

ОКК 3.12.2020 г.

Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «3 декабря» 2020 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

Код	МКБ-10
U07.1	Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус идентифицирован)
U07.2	Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус не идентифицирован)

Код U07.1 соответствует определению подтвержденного случая, код U07.1 – вероятного случая Коронавирусной инфекции COVID-19.

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2020 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АСК	-	ацетилсалициловая кислота
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	—	активированное частичное тромбопластиновое время
БА	—	бронхиальная астма
БСК	—	болезни системы кровообращения
ВДП		верхние дыхательные пути
ВГН	—	верхняя граница нормы
ГЛП	-	гиперлипидемия
ДВС	—	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ЖДА	—	железодефицитная анемия
КТ	—	компьютерная томография
КУЗИ	—	компрессионное УЗИ
КШ	—	коронарное шунтирование
КЩР	—	кислотно-щелочное равновесие
МНО	—	международное нормализованное отношение
НПВС	—	нестероидные противовоспалительные средства
НИВЛ	—	неинвазивная искусственная вентиляция легких
НЛИ	—	нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
НМГ	—	низкомолекулярный гепарин
НФГ	—	нефракционированный гепарин

ОДН	–	острая дыхательная недостаточность
ОКС	–	острый коронарный синдром
ОПП	–	острое повреждение почек
ОРВИ	–	острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ/ОРИ	–	острое респираторное заболевание/инфекция
ОРДС	–	острый респираторный дистресс синдром
ОССН	–	острая сердечно-сосудистая недостаточность
ПИИК		профилактика инфекций и инфекционный контроль
ПГГСВ	–	Постановление Главного государственного санитарного врача
ПМСП	–	Первичная медико-санитарная помощь
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
СД	–	сахарный диабет
САД	–	систолическое артериальное давление
СрАД	–	среднее артериальное давление
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СПОН	–	синдром полиорганной недостаточности
СИЗ	–	средства индивидуальной защиты
ССС	–	сердечно-сосудистая система
ТВ	–	тромбиновое время
ТОРИ	–	тяжелая острая респираторная инфекция
ТЭЛА	–	тромбоэмболия легочной артерии
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЭКМО	–	экстракорпоральная мембранная оксигенация
COVID-19	–	коронавирусная инфекция, впервые выявленная в 2019 г.
ТОРС коронавиру с/SARS CoV	–	ТОРС-коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром/Severeacuterespiratorysyndromecoronavirus
SARS CoV- 2	–	коронавирус-2, вызывающий COVID-19 (тяжелый острый респираторный синдром /Severeacuterespiratorysyndromecoronavirus)
ЧКВ		чрезкожное коронарное вмешательство
CPAP	–	постоянное положительное давление в дыхательных путях
FiO ₂	–	фракция вдыхаемого кислорода
OI	–	индекс оксигенации
OSI	–	индекс оксигенации с использованием SpO ₂
PaO ₂	–	парциальное давление кислорода
PEEP	–	положительное давление конца выдоха
SpO ₂	–	сатурация кислородом
HFNO	–	high-flow nasal oxygenation - высокопоточная назальная оксигенация
IL-6	–	интерлейкин-6
microCLOT S	–	micro COVIDL ungObstuctiveTrombovascularSyndrome

1.4 Пользователи протокола: врачи всех специальностей и организаторы здравоохранения.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7 Определение [1-7]: Коронавирусная инфекция (COVID-19) - острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARS CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи. Патогенетически COVID-19 характеризуется вирусемией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, эндотелиопатией, гиперактивностью коагуляционного каскада, что приводит к развитию микро-макротромбозов и гипоксии. Клинически протекает от бессимптомных до манифестных форм с интоксикацией, лихорадкой, преимущественным поражением легких и внелегочными поражениями разных органов и систем (эндотелий сосудов, сердца, почек, печени, поджелудочной железы, кишечника, предстательной железы, центральной и периферической нервной систем) с высоким риском развития осложнений (ОРДС, ОДН, ТЭЛА, сепсис, шок, СПОН). Патофизиология COVID-19 до конца не изучена. Такие органы, как легкие, сердце, пищевод, почки, мочевого пузырь, тонкий кишечник были более уязвимы к SARS CoV-2, вероятно по причине экспрессии АПФ-2 рецепторов на клетках данных органов [2].

В патогенезе следует выделить 2 механизма, которые взаимно отягощают друг друга и могут привести к развитию ОРДС (патоморфологически - диффузное альвеолярное повреждение):

- 1) Прямое вирусное повреждение альвеоцитов с развитием иммуновоспалительного синдрома;
- 2) Развитие микро-и макротромбозов сосудов легких и обструктивного тромбоваскулярного синдрома.

Поэтому заболевание получило название microCLOTS – микро COVID Lung Obstructive Trombovascular Syndrome [3-5].

Вирусное поражение легких, вызываемое SARS CoV-2 является специфической **«COVID-19-ассоциированной пневмонией»** (сокр. COVID-19-пневмония).

Выраженность и тяжесть клинических проявлений COVID-19 зависит от массивности заражения (инфицирующей дозы вируса) с одной стороны и индивидуальных особенностей макроорганизма с другой (возраст, пол, сила иммунного ответа, наличие сопутствующих заболеваний-факторов риска и др.).

Опубликованы данные о развитии мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых.

Мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C-Multisystem Inflammatory Syndrome) [6,7,17]. – редкое осложнение инфекции SARS-CoV-2 у взрослых. МВС (MIS-C) протекает с сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, дерматологическими и неврологическими симптомами, в том числе и без тяжелых респираторных проявлений, подтверждением которого могут служить положительные результаты ПЦР на SARS-CoV-2 или тестов на антитела, указывающих на недавнее заболевание. У некоторых пациентов возможны стойкие проявления вне верхних дыхательных путей, так как SARS-CoV-2 был обнаружен в нескольких органах, включая сердце, печень, мозг, почки и желудочно-кишечный тракт. Дополнительные предполагаемые механизмы внелегочной дисфункции при COVID-19 включают повреждение эндотелия и тромбовоспаление, нарушение регуляции иммунных ответов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У пациентов с атипичными или поздними проявлениями инфекции SARS-CoV-2, включая МВС, положительные результаты обнаружения антител могут иметь решающее значение при постановке COVID-19 – ассоциированного состояния. Использование панели лабораторных тестов для диагностики воспаления, гиперкоагуляции и повреждения органов (СРБ, ферритин, D-димер, сердечные ферменты, ферменты печени и креатинин) могут помочь в раннем выявлении и лечении МВС.

Интервал между инфицированием и развитием МВС не до конца ясен. Исследования свидетельствуют либо о проявлении острой инфекции либо о продолжении подострого течения. Клинические проявления МВС могут развиваться через 2–5 недель после манифестной формы COVID-19. Отмечаются отдельные случаи без предшествующих респираторных симптомов, что затрудняет определение даты первоначального заражения. Решение по установлению МВС принимается консилиумом.

Вторичное инфицирование – это повторное заболевание лиц, контактировавших с первичным случаем, у которых в результате воздействия развивается болезнь (определение BMJ) [37-42].

Вторичное инфицирование (повторное заражение) верифицируется при положительной ПЦР диагностике не менее, чем через 12 недель после перенесенной COVID-19, нормализации клинико-лабораторных и рентгенологических/КТ показателей, при наличии иммуноглобулинов Jg G, после проведенного тщательного эпидемиологического расследования и решением консилиума.

Изоляция и тактика ведения в соответствии с ПГСВ и настоящим клиническим протоколом.

Периоды инфекционного процесса при COVID-19* (составлена разработчиками настоящего протокола)

Периоды ****	Инкубаци онный период	Начальный (гриппопод обный)	Разгар болезни		Период реконвалесценции
			Ранняя легочная фаза	Поздняя легочная фаза	
<i>Этапы оказания медицинской помощи</i>	-	Амбулатор ный	Амбулаторный/ стационарный (отделение/ПИТ /ОРИТ)	Стационарный (отделение/ОРИ Т)	Амбулаторный/реабил итация
<i>Продолжит ельность**</i>	2-14 дней	1-7 дни болезни	8-14 дни	15-28 дни	От 14 дней до 3-6 мес. и более
<i>Ведущий патогенети ческий механизм ***</i>	Репликац ия вируса	Репликация вируса Виремия.	Виремия (генерализация) Тромбовазкуля рный синдром Продукция цитокинов	Тромбовазкуля рный синдром Цитокиновый шторм. Осложнения.	Активация репаративных процессов. Формирование иммунитета
<i>Органы- мишени</i>	ВДП ЖКТ	ВДП, ЖКТ	Легкие. Сосуды (эндотелий).	Легкие. Сосуды. Системность (сердце, почки, печень, ЦНС, поджелудочная железа, предстате льная железа и др.)	Остаточные изменения в легких и др. органах

Клинические проявления	Нет	лихорадка, слабость, потливость, ломота в теле, миалгия, головная боль, боли и першение в горле, потеря обоняния, потеря вкуса, диарея, тошнота, рвота.	кашель сухой, потливость, боли, жжение в груди, одышка при физической нагрузке, сатурация >93%, признаки сосудистых поражений (нестабильность АД, аритмия, инсультоподобные состояния, васкулитная сыпь и др.)	нарастание одышки, цианоза, сатурация <93% кислородозависимость, прогрессирование органических поражений, присоединение вторичной бактериальной инфекции в стационаре, ИВЛ-ассоциированная пневмония.	астенический синдром (повышенная утомляемость, потливость, снижение толерантности к нагрузке, тревожность). Возможны признаки ДН.
Лабораторные данные	-	лейкопения лимфопения (незначительная) увеличение СОЭ	лейкопения лимфопения (менее 15%) тромбоцитоз/тромбоцитопения повышение Д-димера, фибриногена, маркеров воспаления в 1,5-2 раза: СРБ, ферритина, ЛДГ, IL6 и др.	лейкопения/лейкоцитоз, лимфопения (менее 10%), Нейтрофилез, Тромбоцитопения, повышение Д-димера, маркеров воспаления в 3-4 и более раза: СРБ, ферритина, ЛДГ, IL6 и др. -при бак.инфекции повышение ПКТ	нормализация показателей крови сохранение некоторых изменений в ранних сроках с тенденцией к нормализации
Радиологические исследования	-	Рентгенография/ КТ не выявляют признаков поражения легких, либо изменения минимальны.	Начальные изменения: КТ 1-2 ст. (0-50%) Рентген: 2-х сторонняя интерстициальная инфильтрация в нижних отделах	Прогрессирование: КТ 3-4 ст. (>50%) Рентген: Прогрессирование 2-х сторонней инфильтрации до субтотальной и тотальной. Может быть плевральный выпот.	Регрессия «матового стекла» и консолидации на КТ. Формирование пневмофиброза
Осложнения	-	-	ОРДС ОДН		-

			ТЭЛА Сепсис Септический шок СПОН	
--	--	--	---	--

Примечание:

* инфекционный процесс может оборваться на любой стадии

** продолжительность периодов может варьировать

*** ведущий патогенетический механизм или сочетание синдромов

**** в любом периоде заболевания могут возникать признаки обострения или декомпенсации сопутствующей (коморбидной) патологии, что требует повышенного контроля и коррекции плана обследования

1.8 Классификация: (составлена разработчиками настоящего протокола)

Без клинических проявлений	Бессимптомная форма (положительный результат ПЦР РНК SARS-CoV-2, отсутствие жалоб, клинических симптомов).
Клинические варианты	Поражения верхних дыхательных путей (ринит, фарингит) Поражения нижних дыхательных путей (COVID-ассоциированная пневмония) Внелегочные COVID-ассоциированные поражения (гастроэнтерит, нефрит, гепатит, миокардит, неврит обонятельного нерва, менингит, энцефалопатия, полинейропатия и др.)
По степени тяжести	- легкая степень - среднетяжелая степень - тяжелая степень - крайне тяжелая/критическая степень (ОРДС, ОДН, шок, СПОН)
По распространенности процесса по данным КТ (при наличии)	КТ-1 (< 25% объема) КТ-2 (25-50% объема) КТ-3 (50-75% объема) КТ-4 (>75% объема)
Рентген/признак и (при отсутствии КТ)	Односторонний/Двухсторонний процесс (с указанием доли) Двухсторонний субтотальный/тотальный процесс
По течению	- сверхострое (ОРДС) (до 10 дней) - острое (до 1 мес.) - затяжное (свыше 1 мес.)
Осложнения	- ОРДС - ОДН - Сепсис - Септический шок - СПОН - ТЭЛА - ОНМК - ОИМ

Примечание:

- отсутствие жалоб не исключает наличие патологических изменений в легких при визуализации (рентгенография/КТ органов грудной клетки).

