

# COVID-19

## Диагностика и лечение

Доцент кафедры инфекционных болезней  
и эпидемиологии Тверского ГМУ Минздрава  
РФ

Гришкина Наталья Анатольевна

# Алгоритм обследования пациента с подозрением на COVID-19

- Сбор анамнеза
- Физикальное обследование
- Исследование диагностического материала с применением методов амплификации нуклеиновых кислот
- Пульсоксиметрия

# Сбор анамнеза

- Подробная оценка всех жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза
- Наличие зарубежных поездок за 14 дней до болезни, наличие тесных контактов с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или лицами, у которых диагноз подтверждён лабораторно

# Физикальное обследование

- Оценка видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей
- Аускультация и перкуссия лёгких
- Пальпация лимфатических узлов
- Пальпация печени и селезёнки
- Термометрия
- Оценка уровня сознания
- Измерение ЧСС, АД, ЧДД
- Пульсоксиметрия

# Принципы выбора лучевых методов исследования

1. Симптомов ОРВИ нет – лучевые исследования не показаны
2. Симптомы ОРВИ есть – рекомендована рентгенография ОГК
3. Симптомы ОРВИ есть, имеется подозрение на COVID-19 – рекомендована КТ ОГК, при отсутствии возможности – рентгенография ОГК или УЗИ ОГК

# КТ критерии диагностики изменений органов грудной клетки при COVID-19

- КТ не рекомендована для скрининга (в амбулаторных условиях) и в качестве теста первой линии (в амбулаторных и стационарных условиях)
- Сопоставление КТ-признаков с тяжестью заболевания при COVID-19 нецелесообразно.

# Типичные проявления

- Многочисленные двухсторонние периферические (субплевральные) уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» - в том числе с консолидацией и/или с симптомом «бульжной мостовой»
- Многочисленные двусторонние округлые участки уплотнения по типу «матового стекла» в глубине лёгочной ткани – в том числе в сочетании с консолидацией и/или симптомом «бульжной мостовой»
- Участки уплотнения лёгочной ткани в виде сочетания «матового стекла» и консолидации в сочетании с симптомом «обратного ореола» как признаки **организующей пневмонии**

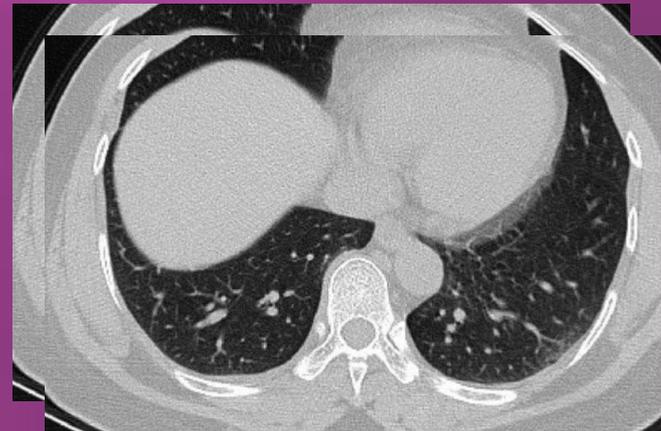
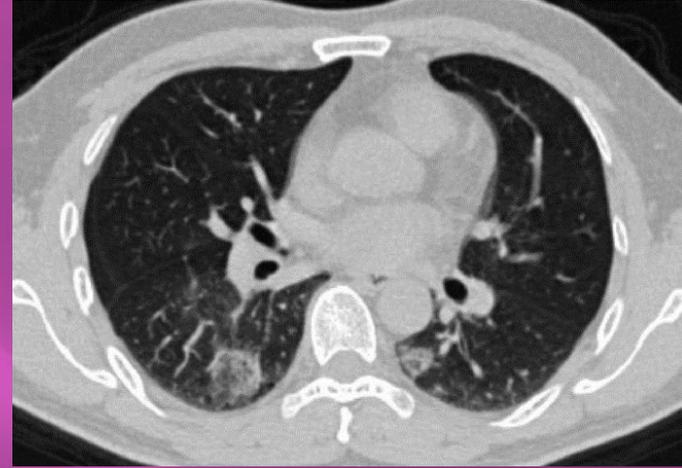
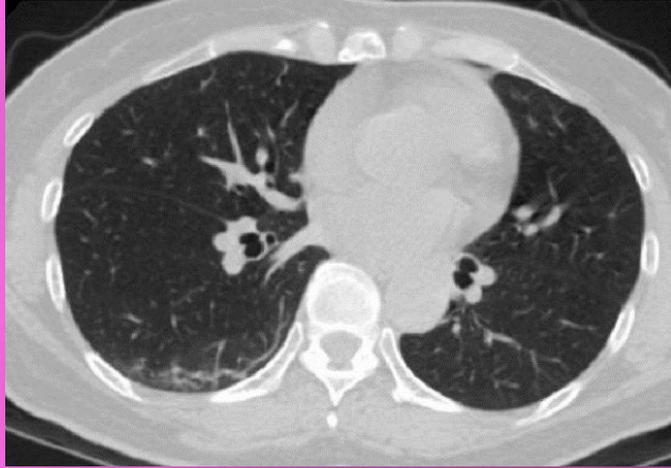
# Неопределённая картина

- Участки «матового стекла» прикорневой локализации, особенно при наличии признаков сердечной недостаточности
- Единичные мелкие участки «матового стекла» центральной (прикорневой) локализации, без типичного (периферического) распределения, не округлой формы
- Односторонние участки «матового стекла» в пределах одной доли, в сочетании с консолидацией или без неё

