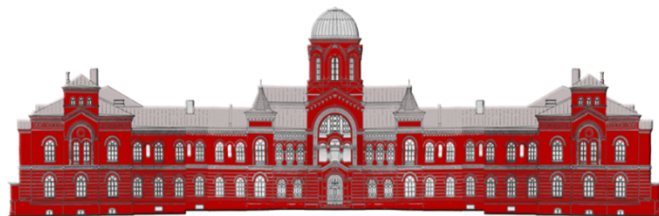


# Лечение коронавирусной инфекции и ее осложнений

**С.Е. Борисов**



**ГБУЗ «Московский городской научно-  
практический Центр борьбы с туберкулезом  
Департамента здравоохранения города Москвы»**

**ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования  
Минздрава России», кафедра фтизиатрии**



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Временные методические  
рекомендации**

**ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И  
ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ  
(COVID-19)**

**Версия 3 (03.03.2020)**



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

# **ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)**

**Версия 4 (27.03.2020)**



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	
1. Этиология и патогенез.....	2
2. Эпидемиологическая характеристика.....	4
3. Диагностика коронавирусной инфекции .....	6
3.1. Алгоритм обследования пациента с подозрением на COVID-19.....	6
3.2. Клинические особенности коронавирусной инфекции .....	9
3.3. Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции .....	15
4. Лечение коронавирусной инфекции .....	15
4.1. Этиотропное лечение.....	15
4.2. Патогенетическое лечение.....	20
4.3. Симптоматическое лечение. ....	21
4.4. Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции.....	22
4.5. Акушерская тактика при COVID-19 .....	24
4.6. Основные принципы терапии неотложных состояний .....	26
4.6.1. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности.....	26
4.7.2 Проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации.....	33
4.7.3. Лечение пациентов с септическим шоком.....	34
4.8. Порядок выписки пациентов из медицинской организации.....	35
5. Профилактика коронавирусной инфекции.....	35
5.1. Специфическая профилактика коронавирусной инфекции.....	38
5.2. Неспецифическая профилактика коронавирусной инфекции.....	35
5.3. Медикаментозная профилактика у взрослых.....	37
5.4. Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских организациях .....	38
5.5. Рациональное использование средств индивидуальной защиты в медицинских организациях .....	39
5.6. Порядок проведения патологоанатомических вскрытий.....	43
6. Маршрутизация пациентов и особенности эвакуационных мероприятий больных или лиц с подозрением на COVID-19 .....	44
6.1. Маршрутизация пациентов и лиц с подозрением на новую COVID-19.....	44
6.2. Особенности эвакуационных мероприятий и общие принципы госпитализации больных или лиц с подозрением на COVID-19.....	46
Приложения 1-5.....	55

# 4. ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

- На сегодня нет достаточных доказательств эффективности применения при COVID-19 каких-либо лекарственных препаратов.
- В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков ухудшения его клинического состояния, например, развития быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности и сепсиса.
- Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую патогенетическую и симптоматическую терапию.
- Лечение коморбидных заболеваний, состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям и состояниям, осложнениям. В настоящих методических рекомендациях представлены только основные значимые особенности оказания медицинской помощи данной группе пациентов при коморбидных заболеваниях, состояниях и осложнениях на основании результатов анализа лечения пациентов с иными коронавирусными инфекциями.

## 4.1. Этиотропное лечение

- Анализ литературных данных по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERSCoV, позволяет выделить несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано использовать в комбинации.
- К ним относятся **лопинавир+ритонавир, хлорохин, гидроксихлорохин, препараты интерферонов.**
- Среди препаратов, которые находятся на стадии КИ у пациентов с COVID-19, моно отметить также **умифеновир, ремдесивир, фавипиравир.**

## 4.1. Этиотропное лечение

- По опубликованным данным, указанные лекарственные препараты сегодня также могут применяться при лечении пациентов с COVID-19. Однако имеющиеся на сегодня сведения о результатах лечения с применением данных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке в случае, если возможная польза для пациента превысит риск их применения.

## 4.1. Этиотропное лечение

- Комбинированный препарат **лопинавир+ритонавир** используют для лечения ВИЧ-инфекции, он является ингибитором протеазы вируса . Показано, что он также способен подавлять активность протеазы коронавируса. Данный препарат нашел свое применение в лечении инфекции MERS-CoV и в настоящее время используется для терапии инфекции, вызываемой новым коронавирусом SARS-CoV-2. В настоящее время в КНР инициировано рандомизированное КИ эффективности и безопасности лопинавира+ритонавира у пациентов с COVID-19.
- Рибавирин – препарат противовирусного действия, имеющий достаточно широкий спектр применения при вирусных инфекциях. Рибавирин применяли при лечении инфекции SARS-CoV в Китае, Сингапуре и других странах, однако к его использованию следует относиться с осторожностью, учитывая потенциальную способность препарата вызывать тяжелые побочные эффекты (прежде всего анемию и тромбоцитопению).