Пример формулировки диагноза:

U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 легкой степени тяжести. Подтвержденный случай. Фарингит, острое течение (ПЦР РНК SARS CoV-2 назофарингиального мазка положительный, дата).

U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести. Подтвержденный случай (ПЦР РНК SARS CoV-2 назофарингиального мазка и др. положительный, дата), острое течение. COVID-19 ассоциированная пневмония. КТ-2

U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 тяжелой степени тяжести. Подтвержденный случай (ПЦР РНК SARS CoV-2 назофарингиального мазка положительный, дата), затяжное течение. COVID-19 ассоциированная пневмония. КТ-4. Осложнение: ДН 3 ст.

U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 тяжелой степени тяжести. Подтвержденный случай (ПЦР РНК SARS CoV-2 назофарингиального мазка, бронхоальвеолярного лаважа положительный, дата), затяжное течение. COVID-19 ассоциированная пневмония. КТ-3. Внелегочные проявления: энцефалопатия. Осложнение: ОРДС. ДН 3 ст. Сепсис. Септический шок 2 ст. СПОН. Сопутствующий диагноз: АГ 3 ст., риск 4, ХСН ФК 4, СД 2 типа, ожирение 2 ст.

U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 тяжелой степени тяжести. Подтвержденный случай (ПЦР РНК SARS CoV-2 назофарингиального мазка, бронхоальвеолярного лаважа положительный, дата), сверхострое течение. COVID-19 ассоциированная пневмония. КТ-4. Осложнение: ОРДС. ДН 3 ст.

U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19 тяжелой степени тяжести (Вирус не идентифицирован). COVID-19 ассоциированная пневмония. КТ-2. Осложнение: ДН 2 ст.

U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести. Повторное заболевание (вторичное инфицирование). Подтвержденный случай (ПЦР РНК SARS CoV-2 назофарингиального мазка, положительный, дата, ИФА IgG дата, первичное заболевание ПЦР положительный, дата). COVID-19 ассоциированная пневмония. КТ-2. Осложнение: ДН 2 ст.

2 МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [8-16, 18-19]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

Инкубационный период - 2-14 дней.

- повышение температуры тела (или без повышения температуры);
- общая слабость, недомогание;
- потеря аппетита;
- кашель (редкий сухой или с небольшим количеством трудноотделяемой мокроты, может быть мучительным, приступообразным);
- потливость (может быть выраженная);
- миалгия и ломота в теле;
- головная боль;
- икота;

- першение в горле;
- боли в грудной клетке, ощущение нехватки воздуха;
- anosmia (потеря обоняния);
- ageusia (потеря вкуса);
- диарея;
- беспокойное поведение (ажитация);
- конъюнктивит (редко);
- сыпь (требуется уточнение причины).

При тяжелом течении:

- одышка (на момент осмотра или в динамике заболевания);
- затрудненное дыхание, ощущение нехватки воздуха;
- учащенное сердцебиение;
- тошнота, рвота (редко);
- упорная головная боль;
- боли в животе;
- боли в области сердца;
- головокружение;
- задержка мочи.

Особенности течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста [11,19]:

- атипичная картина заболевания без лихорадки, кашля, одышки (связанная с ослабленным иммунитетом);
- общая слабость;
- снижение концентрации внимания и физической активности;
- потеря аппетита;
- делирий;
- бред;
- тахикардия;
- снижение АД;
- падения;
- диарея;
- сильные боли в животе;
- конъюнктивит;
- симптомы COVID-19 могут быть легкими и не соответствовать тяжести заболевания и серьезности прогноза.

Факторы риска тяжелого и осложненного течения у взрослых:

- Возраст старше 60 лет (риск возрастает с возрастом);
- Сопутствующие БСК (артериальная гипертензия, ИБС, ХСН);
- Цереброваскулярные заболевания;
- Сопутствующие хронические заболевания дыхательной системы (ХОБЛ, БА, фиброзные изменения в легких);
- Эндокринопатии (сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение);

- Иммунодефицитные состояния (онкологические, гематологические заболевания, ВИЧ-инфекция);
- Другие тяжелые хронические заболевания (хронические заболевания почек);
- Курение

Стандартное определение случая COVID-19 (с учетом рекомендации ВОЗ, 7 августа 2020 г.) [12]:

1.	Подозрительный случай COVID-19	А) Пациент с любым ОРЗ с наличием в эпидемиологическом анамнезе контакта с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19 в течение 14 дней до начала симптомов; В) Пациент с любой ОРИ и пневмонией неустановленной этиологии, имеющий один из любых трех или более следующих признаков: лихорадка, кашель, общая слабость/утомляемость, головная боль, миалгия, боль в горле, насморк, одышка, анорексия/тошнота/ рвота, диарея, изменение психического статуса; С) Пациент с любым заболеванием, получавший лечение в медицинской организации в течение последних 14 дней, где был зарегистрирован случай COVID-19; Д) Работа в медицинских организациях, в том числе в стационарных и амбулаторных условиях в течение 14 дней до появления симптомов.
2.	Вероятный случай COVID-19	Пациент, который соответствует клиническим критериям подозрительного случая и А) Типичные результаты визуализирующих методов исследования органов грудной клетки, указывающие на COVID-19, включают следующее (Manna 2020): • рентгенография ОГК: туманные затемнения, часто округлой морфологии, с периферическим и нижним распределением по легким; • КТ ОГК: множественные двусторонние затемнения по типу «матового стекла», часто округлой морфологии, с периферическим и нижним распределением по легким; • УЗИ легких: утолщенные плевральные линии, В-линии (многоочаговые, изолированные или сливающиеся), консолидированные паттерны с симптомом воздушной бронхографии или без него. В) летальный исход от пневмонии/ОРДС неуточненной этиологии (не имеющая другого объяснения); С) человек с недавним появлением аносмии или агевзии при отсутствии какой-либо другой выявленной причины. Д) положительный результат ИФА с обнаружением антител JgM, JgG, JgM+JgG (суммарные)
3.	Подтвержденный случай COVID-19	Лабораторное подтверждение коронавирусной инфекции COVID-19 методом ОТ-ПЦР, независимо от клинических признаков и симптомов.

Физикальное обследование:

- оценка уровня сознания;

- оценка менингеальных симптомов;
- осмотр кожных покровов;
- пальпация лимфатических узлов;
- оценка видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей (гиперемия задней стенки глотки, конъюнктив);
- термометрия (предпочтительна бесконтактная);
- измерение АД, ЧСС, ЧДД;
- пульсоксиметрия в покое и при нагрузке (в динамике).

Критерии степени тяжести COVID-19 [13,14].

Критерии тяжести COVID-19	Легкая степень с (легкая степень заболевания, ВОЗ)	Среднетяжелая степень (заболевания средней тяжести, ВОЗ)	Тяжелая степень (тяжелое заболевание, ВОЗ)	Крайне тяжелая/критическая степень (Критическое заболевание, ВОЗ)
Температура тела	нормальная или субфебрильная, фебрильная	повышение температуры тела (чаще фебрильная)	повышение температуры тела (субфебрильная, фебрильная, реже-нормальная)	повышение температуры тела (субфебрильная, фебрильная, реже-нормальная)
Одышка	нет затруднения дыхания	одышка при нагрузках	одышка при незначительной нагрузке, разговоре, в покое	одышка в покое
ЧДД	<20 в мин.	20-22 в мин.	23-30 в мин	>30 в мин.
SpO2 в покое	> 95 %	94- 95 %	90-93 %	< 90 %
Рентген/КТ легких (при наличии) (картина не всегда совпадает с клиникой)	отсутствие изменений	1.Рентген - туманные затемнения, часто округлой морфологии, с периферическим и нижним распределением по легким; 2.КТ 1-2 объем поражения легких до 50%)	1. Рентген-признаки двухстороннего вирусного поражения легких 2.КТ 3-4 объем поражения легких>50%	1. Рентген - признаки значительного двухстороннего вирусного поражения легких 2. КТ 4 объем поражения легких 75-100%
Фоновые заболевания (СД, АГ, ИБС, ХБП и др.)	как правило, отсутствуют и компенсированы	имеются, но без признаков декомпенсации или обострения	имеются в большинстве случаев, коморбидность Часто обострение фоновых заболеваний.	полиорганная недостаточность, декомпенсация фоновых состояний
ЧСС (соотносится с)	60-80 уд. в мин.	80-100 уд. в мин.	100-120 уд. в мин.	более 120 уд. в мин. Могут быть нарушения ритма и проводимости

температу рой тела)				
Показатели ОАК	содержание лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в пределах референсных значений	незначительная лимфопения (более 15%)	лейкопения/лейкоц итоз, лимфопения (менее 10 %)	лейкопения/лейкоц итоз, выраженная лимфопения, тромбоцитопения, анемия.

Примечание: определяющими критериями тяжести являются выраженность гипоксемии, наличие /отсутствие пневмонии и ДН.