# Нетипичная картина

- Долевая консолидация
- Очаги (в том числе симптом «дерево в почках»)
- Объёмные образования
- Полости в лёгких и в участках консолидации
- Равномерное утолщение междольковых перегородок с жидкостью в плевральных полостях (картина отёка лёгких)
- Субплевральные ретикулярные (сетчатые) изменения
- Лимфаденопатия без изменения в лёгких

# Морфологические данные лёгких 50-летнего погибшего пациента (Ухань)



## описание

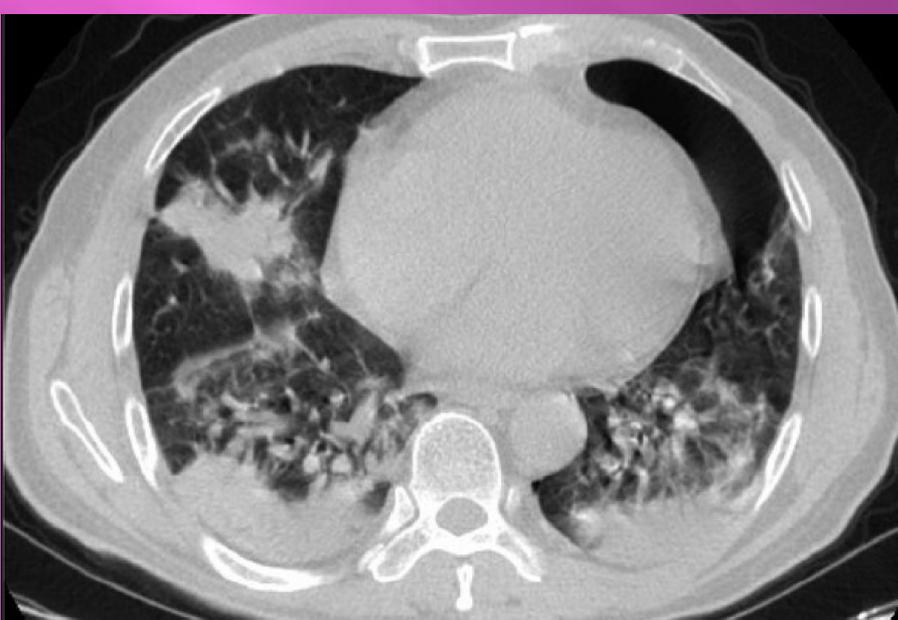
- Двустороннее диффузное поражение альвеол с фибринозно-гнойным экссудатом, отек легких
- Случивание пневмоцитов и формирование гиалиновых мембран (АРДСВ)
- Мононуклеарные воспалительные инфильтраты (лимфоцитарные) в обоих легких
- Многоядерные синтициальные клетки, атипично увеличенные пневмоциты с крупными ядрами, аморфными гранулами в цитоплазме, видимыми ядрышками в просвете альвеол (вирусный цитопатический эффект).
- Нет явных внутриклеточных или внутрицитоплазматических вирусных включения

# Оценка данных ультразвукового исследования лёгких при подозрении на COVID-19

1. Неровность плевральной линии
2. Утолщение плевральной линии
3. Прерывистость плевральной линии
4. Отсутствие плевральной линии по поверхности консолидации
5. Появление В-линий в различных вариантах
6. Признак консолидации в различных вариантах
7. Воздушная эхобронхограмма
8. Плевральный выпот (редко)
9. Появление А-линий на стадии выздоровления

# Дифференциальные признаки пневмонии COVID-19

- периферическое распределение очагов (80% & 57% у "обычной" вирусной),
- симптом "матового стекла" (снижение прозрачности легочной ткани с отчетливым рисунком сосудов и бронхов) - 91% & 68%
- утолщение стенок сосудов (58% & 22%).



# Методы диагностики

- Вирусологический (выделение вируса из носового секрета на культуре клеток)
- Серологический (определение специфических антител в парных сыворотках в ИФА, РБН)
- Молекулярно-генетический (ОТ-ПЦР) – основной для практического здравоохранения

# Лабораторная диагностика этиологическая

Выявление РНК SARS-CoV-2 с  
применением методов  
амплификации нуклеиновых  
кислот

# Выявление иммуноглобулинов класса G

- Имеет вспомогательное значение для диагностики текущей инфекции
- Выявляются через 10-12 дней после первых признаков заболевания
- Имеют принципиально важное значение для установления факта перенесённой ранее инфекции

# Лабораторная и инструментальная диагностика общая

- ▣ Общий (клинический) анализ крови
- ▣ Биохимический анализ крови
- ▣ Исследование уровня СРБ
- ▣ Пульсоксиметрия
- ▣ Лучевые методы исследования (УЗИ, Rg, КТ органов грудной клетки)
- ▣ Электрокардиография

- Все образцы, полученные для лабораторного исследования, следует считать потенциально инфекционными, при работе с ними должны соблюдаться требования СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)».
- Медицинские работники, которые собирают и транспортируют клинические образцы в лабораторию Роспотребнадзора, должны быть обучены практике безопасного обращения с биоматериалом, строго соблюдать меры предосторожности и использовать средства индивидуальной защиты.

Образцы должны быть транспортированы с соблюдением требований СП 1.2.036-95 «Порядок учёта, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I-IV групп патогенности». На сопровождающем формуляре необходимо указать наименование подозреваемого ОРЗ, предварительно уведомив лабораторию о том, какой образец транспортируется

В ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора разработаны два независимых средства для диагностики. Одно детектирует коронавирус SARS-CoV-2, второе может использоваться, как для диагностирования заболевания, вызванного новым коронавирусом, так и для выявления другого опасного заболевания – «тяжёлый острый респираторный синдром» (ТОРС или SARS или «атипичная пневмония»)

# Дифференциальная диагностика

- У всех заболевших проводят исследования методом ОТ\_ПЦР на возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа А и В, сезонные коронавирусы рода Alphacoronavirus, RS вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, метапневмовирусы, бокавирусы человека, SARS-CoV, MERS-CoV, рода Betacoronavirus.