## 4.1. Этиотропное лечение

- **Интерферон бета-1b** (ИФН- $\beta$ 1b) обладает антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В текущих КИ инфекции MERS-CoV ИФН- $\beta$ 1b используют в комбинации с лопинавир+ритонавир. Проведенные ранее *in vitro* исследования показали, что он проявляет максимальную активность в сравнении с другими вариантами интерферонов (ИФН- $\alpha$ 1a, ИФН- $\alpha$ 1b и ИФН- $\beta$ 1a). За счет способности стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов препараты ИФН- $\beta$ 1b могут оказывать положительный патогенетический эффект.
- Несмотря на то, что в рандомизированном КИ, в котором участвовало 199 пациентов лопинавир+ритонавир не показал статистически значимой эффективности по сравнению со стандартной терапией, эта комбинация остается в клинических рекомендациях многих стран.
- Напротив, парентеральное применение **ИФН- $\alpha$**  при тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) может быть связано с риском развития **острого респираторного дистресс-синдрома** вследствие повышения экспрессии провоспалительных факторов.

## 4.1. Этиотропное лечение

- **Рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН- $\alpha$ 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.
- Комбинация вышеперечисленных препаратов может обладать большей эффективностью в сравнении с их применением в качестве монотерапии.

## 4.1. Этиотропное лечение

- **Хлорохин** представляет собой препарат для лечения малярии и некоторых других протозойных инфекций. Кроме того, в связи с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом, он нашел свое применение в лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит и красная волчанка.
- Механизм действия хлорохина против некоторых вирусных инфекций изучен не до конца, в опубликованных данных отмечаются несколько вариантов его воздействия на COVID-19, которые препятствуют проникновению вируса в клетку и его репликации.

## 4.1. Этиотропное лечение

- **Гидроксихлорохин** схож по своей структуре и механизму действия с хлорохином, благодаря противовоспалительному и иммунодепрессивному свойствам он также нашел свое применение в лечении малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани, а также рассматривается в качестве терапии инфекции COVID-19.
- В сравнении с хлорохином, гидроксихлорохин, вероятно, обладает меньшей цитотоксичностью и более выраженным противовирусным эффектом.
- В небольших КИ было показано, что комбинация **азитромицина** с гидроксихлорохином усиливает противовирусный эффект последнего.

## 4.1. Этиотропное лечение

- Перед назначением **хлорохина** и **гидроксихлорохина**, а также во время приема этих препаратов следует уделить особое внимание результату ЭКГ, в частности, величине QT.
- **Хлорохин** и **гидроксихлорохин** обладают кардиотоксичностью, и их прием может сопровождаться развитием, например, синдрома удлиненного QT.
- Вопросы о назначении этих препаратов в случае измененной ЭКГ и о дальнейшей терапии в случае возникших на лечении изменений ЭКГ решаются строго индивидуально, в тесном взаимодействии с кардиологами.

## 4.1. Этиотропное лечение

- Для контроля кардиотоксичности **гидроксихлорохина**, **азитромицина** необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе интервала QT, у следующих групп пациентов с повышенным риском:
  1. Мужчины старше 55 лет
  2. Женщины старше 65 лет
  3. Лица любого возраста, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания.
- ЭКГ назначают 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 по рекомендации врача-кардиолога индивидуально назначают бета-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, небиволол, метопролол).

**Так как длительность интервала QT зависит от частоты сердечного ритма (удлиняясь при его замедлении), для оценки она должна быть *корригирована относительно ЧСС.***

Чаще всего используются формулы Базетта

$$QTc(B) = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

и Фредерика

$$QTc(F) = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

а также формула Саги для подсчёта корригированного QT у пациентов с фибрилляцией предсердий:

$$QTc(S) = QT + 0,154 \times (1000 - RR)$$

где:

QTc — корригированная (относительно ЧСС) величина интервала QT.

RR — расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему, выражается в секундах для формул Базетта и Фредерика, и в миллисекундах для формулы Саги.

Формула Базетта не вполне корректна. Отмечена тенденция к излишней коррективке при высокой частоте сердечных сокращений (при тахикардии), и недостаточная коррективка при низкой (при брадикардии).

Должные величины лежат в диапазоне 320-430 для мужчин и 320-450 для женщин.

## 4.1. Этиотропное лечение

- 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.



## 4.1. Этиотропное лечение

- Перечень возможных к назначению лекарственных препаратов для этиотропной терапии COVID-19 приведен в приложении 2.
- Рекомендованные схемы лечения в зависимости от тяжести заболевания приведены в приложении 3.
- Учитывая отсутствием объективных доказательств эффективности применения вышеуказанных препаратов при COVID-19, назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя).