Критерии степени тяжести COVID-19 (Рекомендации ВОЗ, 2020г) [13,14,16]:

Легкое течение	COVID-19 без признаков вирусной пневмонии или гипоксии	В большинстве случаев наблюдаются такие симптомы, как повышение температуры тела (83–99%), кашель (59–82%), общая слабость (44–70%), потеря аппетита (40–84%), боль в мышцах (11–35%). Имеются сообщения и о других неспецифических симптомах, таких как боль в горле, заложенность носа, головная боль, диарея, тошнота и рвота, потеря обоняния (аносмия) или вкуса (агевзия), предшествующей появлению респираторных симптомов.
Среднетяжелое течение заболевания	Пневмония	Подросток или взрослый с клиническими признаками пневмонии (лихорадка, кашель, затрудненное и учащенное дыхание), но без признаков тяжелой пневмонии, включая $SpO_2 \geq 90\%$ при дыхании комнатным воздухом. Диагноз можно ставить на основании клинических признаков, однако может быть полезным применение методов визуализации, таких как рентгенография, КТ или УЗИ грудной клетки, которые помогут в постановке диагноза и выявлении или исключении легочных осложнений.
Тяжелое течение заболевания	Тяжелая пневмония	Подросток или взрослый с клиническими симптомами пневмонии (лихорадка, кашель, затрудненное и учащенное дыхание) плюс хотя бы один из следующих признаков: частота дыхания ≥ 30 вдохов/мин; тяжелый респираторный дистресс; $SpO_2 < 90\%$ при дыхании комнатным воздухом Диагноз можно ставить на основании клинических признаков, однако может быть полезным применение методов визуализации, таких как рентгенография, КТ или УЗИ грудной клетки, которые помогут в постановке диагноза и выявлении или исключении легочных осложнений
Критическое состояние	Острый Респираторный Дистресс Синдром (ОРДС)	Начало: в течение 1 недели с момента выявления клинической патологии (пневмонии) или возникновения новых либо усугубления имевшихся ранее респираторных симптомов. Исследование органов грудной клетки с помощью методов визуализации (рентгенография, компьютерная томография или УЗИ легких): двусторонние

		затемнения, которые нельзя полностью объяснить наличием объемной перегрузки, ателектаза всего легкого или его долей или узелковых образований. Происхождение легочных инфильтратов: дыхательная недостаточность, которую нельзя полностью объяснить сердечной недостаточностью или гиперволемией. При отсутствии факторов риска требуется объективная оценка (например, эхокардиография), чтобы исключить гидростатическую причину инфильтратов/отека. Нарушение оксигенации у взрослых: • ОРДС легкой степени: $200 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ мм рт. ст.}$ (с $PEEP$ или $CPAP \geq 5 \text{ см H}_2O$). • ОРДС средней степени: $100 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ мм рт. ст.}$ (с $PEEP \geq 5 \text{ см H}_2O$). • ОРДС тяжелой степени: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ мм рт. ст.}$ (с $PEEP \geq 5 \text{ см H}_2O$).
Критическое состояние	Сепсис	Взрослые: острая жизнеугрожающая полиорганная недостаточность (дисфункция органов), вызванная неуправляемым ответом организма на подозреваемую или подтвержденную инфекцию. Признаки дисфункции органов включают в себя: изменение психического состояния, затрудненное или учащенное дыхание, недостаточное насыщение крови кислородом, снижение диуреза, учащенное сердцебиение, слабый пульс, холодные конечности или низкое артериальное давление, кожная сыпь, лабораторные признаки коагулопатии, тромбоцитопении, ацидоза, а также высокий уровень лактата в крови или гипербилирубинемия.
	Септический шок	Взрослые: стойкая гипотония, сохраняющаяся несмотря на восполнение объема циркулирующей крови и требующая применения вазопрессорных препаратов для поддержания СрАД на уровне $\geq 65 \text{ мм рт. ст.}$ и сывороточного лактата $> 2 \text{ ммоль/л.}$

Лабораторные исследования [14,15]:

Специфические методы исследования:

• Детекция РНК SARS CoV-2 методом ОТ- ПЦР.

Материалами для обнаружения SARS CoV-2 являются проба отделяемого из зева и носоглотки, эндотрахеальный, носоглоточный аспират, назальный смыв, мокрота (в случае, если пациент продуцирует мокроту), бронхоальвеолярный лаваж. Отбор проб биоматериала осуществляется медицинским работником организации здравоохранения (санитарно-эпидемиологической службы, сотрудников ПМСП, стационаров) с соблюдением требований противоэпидемического режима. Образцы мазков забираются по месту нахождения тестируемого (на дому, в медицинской организации, провизорном и карантинном стационарах, по месту работы) с помощью стерильного тампона с искусственным аппликатором из синтетического материала (например: полиэстер или дакрон) на пластиковом стержне. От одного больного необходимо осуществить забор из зева и носоглотки (2 тампона) в одну пробирку с вирусной

транспортной средой. До момента транспортировки, взятые образцы необходимо хранить в холодильнике, при температурном режиме от 2 до 4 градусов.

Примечание: При поступлении в стационар лиц с положительным результатом ПЦР РНК SARS CoV-2 повторное ПЦР-исследование не проводится. Контрольное ПЦР-исследование проводится перед выпиской из стационара только по показаниям (при переводе в профильный стационар).

В случае отрицательного результата ПЦР мазка из носоглотки и зева, и при наличии характерной для COVID-19 рентгенологической/КТ картины в легких, возможно повторное проведение ПЦР из верхних дыхательных путей (минимум через 24 часа), а при его повторном отрицательном результате - проведение ПЦР образца из нижних дыхательных путей (напр. мокроты (если у пациента нет мокроты, то стимулировать ее не рекомендуется в связи с риском образования аэрозоля), эндотрахеального аспирата (если пациент интубирован) или образца бронхоальвеолярного лаважа (в случае, если бронхоскопия показана **только по другим причинам**, не связанным с забором образца для проведения ПЦР тестирования).

Общеклинические методы исследования:

- **общий анализ крови** с определением абсолютного и относительного количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита (гемоконцентрация), лейкоцитов, тромбоцитов, показателей лейкоцитарной формулы (чем тяжелее течение, тем выраженнее изменения): лейкопения, **лимфопения**, анэозинофилия; тромбоцитопения, при присоединении или активации бактериальной флоры: лейкоцитоз, «сдвиг формулы влево», повышение СОЭ;
- **общий анализ мочи:** альбуминурия, лейкоцитурия, гемоглобинурия (COVID-ассоциированный нефрит), определение кетоновых тел;

Биохимические методы исследования:

- **определение глюкозы, электролитов (K⁺, Na⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺), АЛТ, АСТ, билирубина** (повышение - COVID-ассоциированный гепатит, ЛИПП);
- **определение общего белка и альбумина** (снижение при вирусном поражении печени);
- **мочевина и креатинин** (повышение- вирусное поражение почек);
- **глюкоза** (повышение - вирусное поражение поджелудочной железы);
- **исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови:** коррелирует с тяжестью воспалительного процесса; распространенностью воспалительной инфильтрации в легких;
- **коагулограмма с определением ПВ, МНО, АЧТВ, фибриногена-** для оценки состояния системы гемостаза.

Определение биомаркеров:

- **Д-димер** - для оценки активности процесса тромбообразования и развития венозных тромбоэмболий (2ВГН и более);
- **Прокальцитонин** - для дифференциальной диагностики с бактериальной инфекцией и диагностики сепсиса (повышается);

Инструментальные методы исследования:

- **пульсоксиметрия** с измерением SpO₂ для выявления дыхательной недостаточности, выраженности гипоксемии. Необходимо проводить измерение в динамике и записывать параметры сатурации не только в покое, но и при нагрузке (ходьба по комнате).

Мониторинг SpO₂ в стационаре (рекомендации ВОЗ):

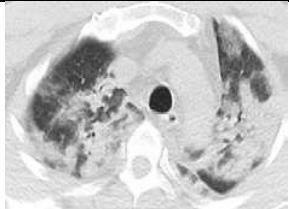
Параметры SpO ₂	Рекомендуемая частота исследования SpO ₂ в стационаре	Действия персонала
>93% (без O ₂ -терапии)	Измерение не реже 2-х раз в сутки утром и вечером (по возможности)	Оценка по ABCDE* Продолжить наблюдение
93-90% (без O ₂ -терапии)	Измерение не реже 4-х раз в сутки	Оценка по ABCDE* Восстановление проходимости дыхательных путей. Назначить кислородотерапию при снижении <93%.
<90% без O ₂ или < 93% при кислородотерапии	Рекомендуется использование прикроватного монитора с регулярным измерением сатурации	Назначить кислородотерапию. Провести исследование КИЦС. Оценка по ABCDE Восстановление проходимости дыхательных путей. НИВЛ по показаниям

Примечание: *-ABCDE алгоритмы – в методическом пособии «Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции [16]

- **рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях** проводится лицам с подозрительным/вероятным/подтвержденным случаем COVID-19 при наличии следующих симптомов (интенсивный кашель, одышка, боли в грудной клетке, снижение сатурации). Основные рентгенологические признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии: туманные затемнения, часто округлой морфологии, с периферическим и нижним распределением по легким, двухстороннее усиление и сгущение легочного рисунка за счет интерстициального компонента, симптом «воздушной бронхограммы»;
- **компьютерная томография органов грудной клетки (высоко информативна.** Критерии диагностики: распределение инфильтрации двухстороннее полисегментарное, преимущественно периферическое, основные признаки: многочисленные уплотнения по типу «матового стекла» с участками консолидации различной формы и протяженности; дополнительные признаки: ретикулярные изменения по типу «булыжной мостовой» («crazy-paving»), расположенные к периферии. Объем поражения <25% - КТ1, 25-50% – КТ2, 50-

75% - КТ3, >75% объема – КТ4. У симптомных пациентов с COVID-19 в 56% случаев в первые 3 дня изменения при КТ исследовании легких могут отсутствовать [11].

Оценка степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) [17]:

