



Департамент
здравоохранения
города Москвы

Под редакцией А. И. Хрипуна

Клинический комитет ДЗМ:

Хрипун А. И. (Председатель), 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., Плавунин Н. Ф., Проценко Д. Н., Сметанина С.
В., Токарев А. С., Тяжельников А. А., Урожаева Ю. В., Фомина Д. С.,
Цибин А. Н., Цыганова Е. В., 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
2 0 2 1

Клинический комитет ДЗМ:

Хрипун А. И. (Председатель), 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., Плавунин Н. Ф., Проценко Д. Н.,
Сметанина С. В., Токарев А. С., Тяжелников А. А., Урожаева Ю. В.,
Фомина Д. С., Цибин А. Н., Цыганова Е. В., Чурадзе Б. Т.

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

Обновленная версия

Под редакцией А. И. Хрипуна

Москва
2021

УДК 616-08:616.98

ББК 53.0/57.8

К 49

Клинический комитет ДЗМ (рецензирующий орган):

Хрипун А. И. (Председатель), 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., Плавун Н. Ф., Проценко Д. Н., Сметанина С. В., Токарев А. С., Тяжельников А. А., Урожаева Ю. В., Фомина Д. С., Цибин А. Н., Цыганова Е. В., Чурадзе Б. Т.

К 49 Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / М. Б. Анциферов, Л. С. Аронов, А. С. Белевский [и др.].
Под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 28 с.: ил.

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.

ISBN 978-5-907251-95-3

УДК 616-08:616.98
ББК 53.0/57.8

ISBN 978-5-907251-95-3

© Коллектив авторов, 2021
© ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021

Авторский коллектив:

Анциферов М. Б. – главный внештатный специалист эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы».

Аронов Л. С. – советник руководителя Департамента здравоохранения города Москвы, секретарь Клинического комитета по COVID-19.

Белевский А. С. – главный внештатный специалист пульмонолог Департамента здравоохранения города Москвы.

Буланов А. Ю. – главный внештатный специалист трансфузиолог Департамента здравоохранения города Москвы.

Васильева Е. Ю. – главный внештатный специалист кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ».

Журавлева М. В. – главный внештатный специалист клинический фармаколог Департамента здравоохранения города Москвы.

Загребнева А. И. – главный внештатный специалист ревматолог Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий отделением ревматологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».

Зайратьянц О. В. – главный внештатный специалист по патологической анатомии Департамента здравоохранения города Москвы.

Лысенко М. А. – главный врач ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».

Мазус А. И. – главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗМ.

Морозов С. П. – главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Департамента здравоохранения города Москвы, директор ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ».

Петриков С. С. – директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ».

Плавун Н. Ф. – главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУ «ССиНМП им. А. С. Пучкова» ДЗМ.

Проценко Д. Н. – главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ».

Сметанина С. В. – главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ».

Токарев А. С. – заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы.

Тяжельников А. А. – главный внештатный специалист по первичной медико-санитарной помощи взрослому населению Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121 ДЗМ».

Урожаева Ю. В. – первый заместитель начальника Управления заместителя мэра Москвы в Правительстве Москвы по вопросам социального развития.

Фомина Д. С. – главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий Центром аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».

Цибин А. Н. – главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий организационно-методическим отделом по клинической лабораторной диагностике ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ».

Цыганова Е. В. – заместитель главного внештатного специалиста по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы.

Чурадзе Б. Т. – главный врач Клиники «К+31»

Оглавление

Введение	5
Список сокращений	7
Протокол лечения пациентов в зависимости от степени тяжести и времени начала заболевания	9
Протокол использования противовирусных препаратов, блокаторов интерлейкинов и JAK-киназ	10
Применение блокаторов интерлейкинов и JAK-киназ	13
Протокол использования глюкокортикостероидов	14
Протокол применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии	14
Протокол использования плазмы реконвалесцентов (pC3П)	15
Схемы антимикробной терапии пневмонии на фоне COVID-19	17
Протокол применения гемодиализации	21
Прон-позиция	23
Протокол применения респираторной терапии	23
Показания к проведению плазмообмена у пациентов со средней и тяжелой формами коронавирусной инфекции	24
Другие подходы к лечению COVID-19. Показания к применению Экулизумаба (рекомбинантные моноклональные антитела к C5 компоненту комплемента) у пациентов с тяжелым течением COVID-19	25
Протокол применения термического гелиокса	26
Для заметок	27

Введение

COVID-19 представляет собой инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2. Течение COVID-19 можно охарактеризовать наличием трех стадий заболевания, а тяжесть состояния пациента – наличием четырех степеней тяжести. При лечении пациента с COVID-19 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 обычно 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 обычно 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, развивающаяся в результате этих осложнений. В этой связи обязательными направлениями терапии являются антибактериальная терапия при нозокомиальных инфекционных осложнениях, антикоагулянтная, 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

Список сокращений

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 уровня 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 позицию и респираторную поддержку – низкопоточный кислород, высокопоточный кислород, неинвазивную вентиляцию легких, а при их неэффективности – инвазивную ИВЛ и ЭКМО.

