение артериального давления. **В анализах крови:** • сохраняется повышение уровня ферритина, С-реактивного белка и D-димера; • снижение уровня лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, эритроцитов.	Снижение артериального давления. Тромбозы микроциркуляторного русла. **В анализах крови:** • значимое повышение уровня лактатдегидрогеназы в 1,5–2 раза от нормы, ферритина, С-реактивного белка и D-димера; • гемолитическая анемия, тромбоцитопения потребления; • десатурация больного (снижение SpO_2 ниже 92 %). • прогрессирование интерстициальных изменений в легочной ткани по типу «матового стекла».

Показания к применению Экулизумаба (рекомбинантные моноклональные антитела к С5 компоненту комплемента) у пациентов с тяжелым течением COVID-19

Экулизумаб блокирует терминальный каскад комплемента, что позволяет воздействовать на ключевое звено патогенеза и механизмы формирования COVID-19 ассоциированного тяжелого респираторного синдрома.

Экулизумаб способствует регрессии патологического процесса в легких при пневмонии, индуцированной новой коронавирусной инфекцией. Учитывая, что в тяжелых случаях COVID-19 демонстрируют характерные черты активации комплемента, такие как повышение уровня ЛДГ, D-димера и билирубина, тром-

боцитопению, анемию, поражение почек и сердца, генерализованную тромботическую микроангиопатию, можно думать, что пациенты с тяжелым и фатальным течением COVID-19, возможно, имеют генетическую предрасположенность в гиперактивации комплемента.

Показания:

1) Повышение уровня лактатдегидрогеназы;
2) Повышение D-димера.
3) Повышение билирубина.
4) Тромботическая микроангиопатия.

Схема введения:

Экулизумаб 900 мг 1–2 введения, с применением антибактериальной терапии защищенными аминопенициллинами, с целью предупреждения развития менингококкового менингита.

Другие подходы к лечению COVID-19

В рамках локальных протоколов в отдельных клиниках применяются колхицин, статины, гипербарическая оксигенация, сорбция цитокинов и др.
Опыт накапливается.

Для заметок

Научное издание

Под редакцией А. И. Хрипуна

Анциферов М. Б., Белевский А. С., Буланов А. Ю., Васильева Е. Ю., Журавлева М. В., Загребнева А. И., Зайратьянц О. В., Лысенко М. А., Мазус А. И., Морозов С. П., Петриков С. С., Плавунов Н. Ф., Попугаев К. А., Проценко Д. Н., Сметанина С. В., Токарев А. С., Тяжельников А. А., Урожаева Ю. В., Фомина Д. С., Цыганова Е. В., Цибин А. Н., Чурадзе Б. Т.

Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы

Корректор: Е. Н. Малыгина
Верстка: Г. А. Пекный

Подписано в печать 22.10.2020.
Формат 60x84/16.
Кол-во усл. печ. л. 1,63.
Тираж 100 экз. Заказ № 141.

Отпечатано в ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»,
г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9.
Тел.: 8 (495) 530-12-89
www.niioz.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

МОСКВА
2020