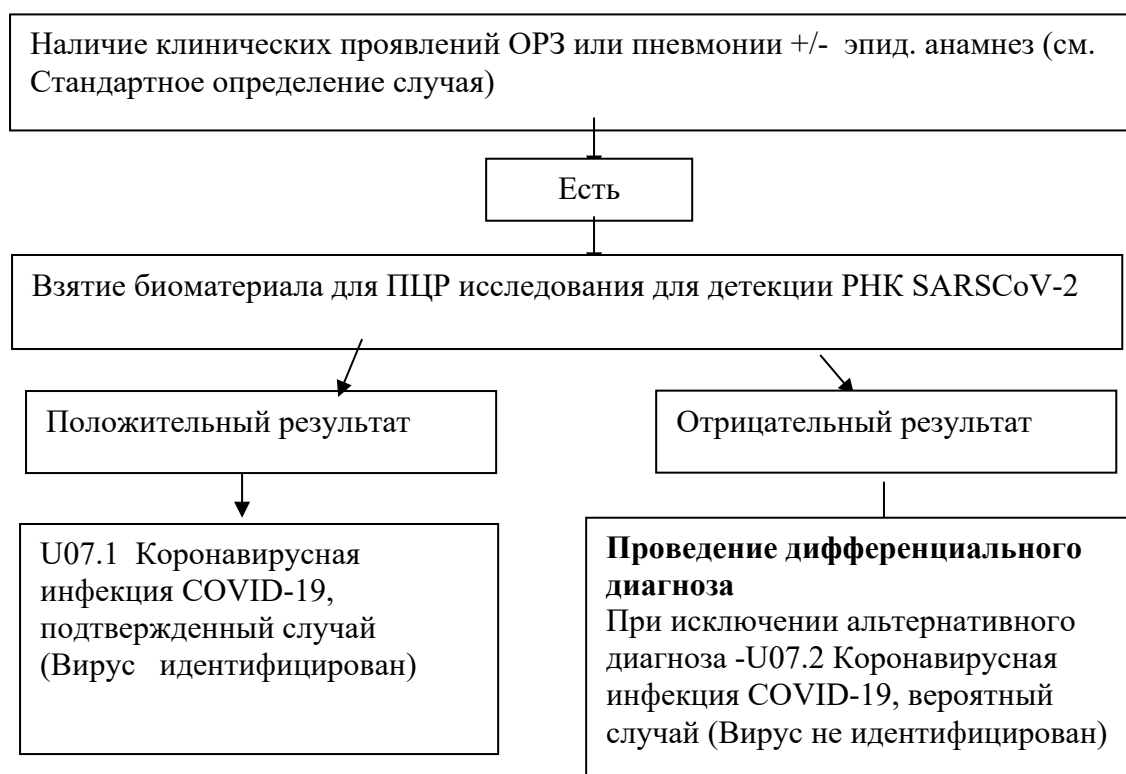
<i>Признаки</i>	<i>Степень поражения</i>	<i>Пример типичной картины</i>
Не более 3-х очагов - уплотнение по типу «матового стекла» - < 3 см по максимальному диаметру	Малая (КТ-1) < 25% объема	
Более 3-х очагов - уплотнение по типу «матового стекла» - >3 см по максимальному диаметру	Умеренная (КТ-2) 25-50% объема	
Уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с очагами консолидации	Средняя (КТ-3) 50-75% объема	
Диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями	Большая (КТ-4) > 75% объема	

Консультация специалистов (преимущественно дистанционно, по показаниям):

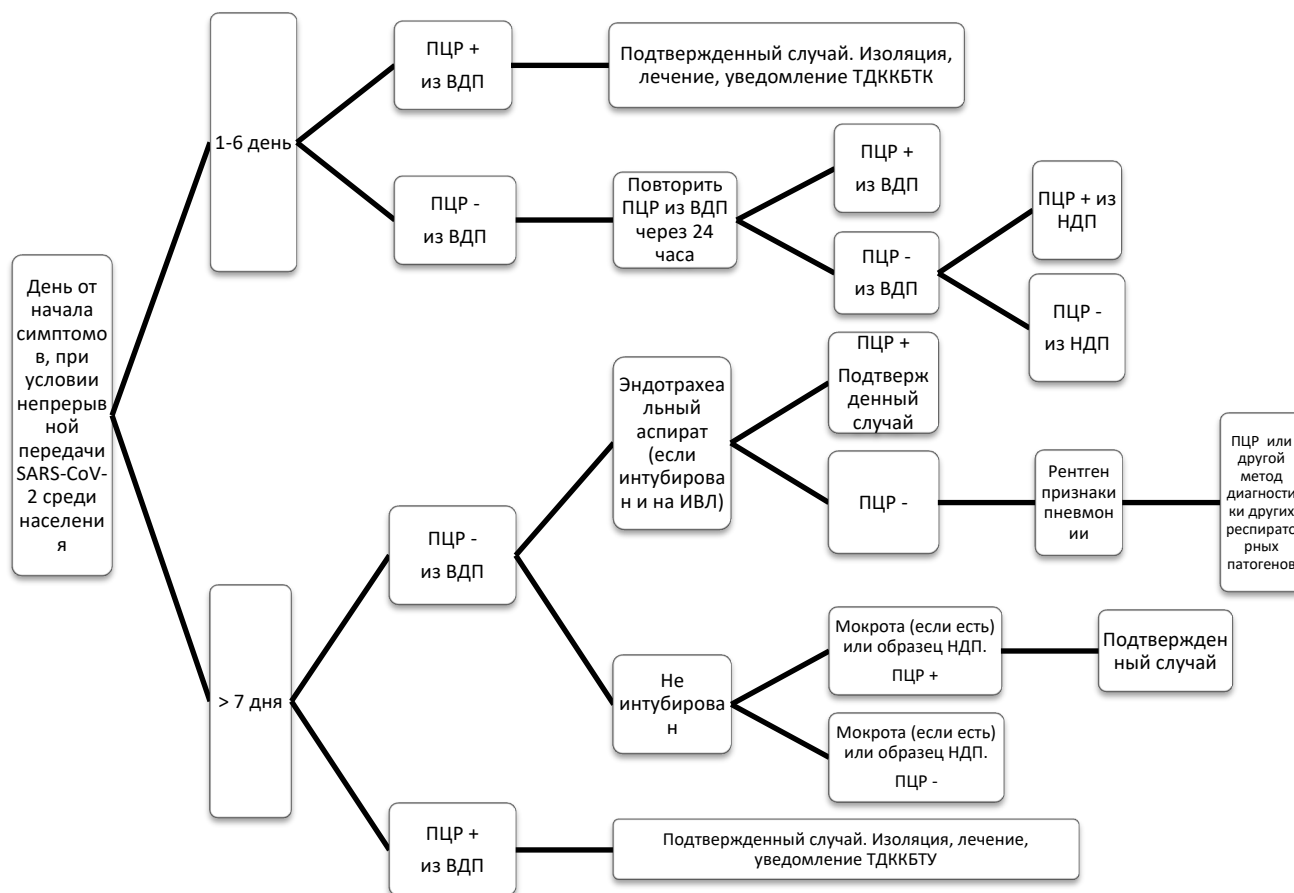
- **консультация реаниматолога** – для диагностики ОРДС и других осложнений, определения показаний перевода в ОРИТ;
- **консультация пульмонолога** - для пациентов с сопутствующей патологией бронхолегочной системы;
- **консультация кардиолога** – при изменениях на ЭКГ и подозрении на острый коронарный синдром, миокардит, для коррекции лечения пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, коррекции схемы антикоагулянтной терапии;
- **консультация эндокринолога** – у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом в случае трудностей в коррекции гипергликемии;
- **консультация акушера-гинеколога** – при развитии COVID-19 у беременных;

- **консультация нефролога** – при развитии вирусного поражения почек, лиц с ХБП, в том числе на гемодиализе;
- **консультация невролога** – при развитии неврологических проявлений;
- **консультация фтизиатра** – при подозрении на специфический процесс;
- **консультация психолога, психиатра** (по показаниям) – при выраженной ажитации;
- **консультация торакального хирурга** – при развитии гидроторакса, пневмоторакса;
- **консультация ангиохирурга** – при подозрении на ТЭЛА;
- **консультация нейрохирурга** – при подозрении на ОНМК
- **консультация клинического фармаколога** – для рационального подбора лекарственных средств с учетом их взаимодействия.

2.2 Диагностический алгоритм: (схема)



Диагностический поиск



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Критерии дифференциальной диагностики COVID-19:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Грипп	Острое начало, лихорадка, миалгии, артралгии, катаральный синдром, диарея (до 25 %), геморрагический синдром (при тяжелом течении), вирусное поражение легких, Осложнение: ДН, ОРДС	Обнаружение РНК вируса гриппа в ПЦР (мазок из носоглотки, бронхоальвекулярный лаваж, если пациент на ИВЛ)	Выраженный катаральный синдром, склерит, ринорея, трахеит, Относительный лимфоцитоз, Отрицательный результат ПЦР
Метапневмовирусная инфекция	Острое начало, лихорадка	Обнаружение РНК метапневмовируса в	Ринит Бронхит

	Пневмония Осложнение: ДН, ОРДС	ПЦР (мазок из носоглотки, бронхоальвелярный лаваж, если пациент на ИВЛ)	Бронхиолит Отрицательный результат ПЦР
Бокавирусная инфекция	Острое начало, лихорадка Фарингит Пневмония Осложнение: ДН, ОРДС	Обнаружение РНК бокавируса в ПЦР (мазок из носоглотки, бронхоальвелярный лаваж, если пациент на ИВЛ)	Бронхиолит Отрицательный результат ПЦР
Корь, катаральный период	Острое начало, Лихорадка Катаральный синдром	Обнаружение специфических антител IgM в ИФА	Выраженный катаральный синдром, склерит, конъюнктивит, с последующим этапным высыпанием. Пятна Бельского- Филатова-Коплика Отрицательный результат в ИФА
Атипичная пневмония (микоплазменная, хламидийная, легионеллезная)	Лихорадка Катаральный синдром	Обнаружение специфических антител IgM в ИФА	Постепенное начало, Отрицательный результат в ИФА

Дифференциальная диагностика пневмоний вирусной и бактериальной этиологии:

Критерий	Первичная вирусная пневмония	Вирусно-бактериальная пневмония	Вторичная бактериальная пневмония
Патогенез	Репликация вируса, виремия, пневмотропность, ангиотропность вируса, проникновение в альвеолы, утолщение межальвеолярных перегородок Эндотелиопатия, Тромбогенность (COVID-19)	обострение хронических очагов инфекции (чаще пневмококки, стафилококки) на фоне вирусной пневмонии	развитие иммунодефицита, суперинфицирование бактериальной флорой или обострение хронических очагов инфекции (грам «-» флора) на фоне разрешения вирусной пневмонии
Сроки развития	в течение первых 36-72 часов болезни При COVID-19 – 2-я-3-я неделя	конец первой и начала второй недели болезни	вторая неделя болезни
Лихорадка	одноволновая	одноволновая длительная или	двухволновая с ознобом

		двухволновая с ознобом	
Кашель	сухой непродуктивный кашель (примесь крови при гриппе)	продуктивный кашель с трудно отделяемой мокротой (чаще слизистый характер с примесью гнойной)	кашель со слизисто-гнойной, гнойной мокротой
Плевральные боли	Редко (При COVID-19 возможны)	часто	часто
Аускультативно	жесткое дыхание	Появление хрипов на фоне жесткого или ослабленного дыхания	бронхиальное или ослабленное везикулярное дыхание, звучные мелкопузырчатые хрипы или крепитация
Осложнение	ОРДС	ДН	ДН
Рентгенологическая картина	Комбинация диффузных инфильтратов по типу «матового стекла» с очагами фокальной консолидации	Диффузные инфильтративные затемнения	затемнение, инфильтрация (очаговая, сегментарная, долевая и более) легочной ткани.
Клинический анализ крови	Лейкопения, лимфопения (COVID-19), относительный лимфоцитоз (грипп), тромбоцитопения (грипп)	Лейкопения, лимфопения в начале заболевания с последующим развитием лейкоцитоза с нейтрофилезом	Лейкоцитоз, нейтрофилез Ускоренная СОЭ

Дополнительные исследования:

Биохимические методы исследования:

- **лактатдегидрагеназа** (повышение при тяжелом течении заболевания);
- **креатинфосфокиназа, тропонин** (повышение при тяжелом течении заболевания, миокардит и риске коронарного события);
- **определение ферритина** - повышение при тяжелом течении иммуновоспалительного синдрома;

Иммунологические методы исследования:

- Обнаружение антител (IgM, IgG, суммарных антител IgM /IgG) или антигенов вируса SARS CoV2 методом иммуноферментного (иммунохемилюминесцентного, электрохемилюминесцентного) анализа. Результаты ИФА могут быть использованы для решения следующих клинических задач:

1) для диагностических целей у пациентов с подозрительным и вероятным случаем COVID-19 при отрицательном результате ПЦР;

- 2) для оценки напряженности иммунитета при отборе доноров для заготовки иммунной плазмы реконвалесцентов (приоритетное значение имеет обнаружение и высокий уровень иммуноглобулинов класса G);
- 3) для ретроспективной диагностики COVID-19, перенесших бессимптомную, легкую форму заболевания, пневмонию (при отрицательном результате ПЦР-теста) (по показаниям).

Исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата проводится госпитализированным пациентам с признаками ОДН (SpO_2 менее 93% по данным пульсоксиметрии без кислородной поддержки).

Бактериологические методы исследования:

- **посев крови на стерильность и гемокультуру** (при подозрении на сепсис);
- **посев мокроты, мазка из носоглотки, бронхоальвеолярного лаважа** при подозрении на присоединение бактериальной флоры для подбора рациональной антибиотикотерапии.

Инструментальные методы исследования:

- **электрокардиография (ЭКГ)** в стандартных отведениях по показаниям.
- **эхокардиография (ЭхоКГ)** - при подозрении на миокардит, оценки косвенных признаков ТЭЛА (по показаниям в ОРИТ);

ЭхоКГ показано пациентам при подозрении на миокардит, острую сердечную недостаточность (кардиогенный шок), инфаркт миокарда по ЭКГ, в случае увеличения уровня тропонина, признаках тампонады сердца, а также при желудочковой аритмии.

- **скрининговое компрессионное УЗИ (КУЗИ)** вен нижних конечностей тяжелым и критическим пациентам при поступлении в течение 7 дней, а также КУЗИ яремной и подключичной вен (особенно при длительной катетеризации) для выявления признаков тромбоза глубоких и поверхностных вен и выбора дозы антикоагулянтной терапии (по показаниям в ОРИТ - при уровне Д-димера 4 ВГН и выше);
- **ультразвуковое исследование органов грудной клетки** проводится у пациентов в критическом состоянии, находящихся в ОРИТ при невозможности их транспортировки или при отсутствии возможности выполнения рентген/КТ. Ультразвуковые признаки COVID – пневмонии: неровность, прерывистость плевральной линии, отсутствие плевральной линии по поверхности консолидации, появление В-линий в различных вариантах – единичные, множественные и сливающиеся («белое легкое»), консолидации в различных вариантах – кортикальные локальные, кортикальные распространенные, сегментарные и долевые, воздушная эхобронхограмма, которая встречается в сегментарных и долевыми консолидациях, плевральный выпот, появление А-линий на стадии выздоровления [18].

Определение биомаркеров:

- интерлейкин 6-для диагностики иммуновоспалительного синдрома и цитокинового шторма (значительно повышается).

3 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [20-33]:

На амбулаторном уровне ведется наблюдение и лечение следующих категорий пациентов:

1. Лица с бессимптомной формой COVID-19.
2. Пациенты с легкой степенью тяжести COVID-19.
3. Пациенты со среднетяжелой степенью тяжести COVID-19 (до госпитализации в стационар по показаниям).
4. Пациенты с COVID-19 после выписки из стационара.

Лица могут получать медицинскую помощь на дому при условии соблюдения двух нижеследующих требований:

- 1) соблюдение противоэпидемического режима в соответствии с ППГСВ, выполнение соответствующих мер профилактики инфекций и инфекционного контроля (ПИИК), изложенных в *Приложении 10*.
- 2) наличие возможности тщательного наблюдения квалифицированным работником ПМСП за любыми признаками/ симптомами, свидетельствующими об ухудшении клинического состояния пациента.

Пациентам с легкой и средней степенью тяжести заболевания во время амбулаторного лечения рекомендуется сохранять двигательный режим (заниматься лечебной и дыхательной гимнастикой в щадящем режиме), принимать достаточный объем жидкости, следить за температурой тела, частотой пульса, дыхания, АД, сатурацией (при наличии пульсоксиметра). При нарастании клинических симптомов заболевания, любом ухудшении самочувствия и показателей измерения температуры тела, частоты пульса, дыхания, АД, сатурации необходимо поставить в известность участкового врача, который после оценки тяжести состояния определяет дальнейшее ведение, по показаниям направляет в инфекционный стационар.

3.1 Немедикаментозное лечение:

Ведение лиц с бессимптомной формой COVID-19.

Лица без клинических симптомов на момент выявления положительного результата ПЦР подлежат медицинскому наблюдению сотрудниками ПМСП в домашних условиях в течение 14 дней (продолжительность инкубационного периода), так как в этот период может развиваться заболевание. При появлении клинических симптомов (повышение температуры тела, кашель, затрудненное дыхание, одышка) в период медицинского наблюдения участковый врач определяет дальнейшую тактику ведения пациента.

При отсутствии манифестации клинических симптомов в течение 14 дней с даты положительного результата ПЦР медицинское наблюдение снимается [42].

3.2. Медикаментозное лечение:

Ведение пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19.

При легкой степени тяжести

- температура тела нормальная/ субфебрильная/фебрильная;
- одышки нет, ЧДД <20 в мин, SpO₂ в покое > 95 %;
- на рентгене/ КТ легких изменения отсутствуют (при наличии - картина не совпадает с клиникой);
- фоновые заболевания (СД, АГ, ИБС, ХБП и др.) отсутствуют или компенсированы;
- ЧСС 60-80 уд. в мин. (необходимо соотносить с температурой тела);
- в гемограмме содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов в пределах референсных значений.

При установлении у пациента легкой степени тяжести COVID-19 рекомендовано придерживаться следующих положений:

1) При температуре тела выше 38С купирование лихорадки проводится физическими методами охлаждения или НПВС:

- Парацетамол 500 мг (не более 2 г в сутки) или
- Ибупрофен 200 - 400 мг (не более 1 200 мг) [20, 21].

2) Больным с COVID-19 с установленным при помощи инвазивных и неинвазивных методов диагноза сердечно-сосудистых заболеваний назначается ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе до 100 мг в сутки (либо продолжается прием, если пациентам было назначено ранее) для профилактики повторных ишемических событий:

- перенесенный ОКС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия);
- стабильная стенокардия;
- коронарная реваскуляризация (ЧКВ, КШ и др. с артериальной реваскуляризацией);
- перенесенный инсульт и транзиторная ишемическая атака;
- аневризма аорты и атеросклерозом периферических артерий;
- при наличии стенозов периферических артерий $\geq 50\%$ по данным методов визуализации, включая ультразвуковое исследование артерий;
- СД с поражением органов-мишеней (микроальбуминурия) или с наличием больших факторов риска: курение, гиперлипидемия;
- АГ 3 стадии;
- СД 1 типа (>20 лет);
- тяжелая почечная недостаточность с $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$;
- семейная гиперлипидемия с ССЗ атеросклеротической природы и с другими большими факторами риска.

Кроме того, АСК может быть рекомендована для первичной профилактики пациентам при риске по шкале SCORE $\geq 10\%$ и пациентам с колоректальным раком. При наличии противопоказаний к назначению АСК можно назначить клопидогрель 75 мг в сутки) [22].

3) Профилактика венозных тромбозов при легкой форме не показана.

4) Пациентам, принимающим ПОАК по показаниям (постоянная форма фибрилляции предсердий, тромбоз глубоких вен, тромбозы венозного синуса и др.) рекомендуется продолжить их прием под наблюдением врача. При этом следует регулярно оценивать переносимость, приверженность, состояние функции печени, почек и риск кровотечения по шкале IMPROVE.

5) Рутинная комбинация АСК или клопидогрела с антикоагулянтами не рекомендуется при COVID-19 за исключением пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий, которым проводили ЧКВ со стентированием.

6) Лица с хроническими заболеваниями, в том числе лица старше 60 лет в период неблагополучной эпидемиологической обстановки по COVID-19 находятся под динамическим наблюдением специалистов ПМСП (Приложение 7).

Лица с легкой степенью тяжести заболевания снимаются с медицинского наблюдения и изоляции спустя 10 дней с момента развития симптомов плюс не менее 3 дней без симптомов (напр. повышенной температуры тела, респираторных симптомов) (проведение ПЦР исследования и КТ/рентген-диагностики не требуется).

Например – пациент был симптоматичен в течение первых двух дней, в таком случае изоляцию и прекращение контактных и капельных мер профилактики инфекции можно отменить через 10 дней + 3 дня без симптомов = 13 дней [42].

При нарастании клинических симптомов заболевания, любом ухудшении самочувствия и показателей измерения температуры тела, частоты пульса, дыхания, АД, сатурации необходимо поставить в известность участкового врача, который после оценки тяжести состояния определяет дальнейшее ведение, по показаниям направляет в инфекционный стационар.

Ведение пациентов со среднетяжелой формой заболевания (до госпитализации в стационар по показаниям).

При средней степени тяжести у пациентов отмечается

- повышение температура тела до субфебрильных/ фебрильных цифр;
- одышка при нагрузках, ЧДД - 20-22 в мин, SpO₂ в покое 94- 95 %;
- на Rg/КТ легких (при наличии) -признаки вирусного поражения легких с заключением КТ 1-2 – объем поражения легких до 50%;
- имеются фоновые заболевания (СД, АГ, ИБС, ХБП и др.), но без признаков декомпенсации или обострения;
- ЧСС 80-100 уд.в мин. (необходимо соотносить с температурой тела);
- в гемограмме незначительная лимфопения (более 15%).

При установлении у пациента средней степени тяжести COVID-19 рекомендовано придерживаться следующих положений:

- 1) При температуре тела выше 38С⁰ купирование лихорадки проводится физическими методами охлаждения или НПВС:
 - Парацетамол 500 мг (не более 2 г в сутки) или
 - Ибупрофен 200 - 400 мг (не более 1 200 мг) [20, 21].

2) Рутинная профилактика венозных тромбоэмболий при отсутствии риска венозных тромбозов не проводится.

3) При наличии сопутствующих заболеваний (онкологические заболевания в активной стадии, перенесенные тромбозы глубоких вен и ТЭЛА, тромбофилия, недавно перенесенные инфаркт миокарда, ишемический инсульт и большие оперативные вмешательства, пожилой возраст ≥ 70 лет, ХСН) следует определить риск венозных тромбоэмболий по шкале PADUA или по модели оценки риска IMPROVE, затем оценить риск кровотечений согласно шкале IMPROVE.

Шкала оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных нехирургических больных Padua

Фактор риска	Балл
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия <6 месяцев назад)	3
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет) ≥ 3 дней	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤ 1 месяца назад	2
Возраст ≥ 70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Примечание: при сумме баллов ≥ 4 риск венозных тромбоэмболических осложнений считается высоким и показана их профилактика антикоагулянтами.