## 4.1. Этиотропное лечение

- Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью *off-label* (то есть применение с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), при этом их применение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 г., регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-ой Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 г.

## 4.1. Этиотропное лечение

- Вышеуказанная практика оценки целесообразности применения лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, является общепризнанной в мире.
- В текущих условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19, использование препаратов в режиме «*off-label*» для оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией COVID-19 базируется на международных рекомендациях, а также согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии в режиме «*off-label*».

## **Приложение 2. Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых**

**Препарат (МНН) Лопинавир+Ритонавир (Калетра®, Калидавир®, Лопирита®)**

- **Механизм действия:** Лопинавир является ингибитором ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы ВИЧ; Ритонавир - ингибитор аспартилпротеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2
- **Формы выпуска:** Таблетки/суспензия
- **Схемы назначения:** 400 мг лопинавира/100 мг ритонавира назначают каждые 12 часов в течение 14 дней в таблетированной форме.

**В случае невозможности перорального приема препаратов Лопинавир+Ритонавир (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) вводят в виде суспензии (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через назогастральный зонд**

## **Приложение 2. Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых**

### **Препарат (МНН) Хлорохин**

- **Механизм действия:** обладает противомаларийным, противопротозойным действием. Используется также при лечении красной волчанки, ревматоидного артрита в связи с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом
- **Формы выпуска:** Таблетки
- **Схемы назначения:** по 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней

### **Препарат (МНН) Гидроксихлорохин**

- **Механизм действия:** Схож по структуре и механизму действия с хлорохином. Используется для лечения малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани.
- **Формы выпуска:** Таблетки
- **Схемы назначения:** по 400 мг 2 раза в первые , затем по 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней

## Приложение 2. Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых

- **Препарат (МНН) Тоцилизумаб**
- **Механизм действия:** препарат на основе моноклональных антител, ингибирует рецепторы ИЛ-6. При лечении COVID-19 предназначен для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, синдромом цитокинового шторма.
- **Формы выпуска:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий
- **Схемы назначения:** 400 мг внутривенно капельно медленно (в течение не менее 1 часа), при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг.

## Приложение 2. Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых

- Препарат (МНН) **Рекомбинантный интерферон бета-1b**
- Механизм действия: повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови и снижает устойчивость Т-лимфоцитов к апоптозу, запускает экспрессию ряда белков, обладающих противовирусным, антипролиферативным и противовоспалительным действием, смещает цитокиновый баланс в пользу противовоспалительных цитокинов, тормозит пролиферацию лейкоцитов и нарушает презентацию аутоантигенов, снижает темп миграции лейкоцитов через ГЭБ за счет снижения экспрессии металлопротеаз, увеличивающих проницаемость ГЭБ, снижает связывающую способность и экспрессию рецепторов к интерферону-гамма, а также усиливает их распад, является антагонистом интерферона-гамма
- Формы выпуска: Препарат для подкожного введения
- Схемы назначения: 0,25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций)

## Приложение 2. Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых

- Препарат (МНН) **Рекомбинантный интерферон альфа**
- Механизм действия: обладает местным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием
- Формы выпуска: Раствор для интраназального введения
- Схемы назначения: по 3 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 5 дней (разовая доза - 3000 МЕ, суточная доза – 15 000-18 000 МЕ)



# Приложение 3. Рекомендованные схемы лечения в зависимости от тяжести заболевания

## Форма заболевания

## Возможные варианты схем лечения

Легкие формы (поражение только верхних отделов дыхательных путей) у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний

Рекомбинантный интерферон альфа

Легкие формы (поражение только верхних отделов дыхательных путей) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями

Схема 1: Хлорохин  
или  
Схема 2: Гидроксихлорохин

Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний

Схема 1: Хлорохин  
или  
Схема 2: Гидроксихлорохин

Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями рекомбинантный

Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин  
или  
Схема 2: Лопинавир/ритонавир + интерферон бета-1b

Тяжелые формы (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис)

Схема 1: Гидроксихлорохин+азитромицин  
+/- тоцилизумаб  
или  
Схема 2: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b

# Перспективы медикаментозного лечения

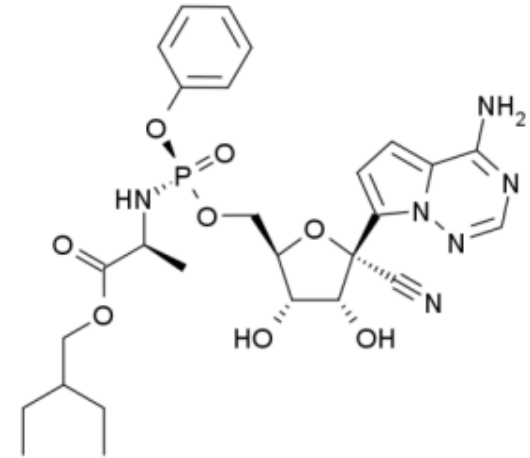
- Ремдесивир
- Сарилизумаб
- APN01
- Умифеновир
- Фавипиравир (Фавилавир)
- Мефлокин
- Селамектин
- Цефарансин
- ...

