**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ**

**ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **РЕКОМЕНДОВАНО** | |
|  | | Экспертным советом по науке  Департамента здравоохранения города Москвы №  «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2020 г. | |
| **СОГЛАСОВАНО** | **СОГЛАСОВАНО** | |
| Главный внештатный специалист пульмонолог  Департамента здравоохранения  города Москвы  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_А.С. Белевский | Главный внештатный специалист клинический фармаколог Департамента здравоохранения  города Москвы  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_М.В. Журавлева | |
| «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2020 г. | «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2020 г. | |
|  | |  | |
|  | |  | |

**АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ SARS-CoV-2 - АССОЦИИРОВАННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЛЕГКИХ у госпитализированных пациентов с COVID - 19**

Москва 2020

**Составители:**

А.С. Белевский, М.В. Журавлева, Т.Р. Каменева, Е.А. Безлепко, Б.А. Родионов, С.Д. Митрохин, Т.В. Шахова, С.В. Никифорова, И.Н. Сычев, Е.В. Кузнецова, Кравченко Н.Ю., Молостова Т.Н., Баймаканова Г.Е.

Алгоритм назначения антибактериальной терапии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19/ Под редакцией А.С. Белевского, М.В. Журавлевой. – Москва. – 2020- 11с.

**Предназначение:**

Алгоритм назначения антибактериальной терапии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19 адресован руководителям медицинских организаций и их заместителям, врачам пульмонологам, клиническим фармакологам, анестезиологам-реаниматологам, госпитальным эпидемиологам, терапевтам.

За представленные данные в данном алгоритме авторы несут персональную ответственность.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN

© Коллектив авторов, 2020

**Введение**

9 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила об обнаружении китайскими органами здравоохранения нового коронавируса, позже классифицированного как SARS-CoV-2, вызывающего заболевание COVID-19 (от *англ*. COrona VIrus Disease 2019). 9 марта 2020 года ВОЗ объявила о пандемии COVID-19.

Коронавирусы (Coronaviridae) - это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, относится к линии Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV).

Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79%.

Входные ворота возбудителя - эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии. Также обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2.

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости (Lamina cribrosa) может привести к поражению головного мозга. Изменение обоняния (гипосмия) у больного на ранней стадии заболевания может свидетельствовать о поражении ЦНС.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой контагиозности возбудителя, передающегося воздушно-капельным, фекально-оральным и контактно-бытовым путями. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания.

Стандартное определение случая заболевания COVID-19:

|  |  |
| --- | --- |
| Подозрительный на COVID-19 случай | наличие клинических проявлений острой респираторной инфекции, бронхита, пневмонии, ОРДС, сепсиса в сочетании со следующими данными эпидемиологического анамнеза:  - возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов;  - наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, которые в последующем заболели;  - наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19 |
| Подтвержденный случай COVID-19 | Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений |

Клинические варианты и проявления COVID-19:

- острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей);

- пневмония без дыхательной недостаточности;

- пневмония с острой дыхательной недостаточностью;

- ОРДС;

- сепсис;

- септический (инфекционно-токсический) шок.

Различают легкие, средние и тяжелые формы COVID-19. У 80% пациентов заболевание протекает в легкой форме. В 15% случаев наблюдается тяжелое течение заболевания с развитием острой дыхательной недостаточности. В 3% случаев наблюдается крайне тяжелое течение с развитием острой дыхательной недостаточности, септического шока, синдрома полиорганной недостаточности.

По данным китайского центра по контролю и профилактике заболеваний гипоксемия (снижение SpO2 менее 88%) развивалась более чем у 30% пациентов. Средний возраст пациентов в КНР составляет 51 год, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов пожилого возраста (60 и более лет), среди заболевших пациентов часто отмечаются такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет (в 20%), артериальная гипертензия (в 15%), другие сердечно-сосудистые заболевания (15%). 20% подтвержденных случаев заболевания, зарегистрированных в КНР, были классифицированы органами здравоохранения КНР как тяжелые (15% тяжелых больных, 5% в критическом состоянии). При тяжелом течении часто наблюдались быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, пневмония, ОДН, ОРДС, сепсис и септический шок. В г. Ухань практически у всех пациентов с тяжелым течением заболевания зарегистрирована прогрессирующая ОДН: пневмония диагностируется у 100% больных, а ОРДС - более чем у 90% больных.

Алгоритм обследования пациента с COVID-19/подозрением на COVID-19 при поступлении в стационар

При наличии факторов, свидетельствующих о случае, подозрительном на коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, пациентам проводится вне зависимости от вида оказания медицинской помощи комплекс клинического обследования для определения степени тяжести состояния.

Диагноз устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований.