Обязательно проведение культурального исследования и/или ПЦР-диагностики на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* B, *Legionella pneumophila*, и другие возбудители бактериальных респираторных инфекций нижних дыхательных путей. Для быстрой диагностики могут использоваться экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии

# Отбор клинического материала

Отбор клинического материала на  
коронавирусную инфекцию COVID-19

- Мазок из носо-, ротоглотки в одну пробирку – 2 тупфера в одной пробирке для увеличения вирусной нагрузки
- Крышка должна быть плотно закрыта
- Все материалы должны быть последовательно «дважды упакованы»

- Плотнo закрытый верхний конец транспортной ёмкости вместе с крышкой заклеивают
- Пластиковый пакет вместе с небольшим количеством адсорбирующего материала (вата) заклеивают
- Каждую пробу материала сопровождают 3 бланками направления, которые помещают в файл, а затем внутрь дополнительного контейнера
- Поместить пробы в термоизолирующий контейнер с хладоэлементами, приспособленный для транспортирования биологических материалов.
- Материал от больных доставить на лабораторное исследование в течение 6 часов.

# Действия при положительном или сомнительном результате

- В случае получения положительного или сомнительного результата на COVID-19 руководитель лаборатории медицинской организации обязан немедленно проинформировать ближайший территориальный орган Роспотребнадзора и в течение 2-х часов передать положительно (сомнительно) сработавший материал в Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации.
- Медицинские организации, выявившие случай заболевания COVID-19 (в т.ч. подозрительный), вносят информацию о нем в информационную систему (<https://ncov.ncmbr.ru>) в соответствии с письмом Минздрава России №30-4/И/2-1198 от 07.02.2020

# ЛЕЧЕНИЕ COVID-19

Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмония, ОРДС, сепсис

# Нормативные документы

Приказ МЗ РФ от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19»

Постановление Правительства РФ от 18.03.2020 №294

# Показания к госпитализации

- совокупность двух и более признаков на фоне лихорадки – температура тела более 38,5 градусов, частота дыхательных движений более 30 движений в минуту, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии ( SpO<sub>2</sub>) менее 93% ;
- легкое течение заболевания в случае, если возраст пациента более 65 лет или имеются симптомы ОРВИ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, заболеваниями дыхательной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), с беременностью;

# Показания к госпитализации

- совместное проживание с лицами, относящимся к группе риска ( лица в возрасте старше 65 лет; лица страдающие хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем; беременные женщины); невозможность их отселения независимо от тяжести течения заболевания у пациента;
- легкое течение заболевания у детей в возрасте менее 3 лет, или наличие у детей в возрасте до 18 лет симптомов ОРВИ в сочетании с хроническими заболеваниями ( сердечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, врожденные пороки сердца и легких, находятся на иммуносупрессивной терапии);
- беременность

# Этиотропные препараты

- Хлорохин
- Гидроксихлорохин
- Лопинавир+ритонавир (Калетра)
- Азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином)
- Препараты интерферонов

# Хлорохин

- ▣ Препарат для лечения малярии и некоторых других протозоозов
- ▣ Противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект
- ▣ Механизм действия – препятствует проникновению вируса в клетку и его репликации
- ▣ 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней

# Гидроксихлорохин

- Препарат для лечения малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани
- Более выраженный противовирусный эффект
- Меньшая цитотоксичность
- Комбинация азитромицина с гидроксихлорохином усиливает противовирусный эффект последнего
- 400 мг 2 раза в первые сутки (утро, вечер), затем 200 мг 2 раза в сутки (утро, вечер) в течение 6 дней

# Особенности применения

- Хлорохин и гидроксихлорохин обладают кардиотоксичностью
- Обязательна регистрация ЭКГ
- В случае измененной ЭКГ вопрос о назначении препаратов решается индивидуально
- Для контроля кардиотоксичности необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе интервала QT, у следующих групп пациентов с повышенным риском:
  - - мужчины старше 55 лет
  - - женщины старше 65 лет
  - - лица любого возраста, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания

# ЭКГ-контроль

- ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль осуществляется 1 раз в 5 дней
- Продолжительность интервала QT скорректированного оценивается по формуле Bazett, она не должна превышать 480 мсек. При достижении порогового значения индивидуально назначаются бета-адреноблокаторы: бисопролол, карведилол, небиволол, метопролол
- При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния назначается внеочередное ЭКГ
- Для пациентов, не включенных в группы повышенного риска кардиотоксичности, проводится клинический мониторинг. При появлении жалоб назначается ЭКГ

# Азитромицин

- Полусинтетический антибиотик из группы макролидов
- Таблетки, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенных инфузий
- 500 мг per os или внутривенно 1 раз в сутки 5 дней
- Комбинация азитромицина с гидроксихлорохином усиливает противовирусный эффект последнего

# Мефлохин

- Препарат для лечения малярии
- Обладает существенно меньшей токсичностью, легко переносим
- Обладает выраженным противокоронавирусным действием: уже в микроконцентрациях этот препарат вызывает полное ингибирование цитопатических эффектов в культуре ткани

# Мефлохин

1-й день – 250 мг 3 раза в день  
каждые 8 часов

2-й день – 250 мг 2 раза в день  
каждые 12 часов

3-й – 7-й день – 250 мг 1 раз в день в  
одно и то же время

# Лопинавир/ритонавир

- Используется для лечения ВИЧ-инфекции
- Ингибитор протеазы вируса
- 400 мг лопинавира/100 мг ритонавира назначаются каждые 12 часов в течение 14 дней в табл форме

В случае невозможности перорального приёма препаратов вводится в виде суспензии (5мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через назогастральный зонд.

