

# Диагностика, ведение и лечение тяжелой степени у взрослых COVID-19 на стационарном уровне

## Оснащение стационарного уровня - использовать СИЗ

1. Чек-листы - Приложение 1, 2, 4, 7, 8;
2. Термометр;
3. Пульсоксиметр;
4. Глюкометр;
5. Тонометр электронный (плечевой);
6. Оксигенатор или кислородная подушка (приемный покой);
7. Аппараты для кислородной поддержки.
8. Газовый анализатор

Распечатать чек-листы и прикрепить к истории болезней

Оснащение приемного покоя и отделений

## Заполнить чек-листы

1. Чек лист по регистрации симптомов и объективных данных у больных с острым респираторным заболеванием (Приложение 1).
2. Наличие факторов риска тяжелого течения COVID-19 у взрослых (Приложение 2).
3. Шкала оценки тяжести NEWS у взрослых (Приложение 4).
4. Чек-лист по факторам риска ВТЭО и риск кровотечений (Приложение 7).
5. Чек-лист по оценке ТГВ и ТЭЛА (Приложение 8).

## В дневниках наблюдения ежедневно оценивать следующие данные:

1. Текущие жалобы.
2. Температура тела.
3. Частота дыхания (ЧД) в минуту.
4. Сатурация (SpO<sub>2</sub>).
5. Частота сердечных сокращений (ЧСС).
6. Артериальное давление (АД).
7. Физиологические отправления (диурез, стул).
8. Динамика состояния, лабораторные и инструментальные данные.
9. Выполненные обследования за время дежурства и изменения в лечении.



## Лабораторно-инструментальная диагностика

### Обязательные исследования

- развернутый анализ крови;
- биохимические анализы (АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины);
- коагулограмма (РФМК, D-димер, ПТВ, фибриноген, АЧТВ);
- маркеры воспаления (СРБ, ферритин, прокальцитонин);
- глюкоза в венозной крови;
- кетоны в моче.

### Дополнительные исследования (по доступности):

- тропонин, ЛДГ, КФК;
- газовый состав крови;
- бактериальный посев с определением антибиотикорезистентности

### Инструментальные исследования:

- \* Рентгенография;
- \* Пульсоксиметрия;
- \* ЭКГ;
- \* Эхо-КГ по показаниям.

Для подтверждения диагноза назначить ПЦР-исследование для выявления РНК SARS-CoV-2. При отрицательном результате ПЦР у пациентов с подозрительными и вероятными случаями необходим повторный забор мазка через 48 часов.



## COVID-19:

- D-димер >10 мг/л;
- Креатининфосфокиназа(КФК) > выше нормы в 2 раза
- С-реактивный белок >100 мг/л;
- Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) >245 г/л;
- Повышение тропонина;
- Лимфоцитопения < 8%;
- Ферритин >500 мкг/л

Для людей с COVID-19 необходимо отслеживать маркеры клинического прогрессирования, т.к. быстро прогрессирует дыхательная недостаточность и сепсис, особенно на 5-10 дни после появления симптомов.

## Определение тяжелой степени COVID-19

Клинические признаки пневмонии (лихорадка, кашель, одышка, учащенное дыхание) плюс одно из приведенного:

- \* ЧДД > 30 движений/мин,
- \* Тяжелый респираторный дистресс синдром,
- \* SpO<sub>2</sub> ≤ 90% при дыхании комнатным воздухом.

Диагноз можно установить на основании клинических данных или подтвержденная рентгенологически (или КТ)

## АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Пациентам с тяжелым течением со средним и высоким фактором риска ВТЭО назначить антикоагулянты - НМГ или НФГ

Для коррекции дозы НФГ и НФГ рекомендуется обязательное ежедневное исследование коагулограммы (АЧТВ и времени свертывания крови).