Схема маршрутизации пациента с COVID-19/подозрением на COVID-19 при поступлении в стационар представлена на рисунке 1.

**Рисунок 1.** Схема маршрутизации пациента с COVID-19/подозрением на COVID-19 при поступлении в стационар

Пациент с COVID-19/подозрением на COVID

Приемное отделение

АД, ЧСС, SpO2, Температура, CRB 65*-1*

* АД – на 30% меньше нормального или ≤ 90/60 мм рт.ст.
* ЧСС > 130 в минуту
* SpO2 ≤ 93% у пациентов без хронической дыхательной недостаточности
* Температура > 39 град у лиц старше 65 лет
* CRB 65 – 2-3 балла
* Наличие тяжелых хронических заболеваний или их декомпенсация
* Нарушение сознания или его усугубление
* АД – нормальное или повышенное
* ЧСС – нормальная или + 10 ударов в минуту на каждый градус повышения температуры тела
* SpO2 > 93% у пациентов без хронической дыхательной недостаточности
* Температура > 37,5 градусов
* CRB 65 – 0-1 балл (без учета возраста)
* Нет декомпенсации хронических заболеваний

Госпитализация в отделение терапевтического профиля

**Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии**

* КТ ОГК
* Клинический анализ крови + формула
* Биохимический анализ крови (СРБ, креатинин, мочевина, ЛДГ, АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, общий белок, альбумин)
* Мазок из носоглотки и/или ротоглотки к COVID-19 методом ПЦР
* Анализ мокроты на микрофлору с определением чувствительности (при наличии мокроты)
* Рентгенологически билатеральное или многодолевое поражение
* Лейкопения ≤ 3,0х10\*9/л
* Гиперлейкоцитоз ≥ 25х10\*9/л
* Наличие плеврального выпота или очагов деструкции

После получение результатов рентгенологического и лабораторного обследования – коррекция диагноза и/или тактики

*1* – *шкала CRB-65:*

- Нарушение сознания (С)

- Частота дыхания ≥30 в минуту (R)

- Систолическое <90, диастолическое артериальное давление <60 мм рт.ст. (В)

- Возраст ≥ 65 лет (65)

**Антибактериальная терапия при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19**

В настоящее время существует принципиальная позиция в разграничении вирус-ассоциированного повреждения легких («вирусная пневмония») и вторичной бактериальной пневмонии. Основываясь на этой концепции, «вирусная пневмония» может быть разных степеней тяжести, вплоть до ОРДС, но при этом не будет нуждаться в массивной антибактериальной терапии. В то же время, присоединение вторичной бактериальной пневмонии требует немедленного назначения антибактериальной терапии с учетом наиболее вероятных возбудителей (*Staphylococcus aureus (MSSA, MRSA), Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza).*

На сегодняшний момент нет конкретного критерия, определяющего необходимость назначения антибактериального препарата, поэтому целесообразно комплексно оценивать результаты клинических, лабораторных и инструментальных обследований:

1. Клинический анализ крови: нарастание лейкоцитоза, нейтрофилеза, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы может свидетельствовать о присоединении бактериальной инфекции.
2. С-реактивный белок: нарастание СРБ может свидетельствовать о присоединении бактериальной инфекции.
3. Компьютерная томография легких: Вирус-ассоциированное поражение легких в большей степени характеризуется рентгенологической картиной в виде «матовых стекол». В то же время бактериальная пневмония в большей степени характеризуется рентгенологической картиной в виде участков «консолидации».
4. Прокальцитонин: при первичной вирусной инфекции уровень прокальцитонина находится на нормальном или чуть повышенном уровне. Нарастание прокальцитонина может свидетельствовать о присоединении бактериальной инфекции.

На рисунке 2 представлен Алгоритм принятия решения о назначении при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19.

Данный алгоритм позволит с большей вероятностью диагностировать присоединение бактериальной пневмонии и своевременно назначить антибактериальную терапию.

**Рисунок 2.** Алгоритм принятия решения о назначении антибактериальной терапии пациенту с COVID-19 ассоциированным поражением легких

Мокрота «-»

СРБ 30 мг/л – 70 мг/л

Прокальцитонин ˂ 1.0

± Лабораторные признаки (лейкоциты ˂ 10х10\*9/л и/или п/я ˂ 6%)

КТ ОГК + «матовое стекло»

Мокрота «-»

СРБ ≤ 30 мг/л

Прокальцитонин ˂ 1.0

± Лабораторные признаки (лейкоциты ˂ 10х10\*9/л и/или п/я ˂ 6%)

КТ ОГК +/– «матовое стекло»

Мокрота «+»

СРБ ˃ 70 мг/л

Прокальцитонин ˃ 1.0

± Лабораторные признаки (лейкоциты ˃ 10х10\*9/л и/или п/я ˃ 6%)

КТ ОГК + «матовое стекло», + «консолидация»

**Бактериальная пневмония сомнительна**

Антибактериальная терапия может быть отсрочена.