# Интерферон IFN-β1b

- ▣ Обладает антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью
- ▣ Назначается в дозе 0,25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций)
- ▣ За счёт способности стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов препараты ИФН-β1b могут оказывать положительный патогенетический эффект.
- ▣ ИФН-β1b используется в комбинации с лопинавир+ритонавир

# Интерферон IFN-α2b

- Рекомбинантный интерферон альфа 2b
- В виде раствора для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием.
- Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути.
- По 3 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 5 дней (разовая доза – 3000 МЕ, суточная доза – 15000-18000 МЕ).

# Умифеновир

- По механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует сливанию липидной оболочки вируса и клеточных мембран
- По 200 мг 4 раза в день в течение 5-7 дней

Учитывая отсутствие объективных доказательств эффективности применения вышеуказанных препаратов при COVID-19, назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя)

# На стадии клинических испытаний

- Умифеновир
- Ремдесивир
- Фавипиравир

Результаты применения данных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, в связи с чем их применения допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке в случае, если возможная польза для пациента превысит риск

# Клиническое использование плазмы антиковидной патогенредуцированной

Клиническое использование антиковидной плазмы осуществляется в соответствии с требованиями установленными постановлением Правительства РФ от 22 июня 2019 г №797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и её компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства РФ», приказом Министерства здравоохранения РФ от 02.04.2013 №183и «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её КОМПОНЕНТОВ».

# Показания к клиническому использованию антиковидной плазмы

- Пациенты с новой коронавирусной инфекцией в тяжёлом и критическом состоянии, с положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2
- Пациенты с новой коронавирусной инфекцией, протекающей в более лёгкой форме, в состоянии угнетённого иммунитета или с быстро прогрессирующим поражением лёгких
- Пациенты с новой коронавирусной инфекцией, страдающих COVID-19 более трёх недель с положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2

# Противопоказания к клиническому использованию антиковидной плазмы

- ▣ Аллергические реакции на белки плазмы или цитрат натрия в анамнезе
- ▣ Для пациентов с аутоиммунными заболеваниями или селективным дефицитом иммуноглобулинов А (IgA) в анамнезе необходима тщательная оценка возможных побочных эффектов

# Лечение лёгких форм

Схема 1: Гидроксихлорохин

или

Схема 2: Хлорохин

или

Схема 3: Мефлохин

или

Схема 4: Рекомбинантный интерферон  
альфа + умифеновир

# Лечение средне-тяжёлых форм

(пневмония без дыхательной недостаточности)  
у пациентов младше 60 лет без сопутствующих  
хронических заболеваний

Схема 1: Гидроксихлорохин

или

Схема 2: Хлорохин

или

Схема 3: Мефлохин

# Лечение средне-тяжёлых форм

(пневмония без дыхательной недостаточности)  
у пациентов старше 60 лет или пациентов с  
сопутствующими хроническими  
заболеваниями

Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин  
или

Схема 2: Мефлохин + азитромицин  
или

Схема 3: Лопинавир/ритонавир +  
рекомбинантный интерферон бета-1b

# Лечение тяжёлых форм

(пневмонии с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис)

Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин + / -тоцилизумаб (сарилумаб)

или

Схема 2: Мефлохин + азитромицин + / -тоцилизумаб (сарилумаб)

или

Схема 3: Лопинавир / ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b + / -тоцилизумаб (сарилумаб)

# Патогенетическая терапия

- Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (подавление цитокинового шторма)
- Профилактика ДВС и венозной тромбоэмболии
- Регидратация
- Инфузионная терапия
- Терапия острой дыхательной недостаточности

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжёлым жизнеутверждающим синдромом высвобождения цитокинов создает угрозу возникновения и прогрессирования ОРДС, причём интервал времени между первым и вторым событием может оставлять менее 1 суток.

# Ингибиторы рецепторов ИЛ-6

- Тоцилизумаб и сарилумаб
- Эффект:
  - нормализация температуры тела
  - снижение выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде

В патогенезе ОРДС избыточный ответ иммунной системы – цитокиновый шторм

# Тоцилизумаб

- Препарат на основе моноклональных антител, ингибирует рецепторы ИЛ-6
- При лечении COVID-19 предназначен для пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, синдромом цитокинового шторма
- 400 мг внутривенно капельно медленно, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 час. Однократно вводить не более 800 мг.

# Сарилумаб

- ▣ Препарат на основе моноклональных антител, ингибируют рецепторы ИЛ-6.
- ▣ Применяется для лечения ревматоидного артрита
- ▣ Предназначен для пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, тяжёлым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов
- ▣ 200 мг или 400 мг развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить внутривенно капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 часов

При отсутствии данных препаратов необходимо по жизненным показаниям начать терапию глюкокортикостероидами (ГКС)

Условиями для назначения упреждающей противовоспалительной терапии являются сочетание лихорадки  $>38^{\circ}\text{C}$  в течение 7 дней с 2-мя и более признаками:

- ▣ Лейкоциты  $< 3 \cdot 10^9 / \text{л}$
- ▣ Лимфоциты  $< 1 \cdot 10^9 / \text{л}$  и/или  $< 15\%$
- ▣ СРБ  $> 60 \text{ мг/л}$  или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания

- Данные КТ ОГК: тотальное лобарное поражение хотя бы одного лёгкого или двустороннее полисегментарное поражение более 3 сегментов в каждом лёгком или прогрессирование поражения лёгкого за 3 дня на 50% объёма лёгочной ткани по данным КТ
- Снижение SpO<sub>2</sub>