- 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** – глюкокортикостероиды;
- ДО** – дыхательный объем;
- ИВЛ** – искусственная вентиляция легких;
- ИЛ** – интерлейкин;
- ИМТARDS Network** – идеальная масса тела, вычисленная по нижеприведенной формуле: для мужчин: $ИМТ(ARDS) (M) = 50 + 0,91 (\text{рост, см} - 152,4)$; для женщин: $ИМТ(ARDS) (Ж) = 45,5 + 0,91 (\text{рост, см} - 152,4)$;
- 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;
- ПАП CovRec** – плазма антиковидная патогенредуцированная;
- п/к** – подкожно;
- ПЗПТ** – продленная заместительная почечная терапия;
- ПРП** – полирезистентный пневмококк;
- ПХТ** – полихимиотерапия;
- ПЦР** – полимеразная цепная реакция;

рСЗП – свежемороженая плазма реконвалесцентов;
СЗП – раствор свежемороженой плазмы;
САД – систолическое артериальное давление;
СБ – сульбактам;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
СРАР – 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;
FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой дыхательной смеси;
JAK-киназа – тирозинкиназа человека, необходимая для сигнализации некоторых цитокинов типа I и типа II;
PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови;
PaO₂/FiO₂ – расчетный показатель, отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе (син. – индекс оксигенации, индекс гипоксемии, индекс Горовица);
PaCO₂ – 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);
SpO₂ – 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 NEWS2 0-2 – удовлетворительное состояние, 3-4 – средняя тяжесть, 5-7 – тяжелое состояние, > 7 – крайне тяжелое состояние пациента оценивается по следующим критериям:

Степень тяжести	T, °C	SpO ₂ , %	КТ	С-рб, мг/л	Фи-бриноген	D-димер	Ферритин	Лимфоциты, x10 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, 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	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фавипиравир/риамилловир, гидроксихлорохин¹; • антикоагулянтная терапия (профилактические дозы). <p>Опционально:</p> <ul style="list-style-type: none"> • а/б терапия (только по показаниям)*. 	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фавипиравир/риамилловир; • антикоагулянтная терапия (профилактические дозы). <p>Опционально:</p> <ul style="list-style-type: none"> • а/б терапия (только по показаниям)*. 	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия (профилактические дозы). <p>Опционально:</p> <ul style="list-style-type: none"> • а/б терапия (только по показаниям)*.
Средней тяжести	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фавипиравир/риамилловир/ремдесивир²/гидроксихлорохин¹/дексаметазон; • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); <p>Опционально:</p> <p>(по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы); • рСЗП; • прон-позиция; • респираторная терапия; • а/б терапия (только по показаниям)*. 	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фавипиравир/риамилловир/ремдесивир²/гидроксихлорохин¹/дексаметазон; • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); <p>Опционально:</p> <p>(по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы, глюкокортикостероиды); • рСЗП; • прон-позиция; • респираторная терапия; • плазмообмен; • а/б терапия (только по показаниям)*. 	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы). <p>Опционально:</p> <p>(по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды); • рСЗП; • прон-позиция; • респираторная терапия; • плазмообмен; • а/б терапия (только по показаниям)*.