Необходимо наблюдение

**Антибактериальная терапия не показана**

Необходимо наблюдение

Контрольные исследования через 48 часов:

СРБ

Клинический анализ крови с формулой

Рентгенография ОГК или КТ ОГК (по показаниям – при ухудшении состояния)

**Показано н**езамедлительное назначение антибактериальной терапии

Нарастание СРБ на 50% от исходного за 48 часов

Увеличение объема инфильтрации по рентгенографии ОГК за 48ч и/или появление очагов консолидации

Появление гнойной мокроты

Появление и/или увеличение фокусов влажных хрипов или крепитации.

Нарастание лейкоцитов и/или палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы

В соответствии со стратегией контроля антимикробной терапии (СКАТ) при присоединении бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19 показано назначение рациональной антибактериальной терапий с учетом вероятного спектра возбудителей и стратификации по наличию факторов риска полирезистентных возбудителей

В Таблице 1 представлена шкала стратификации госпитализированных пациентов с учетом наличия факторов риска полирезистентных возбудителей.

В Таблицах 2 и 3 представлены протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких пациенту с COVID-19/подозрением на COVID-19 в отделении терапевтического профиля и реанимации соответственно.Следует отметить, что при развитии бактериальной пневмонии через 48 часов после нахождения в стационаре при выборе эмпирической антибактериальной терапии необходимо учитывать локальные данные об этиологической структуре и частоте распространения антибиотикорезистентности среди основных возбудителей.

**Таблица 1.** Шкала стратификации госпитализированных пациентов с учетом наличия факторов риска полирезистентных возбудителей

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип пациента | Тип I | Тип II |
| Характер инфекции | Внебольничная | Внебольничная с факторами риска ПРВ |
| Обращение за медицинской помощью или госпитализация | Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 3 месяцев | Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождения в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в течение последних 3 месяцев |
| Терапия антибиотиками  более 1 суток | Не было АБТ в течение последних 90 дней | Предшествующая АБТ  (в последние 90 дней) |
| Характеристика пациента | Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии | Тяжелая сопутствующая патология (ХБП, цирроз печени, сахарный диабет, тяжелая хроническая патология легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктазы), застойная сердечная недостаточность, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ) |
| Дополнительные факторы риска ПРВ | Нет | Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ |

*Обозначения: АБТ – антибактериальная терапия; ПРВ – полирезистентные возбудители*

**Таблица 2.** Протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких пациенту с COVID-19/подозрением на COVID-19 с учетом стратификации по наличию риска полирезистентных возбудителей **в отделениях терапевтического профиля *1, 2***

|  |  |
| --- | --- |
| Тип I | Тип II |
| -*Ампициллин* 1-2г 4 р/сут в/в, в/м  **или**  Ингибиторзащищенный пенициллин:  *- Амоксициллин/клавуланат* 1,2г 3 р/сут в/в или  *-Ампициллин/сульбактам* 1.5г-3г 3-4 р/сут в/в, в/м  **или**  Антистрептококковый цефалоспорин III поколения:  *-Цефотаксим* 1-2г 3р/сут в/в, в/м или  *-Цефтриаксон* 1-2г 1р/сут в/в, в/м и  **+** | Ингибиторзащищенный пенициллин:  *Амоксициллин/клавуланат* 1,2г 3 р/сут в/в или  *-Ампициллин/сульбактам* 1,5-3г 3-4 р/сут в/в, в/м  **или**  Ингибиторозащищенный цефалоспорин III поколения:  *-Цефотаксим/сульбактам* 1.5г-3г 3-4р/сут в/в или  *-Цефтриаксон/сульбактам* 1.5г-3г 1-2р/сутв/в  **+** |
| Макролид:  -*Азитромицин* 500мг 1р/сут per os или  -*Кларитромицин* 500мг 2р/сут per os | Антипневмококковый фторхинолон:  -*Левофлоксацин* 500мг 1р/сут per os, в/в или  -*Моксифлоксацин*  400мг 1р/сут per os, в/в |

1. дозы и кратность введения антимикробных препаратов следует корректировать у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью в соответствии с Инструкцией по применению лекарственных препаратов.
2. При подозрении на вирусную пневмонию необходимо включить противовирусные лекарственные препараты.