**FDA now allows treatment of life-threatening COVID-19 cases using blood from patients who have recovered**

Donnell Etherington | gothongton | 12:45 am MDT • March 25, 2020



# Ремдесивир



- ✓ Пролечкарство, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы
- ✓ Эффективное угнетение синтеза РНК коронавируса
- ✓ Экспериментальное противовирусное средство, разрабатывалось компанией «*Gilead Sciences*» для лечения геморрагической лихорадки Эбола, лихорадки Марбург, аргентинской геморрагической лихорадки, коронавирусов MERS-CoV, SARS-CoV и других одноцепочных РНК-вирусов.

# Применение Ремдесивира при коронавирусе в разных странах

- Первое успешное применение средства зарегистрировано в США 30 января 2020 года. Пациенту на фоне стандартной терапии было однократно внутривенно введено экспериментальное лекарство. Уже через сутки наступили значительные улучшения в состоянии, многие симптомы исчезли, произошло значительное улучшение легочной функции. По результатам анализов, выздоровлению пациента поспособствовал именно Ремдесивир. Побочных реакций не выявлено.
- 5 февраля 2020 года стартовали клинические испытания препарата Ремдесивир при лечении коронавируса COVID-19 в Китайской провинции Хубей (рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые и многоцентровые исследования с участием пациентов с тяжелой формой коронавирусной пневмонии и с легкой/умеренной тяжестью заболевания)

# Применение Ремдесивира при коронавирусе в разных странах

- **25 февраля 2020** года клинические испытания препарата начались в США в *Национальном институте изучения аллергических и инфекционных болезней при Национальных институтах здравоохранения США*. В исследованиях не принимают участие пациенты с легкой формой заболевания или без явных признаков и осложнений.
- **6 марта 2020** года компания «*Gilead Sciences*» запустила клинические испытания препарата. На данный момент к исследованию привлекаются пациенты из США, Италии, Испании, Китая, Гонконга, Южной Кореи, Германии, Сингапура. Всего планируется привлечь порядка тысячи пациентов.
- Ремдесивир официально начали использовать в Чехии с **17 марта 2020** года для лечения пациентов с COVID-19. Министерство здравоохранения сроком на 9 месяцев разрешило назначать незарегистрированный препарат при лечении больных, после получения их письменного согласия. Врачи обязаны сообщать обо всех побочных реакциях при его применении.

## 4.2. Патогенетическое лечение

- Достаточное количество жидкости (2,5-3,5 л в сутки и более, если нет противопоказаний по соматической патологии).
- При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте, показаны энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксанаполигидрат и другие).
- У пациентов в тяжелом состоянии (отделения реанимации и интенсивной терапии) при наличии показаний проводится инфузионная терапия под обязательным контролем состояния пациента, включая артериальное давление, аускультативную картину легких, 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 легких, а также спровоцировать или усугубить проявления ОРДС.

## 4.2. Патогенетическое лечение

- В патогенезе ОРДС вследствие инфекции COVID-19 основную роль играет **избыточный ответ** иммунной системы со стремительно развивающимся фатальным цитокиновым штормом.
- Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в том числе с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6). Некоторые ингибиторы рецепторов ИЛ-6 широко используются для лечения ревматоидного артрита, среди которых тоцилизумаб и сарилумаб.
- Более всех у пациентов с COVID-19 в КНР изучен тоцилизумаб, который применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками цитокинового шторма и позволял у большинства достичь нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения препарата (400 мг внутривенно капельно).

## 4.2. Патогенетическое лечение

- С целью профилактики отека головного мозга и отека легких пациентам целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза (фуросемид 1% 2–4 мл в/м или в/в болюсно).
- С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин).
- Бронхолитическая ингаляционная (с использованием небулайзера) терапия с использованием сальбутамола, фенотерола, комбинированных средств (ипратропия бромид+фенотерол) целесообразна при наличии бронхообструктивного синдрома.



## 4.3. Симптоматическое лечение

- Симптоматическое лечение включает:
  - 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 назначают при температуре выше 38,0-38,5°C. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении АД и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие используют и при более низких цифрах.
- Наиболее безопасным препаратом является парацетамол.