Тяжелая	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фавипиравир/риамиловир/ремдесивир²/гидрохлорохин¹/дексаметазон; • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия; • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов). <p>Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> • рСЗП; • прон-позиция; • плазмообмен; • а/б терапия (только по показаниям)*. 	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • риамиловир/ремдесивир²/дексаметазон; • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия; • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды). <p>Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> • рСЗП; • прон-позиция; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиализация; • а/б терапия (только по показаниям)*. 	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия; • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды). <p>Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> • рСЗП; • прон-позиция; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиализация; • а/б терапия (только по показаниям)*.
Крайне тяжелая	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия/глюкокортикостероидная терапия (лечебные дозы); • ремдесивир²; • респираторная терапия. <p>Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов); • прон-позиция; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиализация; • а/б терапия (только по показаниям)*. 	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия/глюкокортикостероидная терапия (лечебные дозы); • ремдесивир²; • респираторная терапия <p>Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды); • прон-позиция; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиализация; • а/б терапия (только по показаниям)*. 	<p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия/глюкокортикостероидная терапия (лечебные дозы); • ремдесивир²; • респираторная терапия. <p>Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды); • прон-позиция; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиализация; • а/б терапия (только по показаниям)*.
<p>*Примечание: Показания к антибактериальной терапии:</p> <p>1) Признаки бактериальной инфекции: - лейкоцитоз > 10*10⁹/л; - прокальцитонин > 0,5 нг/мл; - появление гнойной мокроты; - рентгенологические/КТ-признаки бактериальной пневмонии.</p> <p>2) Лечение антицитокиновыми препаратами. 3) Сопутствующие заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией (см. ниже).</p> <p>1. По решению врачебной комиссии в установленном порядке. 2. Применять в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата.</p>			

Риамиловир	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 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)
Ремдесивир	<ul style="list-style-type: none"> • 1-й день 200 мг (2 флакона) в/в инфузия однократно, с 2-го дня 100 мг в/в. Курс до 10 дней 	<ul style="list-style-type: none"> • повышенная чувствительность к ремдесивиру или любому другому компоненту препарата; • детский возраст до 18 лет; • беременность; • период грудного вскармливания; • расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ меньше 30мл/мин/1,73 м²; • уровень АЛТ ≥5 верхних границ нормы
Гидрохлорохин¹		
Гидрохлорохин	<ul style="list-style-type: none"> • 200 мг (1 таблетка) x 1 раз в сутки; или 100 мг x 2 раза в сутки в течение 7 дней 	<ul style="list-style-type: none"> • повышенная чувствительность к гидрохлорохину 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, гидрохлоридом, домперидоном в связи с повышенным риском развития желудочковой аритмии, включая желудочковую аритмию типа «пируэт»
Блокаторы JAK-киназ		
Тофацитиниб*	<ul style="list-style-type: none"> • 10 мг 2 раза/сут. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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*	<ul style="list-style-type: none"> • 4 мг 1–2 раза в день 	<ul style="list-style-type: none"> • 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		
Левелимаб*	324 мг	<ul style="list-style-type: none"> • повышенная чувствительность к левелимабу; • 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	<ul style="list-style-type: none"> • повышенная чувствительность к сарилумабу; • детский и подростковый возраст до 18 лет

Протокол использования противовирусных препаратов, блокаторов интерлейкинов и JAK-киназ

МНН	Режим дозирования	Противопоказания
Противовирусная терапия		
Фавипиравир	<ul style="list-style-type: none"> • для пациентов массой тела менее 75 кг: 1600 мг 2 раза/сут. в 1-й день, далее по 600 мг 2 раза/сут. со 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. со 2 по 10-й день. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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

Тоцилизумаб*	162 мг	<ul style="list-style-type: none"> 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*	150 мг при массе тела более 40 кг, однократно	<ul style="list-style-type: none"> 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*	160 мг/мл - 0,4 мл подкожно однократно	<ul style="list-style-type: none"> 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*	<ul style="list-style-type: none"> 120 мг 60 мг через 1 день 	<ul style="list-style-type: none"> 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 компонента человека		
Экулизумаб*	<ul style="list-style-type: none"> 900 мг 1 раз в неделю (2–4 введения) профилактика <i>Neisseria meningitidis</i> (защищенные пенициллины, цефалоспорины) 	<ul style="list-style-type: none"> активная инфекция или бактерионосительство <i>Neisseria meningitidis</i>; отсутствие вакцинации против <i>Neisseria meningitidis</i>; период грудного вскармливания
Внутривенные формы ингибиторов интерлейкина-6 и интерлейкина-1		
Сарилумаб*	<ul style="list-style-type: none"> 200–400 мг однократно/ гибкое дозирование 	<ul style="list-style-type: none"> повышенная чувствительность к сарилумабу; детский и подростковый возраст до 18 лет
Тоцилизумаб*	<ul style="list-style-type: none"> 4–8 мг на 1 кг массы однократно/ гибкое дозирование 	<ul style="list-style-type: none"> 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*	<ul style="list-style-type: none"> 4–8 мг на 1 кг массы однократно/ гибкое дозирование 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 0,4–0,8 г/кг массы тела однократно (в/в) 	<ul style="list-style-type: none"> 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

Примечания:

1. По решению врачебной комиссии в установленном порядке.

* Показания к применению блокаторов интерлейкинов и JAK-киназ см. на странице 12.

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-17A (нетакимаб).