### Показания для терапевтической дозы антикоагулянтов:

- Двусторонняя пневмония;
- Острая тяжелая дыхательная недостаточность (потребность в O<sub>2</sub>);
- D-димер более 5 мг/л и высокий фибриноген;
- Подтвержденный тромбоз глубоких вен и тромбоз феморальной вены;
- Тромбозы в/в катетеров и других устройств для в/венных инфузий.

### Показания для промежуточной дозы антикоагулянтов:

D-димер в 3 раза выше нормы (выше 1,5 мг/л) и ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup>

### Рекомендуемые промежуточные дозы НМГ и НФГ

Препарат	Промежуточные дозы	
	Индекс массы тела (ИМТ) < 40 кг/м <sup>2</sup>	Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м <sup>2</sup>
Эноксапарин	0,5 мг/кг каждые 12 часов п/к (при СКФ ≥ 30 мл/мин); 0,5 мг/кг каждые 24 часов п/к (при СКФ < 30 мл/мин); 40 мг 12 часов п/к (при СКФ ≥ 30 мл/мин);	60 мг (3000 МЕ) каждые 12 часов п/к (при СКФ ≥ 30 мл/мин) 0,5 мг/кг каждые 12 часов п/к (при СКФ < 30 мл/мин)
Гепарин	7500 МЕ каждые 8 часов п/к (при СКФ < 30 мл/мин)	7500 МЕ каждые 8 часов п/к (при СКФ < 30 мл/мин)

### Рекомендуемые терапевтические дозы НМГ и НФГ

Препарат	Терапевтические дозы	
	Индекс массы тела (ИМТ) < 40 кг/м <sup>2</sup>	Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м <sup>2</sup>
Эноксапарин	0,8 мг/кг каждые 12 часов п/к (при СКФ ≥ 30 мл/мин) 1 мг/кг 1 раз в сутки п/к (при СКФ < 30 мл/мин)	1 мг/кг каждые 12 часов п/к (при СКФ ≥ 30 мл/мин) 1 мг/кг 1 раз в сутки п/к (при СКФ < 30 мл/мин)
Гепарин	250 МЕ/кг каждые 12 часов в/в* или п/к (при СКФ < 30 мл/мин)	250 МЕ/кг каждые 12 часов в/в или п/к (при СКФ < 30 мл/мин)

\* в/в введение НФГ под контролем свертывающей системы по Ли-Уайту, т.к. АЧТВ может изменяться из-за развития коагулопатии. В/в болюсом 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) и инфузией с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч (или 1250-1300 ЕД/ч).

### Критерии эффективности терапии препаратами НФГ (гепарин)

Эффективность НФГ оценивается по коагулограмме (D-димеру, времени свертывания, АЧТВ или тромбозластограмме.), безопасность - по времени свертывания крови.

При назначении НФГ рекомендуется обязательный ежедневный мониторинг коагулограммы (АЧТВ, время свертывания крови) для коррекции дозы НФГ.

### Критерии эффективности терапии препаратами НМГ (эноксапарин):

- D-димер;
- удлинение времени свертывания крови в 1,5-1,8 раза по сравнению с нормальными показателями;
- удлинение активированного времени свертывания до 140-160 с;
- удлинение АЧТВ в 1,5-2,5 раза по сравнению с нормой;
- нормализация тромбинового времени - исчезновение тромбинемии

## ГКС

Пациентам с тяжелым течением, которым требуется оксигенотерапия или ИВЛ рекомендуются назначение стероидных противовоспалительных средств – глюкокортикостероидов (ГКС)

Рекомендуются следующие схемы ГКС для взрослых в течение 7-10 дней

### Первая линия терапии:

- дексаметазон по 6 мг в/в или перорально ежедневно; ИЛИ
- гидрокортизон по 50 мг в/в каждые 8 часов;

### Вторая линия терапии:

- метилпреднизолон по 10 мг в/в каждые 6 часов; ИЛИ
- преднизолон по 40 мг перорально ежедневно.