### 4.3. Симптоматическое лечение

- Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа начинают с солевых средств для местного применения на основе морской воды (изотонических, а при заложенности – гипертонических).
- В случае их неэффективности показаны назальные деконгенстанты (сосудосуживающие средства - симпатомиметики, то есть либо агонистами  $\alpha_1$ - (фенилэфрин),  $\alpha_2$ - (инданазоламин, ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин) или  $\alpha\beta$ - адренергических рецепторов (адреналина гидрохлорид), либо теми препаратами которые способствуют выделению норадреналина (эфедрина гидрохлорид).
- При неэффективности или выраженных симптомах могут быть использованы различные растворы с антисептическим действием.

## 4.4. Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции

- Пациентам поступающих с диагнозом «пневмония тяжелого течения», до момента уточнения этиологии пневмонии (вирусная, бактериальная, вируснобактериальная), в режиме упреждающей терапии должна быть назначена антимикробная терапия одним из следующих препаратов:
  - амоксициллин/клавулановая кислота,
  - респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин),
  - цефалоспорин 3 генерации (цефотаксим, цефтриаксон),
  - цефтаролин фосамил (Зинforo™).
- Последующее принятие решения об изменении или отмене антибактериальной терапии должно быть основано на данных микробиологического исследования и ПЦР.

## 4.4. Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции

- При выделении **золотистых стафилококков** из отделяемого дыхательных путей (образец, взятый при аспирации из трахеи и бронхов, проведении бронхо-альвеолярного лаважа) или крови и интерпретации их в качестве возбудителей пневмонии или сепсиса, рекомендуется назначение **оксациллина** (суточная доза – 12 граммов) или **цефазолина** (суточная доза 6 граммов).
- При выделении **резистентных к метициллину золотистых стафилококков (MRSA)**, что является очень редким феноменом для внебольничной пневмонии в РФ и требует определенных анамнестических данных (недавнее посещение США), назначают **ванкомицин** (суточная доза 2 г), **цефтаролин** (суточная доза 1,8 г), **линезолид** (суточная доза 1,2 г).

## 4.4. Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции

- Наиболее универсальными антибиотиками для лечения тяжелой бактериальной пневмонии являются **цефтаролин** и **линезолид**, так как обладают высокой активностью отношении пневмококков (чувствительных и резистентных к пенициллину) и стафилококков (чувствительных и резистентных к метициллину).
- Необходимо иметь ввиду высокую микробиологическую чувствительность, но низкую клиническую эффективность применения **ванкомицина** в лечении пневмонии вызванной золотистыми стафилококками, чувствительными к метициллину.
- В отношении линезолида необходимо учитывать низкую сывороточную концентрацию препарата и, следовательно, ограниченность его использования при пневмонии, сопровождающейся бактериемией (септическая форма).

## 4.4. Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции

- При необходимости лечения пневмонии, возникшей при проведении искусственной вентиляции легких для лечения ОРДС взрослых или полиорганной недостаточности, решение о выборе и назначении антибактериальных препаратов принимается с учетом необходимости подавления нозокомиальной бактериальной флоры по данным микробиологического мониторинга и характера предшествующей антимикробной терапии.

## 4.6. Основные принципы терапии неотложных состояний

### 4.6.1. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности

Показания для перевода в ОРИТ (достаточно одного из критериев) — начальные проявления и клиническая картина быстро прогрессирующей ОДН:

- нарастающая и выраженная одышка;
- цианоз;
- ЧД > 30 в минуту;
- $SpO_2 < 90\%$ ;
- артериальное давление АДсис < 90 мм рт. ст.;
- шок (мраморность конечностей, акроцианоз, холодные конечности, симптом замедленного сосудистого пятна (>3 сек), лактат более 3 ммоль/л);
- дисфункция центральной нервной системы (оценка по шкале комы Глазго менее 15 баллов);
- острая почечная недостаточность (мочеотделение < 0,5 мл/кг/ч в течение 1 часа или повышение уровня креатинина в 2 раза от нормы);
- печеночная дисфункция (увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2 дней или повышение уровня трансаминаз в 2 раза от нормы);
- коагулопатия (число тромбоцитов < 100 тыс/мкл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3 дней).

## 4.7.1. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности

- Необходимо обеспечить достаточное количество жидкости при отсутствии противопоказаний и снижении диуреза (5-6 мл/кг/ч), общее количество которой может быть увеличено при повышении потерь из ЖКТ (рвота, жидкий стул).
- Использование энтеросорбентов (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксан полигидрат и др.).
- У пациентов в тяжелом состоянии при наличии показаний инфузионная терапия проводится исходя из расчетов 5-6-8 мл/кг/ч с обязательным контролем диуреза и оценкой распределения жидкости.
- Растворы для инфузионной терапии:
  - кристаллоидные препараты (р-ры электролитов) изотонические (р-р Рингера, физиологический р-р),
  - растворы углеводов (10% растворы декстрозы),
  - при снижении уровня альбумина – 10% раствор альбумина до 10 мл/кг/сутки.



