

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

Москва, 2020

ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ВРЕМЕНИ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Критерии тяжести состояния пациента

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

Степень тяжести	T, °C	SpO ₂ , %	КТ	С-рб, мг/л	Фибриноген	D-димер	Ферритин	Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	ЛДГ
Лёгкая	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
Тяжёлая	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

ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ВРЕМЕНИ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ

		3 – 7 сутки	8 – 14 сутки	15 и более суток
Легкая	Рекомендовано:	Рекомендовано:	Рекомендовано:	Рекомендовано:
	<ul style="list-style-type: none"> • фавипиравир/риамилловир/гидрохлорохин • антикоагулянтная терапия (профилактик. дозы) Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • а/б терапия (только по показаниям) * 	<ul style="list-style-type: none"> • фавипиравир/риамилловир/гидрохлорохин • антикоагулянтная терапия (профилактик. дозы) Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • а/б терапия (только по показаниям) * 	<ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия (профилактик. дозы). Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • а/б терапия (только по показаниям) * 	
Средней тяжести	Рекомендовано:	Рекомендовано:	Рекомендовано:	Рекомендовано:
	<ul style="list-style-type: none"> • фавипиравир/риамилловир/гидрохлорохин • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • (по отдельным показаниям см. ниже) <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы) • рСЗП; • прон-позиция • респираторная терапия; • а/б терапия (только по показаниям) * 	<ul style="list-style-type: none"> • фавипиравир/риамилловир/гидрохлорохин • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • (по отдельным показаниям см. ниже) <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы) • рСЗП; • прон-позиция • респираторная терапия; • плазмообмен. • а/б терапия (только по показаниям) * 	<ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • (по отдельным показаниям см. ниже) <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы) • рСЗП; • прон-позиция • респираторная терапия; • плазмообмен. • а/б терапия (только по показаниям) * 	
Тяжелая	Рекомендовано:	Рекомендовано:	Рекомендовано:	Рекомендовано:
	<ul style="list-style-type: none"> • фавипиравир/риамилловир /гидрохлорохин • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов) Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • (по отдельным показаниям см. ниже) <ul style="list-style-type: none"> • рСЗП; • прон-позиция • плазмообмен; • а/б терапия (только по показаниям) * 	<ul style="list-style-type: none"> • риамилловир • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды) Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • (по отдельным показаниям см. ниже) <ul style="list-style-type: none"> • рСЗП; • прон-позиция • плазмообмен; • продленная вв-гемодиализация; • а/б терапия (только по показаниям)* 	<ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды) Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • (по отдельным показаниям см. ниже) <ul style="list-style-type: none"> • рСЗП; • прон-позиция • плазмообмен; • продленная вв-гемодиализация; • а/б терапия (только по показаниям)* 	
Крайне тяжелая	Рекомендовано:	Рекомендовано:	Рекомендовано:	Рекомендовано:
	<ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • (по отдельным показаниям см. ниже) <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов) • прон-позиция; • рСЗП; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиализация; • а/б терапия (только по показаниям)* 	<ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • (по отдельным показаниям см. ниже) <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды) • прон-позиция; • рСЗП; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиализация; • а/б терапия (только по показаниям)* 	<ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия Опционально: <ul style="list-style-type: none"> • (по отдельным показаниям см. ниже) <ul style="list-style-type: none"> • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды) • прон-позиция; • рСЗП; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиализация; • а/б терапия (только по показаниям)* 	

1. Признаки бактериальной инфекции: - лейкоцитоз > 10*10⁹/л ; - прокальцитонин > 0,5 нг/мл; - появление гнойной мокроты.
 2. Лечение антицитокиновыми препаратами или гормонами.
 3. Сопутствующие заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией.

ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ЯК-КИНАЗ

Средняя степень тяжести

Предотвращение гипериммунной реакции (раннее временное окно):

- ингибиторы ЯК-киназ (тофацитиниб и барицитиниб);
- п\к ингибитор ИЛ-6 (олокизумаб);
- п\к ингибиторы рецептора ИЛ-6 (левилимаб, тоцилизумаб сарилумаб);
- п\к ингибитор ИЛ-17А (нетакимаб).

Условия назначения:

КТ 1-2 с 2-мя и более признаками:

- $93 \leq SpO_2 < 97$;
- $3N < СРБ < 10N$;
- лихорадка $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3-х дней;
- абсолютное число лимфоцитов $< 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Оценка эффективности:

- лихорадка купируется на 3-4 сутки,
- восстановление сатурации на 2-3 сутки,
- рост лимфоцитов со 2-3 суток,
- тенденция к нормализации уровня С-реактивного белка на 4-5 день.