Модель оценки риска IMPROVE

Факторы риска	Баллы
ВТЭ в анамнезе	3
Тромбофилия	2
Паралич н/к в настоящее время	2
Рак в настоящее время	2
Иммобилизация не менее 7 дней	1
Госпитализация в ОРИТ или кардио-интенсивный блок	1
Возраст > 60 лет	1

0-1–низкий риск = нет необходимости в профилактике
2 и больше= высокий риск требуется профилактика

Модель оценки риска кровотечения IMPROVE

ФР	Баллы
Активная язва желудка и 12-перстной кишки	4,5
Кровотечение <3 мес до госпитализации* (ЖК, ИИ,прим НОАК)	4
Тромбоциты < 50 000** (прим. АСК и P2Y12)	4
Возраст > 85 лет	3,5
Печеночная недостаточность с уровнем ПВ > 1,5 ВГН	2,5
Тяжелая почечная недостаточность с рСКФ < 30 мл/мин	2,5
Госпитализация в ОРИТ	2,5
Наличие центрального катетера	2
Наличие ревматического или аутоиммунного заболевания	2
Рак активный	2
Возраст: 40-84 года	1
Мужчины	1
рСКФ 30-59 мл/мин	1
Высокий риск ≥ 7 баллов, низкий риск <7 баллов	

4) У пациентов, которые принимали ПОАК до госпитализации и профилактическую дозу НМГ в стационаре отмечается низкая частота ТЭЛА [23]. ПОАК являются более удобными для применения в амбулаторной практике у больных с COVID-19 по сравнению с применением антагонистов витамина К (АВК) [24].

5) ПОАК следует назначать после оценки риска развития тромбозов **согласно шкале PADUA**, общего анализа крови (показатели гемоглобина, тромбоцитов) и по показаниям - Д-димер, креатинин, оценки расчетной скорости креатинина (рСКФ) или клиренса креатинина (КК), уровня билирубина, ферментов печени и оценки риска кровотечения (шкала IMPROVE). В случае наличия результата рСКФ, следует разделить данный показатель рСКФ на 10, полученная цифра будет показывать через сколько месяцев (3-6 мес) следует повторять обследование. Если пациент укладывается в эти промежутки времени возможно проведение биохимических анализов несколько позже и допустить применение ПОАК. В таких случаях врач ПМСП может ограничиться результатами ОАК, Д-димера и по показаниям проводится анализ печеночных проб (АЛТ, АСТ, билирубин).

Рекомендуемые схемы лечения ПОАК в минимальной дозе для лиц без сопутствующих (коморбидных) заболеваний:

- Апиксабан* 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней,

или

- Дабигатрана этексилат * 110 мг х 2 раза в сутки 10 дней

или

- Ривароксабан* 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Через 10 дней следует провести контроль общеклинического состояния, уровня Д-димера, тромбоцитов, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина

Примечание: - у больных со снижением рСКФ до 15 мл/мин коррекция дозы Аликсабана не требуется;

- у пациентов, имеющих рСКФ <15 мл/мин, применение Аликсабана не рекомендуется; Совместное использование Аликсабана и рифампицина, зверобоя, карбамазепина, фенобарбитала, кетоконазола, кларитромицина и эритромицина не рекомендуется

- с осторожностью применять дабигатрана этексилат при состояниях, повышающих риск кровотечения: возраст 75 лет и старше; рСКФ <30 мл/мин, у больных с высоким риском ИМ. Совместное применение Дабигатрана и зверобоя, верапамила, амиодарона, карбамазепина, фенобарбитала и кетоконазола значительно повышает уровень Дабигатрана в крови, следовательно, не рекомендовано.

- следует избегать применения Ривароксабана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин).

- Совместное использование Ривароксабана и ритонавира, рифампицина, зверобоя, карбамазепина, фенобарбитала, кларитромицина и эритромицина не желательно.

- Применение пероральных ингибиторов Ха-фактора предпочтительнее по сравнению с использованием перорального ингибитора IIa фактора [29].

6) АСК в дозе 75 -100 мг следует назначать

- пациентам для вторичной профилактики ССЗ при отсутствии риска тромбозов согласно шкале PADUA и референсном уровне Д-димера; а также для первичной профилактики у больных с колоректальным раком и при уровне SCORE $\geq 10\%$ (при наличии противопоказаний к применению АСК назначается клопидогрель 75 мг) под наблюдением врача [22].

7) При наличии **высокого риска тромбоза и низком уровне кровотечений** пациентам рекомендуется проведение лекарственной профилактики венозных тромбозов с тщательным мониторингом состояния пациента с повторной оценкой риска тромбозов. При ухудшении состояния пациента, дальнейший маршрут определяет врач ПМСП.

8) Пациенты с сопутствующими (коморбидными) заболеваниями, которые принимают ПОАК по показаниям (постоянная форма фибрилляции предсердий, тромбоз глубоких вен в анамнезе и др.) продолжают их прием в той дозе, которая рекомендована по основному заболеванию [25-28].

9) Лица с хроническими заболеваниями, в том числе лица старше 60 лет в период неблагоприятной эпидемиологической обстановки по COVID – 19 находятся под динамическим наблюдением специалистов ПМСП (Приложение 7).

Примечание: * Перед применением необходимо подробно прочитать инструкцию каждого препарата, особенно, раздел лекарственного взаимодействия. Указанные дозы ПОАК для профилактики ВТЭ у больных с COVID-19 составлены на основании согласованного мнения экспертов, которые ответственны за составление настоящего протокола после тщательного анализа результатов РКИ. В настоящее время отсутствуют результаты РКИ по применению ПОАК у больных с COVID-19. По мере появления новых данных возможны изменения в дозировках и длительности АКТ у больных с COVID-19. [22, 25, 26].

Лица со среднетяжелой степенью тяжести заболевания снимаются с медицинского наблюдения и изоляции по прошествии не менее 10 дней с момента развития симптомов плюс не менее 3 дней без симптомов (см примеры выше) (проведение ПЦР исследования не требуется, КТ/ рентген-диагностика по показаниям) [42].

Сводная таблица комплексной медицинской помощи на амбулаторном уровне представлена в Алгоритме ведения пациентов КВИ COVID-19 на всех уровнях оказания медицинской помощи (раздел 5).

3.3. Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

После выписки из стационара медицинское наблюдение реконвалесцентов, перенесших заболевание в среднетяжелой, тяжелой степени продолжается в домашних условиях под наблюдением врача ПМСП. Сроки наблюдения определяются индивидуально в зависимости от общего состояния реконвалесцента.

При ранней выписке из стационара:

Пример 1. В случае если у пациента были симптомы на протяжении 14 дней, тогда изоляция прекращается – 14 дней (были симптомы) + 3 дня (без симптомов) = 17 дней.

Пример 2: у пациента симптомы наблюдались 30 дней (лихорадка и обильный кашель с мокротой) – 30 дней (симптомы) + 3 дня (без симптомов) = 33 дней [42].

По показаниям проводится психологическая и респираторная реабилитация в амбулаторных условиях или лечение/реабилитация в профильном стационаре [30-32]. *(Приложение 6,8,9).*

По показаниям проводится профилактика тромбоэмболических осложнений:

- пациентам, перенесшим заболевание тяжелой или критической степени COVID-19, а так же с факторами риска по развитию ВТЭ (гиподинамичные, на постельном режиме, с ИМТ > 30, при наличии ВТЭ в анамнезе, активом раке, беременным и женщинам после родов) рекомендуется тромбопрофилактика парентеральными антикоагулянтами НМГ (надропарином и эноксапарином), фондапаринуксом (при уровне тромбоцитов <100 000, при непереносимости НМГ), НФГ (при отсутствии НМГ или противопоказаниях к НМГ) после выписки в течение 10-14 дней [33,34].

По истечении 10 дней от начала приема НМГ или НФГ у пациентов, перенесших заболевание тяжелой или критической степени тяжести COVID-19, но при сохраняющемся высоком уровне Д-димера (выше 2ВГН) целесообразно перейти на ПОАК (апиксабан, ривароксабан) в профилактических дозах на срок до 30 дней (доказательной базы применения

ПОАК при COVID-19 нет, поэтому необходимо решение консилиума и информированное согласие пациента, учитывая большую площадь поражения легких и высокие риски ВТЭ у данной категории пациентов)[33,35];

При обострении сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний, при развитии постковидных состояний врач ПМСП направляет реконвалесцента на консультацию к профильному специалисту. Ведение и лечение осуществляется в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения по сопутствующему заболеванию.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация температуры более 3 дней без приема жаропонижающих препаратов;
- регресс симптомов интоксикации (слабости, головных болей, миалгии);
- регресс респираторных симптомов (болей в горле, кашля)

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- среднетяжелая степень заболевания у пациента с наличием факторов риска тяжелого течения;
- тяжелая степень заболевания;
- крайне тяжелая/критическая степень тяжести (ОРДС, сепсис, септический шок);

И

- лихорадка 38°C и выше в течение 5 дней, устойчивая к жаропонижающим препаратам;
- ЧДД > 24 в 1 минуту;
- одышка нарастающего характера, при обычных бытовых нагрузках, разговоре;
- снижение SpO₂ < 93%;
- лица с факторами риска (возраст старше 60 лет, СД, АГ и др.) при средней степени тяжести (ЧДД 20-24 в 1 мин, SpO₂ 93-95%, КТ1-2 при наличии);
- КТ3-КТ4.

На уровне скорой помощи и приемного покоя стационара рекомендуется проводить сортировку согласно Алгоритма межведомственного комплексного инструмента сортировки (*Приложение 3*).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [11, 35, 36, 43-63]:

5.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим полупостельный (в зависимости от тяжести течения желательна смена положения тела в постели, ходьба по палате под контролем состояния пациента (ЧДД, ЧСС, SpO₂)).

- При поражении легких рекомендовано применение прон-позиции тела пациента на животе для улучшения оксигенации легких с постепенным увеличением времени (по 1 часу 4 раза в день, максимально до 12 -16 часов, ночной сон) под контролем состояния пациента (ЧД, ЧСС, SpO₂), диафрагмальное дыхание (по самочувствию), беременным—латеро-позиция (положение на боку), коленно-локтевое положение.
- Диета сбалансированная по содержанию белков, жиров, углеводов, микроэлементов с учетом сопутствующей патологии.
- Ранняя реабилитация пациентам проводится в соответствии с Приложением 8.

5.2 Медикаментозное лечение:

В настоящее время не получены убедительные доказательства по эффективной специфической противовирусной терапии, поэтому главным принципом в ведении пациентов с диагнозом COVID-19 остается оптимальное патогенетическое лечение в зависимости от характера клинических симптомов, тяжести заболевания, наличия/отсутствия пневмонии (рентген и КТ/признаки), вида и степени осложнений, сопутствующих заболеваний.

Патогенетическая терапия.

Пациентам с легкой и среднетяжелой степенью тяжести заболевания (при высокой температуре, полнотливости, жидком стуле) настоятельно рекомендуется обильное питье в виде энтерального восполнения жидкости с целью дезинтоксикации, коррекции гемоконцентрации и увлажнения слизистых оболочек. *(Приложение 1).*

Для купирования лихорадки рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (парацетамол, ибупрофен) и физические методы охлаждения.