# Метилпреднизолон

- Относится к глюкокортикостероидам
- Обладает иммуновоспалительным, иммунодепрессивным, противошоковым фармакологическим действием
- Влияет на все фазы воспаления
- 0,5 мг/кг 2 раза в сутки

# Дексаметазон

- Относится к глюкокортикостероидам
- Обладает иммуновоспалительным, иммунодепрессивным, противошоковым фармакологическим действием
- Влияет на все фазы воспаления
- 12 мг 1 раз в сутки или 4 мг 3 раза в сутки в/в

# Противопоказания для назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6

- Сепсис, подтверждённый патогенами, отличными от COVID-19
- Наличие туберкулёза, гепатита В
- Наличие сопутствующих заболеваний, связанных, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом
- Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов
- Нейтропения составляет  $<0,5 \cdot 10^9 / \text{л}$
- Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы
- Тромбоцитопения  $<50 \cdot 10^9 / \text{л}$

# Профилактика развития ДВС и венозной тромбоземболии

Следствием тяжёлого жизнеутверждающего синдрома высвобождения цитокинов может стать развитие синдрома ДВС, который сопряжён с высоким риском венозной тромбоземболии и летальных исходов.

Клинические наблюдения показали, что назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а при их отсутствии гепарина, приводит к обеспечению радикальной выживаемости больных

Гепарин оказывает как не прямое, так и прямое противовоспалительное действие. Ликвидируя микротромбозы, гепарин нормализует микроциркуляцию в лёгком. Это способствует переводу патологического воспаления в эффективный иммунный ответ, таким образом, обеспечивая адъювантный эффект для противовоспалительной терапии.

# Антикоагулянтная терапия

Должна быть назначена больным COVID-19 при любой выраженности пневмонии. Назначение НМГ в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам.

Противопоказания для начала использования профилактических доз гепарина – продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже  $25 \cdot 10^9 / \text{л}$ , выраженная почечная недостаточность (для НМГ); повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям

# Нефракционированный гепарин

- ▣ Профилактическая доза: подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут
- ▣ Лечебная доза: внутривенная инфузия под контролем анти-Ха активности
- ▣ Для лечения венозных тромбозомболических осложнений: внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (альтернативно 5000 ЕД) и подкожно в начальной дозе 17500 ЕД (альтернативно 250 ЕД/кг) 2/сут с последующей коррекцией дозы под контролем анти-Ха активности (альтернативно – подкожно 333 ЕД/кг, затем 250 ЕД/кг 2/сут)

# Далтепарин

- ▣ Профилактическая доза: подкожно 5000 МЕ  
1 раз/сут
- ▣ Лечебная доза: подкожно 100 МЕ/кг 2  
раза/сут

# Надропарин кальция

- ▣ Профилактическая доза: подкожно 0,4 мл 1 раз/сут при массе  $\leq 70$  кг или 0,6 мл 1 раз/сут при массе  $> 70$  кг
- ▣ Лечебная доза: подкожно 86 МЕ/кг 2 раза/сут

# Эноксапарин натрия

- ▣ Профилактическая доза: подкожно 40 мг 1 раз/сут
- ▣ Лечебная доза: подкожно 100 МЕ (1 мг/кг) 2 раза/сут

# Фондапаринукс натрия

- Рекомендуется пациентам с иммунной тромбоцитопенией в анамнезе для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений.
- В отличие препаратов гепарина, лишён потенциально благоприятных плеiotропных эффектов, однако с другой стороны он не способствует снижению уровня тромбоцитов в крови
- Профилактическая доза: подкожно 40 мг 1 раз/сут
- Лечебная доза: подкожно для лечения венозных тромбоэмболических осложнений: 2,5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 5 мг 1 раз/сут при

# Регидратация

- Восполнение суточной потребности в жидкости должно обеспечиваться преимущественно за счёт пероральной регидратации.
- Суточная потребность в жидкости должна рассчитываться с учётом лихорадки, одышки, потерь жидкости при диарее, рвоте.
- В среднем 1,5-2 литра в сутки и более, если нет противопоказаний по соматической патологии.
- При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и/или

# Инфузионная терапия

- Под обязательным контролем состояния пациента, включая артериальное давление, аускультативную картину лёгких, гематокрит (не ниже 0,35 л/л) и диурез.
- Следует с осторожностью подходить к инфузионной терапии, поскольку избыточные трансфузии жидкостей могут ухудшить насыщение крови кислородом, особенно в условиях ограниченных возможностей искусственной вентиляции лёгких.

Объём инфузионной терапии должен составлять 10-15 мл/кг/сут.

Чем меньше скорость введения жидкости, тем безопаснее для пациента.

С целью профилактики отёка головного мозга и отёка лёгких пациентам целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза (лазикс/ фуросемид 1% 2-4 мл в/м или в/в болюсно).

# Растворы для инфузионной терапии

- Сбалансированные кристаллоидные растворы (предпочтительнее)
- Несбалансированные растворы (изотонический раствор NaCl, раствор Рингера)
- Альбумин (при снижении уровня альбумина ниже 20 г/л)

- Инфузионная терапия проводится под обязательным контролем состояния пациентов, его АД, оценки аускультативной картины в лёгких, с контролем величины гематокрита и диуреза (гематокрит не ниже 0,35 и диурез не ниже 0,5 мл/кг/ч).
- Гипотонические кристаллоидные растворы не должны рассматриваться как основа терапии, а коллоидные растворы не рекомендованы к применению.