## 4.7.1. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности

- Инфузионная терапия проводится под обязательным контролем состояния пациентов, его АД, оценки аускультативной картины в легких, с контролем величины гематокрита и диуреза (гематокрит не ниже 0,35 и диурез не ниже 0,5 мл/кг/ч).
- Гипотонические кристаллоидные растворы, растворы на основе крахмала **не рекомендуются к применению**.
- Необходимо вести пациентов в нулевом или небольшом отрицательном балансе.
- Для профилактики отека головного мозга при снижении диуреза и задержке жидкости, целесообразно разовое назначение фуросемида 0,5-1 мг/кг болюсно в/м или в/в, маннитол 0,5-1,0 г на 1 кг в/в.
- По показаниям (см. ниже) – переливание 20% р-ра альбумина, ИВЛ, локальная гипотермия. Необходим контроль и коррекция  $PaO_2/FiO_2$  (в крайнем случае -  $SatO_2$ ) и  $PaCO_2$  (35-45 мм рт. ст.),  $Na^+$  (145-150 ммоль/л), осмолярности (310-320 мОсм/кг), альбумина ( $\geq 40$  г/л) в крови и диуреза ( $60 \geq$  мл/час). Желателен контроль внутричерепного давления на уровне  $\leq 20$  мм рт. ст.

# Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности

- Развитие острой ДН является одним из наиболее частых осложнений тяжелой вирусной пневмонии.
- Алгоритм оказания помощи при развитии ДН строится на основании общих принципов респираторной терапии, которые включают в себя простые методы, когда ДН протекает в компенсированной форме (оксигенотерапия через маску, носовые канюли).
- При усилении симптомов острой ДН используются методы респираторной терапии, которые можно отнести к более сложным (высокопоточная оксигенация – при отсутствии воспалительных изменений в носоглотке).
- В том случае, когда респираторная терапия не имеет видимого успеха и не позволяет обеспечить газообмен (остается снижение  $SaO_2$  ниже 90%, сохраняется или нарастает одышка с сохранением цианоза, отмечается снижение  $PaO_2$  несмотря на использование гипероксических смесей), **переходят к ИВЛ**.
- Первоначально выполняется интубация трахеи и обеспечиваются начальные режимы вентиляции, которые меняются исходя из получаемых постоянно показателей вентиляции и газообмена.

# Таблица 1. Выбор метода респираторной поддержки в зависимости от тяжести ОДН

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

# Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности

- При развитии первых признаков ОДН начать оксигенотерапию через маску или носовые катетеры.
- Оптимальным уровнем эффективности кислородотерапии является повышение сатурации кислорода выше 90%, или наличие эффекта заметного и стойкого роста этого показателя. При этом нижний порог  $PaO_2$  не должен быть ниже 55-60 мм.рт.ст.
- При отсутствии эффекта от первичной респираторной терапии – оксигенотерапии - целесообразно решить вопрос о применении ИВЛ.
- При выборе ИВЛ, начальной тактикой допустимо использовать неинвазивную вентиляцию легких по общепринятым правилам и методикам.
- Возможно начало респираторной поддержки у пациентов с ОРДС при помощи **неинвазивной вентиляции** при сохранении сознания, контакта с пациентом (см. клинические рекомендации ФАР «Применение неинвазивной вентиляции легких»).
- При низкой эффективности и/или плохой переносимости НИВЛ, альтернативной НИВЛ также может служить **высокоскоростной назальный поток**.

## 4.7.1. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности

- Показания к **неинвазивной вентиляции**:
  - тахипноэ (более 25 движений в минуту для взрослых), не исчезает после снижения температуры тела;
  - $\text{PaO}_2 < 60$  мм.рт.ст. либо  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ;
  - $\text{PaCO}_2 > 45$  мм.рт.ст.;
  - $\text{pH} < 7,35$ ;
  - $\text{Vt} < 4\text{-}6$  мл/кг (дыхательный объем (мл) / масса тела (кг));
  - $\text{SpO}_2 < 90\%$ ;
- Абсолютные противопоказания к проведению НИВЛ: выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания; аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски.
- При неэффективности неинвазивной вентиляции - гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  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.

## 4.7.1. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности

- При наличии показаний «инвазивную» ИВЛ необходимо начинать безотлагательно (ЧД более 35 в 1 мин, нарушение сознания, снижение  $PaO_2$  менее 60 мм рт. ст. или снижение  $SpO_2 < 90\%$  на фоне инсуффляции кислорода). Следует иметь в виду, что ДН может прогрессировать чрезвычайно быстро. Стратегическая цель респираторной поддержки – обеспечение адекватного газообмена и минимизация потенциального ятрогенного повреждения лёгких.
- Показания к 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) не исчезает после снижения температуры тела;
  - $PaO_2 < 60$  мм.рт.ст. либо  $PaO_2/FiO_2 < 200$ ;
  - $PaCO_2 > 60$  мм.рт.ст.;
  - $pH < 7,25$ ;
  - $Vt < 4-6$  мл/кг (дыхательный объем (мл) / масса тела (кг) пациента);
  - $SpO_2 < 90\%$ .