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

Тяжелая степень тяжести

Купирование гипериммунной реакции:

- в\в ингибиторы рецептора ИЛ-6 / ИЛ-1 (тоцилизумаб/ сарилумаб/ канакинумаб)

Условия назначения:

КТ 2-4 с 2-мя и более признаками:

- снижение $SpO_2 \leq 93\%$;
- $СРБ > 10N$ или рост уровня СРБ в 3 раза на 7-12 день заболевания или $ИЛ6 > 40$;
- лихорадка $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ 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) 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 тромбодинамики. (АЧТВ может использоваться, но надо учитывать, что АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть не всегда надежным). Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Далтепарин натрия*	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут.**	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут.
Надропарин кальция*	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг.	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут.**	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут.
Эноксапарин натрия*	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут.	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут.**	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут.
Парнапарин натрия*	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут.	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут.	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут.
Фондапаринукс натрия*	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут.		Лечение венозных 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.
Эликвис	2,5 мг 2 раза/сут		5 мг 2 раза/сут
Ксарелто	10 мг 1 раз/сут	15 мг 1 раз/сут	20 мг 1 раз/сут
Дабигатран	75 мг 2 р/сут	110 мг 2 раза/сут	150 мг 2 раза/сут
Ацетилсалициловая кислота	75 - 100 мг 1 р/сут, энтерально***.		75 - 100 мг 1 р/сут, энтерально.

* При выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам);

** Единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет;

*** Повышение агрегации тромбоцитов не характерно для COVID19, 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.

ПРОТОКОЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ (РСЗП)

Показания:

1. Выявление РНК SARS CoV-2 методом ПЦР в мазке со слизистой и/или типичная картина вирусного поражения легких: множественное поражение легочной ткани по типу матового стекла с участками консолидатов.
2. Наличие признаков: SpO₂ ниже 95% при дыхании воздухом, потребность в ингаляции кислорода/CPAP/ИВЛ, абсолютное число лимфоцитов менее $1,2 \cdot 10^9$ /л или коэффициент абс. нейтрофилы / абс. лимфоциты от 3,13 и более.
3. Отсутствие динамики в течение 24-48 часов или отрицательная динамика через 12-24 часа на стартовой терапии.
4. Длительность заболевания не более 7-9 дней с момента появления первых симптомов, позже по особым показаниям.
5. Нормальное или незначительно повышенное содержание изотипов IgG и IgM к SARS-Cov-2 (в том числе и при длительном периоде прошедшем с начала болезни).

Противопоказания:

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

Не рекомендуется в связи с низкой эффективностью:

1. Период более 2-х недель сначала заболевания.
2. Пациенты на инвазивной ИВЛ и ЭКМО.

Режим дозирования:

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

ПРОТОКОЛ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРМИЧЕСКОГО ГЕЛИОКСА

Показания:

1. Течение: легкое, среднее и среднетяжелое.
2. $SpO_2 \geq 93\%$.

Противопоказания:

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

Методика:

Ингаляция смеси гелий – кислород (He – 79 %, O₂ – 21 %) температурой 85-96 °С, с постепенным повышением фракции O₂ каждую 1 минуту на 2 % до достижения целевых показателей SpO₂ 97-99 %.

При $85 \leq SpO_2 \leq 92\%$ ингаляция t-He/O₂ в соотношении He – 70 %, O₂ – 30 % с T 85-96 °С, с постепенным повышением концентрации O₂ каждую 1 минуту на 2% до целевых значений SpO₂ 97-99 %.

При $SpO_2 < 85\%$ ингаляция t-He/O₂ в соотношении He – 65 %, O₂ – 35 % с T 75-84 °С, с постепенным повышением концентрации O₂ на 2 % в 1 минуту, но не более чем 50 % до соотношения 50:50 % для поддержания SpO₂ 97-99 %.