Условия назначения:

с двумя и более признаками:

- $93 \leq \text{SpO}_2 < 97$;
- $3\text{N} < \text{СРБ} < 10\text{N}$;
- лихорадка $> 38^\circ\text{C}$ в течение 3 дней;
- абсолютное число лимфоцитов $> 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

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:

с двумя и более признаками:

- снижение $\text{SpO}_2 \leq 93\%$;
- $\text{СРБ} > 10\text{N}$ или рост уровня СРБ в 3 раза на 7–12-й день заболевания или ИЛ6 > 40 ;
- лихорадка $> 38^\circ\text{C}$ в течение 3–5 дней;
- абсолютное число лимфоцитов $< 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

При отсутствии или недостаточном клиническом эффекте возможна комбинация п/к ингибитора ИЛ-6 (олокизумаб) с в/в формами или дополнительное назначение (эскалация дозы, не превышающей режим дозирования в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата) 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. Метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг / введение внутривенно каждые 12 часов.
2. Метилпреднизолон 120 мг/ внутривенно каждые 8 часов.
3. Дексаметазон в дозе 20 мг/сутки внутривенно за 1 или 2 введения.
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 тромбоэластики (АЧТВ может использоваться, но надо учитывать, что АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть не всегда надежным). Начальная доза при венозных тромбозах – 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 тромбозов и тромбоэмболических 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
Аликсабан	2,5 мг 2 раза/сут.	15 мг 1 раз/сут.	5 мг 2 раза/сут.
Ривароксабан	10 мг 1 раз/сут.	110 мг 2 раза/сут.	20 мг 1 раз/сут.
Дабигатран этексилат	75 мг 2 раза/сут.		150 мг 2 раза/сут.
Ацетилсалициловая 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 реконвалесценто (pC3П)

Показания:

1. Выявление PHK SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазке со слизистой и/или типичная картина вирусного поражения легких: множественное поражение легочной ткани по типу «матового стекла».
2. Абсолютное число лимфоцитов менее $1,2 \cdot 10^9$ /л или коэффициент абс. нейтрофилов / абс. лимфоциты от 3,13 и более.
3. Отсутствие антител к вирусу SARS-CoV-2.

Противопоказания:

1. Аллергические реакции на введение плазмы в анамнезе.
2. Содержание изотипов IgG к SARS-CoV-2 более 10 и/или IgM к SARS-CoV-2 более 2 (за исключением аутоиммунных и системных заболеваний, при которых возможен перекрестный ответ) и/или содержание IgG к RBD-домену SARS-CoV-2 более 0,5 ОП (набор реагентов для иммуноферментного выявления IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2).
3. Признаки волемической перегрузки.
4. Сепсис, полиорганная недостаточность.
5. Первичный IgA иммунодефицит.
6. Крайне тяжелое состояние пациента.

Не рекомендуется в связи с низкой эффективностью пациентам на инвазивной ИВЛ и ЭКМО.

Сроки применения

Оптимально применение до 10 дня. В случае большей продолжительности заболевания показано применение ПАП CovRes при неэффективности проводимого лечения, сохранении лимфопении, отсутствии полноценного иммунного ответа.

Особые группы пациентов

У пациентов в состоянии иммуносупрессии (больные после курса химиотерапии, пациенты с ВИЧ-инфекцией) возможно применение ПАП CovRes при длительном сохранении вирусывыделения без клинических проявлений заболевания.

Режим дозирования:

1. Однократная трансфузия в объеме 200–325 мл.
2. Возможно выполнение повторной трансфузии рСЗП в таком же объеме и титре (от другого донора) в течение 72 ч после первой трансфузии.

Иммунологическая состоятельность

Иммунологическая состоятельность ПАП CovRes осуществляется оценкой титра ВНА или титра антител IgG к RBD SARS-CoV2.

Оптимально применение ПАП CovRes с титрами ВНА более 1:160, при отсутствии плазмы с необходимым титром допустимо применение плазмы с титром ВНА 1:80.

Схемы антимикробной терапии пневмонии на фоне COVID-19

Показана при наличии:

1) признаков бактериальной инфекции (лейкоцитоз более $10 \cdot 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $> 0,5$ нг/мл, появление гнойной мокроты и характерная рентгенологическая/КТ-картина)*.

* **Выбор схемы антимикробной терапии осуществляется лечащим врачом с учетом** факторов риска бактериальной инфекции (сахарный диабет и др. см. ниже), проведения терапии антицитокиновыми препаратами.

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-лактамами антибиотиками.

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.

