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	Т, ^{0}С	SpO2, %	КТ	С-рб, мг/л	Фибриноген	D-димер	Ферритин	Лимфоциты, х10^9/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
Тяжесть состояния пациента	Легкая	Рекомендовано: • фавипиравир/риамиловир/гидроксихлорохин • антикоагулянтная терапия (профилак. дозы)	Рекомендовано: • фавипиравир/риамиловир/гидроксихлорохин • антикоагулянтная терапия (профилак. дозы)	Рекомендовано: • антикоагулянтная терапия (профилак. дозы).
		Опционально: • а/б терапия (только по показаниям) *	Опционально: • а/б терапия (только по показаниям) *	Опционально: • а/б терапия (только по показаниям) *
	Средней тяжести	Рекомендовано: • фавипиравир/риамиловир/гидроксихлорохин • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы);	Рекомендовано: • фавипиравир/риамиловир/гидроксихлорохин • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы);	Рекомендовано: • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы);
		Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)	Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)	Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)
		• коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы) • рСЗП; • прон-позиция • респираторная терапия; • а/б терапия (только по показаниям) *	• коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы) • рСЗП; • прон-позиция • респираторная терапия; • плазмообмен. • а/б терапия (только по показаниям) *	• коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы) • рСЗП; • прон-позиция • респираторная терапия; • плазмообмен. • а/б терапия (только по показаниям) *
	Тяжелая	Рекомендовано: • фавипиравир/риамиловир /гидроксихлорохин • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов)	Рекомендовано: • риамиловир • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды)	Рекомендовано: • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия • коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды)
		Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)	Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)	Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже)
		• рСЗП; • прон-позиция • плазмообмен; • а/б терапия (только по показаниям) *	• рСЗП; • прон-позиция • плазмообмен; • продленная вв-гемодиафильтрация; • а/б терапия (только по показаниям)*	• рСЗП; • прон-позиция • плазмообмен; • продленная вв-гемодиафильтрация; • а/б терапия (только по показаниям)*
	Крайне тяжелая	Рекомендовано: • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия	Рекомендовано: • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия	Рекомендовано: • антикоагулянтная терапия (лечебные дозы); • респираторная терапия
		Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже	Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже	Опционально: (по отдельным показаниям см. ниже
		• коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов) • прон-позиция; • рСЗП; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиафильтрация; • а/б терапия (только по показаниям)*	• коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды) • прон-позиция; • рСЗП; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиафильтрация; • а/б терапия (только по показаниям)*	• коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды) • прон-позиция; • рСЗП; • плазмообмен; • продленная вв-гемодиафильтрация; • 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 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-17А (нетакимаб).

Условия назначения:
КТ 1-2 с 2-мя и более признаками:

- 93 ≤ SpO2 < 97;
- 3N < СРБ < 10N;
- лихорадка > 38 °С в течение 3-х дней;
- абсолютное число лимфоцитов < 1,0*109/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:

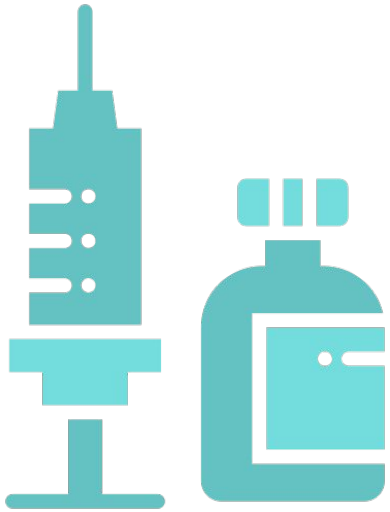
- в\в ингибиторы рецептора ИЛ-6 / ИЛ-1 (тоцилизумаб/ сарилумаб/ канакинумаб)

Условия назначения:
КТ 2-4 с 2-мя и более признаками:

- снижение SpO2 ≤ 93%;
- СРБ > 10N или рост уровня СРБ в 3 раза на 7-12 день заболевания или ИЛ6 > 40;
- лихорадка >38 °С в течение 3-5 дней;
- абсолютное число лимфоцитов < 1,0*109/л.