# Рекомендуемые особенности проведения ИВЛ:

- Р пиковое < 35 см вод. ст.;
- Р плато < 30 см вод. ст.;
- Уровень положительного давления конца выдоха (ПДКВ) регулируется по величине  $SpO_2$  (минимально достаточно – 92%) и параметрам гемодинамики.
- В процессе проведения респираторной поддержки следует использовать следующие основные положения:
  - 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  $PaCO_2$  на уровне менее 45 мм рт.ст. (кроме методологии «допустимой гиперкапнии»);
  - выбор РЕЕР – 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 ( $PaCO_2 < 35$  рт.вод.ст);
  - соблюдение протокола отлучения пациента от аппарата ИВЛ – ежедневно необходимо оценивать критерии прекращения ИВЛ.
- При выборе режима вентиляции клиническое решение принимается в основном с учётом четырёх важных факторов: возможного перерастяжения лёгких объёмом или давлением, степени артериального насыщения гемоглобина кислородом, артериального pH, фракционной концентрации кислорода (токсическое воздействие кислорода).

# Рекомендуемые особенности проведения ИВЛ:

- При выборе 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). При этом в режимах с управляемым объёмом желательно использовать нисходящую форму инспираторного потока, так как она обеспечивает лучшее распределение газа в разных отделах легких и меньшее давление в дыхательных путях.



# Рекомендуемые особенности проведения ИВЛ:

- В настоящее время отсутствуют убедительные данные о преимуществе какого-либо из вспомогательных режимов респираторной поддержки. При применении управляемых режимов респираторной поддержки следует как можно быстрее перейти к режимам вспомогательной вентиляции.
- Капнографию, как метод респираторного мониторинга, целесообразно использовать для предупреждения гиперкапнии

# Прекращение респираторной поддержки

Вопрос о прекращении ИВЛ может быть поставлен только в условиях регресса дыхательной недостаточности пациента. Принципиальными моментами готовности являются:

- Отсутствие неврологических признаков отека головного мозга (например, можно «отлучать» пациентов в вегетативном состоянии) и патологических ритмов дыхания,
- Полное прекращение действия миорелаксантов и других препаратов, угнетающих дыхание,
- Стабильность гемодинамики и отсутствие жизнеопасных нарушений,
- Отсутствие признаков сердечной недостаточности (увеличение сердечного выброса в процессе снижения респираторной поддержки – показатель успешности «отлучения»),
- Отсутствие гиповолемии и выраженных нарушений метаболизма,
- Отсутствие нарушений кислотно-основного состояния,
- $PvO_2 > 35$  мм рт. ст.,
- Отсутствие выраженных проявлений ДВС-синдрома (клинически значимой кровоточивости или гиперкоагуляции),
- Полноценная нутритивная поддержка пациента перед и во время процесса «отлучения» от респиратора, компенсированные электролитные расстройства,
- Температура менее 38°C.

# Прекращение респираторной поддержки

- В любом случае, при развитии тяжелой ДН целесообразным является начало традиционной ИВЛ. Затягивать использование ИВЛ нельзя, так как развитие тяжелой пневмонии становится неуправляемым и развивается тяжелая гипоксемия. Поэтому оценка состояния дыхания и газообмена осуществляется постоянно в процессе лечения пациента.
- В ситуации попыток обеспечения приемлемой оксигенации не следует выбирать чрезмерно «жесткие» режимы вентиляции (МАР не выше 30 см вод. ст.). При отсутствии стабилизации газообмена при проведении ИВЛ, дальнейшее ужесточение режимов вентиляции может вызвать легочные механические повреждения (пневмоторакс, формирование булл).
- При этом, целесообразно переводить пациента на ЭКМО с снижением режимов вентиляции и обеспечения эффекта «покоя» легким. Можно использовать вено-венозную ЭКМО при отсутствии явлений сердечной недостаточности, а при ее развитии – вено-артериальную ЭКМО. Основные показания представлены в таблице 2.

# Прекращение респираторной поддержки

При «отлучении» пациента от ИВЛ возможно использование высокочастотной ИВЛ с сохранением спонтанного дыхания.

- Противопоказания:

1. Наличие геморрагических осложнений и снижение уровня тромбоцитов ниже критических значений (менее 50 тыс.), наличие клиники внутричерепных кровоизлияний;

2. Вес ребенка ниже 2 кг.