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

Имеются факторы риска бактериальной инфекции:

- 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 antimicrobных препаратов (более 72 часов) по поводу данного заболевания

НЕТ

ЕСТЬ

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

Цефалоспорины 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:

Левифлоксацин 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 ОРПТ

НЕТ

ДА

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:

Левифлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно

или

Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно

β-лактамы с антисегментной 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:

Левифлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно или перорально

или

Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально

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

1. Ранее прием antimicrobных 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 с респираторным фторхинолоном:

- **Цефалоспорины 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:**
- **Левифлоксацин 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 находился в ОРИТ длительностью более 48 часов:

■ 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

+

■ 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 гемодиализации

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. SpO₂ ≤ 93 %.
3. PO₂ / FiO₂ < 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: Toraymuhin (Toray), Alteco (Alteco Medical), Токсипак (Покард), Эфферон ЛПС (Eferon).

Б. Гемоперфузия/гемофильтрация: высокоадсорбтивная мембрана на основе AN-69 с усиленным покрытием полиэтиленimina — 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.
 - SpO₂ ≤ 93 %.
 - PO₂ / FiO₂ < 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. Гемодиализация 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:

- Наличие признаков Сценария II и
- ОПП 3 стадии по KDIGO:
 - 3-кратное повышение уровня креатинина от исходного или повышение креатинина $\geq 353,6$ ммоль/л;
 - снижение уровня диуреза $< 0,3$ мл/кг/час ≥ 24 часов или анурия ≥ 12 часов.
- Уровень мочевины более 35,7 ммоль/л.
- Уровень калия более 6,5 ммоль/л или 6 ммоль/л с признаками гиперкалиемии на ЭКГ.
- 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:

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

Крайне важно избежать гиповолемии!!!

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

Обеспечение адекватного сосудистого доступа.

А. Выполнение венопункции под контролем УЗИ.

Б. Диаметр катетера 12–13 Fr.

В. Последовательность:

- Правая внутренняя яремная вена. Длина катетера: 15 см.
- Бедренная вена. Длина катетера: 20–25 см.
- Левая яремная вена. Длина катетера: 20 см.
- 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 агитация), гипотензия, недавняя операция на брюшной или грудной полостях, выраженное ожирение, массивное кровотечение, повреждения спинного мозга, нарушения ритма, при которых могут потребоваться дефибрилляции и/или массаж 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 */рН Работа дыхания	< 150 мм рт. ст. > 30 см вод. ст. Гиперкапния с рН < 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	—

*PaO₂/FiO₂ рассчитывается в условиях дыхания пациента атмосферным воздухом (FiO₂ = 21 %) без дополнительной оксигенотерапии, либо у интубированного пациента с предустановленной и контролируемой FiO₂.

Показания к проведению плазмообмена у пациентов со средней и тяжелой формами новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

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 минимизации аллергической реакции на донорскую плазму перед процедурой и после нее, рекомендовано внутривенное введение Метипреда в дозе 125 мг.

Курс плазмообмена от 3 до 5 сессий.

Показания:

- Отсутствие эффекта от проводимой биологической терапии (3–4-е сутки течения болезни).
- 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.	Снижение артериального давления. Тромбозы микроциркуляторного русла.
В анализах крови: <ul style="list-style-type: none"> сохраняется повышение уровня ферритина, С-реактивного белка и D-димера; снижение уровня лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, эритроцитов. 	В анализах крови: <ul style="list-style-type: none"> 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 SpO₂ ниже 92 %). прогрессирование интерстициальных изменений в легочной ткани по типу «матового стекла».

Другие подходы к лечению COVID-19

Показания к применению Экулизумаба (рекомбинантные моноклональные антитела к C5 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, тромбоцитопению, анемию, поражение почек и сердца, генерализованную тромбоцитическую микроангиопатию, можно думать, что пациенты с тяжелым и фатальным течением COVID-19, возможно, имеют генетическую предрасположенность в гиперактивации комплемента.

Клинический комитет ДЗМ:

Хрипун А. И. (Председатель), 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., Плавунин Н. Ф., Проценко Д. Н.,
Сметанина С. В., Токарев А. С., Тяжелников А. А., Урожаева Ю. В.,
Фомина Д. С., Цибин А. Н., Цыганова Е. В., Чурадзе Б. Т.

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


Обновленная версия

Под редакцией А. И. Хрипуна

Корректор: Е. Н. Малыгина
Верстка: Г. А. Пекный, Е. В. Маркетов

Подписано в печать 12.03.2021.
Формат 60x84/16.
Кол-во усл. печ. л. 1,63.
Тираж 3 экз. Заказ № 53.

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



**КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ**

**МОСКВА
2021**