# Показания для перевода в ОРИТ

- ЧДД более 30/мин
- SpO<sub>2</sub> ≤ 93%
- PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> ≤ 300 мм рт.ст.
- прогрессирование пневмонии (нарастание площади инфильтративных изменений более чем на 50% через 24-48 часов)
- снижение уровня сознания
- необходимость респираторной поддержки (неинвазивной и инвазивной вентиляции легких)
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., потребность в вазопрессорных препаратах, диурез менее 20 мл/час)
- синдром полиорганной недостаточности
- qSOFA > 2 балла
- лактат артериальной крови > 2 ммоль
- ▣ *(достаточно одного из критериев)*

# Оксигенотерапия и НИВЛ

- У пациентов с COVID-19 и насыщением гемоглобина кислородом менее 92% рекомендовано начало оксигенотерапии до достижения 96-98%
- Пациентам с COVID-19 рекомендовано сочетание оксигенотерапии (стандартной или высокопоточной) с положением пациента лёжа на животе не менее 12-16 часов сутки, что приводит к улучшению оксигенации и возможному снижению летальности.

# Терапия ОДН

- Оксигенотерапия через маску, носовые канюли
- Оксигенотерапия через высокопоточные канюли или неинвазивная ИВЛ
- ИВЛ
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация

# Показания к неинвазивной вентиляции

- тахипноэ (более 25 движений в минуту), которое не исчезает после снижения  $T^{\circ}$  тела
- $P_{aO_2} < 60$  мм.рт.ст. либо  $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$
- $P_{aCO_2} > 45$  мм.рт.ст.
- $pH < 7,35$
- $SpO_2 < 90\%$

# Абсолютные противопоказания

- выраженная энцефалопатия,
  - отсутствие сознания;
  - аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски
- 
- При неэффективности неинвазивной вентиляции – гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  в течение 2 часов, высокой работе дыхания (десинхронизация с респиратором, участие вспомогательных мышц, «провалы» во время триггирования вдоха на кривой «давление-время») – показана интубация трахеи

# Показания к «инвазивной» ИВЛ

- неэффективность проведения неинвазивной вентиляции легких
- невозможность проведения неинвазивной вентиляции легких (остановка дыхания, нарушение сознания, психики пациента)
- нарастающая одышка, тахипноэ (более 35 движений в минуту), которое не исчезает после снижения температуры тела
- $PaO_2 < 60$  мм.рт.ст. либо  $PaO_2/FiO_2 < 200$
- $PaCO_2 > 60$  мм.рт.ст.
- $pH < 7,25$
- $SpO_2 < 90\%$
  
- Стратегическая цель респираторной поддержки заключается в обеспечении адекватного газообмена и минимизации потенциального ятрогенного повреждения лёгких

# Показания для интубации трахеи

- Гипоксия ( $SpO_2 < 92\%$ ) несмотря на высокопоточную оксигенотерапию или НИВЛ в положении лежа на животе (прон-позиция)
- ЧДД более 35 в мин
- Нарастание видимой экскурсии грудной клетки
- Нарушение/изменение сознания
- Ухудшение визуализации картины лёгких
- Остановка дыхания
- Стабильная гемодинамика

# Рекомендуемые особенности проведения ИВЛ

- Р пиковое < 35 см.вод.ст.
- Р плато < 30 см.вод.ст.
- Уровень ПДКВ регулируется по величине SpO<sub>2</sub> (минимально достаточно – 92%) и параметрам гемодинамики

# Основные положения респираторной поддержки

- дыхательный объём (ДО,  $V_t$ ) – не более 4-6 мл/кг идеальной массы тела («протективная» ИВЛ)
- частота дыхания и минутный объём вентиляции (MVE) – минимально необходимые, для поддержания  $P_aCO_2$  на уровне менее 45 мм.рт.ст. (кроме методологии «допустимой гиперкапнии»)
- выбор PEEP – минимально достаточный для обеспечения максимального рекрутирования альвеол и минимального перераздувания альвеол и угнетения гемодинамики («протективная» ИВЛ)
- синхронизация пациента с респиратором – использование седативной терапии (в соответствии с протоколом седации) и при тяжелом течении ОРДС непродолжительной (обычно, менее 48 часов) миоплегии, а не гипервентиляции ( $P_aCO_2 < 35$  мм.рт.ст)
- соблюдение протокола отлучения пациента от аппарата ИВЛ – ежедневно необходимо оценивать критерии прекращения ИВЛ

# Выбор режима вентиляции

- Клиническое решение принимается в основном с учётом четырёх важных факторов:
  - возможного перерастяжения лёгких объёмом или давлением
  - степени артериального насыщения гемоглобина кислородом
  - артериального рН
  - фракционной концентрации кислорода (токсическое воздействие кислорода)
- Проведение «безопасной» ИВЛ возможно как в режимах с управляемым давлением (РС), так и в режимах с управляемым объёмом (VC).

- В режимах с управляемым объемом желательно использовать нисходящую форму инспираторного потока, так как она обеспечивает лучшее распределение газа в разных отделах легких и меньшее давление в дыхательных путях. При применении управляемых режимов респираторной поддержки следует как можно быстрее перейти к режимам вспомогательной вентиляции
- Для предупреждения гипокании целесообразно использовать капнографию или капнометрию

# Прекращение респираторной поддержки

У пациента с ОРДС вследствие COVID-19 рекомендовано продлевать респираторную поддержку (до 14 суток и более) даже при положительной динамике оксигенирующей функции лёгких, так как при COVID-19 возможно повторное ухудшение течения ОРДС, средняя продолжительность ИВЛ у выживших составляет 14-21 день.