## СЗП

Показанием к терапии СЗП являются [24, 32, 33]:

- Больные с тяжёлым течением COVID-19 с обширным поражением лёгких (КТ3 и КТ4) со сложными коагулопатиями;
- снижение активности антитромбина III в плазме крови ниже 70%;
- оценка фибринолитической активности по 12-а зависимому фибринолизу;
- снижение уровня пламиногена (характеризует ранее начало синдрома потребления).

СЗП переливается в дозе 500-700 мл ежедневно (или 10-20 мл/кг) на протяжении 2-4 дней с учетом центрального венозного давления и не допуская перегрузки кровотока. Введение СЗП должно быть струйным, так как оно направлено на изменение баланса в системе гемостаза [24, 32, 33]

## Гастропротекция

Режим дозирования ИПП и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов

Препарат	Внутрь, назогастральный зонд	В/в
<b>Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов</b>		
Фамотидин	20 мг 2 раза/сут	20 мг 2 раза/сут
<b>ИПП</b>		
Омепразол	40 мг 1 раз/сут	20 мг *1 раз в сут
Пантопразол	40 мг 1 раз/сут	40 мг 1 раз/сут
Лансопразол	30 мг 1 раз/сут	

**Примечание:** при назначении ИПП следует соблюдать осторожность – необходимо учитывать взаимодействие ИПП с другими препаратами

## Инфузионная терапия

В среднем пациент молодого и среднего возраста должен пить с расчетом 30 мл/кг, лицам старше 65 лет с учетом сопутствующих состояний и учетом диуреза

Рекомендуются следующие растворы для инфузионной терапии при показаниях:

- изотонический раствор натрия хлорида ИЛИ раствор Рингера, ацесоль@, дисоль@.

**НЕ применять** гипотонические кристаллоидные и коллоидные растворы.

## ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ

Если SpO<sub>2</sub> ниже 92%, больному необходимо начинать оксигенотерапию.

Нормальный уровень SpO<sub>2</sub> при оксигенотерапии составляет 95-100%



**ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПЕРЕВОДА В ОРИТ**  
(достаточно одного из критериев):

### Взрослые пациенты и небеременные женщины

- ЧД более 30/мин;
- SpO<sub>2</sub> ≤ 90%;
- прогрессирование пневмонии (нарастание площади инфильтративных изменений более чем на 50% через 24-48 часов);
- снижение уровня сознания;
- необходимость респираторной поддержки (неинвазивная высокопоточная оксигенация, и инвазивная вентиляция легких);
- нестабильная гемодинамика (АД менее 90/60 мм рт.ст., потребность в вазопрессорных препаратах, диурез менее 0,5 мл/кг/час);
- синдром полиорганной недостаточности;
- NEWS > 7 балла;
- лактат артериальной крови > 2 ммоль – по доступности.

## ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Эмпирическая антибактериальная терапия у больных с COVID-19 проводится при тяжелом течении болезни, при определенных клинических ситуациях и наличии риск-факторов бактериальной инфекции, которые включают:

- появление новой волны лихорадки и новых участков инфильтрации (консолидации) при рентгенологическом и КТ исследовании;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- возраст старше 65 лет;
- появление или усиление одышки;
- прогрессирование болезни с нарастанием дыхательной недостаточности;
- повышенные уровни прокальцитонина >0,25;
- наличие сдвига лейкоцитарной формулы влево;
- пребывание больного в отделении интенсивной терапии или реанимации.