Целевые ориентиры оксигенации – сатурация не ниже 90%.

# Прекращение респираторной поддержки

- При развитии септического шока лечение стандартное и традиционное, направленное на стабилизацию волемического статуса (кристаллоиды со скоростью 10-20 мл/кг/ч, назначение вазопрессоров и инотропов).
- Назначение вазопрессоров целесообразно при снижении АД. 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, допамина и добутамина целесообразно при снижении сократимости миокарда и развитии сердечной недостаточности.
- Особенно важно оценивая волемический статус предотвратить возможное развитие гиперволемии. При развитии олигурии и почечной недостаточности при септическом шоке своевременно начать процедуру ультрагемодиализации.
- В качестве пульсовой терапии в режиме короткого курса можно использовать глюкокортикоиды (гидрокортизон 5 мг/кг/с и преднизолон (0,5-1 мг/кг/с).

При развитии **септического шока** лечение стандартное и традиционное, направленное на стабилизацию волемического статуса (кристаллоиды со скоростью 10-20 мл/кг/ч, назначение вазопрессоров и инотропов).

Назначение вазопрессоров целесообразно при снижении АД.

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, допамина и добутамина целесообразно при снижении сократимости миокарда и развитии сердечной недостаточности.

Особенно важно оценивая волемический статус предотвратить возможное развитие гиперволемии.

В комплекс лечения, при развитии олигурии и почечной недостаточности при септическом шоке своевременно начать процедуру ультрагемодиализа.

В качестве пульсовой терапии в режиме короткого курса можно использовать глюкокортикоиды (гидрокортизон 5мг/кг/с и преднизолон (0,5-1 мг/кг/с).

## 4.6.2. 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.
- В настоящее время имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о возможных перспективах данного метода.
- Скорость прогрессирования ОДН у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией диктует необходимость осуществить заблаговременный контакт с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО.
- 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.
- Показания и противопоказания к ЭКМО представлены в таблице 2.

## 4.6.2. Проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации

### Таблица 2. Показания и противопоказания к ЭКМО

#### Потенциальные показания к ЭКМО

- Основные инструментальные критерии – индекс Мюррея более 3 и (или)  $PaO_2/FiO_2 < 150$  при  $PEEP \geq 10$  см  $H_2O$  в течение 6 часов (при невозможности измерения  $PaO_2$  – показатель  $SpO_2/FiO_2 < 200$ )
- Давление плато  $\geq 35$  см  $H_2O$  несмотря на снижение  $PEEP$  до 5 см  $H_2O$  и снижение  $VT$  до минимального значения (4 мл/кг) и  $pH \geq 7,15$ .

#### Противопоказания к ЭКМО

- Тяжелые сопутствующие заболевания с **ожидаемой продолжительностью жизни пациента не более 5 лет**
- Полиорганная недостаточность или  $SOFA > 15$  баллов
- Немедикаментозная кома (вследствие инсульта)
- Техническая невозможность венозного или артериального доступа
- Индекс массы тела  $> 40$  кг/м<sup>2</sup>



## 4.6.3. 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 в результате болюсной инфузии растворов не улучшается и появляются признаки гиперволемии (т.е. влажные хрипы при аускультации, отек легких по данным рентгенографии грудной клетки), то необходимо сократить объемы вводимых растворов или прекратить инфузию. **Не рекомендуется использовать гипотонические растворы или растворы крахмала.**
3. При отсутствии эффекта от стартовой инфузионной терапии назначают вазопрессоры (норэпинефрин, адреналин (эпинефрин) и дофамин). Вазопрессоры рекомендуется вводить в минимальных дозах, обеспечивающих поддержку перфузии (т.е. систолическое артериальное давление  $> 90$  мм рт. ст.), через центральный венозный катетер под строгим контролем скорости введения, с частой проверкой показателей давления крови. При признаках снижения тканевой перфузии вводят добутамин.
4. Пациентам с персистирующим шоковым состоянием, которым требуется повышение доз вазопрессоров, целесообразно внутривенное введение гидрокортизона (до 200 мг/сутки) или преднизолона (до 75 мг/сутки). Эксперты ВОЗ рекомендуют при коронавирусной инфекции применять, по возможности, невысокие дозы и непродолжительные курсы.
5. При гипоксемии с  $SpO_2 < 90\%$  показана кислородная терапия, начиная со скорости 5 л / мин с последующим титрованием до достижения целевого уровня  $SpO_2 \geq 90\%$  у небеременных взрослых и детей, у беременных пациенток – до  $SpO_2 \geq 92-94\%$ .

## **4.7. Порядок выписки пациентов из медицинской организации**

- Выписка пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID- 9 разрешается при отсутствии клинических проявлений болезни и получении двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом не менее 1 дня.**