При отсутствии или недостаточном клиническом эффекте возможна комбинация п\к ингибитора IL-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 можетиспользоваться, 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 разначаются только по показаниям, прежде всего если пациент ранее получал антиагрегантную терамию, 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 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. SpO2 ≥ 93 %.

Противопоказания:

1. SpO2 < 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 °C, с постепенным повышением фракции O2 каждую 1 минуту на 2 % до достижения целевых показателей SpO2 97-99 %.

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

При SpO2 < 85% ингаляция t-He/O2 в соотношении He – 65 %, O2 – 35 % с T 75-84 °C, 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 комфортности пациента.

СХЕМЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ COVID-19

Показана при наличии:

1. Признаков бактериальной инфекции (лейкоцитоз более 10*109/л, прокальцитонин > 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты и характерная ренгенологическая/КТ картина)
2. Херапии антицитокиновыми или гормональными препаратами;
3. Наличие факторов риска бактериальной инфекции (сахарный диабет и др)

Имеются факторы риска:

Тяжелая сопутствующая патология ХБП 3-5ст, гемодиализ, цирроз печени, сахарный диабет (инсулинотерапия), тяжелая хроническая патология легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктазы), застойная сердечная недостаточность, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ
Иммуносупрессивная терапия
Ранее прием антимикробных препаратов (более 72 часов) по поводу данного заболевания

Нет

Ингибитор-защищенный аминопенициллин:

Амоксициллин/КК 1,2г 3 раза в сутки внутривенно (875+125мг 1таб 2 раза в сутки перорально)
или
Амоксициллин/СБ 1,5г 3 раза в сутки внутривенно
или
Ампициллин/СБ 1,5г-3,0г 3 раза в сутки внутривенно
+
Макролид:
Азитромицин 0,5г 1 раз в сутки на 5 дней

Есть

Цефалоспорин III или IV

Цефтриаксон 2,0 г 1 раз в сутки внутривенно
или
Цефотаксим 1-2г 3 раза в сутки внутривенно
или
Цефепим 2,0г 2 раза в сутки внутривенно
+
Респираторный фторхинолон:
Левофлоксацин 500мг 2 раза в стутки внутривенно или перорально
или
Моксифлоксацин 400мг 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 ОРИТ

Нет

Ингибитор-защищенный аминопенициллин:

Амоксициллин/КК 1,2г 2 раза в сутки внутривенно
или
Амоксициллин/СБ 1,5г 2 раза в сутки внутривенно
или
Ампициллин/СБ 1,5г-3,0г 3 раза в сутки внутривенно
+
Респираторный фторхинолон:
Левофлоксацин 500мг 2 раза в стутки внутривенно
или
Моксифлоксацин 400мг 1 раз в сутки внутривенно

Да

В-лактам с антисинегнойной активностью:

Пиперациллин/ТАЗ 4,5 г 3-4 раза в сутки внутривенно
или
Цефепим/СБ 1,0+1,0г 2-4 раза в сутки внутривенно
+
Респираторный фторхинолон:
Левофлоксацин 500мг 2 раза в стутки внутривенно или перорально
или
Моксифлоксацин 400мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально

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/гемофильтрация: гемофильтры 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

- Инфильтрация легких > 50 % в течение 24-48 часов; Внесосудистая вода в легких (ВСВЛ) < 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/гемофильтрация: Toraymyxin (Toray), Alteco (Alteco Medical), Токсипак (Покард), Эфферон ЛПС (Eferon).

B. Гемоперфузия/гемофильтрация: высоадсорбтивная мембрана на основе AN-69 с усиленным покрытием полиетиленимина- 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

- Инфильтрация легких > 50 % в течение 24-48 часов
- Уровень IL-6 ≥2000 pg/ml.
- Уровень СРБ ≥ 300 мг/л.
- Уровень ферритина ≥ 2000 мкг/л.