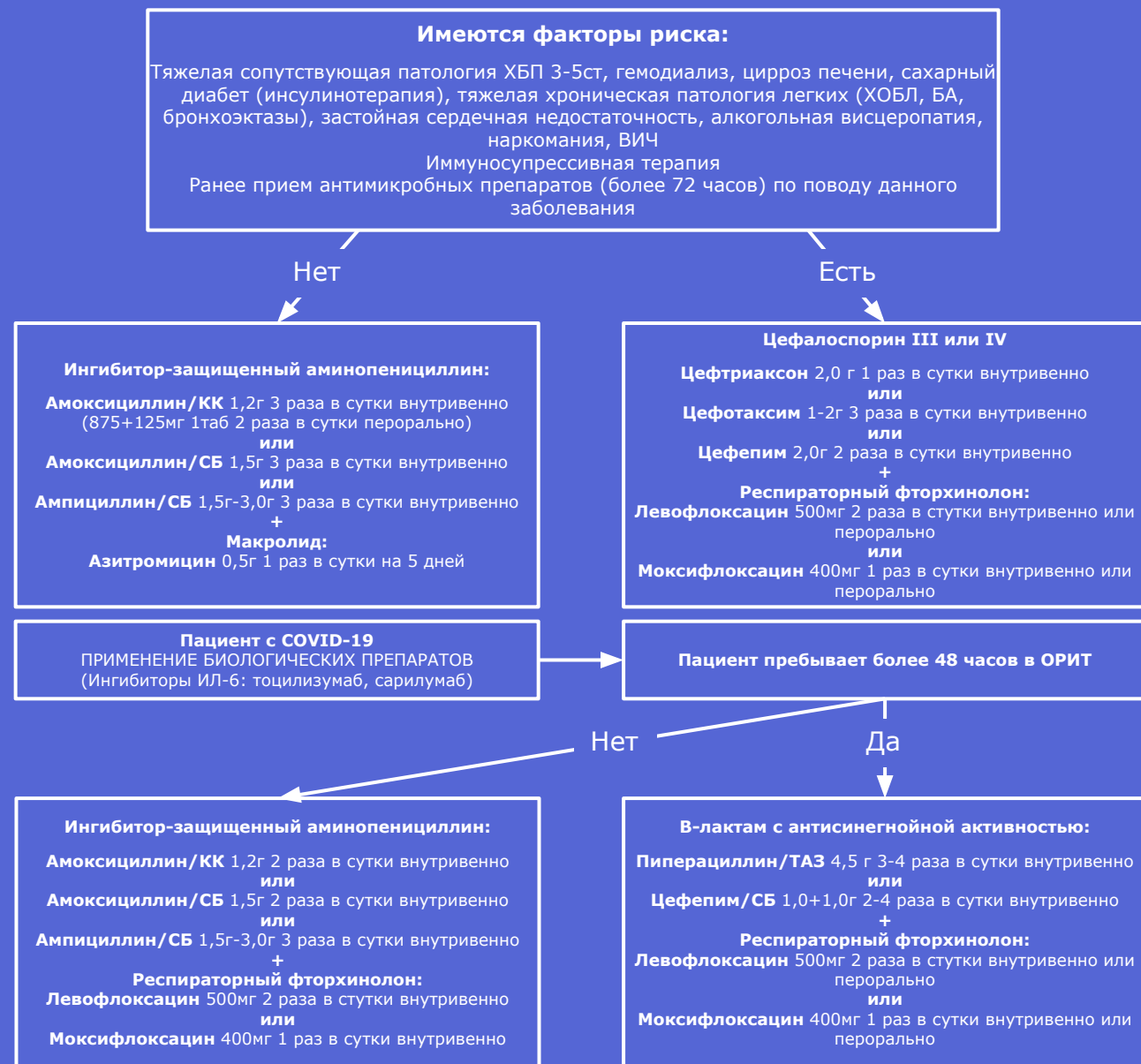
Ингаляции проводятся ежедневно по 60 минут в сутки в течение 10 дней. Длительность однократной ингаляции не менее 7-10 минут в зависимости от переносимости процедуры.

Концентрация He и O₂ подбираются индивидуально каждому пациенту в пределах 79-50 % и от 21-50 %, соответственно, для поддержания SpO₂ в пределах 97-99 %. Выбор температурного режима также осуществлялся индивидуально в пределах 75оС - 100оС в зависимости от показателя сатурации, дыхательного объема и комфорта пациента.

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)
2. Херапии антицитоклиновыми или гормональными препаратами;
3. Наличие факторов риска бактериальной инфекции (сахарный диабет и др)



ПРОТОКОЛ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ

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

- A. Гемоперфузия (CytoSorb (CytoSorbents Medical Inc.), HA330 (Jafron), Десепта (Гемос), Эфферон ЦТ (Eferon).
- B. Гемоперфузия/геофилтрация: гемофилтры на основе высокоадсорбтивных мембран - на основе AN-69: Oxiris (Baxter), ST-150 (Baxter), Evodial (Baxter), - на основе PMMA- Filtryzer (Toray).

Показания:

- ЧД ≥ 30 в минуту; SpO₂ ≤ 93 %; PO₂ / FiO₂ < 200
и/или
- Инфилтрация легких > 50 % в течение 24-48 часов; Внесосудистая вода в легких (BCВЛ) < 10 мл/кг; Уровень IL-6 ≥ 2000 pg/ml; Уровень СРБ ≥ 300 мг/л; Уровень ферритина ≥ 2000 мкг/л

ОРДС на фоне цитокинового шторма с септическим шоком:

- A. Гемоперфузия/геофилтрация: Toraymuhin (Toray), Altesco (Altesco Medical), Токсипак (Покард), Эфферон ЛПС (Eferon).
- B. Гемоперфузия/геофилтрация: высокоадсорбтивная мембрана на основе AN-69 с усиленным покрытием полиэтиленимина- Oxiris (Baxter)).

Показания:

1. Септический шок: потребность в вазопрессорах для поддержания САД ≥ 65 мм рт.ст, лактат >2 ммоль/л.
и/или
2. Клиническая картина поражения ЖКТ при доказанном COVID-19 и
 - ЧД ≥ 30 в минуту; SpO₂ ≤ 93 %; PO₂ / FiO₂ < 200 мм рт.ст
и/или
 - Инфилтрация легких > 50 % в течение 24-48 часов
 - Уровень IL-6 ≥ 2000 pg/ml.
 - Уровень СРБ ≥ 300 мг/л.
 - Уровень ферритина ≥ 2000 мкг/л.