На выбор эмпирической антибактериальной терапии влияют следующие факторы:

- Наличие лекарственной аллергии;
- Функция почек и печени – клиренс АБ осуществляется либо почками, либо печенью;
- Одновременно принимаемые ЛС – некоторые АБ могут взаимодействовать с другими ЛС;
- Возраст пациента – отдельные АБ противопоказаны беременным (фторхинолоны, тетрациклины);
- Наличие сопутствующих заболеваний;
- Прием антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев

Препаратом выбора для эмпирической антибактериальной терапии при тяжелой степени COVID-19 у взрослых пациентов на стационарном уровне является:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в через каждые 8 ч

ИЛИ

Цефотаксим 1-2 г в/в через каждые 8 ч

ИЛИ

Цефтриаксон 1-2 г в/в через каждые 12 ч

ПЛЮС

Азитромицин 500 мг в/в 1 раз в день

ИЛИ

Кларитромицин 500 мг в/в через каждые 12 ч

Эффективность антибактериальной терапии должна оцениваться через 48-72 часа на основании динамики клинико-лабораторных и рентгенологических показателей (снижение температуры тела, уровня лейкоцитоза и динамика рентгенологической картины).

Длительность антибактериальной терапии составляет 5-7 дней

При неэффективности первого ряда антибиотиков рекомендуется продолжить по результатам бакпосева ИЛИ рассмотреть при недоступности альтернативную комбинированную антибиотикотерапию:

Цефтазидим 2 г в/в 2 раза в день ПЛЮС в/в ципрофлоксацин по 200 мг 2 раза в день

ИЛИ

Цефепим 2 г в/в медленно в течение 3-5 минут 3 раза в день ПЛЮС в/в ципрофлоксацин по 200 мг 2 раза в день

### Антагонисты антикоагулянтов – антидот НФГ/НМГ

#### Протамина сульфат

- Протамина сульфат вводят в/в медленно струйно или капельно под контролем времени свертывания крови.
- Препарат начинает действовать через 1-2 мин после в/в введения, и эффект продолжается не более 2 ч.
- Применяют в основном при необходимости нейтрализовать избыток гепарина натрия (при кровотечениях, связанных с передозировкой НФГ/НМГ, или при неадекватной реакции на него).
- Дозу определяют из расчета 1-1,5 мг на 100 мг натрия, а для нейтрализации каждых 100 ЕД гепарина натрия необходимо ввести 0,12 мл 1% раствора протамина сульфата.
- Приведенный расчет дозы будет адекватным, если протамина сульфат вводят в период максимума действия гепарина натрия.
- Если протамина сульфат вводить позже, доза его снижается с учетом фармакокинетики и дозы гепарина натрия.
- Для нейтрализации недавно введенного гепарина натрия в дозе 10 тыс. ЕД необходимо ввести 4-5 мл 1% раствора протамина сульфата (40-50 мг) в течение 10 мин.
- Если кровотечение не прекращается и время свертывания не нормализуется, то введение протамина сульфата можно повторить через 20-30 мин.
- Скорость введения не должна превышать 10 мг (1 мл 1% раствора) за 2 мин.



## Ведение и лечение COVID-19 при сопутствующих заболеваниях и состояниях

### Сердечно-сосудистые заболевания

«Красные флаги» (основные маркеры), указывающие на сердечно-сосудистые осложнения COVID-19:

- Боль за грудиной или в прекардиальной области;
- Нарушение ритма сердца;
- Наличие любого ССЗ в анамнезе;
- Прием препаратов, удлиняющих интервал QT.

При наличии «красных флагов» (основных маркеров) по ССЗ при COVID-19 провести дистанционное консультирование с кардиологом

Лечение ССЗ проводится согласно утвержденным клиническим протоколам по ССЗ и при консультации кардиолога.  
Фибринолитическая терапия проводится только при ОКС с подъемом сегмента ST

Пациентам с ССЗ при COVID-19 рекомендуется продолжать прием препаратов и необходимо тщательно принимать во внимание возможные лекарственные взаимодействия с препаратами, назначенными по поводу тяжелой степени COVID-19.