# Готовность к прекращению респираторной поддержки

- $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  более 300 мм рт ст, те  $S_{pO_2}$  при вдыхании воздуха 90% и более
- Восстановление кашлевого рефлекса и кашлевого толчка
- Отсутствие бронхореи
- Индекс Тобина ( $f/V_t$ ) менее 105

# Дополнительные респираторные критерии

- Статистическая податливость респираторной системы  $> 35$  мл/мбар
- Сопротивление дыхательных путей  $< 10$  мбар/л/с
- Отрицательное давление на входе  $< - 20$  мбар
- Давление во время окклюзии дыхательного контура на входе за первые 100 мс ( $P_{0,1}$ ) 1-3 мбар
- Уменьшение инфильтрации на рентгенограмме (и/или КТ) грудной клетки
- Общие критерии готовности к прекращению респираторной поддержки

- Отсутствие угнетения сознания и патологических ритмов дыхания
- Полное прекращение действия миорелаксантов и других препаратов, угнетающих дыхание
- Отсутствие признаков шока (мраморность кожных покровов, сосудистое пятно более 3 с, холодные конечности), жизнеопасных нарушений ритма, стабильность гемодинамики

Для начала прекращения респираторной поддержки обязательно наличие ВСЕХ основных респираторных и общих критериев готовности к прекращению респираторной поддержки.

# Проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации

- При тяжелой рефракторной гипоксемии показано проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Основным показанием является ОРДС средней тяжести и 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

# Симптоматическая терапия

- Купирование лихорадки (жаропонижающие препараты – парацетамол)
- Комплексная терапия ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/элиминационные препараты, назальные деконгестанты)
- Комплексная терапия бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства)

# Жаропонижающие препараты

- ▣ Назначают при температуре выше 38,0-38,5° С.
- ▣ При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) используют и при более низких цифрах
- ▣ Наиболее безопасным препаратом является парацетамол

# Местное лечение ринита, фарингита

- Начинают с солевых средств для местного применения на основе морской воды (изотонических, а при заложенности носа – гипертонических)
- В случае их неэффективности показаны назальные деконгенстанты.
- При неэффективности или выраженных симптомах – различные растворы с антисептическим действием.

# Этиотропное лечение беременных, рожениц и родильниц

Рекомбинантный интерферон бета-1b, противомаларийные препараты противопоказаны к применению во время беременности. Однако в качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учётом их эффективности против COVID-19 по жизненным показаниям. В остальных случаях следует учитывать их безопасность при беременности и в период грудного вскармливания. Решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери.

# Лечение у беременных, рожениц и родильниц

Жаропонижающим препаратом первого выбора является парацетамол, который назначается по 500-1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки)

# Симптоматическое лечение у беременных, рожениц и родильниц

Применение муколитических средств с помощью небулайзера (амброксол 2-3 мл с изотоническим раствором 2 мл 3 раза в день) и бронходилататоров (ипратропия бромид + фенотерол по 20 капель в 2-4 мл изотонического раствора 2 раза в день).

# Антибактериальная терапия у беременных, рожениц и родильниц

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenza*):

- ▣ Цефалоспорин III поколения ± макролид
- ▣ Защищённый аминопенициллин ± макролид

При третичной бактериальной пневмонии (метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*)

- ▣ Цефалоспорин IV поколения ± макролид
- ▣ Карбапенемы
- ▣ Ванкомицин
- ▣ Линезолид

При беременности противопоказаны тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды

# Акушерская тактика

- Акушерская тактика определяется тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком гестации
- При средней степени тяжести и тяжелом течении заболевания до 12 нед. гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений возможно прерывание беременности после излечения инфекционного процесса. При отказе пациентки от прерывания беременности необходима биопсия ворсин хориона или плаценты до 12-14 недель или амниоцентез с 16 недель гестации для выявления хромосомных аномалий плода
- Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и большим числом осложнений (утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения)
- При невозможности устранения гипоксии на фоне ИВЛ или при прогрессировании ДН, развитии альвеолярного отека легких, при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям показано экстренное абдоминальное родоразрешение (Кесарево сечение)

- В сроке беременности до 20 недель экстренное Кесарево сечение можно не проводить, так как беременная матка в этом сроке не влияет на сердечный выброс
- В сроке беременности 20-23 недели экстренное Кесарево сечение проводится для сохранения жизни матери, но не плода, а в сроке более 24 недель – для спасения жизни матери и плода
- В случае развития спонтанной родовой деятельности в разгар заболевания (пневмонии) роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем состояния матери и плода
- Предпочтительным методом обезболивания является регионарная аналгезия при отсутствии противопоказаний
- Противовирусная, антибактериальная, детоксикационная терапия, респираторная поддержка проводятся по показаниям
- Во втором периоде для профилактики развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности ограничить потуги. При необходимости быстрого окончания родов следует применить вакуум-экстракцию или акушерские щипцы

- Кесарево сечение выполняется при наличии абсолютных акушерских показаний, а также в случае непредотвратимости/неизбежности летального исхода матери с целью попытки сохранения жизни плода
- Анестезиологическое обеспечение операции кесарева сечения при тяжелом течении заболевания: в отсутствии признаков выраженной полиорганной недостаточности (до 2 баллов по шкале SOFA) возможно применение регионарных методов обезболивания на фоне респираторной поддержки, при выраженной полиорганной недостаточности – тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ
- Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения
- Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения решается индивидуально

# Поражение сердечно-сосудистой системы

- Сопутствующая патология ССС (гипертензия, аритмия), метаболический синдром (гиперлипидемия и др)
- Взаимодействие вируса COVID-19 через ACE-2 рецепторы с клетками миокарда
- Повреждение миокарда вследствие цитокинового шторма
- Кардиотоксичность назначаемых противовирусных препаратов
- Гипоксемия и респираторная дисфункция

Необходимо назначение  
кардиопротекторов в группах риска  
при среднетяжёлом и тяжёлом  
течении COVID-19

# При наличии бронхообструктивного синдрома

- С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин).
- Бронхолитическая ингаляционная терапия (с использованием небулайзера) с использованием сальбутамола, фенотерола, с применением комбинированных средств (ипратропия бромид+фенотерол)

# Антибактериальная терапия при осложнённых формах инфекции

Пациентам с клиническими формами  
коронавирусной инфекции,  
протекающими с поражением нижних  
отделов респираторного тракта  
(пневмония), должно быть показано  
назначение antimicrobных препаратов  
в связи с высоким риском  
суперинфекции

У пациентов в тяжёлом состоянии (ОРИТ) рекомендована комбинированная терапия: защищённые аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил) в/в в комбинации с азитромицином или кларитромицином.