**Таблица 3.** Протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких пациенту с COVID-19/подозрением на COVID-19 с учетом стратификации по наличию риска полирезистентных возбудителей **в отделении реанимации и интенсивной терапии** 1, 2

|  |  |
| --- | --- |
| Тип I | Тип II |
| *- Цефтаролин* 600мг 2 р/сут в/в  **или**  - *Цефепим* 2г 2 р/сут в/ в  **или**  Антистрептококковый цефалоспорин III поколения:  *-Цефотаксим* 2г 3-4 р/сут в/в или  *-Цефтриаксон* 2г 1-2р/сут в/в или  **или**  Ингибиторзащищенный пенициллин: *Амоксициллин/клавуланат* 1,2 г 3р/сут в/в  **+** | -*Цефтаролин* 600мг 2 р/сут в/в **или**  Ингибиторозащищенный цефалоспорин:  *-Цефепим/сульбактам* 2-4г 2 р/сут в/в или  *-Цефотаксим/сульбактам* 1.5г-3г 3-4р/сут в/в или  *-Цефтриаксон/сульбактам* 1.5г-3г 1-2р/сут в/в **или**  Карбапенем I группы:  -*Эртапенем* 1г раз/сут в/в  **+** |
| Макролид:  -*Азитромицин* 500мг 1р/сут в/в или  -*Кларитромицин* 500мг 2р/сут в/в  **или**  Антипневмококковый фторхинолон:  -*Левофлоксацин* 500мг 2р/сут в/в или  -*Моксифлоксацин* 400мг 1р/сут в/в | Антипневмококковый фторхинолон:  -*Левофлоксацин* 500мг 2р/сут в/в или  -*Моксифлоксацин* 400мг 1р/сут в/в |

1. дозы и кратность введения антимикробных препаратов следует корректировать у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью в соответствии с Инструкцией по применению лекарственных препаратов.
2. При подозрении на вирусную пневмонию необходимо включить противовирусные лекарственные препараты.

Первоначальную оценку эффективности лечения необходимо проводить в сроки от 48 до 72 часа после начала антибактериальной терапии, оценивая динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции. До этого времени стартовую эмпирическую терапию менять не нужно, кроме случаев быстропрогрессирующего ухудшения состояния пациента или получения результатов микробиологического исследования, которые требуют коррекции антибактериальной терапии. У тяжелых пациентов, находящихся лечении в отделении реанимации, иногда сложно оценить эффективность антибактериальной терапии только по динамики клинических симптомов. В таких ситуациях оценку эффективности антибактериальной терапии необходимо проводить по суррогатным показателям, таким, как респираторный коэффициент (PaO2/FiO2), выраженность полиорганной недостаточности, по интегральным шкалам оценки состояния пациента (SOFA).

**Основные критерии эффективности антибактериальной терапии при первоначальной оценке:**

* Уменьшение симптомов интоксикации и выраженности основных симптомов,
* Уменьшение лихорадки,
* Снижение уровня СРБ,
* Уменьшение уровня лейкоцитов и нейтрофилов, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы.

При ухудшении состояния (прогрессирование дыхательной недостаточности, рост лейкоцитоза, нейтрофилеза, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы и уровня СРБ) необходима коррекция антибактериальной терапии с учетом результатов посевов.

При отсутствии какой-либо клинико-лабораторной динамики, в первую очередь целесообразно рассмотреть вопрос о коррекции дозы антибактериального препарата и кратности его введения.

**Заключение**

Таким образом, следует отметить, что не все пациенты с вирус-ассоциированным поражением легких будут требовать назначения антибактериальной терапии. Повышение СРБ может ассоциироваться как с объемом поражения легких, так и с присоединением бактериальной флоры. Поэтому принятие решения о назначении антибактериальной терапии должно быть взвешенным и основанным на комплексной оценке результатов проведенного обследования. Необходимо помнить, что ранее назначение антибиотиков не влияет на течение вирусного процесса и может быть и не безопасным, учитывая способность вируса вызывать гепатопатию, нефропатию. Кроме того, нет данных о том, что раннее применение антибактериальных препаратов способно предупредить присоединение бактериальной инфекции и не может быть рекомендовано для применения в профилактических целях. Избыточное нерациональное применение антибактериальных препаратов следует признать нежелательным.

Применение представленного алгоритма назначения антибактериальной терапии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19 с большей вероятностью поможет своевременно и рационально назначить антибактериальную терапию.

**Список использованной литературы:**

1. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 4, 27.03.2020г.

2. Письмо МЗ РФ №30-4/И/2-2702 от 06.03.2020г.

3. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации/ Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – М.:ООО Типография АМА-ПРЕСС», 2018 - 156с.

4. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения по тактике ведения тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на COVID-19: временное руководство, Версия от 13.03.2020г., 44с.

5. Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэцзян, 96с.