### ВТЭО

Индекс по оценке вероятности ТЭЛА по клиническим данным

Признак	Балл
Возраст $\geq 65$ лет	+1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+3
Кровохарканье	+2
Рак (в настоящее время или излеченный в предшествующий год)	+2
Операция под общим наркозом или перелом нижней конечности в предшествующий месяц	+2
Боль в ноге с одной стороне	+3
Болезненная пальпация по ходу глубоких вен в сочетании с односторонним отеком данной конечности	+4
ЧСС 75-94 в мин	+3
ЧСС $\geq 95$	+5
<b>Вероятность ТЭЛА:</b>	<b>Сумма баллов</b>
низкая (около 8%)	0-3
средняя (около 29%)	4-10
высокая (около 74%)	$>11$

Индекс Wells для оценки ТГВ по клиническим данным

Признак	Балл
Активный рак (в настоящее время или предшествующие 6 мес)	+1
Плегия или глубокий парез, либо недавняя иммобилизация нижней (их) конечности (ей) с помощью гипса	+1
Постельный режим $\geq 3$ дней или крупная операция $\leq 4$ мес	+1
Болезненность при пальпации глубоких вен	+1
Отек всей ноги	+1
Разница в отеке икр $\geq 3$ см на уровне 10 см ниже tibial tuberosity	+1
Отек с ямкой на больной ноге	+1
Расширенные коллатеральные поверхностные вены (не варикоз)	+1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+1
Другой диагноз столь же вероятен	-2
<b>Вероятность ТГВ на нижних конечностях:</b>	<b>Сумма баллов</b>
низкая (около 3%)	0
средняя (около 17%)	1-2
высокая (около 75%)	$\geq 3$

- Рекомендуется осмотреть обе нижние конечности у пациента с COVID-19 при подозрении на ТГВ.
- Рекомендуется ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование у постели больного.
- Рекомендуется назначить терапевтические дозы антикоагулянтов.
- Рекомендуется использовать компрессионные чулки или повязку.
- Тромболитическая терапия рекомендуется для пациентов с COVID-19 и острой ТЭЛА с сердечно-легочной декомпенсацией вследствие ТЭЛА (прогрессирующее увеличение ЧСС, снижение САД, которое остается  $>90$  ммрт.ст., повышение ЦВД, ухудшение газообмена, признаки шока, прогрессирующая дисфункция правых отделов сердца по данным ЭХО-КГ или повышение сердечных биомаркеров

### ХБП

Пациентам с ХБП, имеющим клинические, лабораторные или инструментальные признаки COVID-19, рекомендуется проводить симптоматическое лечение с учетом функции почек, фармакокинетических параметров назначаемых препаратов и с мерами предосторожности.

При фармакотерапии COVID-19 проводить мониторинг безопасности лечения – АЛТ, АСТ, креатинин, общий анализ мочи (протеинурия, гематурия и др.), отношение альбумин/креатинин (А/Кр)

### Сахарный диабет

1. При COVID-19 с СД 2 типа: отменить метформин и другие сахароснижающие препараты, обязательный перевод на подкожную базис-болюсную инсулинотерапию.
2. Начальная суточная доза инсулина:
  - 0,4 ЕД/кг при гликемии при поступлении 7,8-11,0 ммоль/л
  - 0,5 ЕД/кг при гликемии при поступлении 11,1-22,0 ммоль/л
3. Распределением дозы ИКД и инсулины продолжительного действия (ИПД) инсулина 50%/50%.
4. ИПД вводится один или два раза в сутки (2/3 утром, 1/3 в 22 часа).
  - ИПД старт с 10 ЕД в сутки или 0,1-0,2 ЕД на кг массы тела. Титрация дозы проводится по 2 ЕД 1 раз в 3 дня по уровню ГП натощак;
5. Дозу ИКД распределяют на три инъекции за 30 мин до еды
  - начинают с 4 ЕД или 10% от дозы ИПД перед основными приемами пищи. Титрация дозы ИКД зависят от уровня ГП перед едой и планируемого количества углеводов.
6. Или назначить многократные инъекции ИКД.  
В случае если инсулин назначается впервые, с учетом уровня гликемии, вводится по 4-6 ЕД инсулина короткого действия за 30 минут до приема пищи с последующим контролем гликемии через 2 часа и коррекцией дозы инсулина

### Ревматологические заболевания

- Ревматолог должен быть доступен для консультации.
- Проведение профилактики пневмоцистной пневмонии, если необходимо (например, при терапии циклофосфамидом или ГКС  $\geq 15$  мг преднизолона в день).