Альтернативой является применение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефтотаксим) в/в в комбинации с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в.

# Золотистый стафилококк

Показание: недавно перенесённые оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного в/в катетера, диализ

Препараты, обладающие антистафилококковой активностью – цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин в комбинации с азитромицином в/в или респираторным фторхинолоном в/в

# *P. aeruginosa*

Показание: длительная терапия системными ГК, сопутствующие хронические заболевания, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний приём системных антибиотиков

Комбинация  $\beta$ -лактамного антибиотика с антисинегнойной активностью (пиперациллин / тазобактам, меропенем, имипенем / циластатин, дорипенем) с ципрофлоксацином или левофлоксацином.

Альтернативный вариант: комбинация β-лактамного препарата с антисинегной активностью с аминогликозидами II-III поколения и макролидами, либо респираторным фторхинолоном.

Без риска множественной резистентности (MDR) или экстремальной резистентности (XDR) рекомендованы цефалоспорины с антисинегной активностью (цефтазидим, цефипим), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин).

При наличии риска MDR/XDR (множественной или экстремальной резистентности) рекомендована карбапенем-сберегающая терапия (цефтолозан/тазобактам).

# В случае клинической неэффективности

Цефтолозан/тазобактам

Пиперациллин/тазобактам

Цефепим/сульбактам

Меропенем

Дорипенем

Имипенем/цилестатин

Цефтазидим/авибактам

Тигециклин, азтреонам, амикацин и др.

# Лечение пациентов с септическим шоком

- 1. При септическом шоке следует незамедлительно осуществить внутривенную инфузионную терапию кристаллоидными растворами (30 мл/кг, инфузия одного литра раствора должна осуществиться в течение 30 минут или менее).
- 2. Если состояние пациента не улучшается и появляются признаки гиперволемии (влажные хрипы, отек легких), то необходимо сократить объемы вводимых растворов или прекратить инфузию. Не рекомендуется использовать гипотонические растворы или растворы гидроксипроксиэтилкрахмала.

- 3. При отсутствии эффекта от стартовой инфузионной терапии назначают вазопрессоры (норэпинефрин, адреналин (эпинефрин) и дофамин). Их рекомендуется вводить в минимальных дозах, обеспечивающих поддержку перфузии (САД > 90 мм рт. ст.). Адреналин вводится в дозе от 0,2 до 0,5 мкг/кг/мин. Однако доза адреналина может быть увеличена до 1 и даже 1,5 мкг/кг/мин. Введение норадреналина, дофамина и добутамина целесообразно при снижении сократимости миокарда и развитии сердечной недостаточности.
- 4. Эксперты ВОЗ рекомендуют при коронавирусной инфекции применять, по возможности, невысокие дозы гидрокортизона (до 200 мг/сутки) или преднизолона (до 75 мг/сутки) и непродолжительные курсы.
- 5. При гипоксемии с  $SpO_2 < 93\%$  показана кислородная терапия до достижения целевого уровня  $SpO_2 \geq 94\%$  у небеременных взрослых и детей, у беременных пациенток – до  $SpO_2 \geq 94\%$

# Экспериментальная терапия

- ▣ Пациент в течение 15 минут дышит подогретым до 92 градусов оксидом гелия. При этом улучшается диффузия кислорода через альвеолярную мембрану за счёт увеличения кровотока в лёгких, снижается сопротивление дыхательных путей, происходит расслабление гладкой мускулатуры.
- ▣ При такой температуре возможно снижение активности вируса, при этом пациенту от высокой температуры не будет дискомфортно: процедуру специалисты сравнивают с посещением сауны.

- Эффективность применения гелия в лечении острых лёгочных заболеваний объясняется особым свойством этого газа. Гелий нормализует газовый состав крови и восстанавливает кислотно-щелочное равновесие.
- По мнению учёных, гелий обладает способностью предотвращать кислородное голодание и таким образом способствовать ранней профилактике осложнений, связанных с COVID-19.
- Кроме того, гелий улучшает кровоснабжение и микроциркуляцию в различных тканях организма, что крайне важно, поскольку нарушение микроциркуляции – одна из основных причин смертности от коронавируса.

# Клинические признаки, требующие мониторинга

- Температура тела (ежедневно минимум два раза в день в утренние и вечерние часы)
- ЧДД (ежедневно). При увеличении ЧДД более 22 в мин в случае лечения на дому необходимо решать вопрос о госпитализации в стационар
- SpO<sub>2</sub> (ежедневно). При снижении показателя до уровня  $\leq 93\%$  необходима дотация кислорода

# Лабораторные признаки, требующие мониторинга

- Уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов
- Уровень АЛТ, АСТ, СРБ, ферритина, тропонина
- Уровень D-димера
- Протромбиновое время
- МНО
- Уровень интерлейкина-6
- Количество Т- и В-лимфоцитов

# Порядок выписки пациентов из медицинской организации

Выписка пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19 разрешается при отсутствии клинических проявлений болезни и получении двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с интервалом не менее 1 дня.

# Использованные источники

- Временные методические рекомендации МЗ РФ профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 6 (24.04.2020)
- Материалы кафедры гигиены, эпидемиологии и инфекционных болезней Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России