Интенсивная терапия при тяжелом течении *(Приложение 1,2).* При наличии показаний проводится инфузионная терапия под контролем диуреза (не ниже 0,5 мл/кг/ч), сатурации, оценки отеков, гематокрита (> 35%). Необходимо вести пациентов в нулевом или отрицательном гидробалансе.

Респираторная поддержка (профилактика и борьба с гипоксией) *(Приложение 1,2)*

При снижении SpO₂ менее 93% рекомендовано начало оксигенотерапии при помощи маски или назальных канюль с потоком кислорода 5-10 л в минуту до достижения показателя SpO₂>95%. Сочетание оксигенотерапии (стандартной или высокопоточной) с положением пациента лежа на животе в прон-позиции не менее 12-16 часов в сутки приводит к улучшению оксигенации. Раннее начало респираторной поддержки снижает риск развития гипоксии мозга.

Неинвазивная вентиляция легких и высокопоточная назальная оксигенация (HFNO):

Показания:

- постоянно растущая потребность в кислороде (например, поток O₂ с 5л/мин до 15 л/мин) при SpO₂ 86-93%;

- тахипноэ 22-28 в мин (без участия вспомогательной мускулатуры), которое не устраняется после снижения температуры тела, сопровождающееся увеличением скорости потока O₂, вне зависимости от уровня SpO₂;
- субъективное ощущение нехватки воздуха;
- PaO₂ < 60 мм.рт.ст., либо PaO₂/FiO₂ 100-300 мм рт.ст.;
- PaCO₂ > 45 мм.рт.ст.;
- SpO₂ 86-93% без признаков усталости дыхательной мускулатуры;

Аэрозольгенерирующие процедуры, к которым относится НИВЛ и HFNO, должны проводиться в специальных боксах с отрицательным атмосферным давлением (Мельцеровские боксы) с обменом воздуха минимум 12 объемов/час и с наличием гепа-фильтров в системе рециркуляции, задерживающих вирусы в воздухе.

N.B.!!! При использовании НИВЛ и HFNO в условиях, не соответствующих требованиям, описанным выше, необходимо помнить о высоком риске образования аэрозолей, что может привести к инфицированию персонала ОРИТ и распространению инфицирующего агента в помещении ОРИТ. Если эти вмешательства осуществляются за пределами одноместных палат в ОРИТ, оснащенных ненадлежащими системами вентиляции, то в целях защиты от воздушной передачи инфекции целесообразно группировать пациентов, которым показаны эти методы лечения, в специально отведенных помещениях с адекватной вентиляцией, куда персонал может входить, только надев надлежащие СИЗ.

Абсолютные противопоказания (как показания для инвазивной ИВЛ):

- отсутствие полной кооперации с больным (выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания);
- аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски.
- ОРДС средней и тяжелой степени

Описание метода: неинвазивная масочная вентиляция легких (НИВЛ), как правило, проводится в триггерных вспомогательных режимах, большинство из которых реализовано на многих современных аппаратах ИВЛ.

CPAP и/или PS может обеспечить более высокое среднее давление в дыхательных путях и, таким образом, наилучшее раскрытие спавшихся альвеол (рекрутмент).

CPAP не приводит к увеличению дыхательного объема, что обуславливает более щадящую вентиляцию легких. CPAP или положительное давление в конце выдоха (PEEP) в диапазоне 5-15 mbar (cmH₂O). При использовании режима CPAP/PS диапазон PS от 8 до 20 mbar (cmH₂O).

Если FiO₂ > 60% и SpO₂ не превышает 92%, рассмотрите возможность повышения уровня давления на выдохе (PS).

В моменты прекращения НИВЛ (приемы пищи, отдых), рекомендовано подключать HFNC с использованием потока для поддержания SpO₂ от 88% до 94%. Более низкие скорости потока, ниже 30 л/мин, могут иметь меньшую аэрозольность. Для минимизации потока следует титровать фракцию

вдыхаемого кислорода (FiO_2) до максимальной поддержки перед увеличением потока более 30 л/мин.

Интубация трахеи показана при неэффективности неинвазивной вентиляции, сопровождающейся:

- сохранением или нарастанием гипоксемии (сохранение $SpO_2 \leq 90\%$ при клинических признаках дыхательной недостаточности, необходимость повышения скорости потока O_2 при HFNO или повышения FiO_2 на 30% и более в течение суток при масочном методе НИВЛ);
- отсутствие полной кооперации с больным (выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания);
- декомпенсированным метаболическим ацидозом или респираторным алкалозом;
- отсутствием увеличения индекса PaO_2/FiO_2 ;
- высокой работой дыхания (десинхронизация с респиратором, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры, «провалы» во время триггирования вдоха на кривой давление – время).

Инвазивная вентиляция легких:

Перед принятием решения об интубации пациента очень важна детальная оценка клинического состояния пациента (общий системный статус пациента, наличие осложнений, прогрессирование заболевания).

NB!!! Интубацию проводит самый опытный доктор из всех в команде.

Показания для перевода пациента на инвазивную вентиляцию легких:

1. $SpO_2 \leq 90\%$, сопровождающейся гиперкапнией $pCO_2 > 50$ mmHg и/или клиническими признаками дыхательной недостаточности при НИВЛ
2. Выраженные признаки дыхательной недостаточности:
увеличение работы дыхания на фоне $SpO_2 \leq 90\%$, сопровождающейся:
 - пациент дышит ртом, расширение носовых ноздрей, диафорез
 - тахипноэ ≥ 30 в минуту
 - участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, втягивание межреберных промежутков, уступчивых мест грудной клетки вне зависимости от частоты дыхания
3. Нарушение сознания: ажитация, сонливость, заторможенность (как проявления гипоксической энцефалопатии)
4. Исходно низкое значение индекса оксигенации. Индекс оксигенации ≤ 200 мм рт. ст. (с $PEEP \geq 5$ см. вод. ст., либо без НИВЛ)
5. Наличие исходного или развитие в период НИВЛ декомпенсированного метаболического ацидоза или респираторного алкалоза на фоне клинических проявлений дыхательной недостаточности

Оценку тяжести пациентов рекомендуется проводить по шкала NEWS [16,44]

При проведении НИВЛ (CPAP) следует оценивать состояние больного. При неэффективности CPAP в течение 30-60 минут от момента начала терапии (сохраняющаяся гипоксия – $SpO_2 < 90\%$, признаки ухудшения газообмена, значимое участие дыхательной мускулатуры в акте дыхания), при

прогрессирующем ухудшении оксигенации пациента, или если пациент не толерирует устройство СРАР – рассмотреть интубацию трахеи и перевод на ИВЛ. СРАР не должна задерживать интубацию у пациента с показаниями для интубации и ИВЛ.

В руководствах по НИВЛ не содержится рекомендаций по применению этого метода при гипоксемической дыхательной недостаточности (за исключением кардиогенного отека легких, послеоперационной дыхательной недостаточности и раннего применения НИВЛ у пациентов с иммуносупрессией) или при пандемических вирусных заболеваниях (по имеющимся исследованиям ТОРС и пандемического гриппа). Риски включают задержку интубации, большие дыхательные объемы и травмирующее транспульмональное давление. Ограниченные данные свидетельствуют о высокой частоте неудач применения НИВЛ у пациентов с другими вирусными инфекциями, такими как MERSCoV.

Антикоагулянтная терапия (АКТ) (профилактика и лечение тромбоваскулярного синдрома).

АКТ рекомендуется госпитализированным пациентам с COVID-19, доза препаратов (профилактическая, промежуточная или лечебная) подбирается в зависимости от наличия риска тромбэмболических осложнений и степени тяжести заболевания (см. раздел 3.2 шкале PADUA- риск венозных тромбозов/ Модель оценки риска IMPROVE, шкале IMPROVE- риск кровотечений).

АКТ для профилактики у тяжелых и критических пациентов

<i>Название препарата</i>	<i>Дозы</i>	<i>Примечание</i>
Надропарин кальция раствор для инъекций в шприцах – 0,3 мл/2850 МЕ анти Ха: 0,4 мл/3800 МЕ анти-Ха: 0,6 мл / 5700 МЕ анти-Ха	Профилактическая доза п/к 0,3 -0,4 мл 1 раз в сутки Промежуточная доза 0,4 мл 2 раза в сутки п/к, пациентам с ИМТ >30, ВТЭ в анамнезе, при наличии активного рака и увеличенным уровнем Д -димера > 4 раз	Пациентам с рСКФ < 30 мл/мин назначать не следует. Противопоказан при кровотечении
Эноксапарин раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл,	Профилактическая доза п/к 0,4 мл 1 раз в сутки Промежуточная доза 0,4 мл 2 раза в сутки п/к, пациентам с ИМТ >30, ВТЭ в анамнезе, при наличии активного рака и с увеличенным уровнем Д -димера > 4 раз	Пациентам с рСКФ < 30 мл/мин назначать не следует. Противопоказан при кровотечении
Фондапаринокс раствор для инъекций в шприцах по 0,25 мг препарат выбора при тромбоцитопении	Профилактическая доза п/к 2,5 мг 1 раз в сутки	Пациентам с рСКФ < 25-30 мл/мин назначать не следует Назначается при снижении тромбоцитов <100 000x10⁹/л
Гепарин 1 мл 5000МЕ/5мл	Подкожно 5000 МЕ 3 раза в сутки	Биодоступность при п/к составляет до 30%

		Препарат выбора при pСКФ <30 мл/мин
--	--	--

Терапевтические дозы антикоагулянтов*

Название препарата	Дозы	Примечание
Надропарин кальция раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах 3800 МЕ анти-Ха /0,4 мл/ 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл, 7600 МЕ анти-Ха/0,8 мл 9500 МЕ анти-Ха /1 мл	Для лечения ТГВ и ТЭЛА из расчета 0,1 мл на кг массы тела, например, если вес пациента составляет < 50 кг, доза препарата - 0,4 мл 2 раза в сутки, при весе 50-59 кг - по 0,5 мл 2 раза (или 0,4 мл утром вечером 0,6 мл); при весе 60-69 кг - по 0,6 мл 2 раза и далее	Пациентам с pСКФ < 30 мл/мин назначать не следует. Противопоказан при кровотечении
Эноксапарин раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл	Для лечения ТГВ и ТЭЛА из расчета 1 мг/кг массы тела 2 раза/сутки.	Пациентам с pСКФ менее 30 мл/мин назначать не следует.
Фондапаринокс раствор для п/к и в/в введения; по 0,5 мл препарата в предварительно наполненном шприце из стекла.	Для лечения ТГВ и ТЭЛА для пациентов с массой тела менее 50 кг - 5 мг; для пациентов с массой тела 50-100 кг – 7,5 мг; для пациентов с массой тела более 100 кг - 10 мг.	Пациентам с pСКФ менее 30 мл/мин назначать не следует. Назначается при снижении тромбоцитов <100 000x10⁹/л
Гепарин 1 мл 5000 МЕ 5 мл	Начальная доза из расчета 80 ЕД/кг в виде болюсной инъекции с последующей скоростью введения НФГ 18 ед / кг / ч . Далее по уровню АЧТВ в пределах 1,5 - 2,5 раза от контрольного уровня (60-70 сек) .	Необходимо определять АЧТВ через 4-6 ч после начальной болюсной инъекции, а затем через 3 ч после применения отрегулированной дозы, или один раз в день, когда была достигнута целевая терапевтическая доза

Примечание: *назначаются только в случае подтвержденного диагноза ТГВ и ТЭЛА. Возможно, оправдано применение терапевтических доз при особых случаях COVID-19 при отсутствии диагноза ТГВ и ТЭЛА (например при тяжелой форме ОРДС) после консилиума, однако пока доказательств не получено.