### ХОБЛ, БА

Больным ХОБЛ/БА необходимо следовать плану лечения, не прекращать прием основных аэрозольных дозированных ингаляторов в соответствии с клиническим протоколом.

### ВИЧ, туберкулез

Пациенты с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом при COVID-19 не должны прекращать прием назначенных антиретровирусных и противотуберкулезных средств.  
Рекомендуется проводить симптоматическое лечение с учетом фармакокинетических параметров назначаемых препаратов и межлекарственного взаимодействия назначаемых препаратов.

Рекомендации по антикоагулянтной терапии

МНН препарата	Дозировка	Примечание
Эноксапарин	п/к 100 МЕ (1 мг/кг) 2 раза в сутки ИЛИ п/к 150 МЕ (1,5 мг/кг) 1 раз в сутки	
НФГ	в/в болюсом 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч (или 1250-1300 ЕД/ч), затем подбор дозы по значениям АЧТВ. ИЛИ в/в болюсом 5000 ЕД и подкожно 17500 ЕД (или 250 ЕД/кг), через 12 ч подкожно 17500 ЕД (или 250 ЕД/кг) 2 раза в сутки ИЛИ п/к 333 ЕД/кг, через 12 ч подкожно 250 ЕД/кг 2 раза в сутки	Цель – поддерживать АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории (или значений анти-Ха активности от 0,35 до 0,7 ЕД/мл по данным амидолитического метода) для поддержания значений АЧТВ по середине между инъекциями в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории без контроля АЧТВ

Рекомендации тромболитической терапии

Препарат	Доза
<b>Фибринолитики</b>	
Стрептокиназа	1. В/в 250 тыс ЕД за 30 мин, затем инфузия 100 тыс ЕД в час 12-24 ч. 2. В/в 150 тыс ЕД за 2 ч.
Парентеральные антикоагулянты	При применении стрептокиназы остановить инфузию НМГ и начать вводить фибринолитик, не дожидаясь значений АЧТВ
Если начата инфузия НФГ до тромболитической терапии	При применении стрептокиназы можно либо продолжить инфузию НФГ, либо остановить его
Если начато назначение НМГ до тромболитической	Во время тромболитической терапии НМГ не вводить
НФГ продолжается во время тромболитической	Если инфузия НФГ продолжается, корректировать дозу по АЧТВ
НФГ после тромболитической	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если АЧТВ после тромболитической увеличено <math>&lt;2,5</math> раз от верхней границы нормы, возобновить инфузию без болюса с той же скоростью, что и до тромболитической.</li> <li>• Если АЧТВ увеличено <math>&gt;2,5</math> раз от верхней границы нормы, определять его повторно каждые 4 часа, пока не уменьшится до <math>&lt;2,5</math>.</li> <li>• Если тромболитическая терапия проводится между инъекциями НМГ, которые назначались 2 раза в сутки – начать инфузию НФГ без болюса через 12 ч от последней инъекции НМГ.</li> <li>• Если тромболитическая терапия проводится между инъекциями НМГ, которые назначались 1 раз в сутки – начать инфузию НФГ без болюса через 24 часа от последней инъекции НМГ.</li> </ul>
Переход с в/в инфузии НФГ на НМГ	Через несколько часов после окончания тромболитической, если нет кровотечений, возможен переход на НМГ *в ближайшие 48 часов).

*Супер*