Больным с ВТЭ с нестабильной гемодинамикой предпочтительно применения НФГ под контролем АЧТВ. Пациентам с тяжелой формой, но относительно стабильной гемодинамикой могут продолжить НМГ. В случае нестабильности гемодинамики, или ухудшения функции почек (при уровне КК ниже 30 мл/мин) перевести на НФГ.

Режим дозирования гепарина.

АЧТВ	Дозирование
<35с (<1,2*контроль)	80 МЕ/кг болюсно, увеличение в инфузии на 4 МЕ/кг/ч
35-45с (1,2-1,5*контроль)	40 МЕ/кг болюсно, увеличение в инфузии на 2 МЕ/кг/ч
46-70с (1,5-2,3*контроль)	Не меняется
71-90с (2,3-3,0*контроль)	Уменьшение в инфузии на 2 МЕ/кг/ч
>90с (>3,0*контроль)	Остановить инфузию на 1 час, затем снизить в инфузии на 3 МЕ/кг/ч

Диагностика и лечение ВТЭ у пациентов с COVID-19.

- Необходимо регулярно мониторировать любые изменения клинического состояния пациентов с COVID-19. При наличии симптомов ВТЭ - необходимо срочно оценить вероятность ВТЭ.
- В случае подозрения на развитие острого нарушения мозгового кровообращения оказания медицинской помощи пациентам осуществляется в соответствии с *Приложением 5*.
- У пациентов с COVID-19 с подозрением на ВТЭ в случае невозможности проведения исследования из-за отсутствия возможностей клиники необходимо начинать парентеральное лечение НМГ в качестве первой линии при отсутствии противопоказаний.
- У критически тяжелых пациентов COVID-19 при наличии признаков ТЭЛА высокого риска в сочетании с гипотонией или ухудшением гемодинамики в сочетании с данными ЭхоКГ, подтверждающими ТЭЛА и перегрузку правых отделов сердца - рекомендуется проведение спасательной тромболитической терапии согласно КПДЛ «ТЭЛА» [43].
- У критически тяжелых пациентов с COVID-19 в случае рефрактерного коллапса кровообращения или остановки сердца можно рассмотреть применение ЭКМО в сочетании с хирургической эмболэктомией или применение катетер-направленного лечения.

NB! Применение тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов COVID-19 с ТЭЛА высокого риска (альтеплаза, урокиназа) и при ОРДС без подтверждения ТЭЛА (преимущественно урокиназа) не противопоказано.

Противовоспалительная терапия (борьба с иммуновоспалительным синдромом и цитокиновым штормом).

При тяжелом течении COVID-19 развивается синдром высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм), который создает угрозу возникновения и прогрессирования ОРДС, полиорганной недостаточности и смерти. Поэтому чрезвычайно важно диагностировать цитокиновый шторм на ранних стадиях его развития.

Ранними лабораторными признаками цитокинового шторма являются:

- повышение уровня ферритина сыворотки крови > 600 нг/мл;
- снижение содержания лейкоцитов $\leq 3,0 \times 10^9$ /л;
- снижение абсолютного числа лимфоцитов $\leq 1,0 \times 10^9$ /л, относительного содержания лимфоцитов $\leq 15\%$;
- снижение содержания тромбоцитов $\leq 180 \times 10^9$ /л,

- быстрое снижение содержания тромбоцитов и/или лейкоцитов (в течение суток) более чем в два раза на фоне сохраняющейся высокой воспалительной активности;
- повышение активности АСТ;
- снижения фибриногена крови $\leq 3,6$ мг/л

Клинические признаки:

- высокая лихорадка более 38С в течение 5 дней, устойчивая к жаропонижающим препаратам;
- быстрое прогрессирование процесса в легких с объемом поражения более 50%, снижение SpO₂<90%;

Глюкокортикостероиды (ГКС).

ГКС не рекомендуются для рутинного применения пациентам с легкой и среднетяжелой степенью тяжести заболевания в амбулаторных условиях, так как **эффективность и безопасность ГКС при легкой и средней степени тяжести не доказана**; назначение ГКС требует обязательного мониторинга лабораторных показателей (СРБ, ПКТ, ферритин, глюкоза крови, коагулограмма).

ГКС рекомендуются только в стационарных условиях с целью лечения гиперактивного иммуновоспалительного синдрома у пациентов с тяжелой степенью заболевания, выраженным повышением маркеров воспаления и необходимостью кислородотерапии или аппаратной респираторной поддержки [11,45,52]. Перед началом ГКС-терапии обязательно должны быть проведены следующие исследования: СРБ, прокальцитонин, сахар крови, Д-димер, коагулограмма, по возможности – ферритин, ЛДГ, интерлейкин-6. Длительность курса ГКС, выбор начальной дозы и темпы снижения проводятся под контролем указанных выше лабораторных параметров и зависят от клинической ситуации. Противовоспалительный эффект рекомендуется оценивать ежедневным исследованием СРБ [11,45,46,52].

Системные кортикостероиды можно вводить как перорально, так и внутривенно. Следует отметить, что хотя биодоступность дексаметазона очень высока (т.е. аналогичные концентрации достигаются в плазме после перорального и внутривенного приема), при тяжелой и критической степени тяжести клиницисты могут рассмотреть вопрос о введении системных кортикостероидов внутривенно, а не перорально, если есть подозрение на нарушение функции кишечника.

Применение дексаметазона один раз в день может повысить приверженность. Доза дексаметазона 6 мг эквивалентна (с точки зрения глюкокортикоидного эффекта) или 40 мг преднизолона, или 32 мг метилпреднизолона (например, 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов).

Наибольшую эффективность в предотвращении смертности и снижении частоты перевода на ИВЛ у пациентов с тяжелой COVID-19 показали препараты дексаметазон и метилпреднизолон [47-52]. Их эффективность сопоставима друг с другом, а выбор определяется клинической ситуацией с учетом побочных эффектов и противопоказаний каждого препарата.

Системные кортикостероиды не следует отменять пациентам с нетяжелым COVID-19, которые уже получают системные кортикостероиды по другим причинам

(например, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких не нужно прекращать курс системных пероральных кортикостероидов или при других хронических аутоиммунных заболеваниях). Если клиническое состояние пациентов с нетяжелым COVID-19 ухудшается (т. е. учащение дыхания, признаки респираторного дистресс-синдрома или гипоксемии), они должны получать системные кортикостероиды.

Схемы терапии ГКС.

ГКС	Основная схема [39,40]
Дексаметазон или	6 мг перорально/ внутривенно 1 раз в день 7- 10 дней
Метилпреднизолон или	32 мг перорально/ внутривенно, в 2-3 приема (например, 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов), 7- 10 дней
Преднизолон	40 мг в день перорально, в 1-2 приема, 7-10 дней

Применение глюкокортикоидов должно проводиться в сочетании с антикоагулянтной терапией низкомолекулярными гепаринами. Ингибиторы протонной помпы, антибактериальная терапия рекомендуются по показаниям [11].

Иммунная плазма* реконвалесцентов является потенциальным средством лечения коронавирусной болезни (COVID-19) показана пациентам COVID-19 при отсутствии риска венозных тромбозов [53-61].

Применение свежемороженой плазмы иммунной анти COVID-19, вирусинактивированной

1. Иммунная плазма может быть применена в лечении пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 (ПЦР и/или ИФА/ИХЛА) и (или) пневмонией предположительно COVID-19 ассоциированной, верифицированной любым доступным инструментальным методом.

2. Решение о применении иммунной плазмы принимается врачебным консилиумом при прогрессирующем течении COVID-19 с одним или более следующих признаков:

- госпитализация по поводу лихорадки (температура в подмышечных впадинах $>36,7^{\circ}\text{C}$ или оральная температура $>38,0^{\circ}\text{C}$) и частота дыхания >24 вдохов/мин или кашель;
- укороченное дыхание (диспноэ);
- сатурация кислорода крови $<93\%$ при дыхании воздухом;
- соотношение парциального давления кислорода артериальной крови к фракции инспираторного кислорода < 300 ;
- быстрое развитие легочного инфильтрата $>50\%$ в течение 24-48 часов;
- потребность в оксигенотерапии;

- снижение уровня лимфоцитов в периферической крови до 15%.

Противопоказания.

Иммунная плазма не должна применяться:

- как «терапия отчаяния» у пациентов с субтотальным (более 75%) или тотальным поражением легких, находящихся на ИВЛ более 72 часов;
- у пациентов с бактериальным сепсисом и полиорганной недостаточностью;
- с давностью начала заболевания более 10-12 дней;
- при волеической перегрузке и отеке легких до стабилизации состояния;
- при наличии в анамнезе указаний на непереносимость трансфузий.

Консилиум оставляет за собой право использовать дополнительные критерии к назначению или отказу от применения иммунной плазмы.

3. Дозировка иммунной плазмы устанавливается индивидуально с учетом возможных осложнений, связанных с циркуляторной перегрузкой. Рекомендуемая дозировка – 1 доза (200-300 мл) в первый день, 1 доза (200-300 мл) во второй день терапии иммунной плазмой (через 12-24 часа).

Примечания:

* схемы лечения, включающие иммунную плазму назначаются пациенту только при подписании информированного согласия (Приложение 4) лично или его законным представителем в рамках участия в клиническом исследовании. В случае невозможности проведения или участия пациента в контролируемом клиническом исследовании применение иммунной плазмы возможно исходя из принципов гуманизма, когда польза от применения превышает риск последствий и только при подписании пациентом или его законным представителем информированного согласия на использование экспериментального лечения, принимая во внимание возможные побочные эффекты. Применение экспериментального лечения в исключительном порядке проводится под наблюдением, и результаты, включая побочные эффекты, фиксируются и своевременно публикуются и сообщаются с целью информирования широкой медицинской и научной общественности [62].

Интенсивная терапия при развитии ДН и ОРДС (Приложение 1,2).

Антибактериальная терапия при COVID-19

Вирусная этиология поражения легких при COVID-19 не является показанием для стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Назначение АБТ показано при присоединении вторичной бактериальной пневмонии (появление гнойной мокроты, повышение прокальцитонина, СРБ), при обострении хронических очагов инфекции, на фоне приема ГКС, присоединении бактериальных осложнений любой локализации, при проведении инвазивных мероприятий катетеризация вен, ИВЛ, ЭКМО и др. (эмпирически/и/или с учетом чувствительности выделенного штамма)

Лечение коморбидных заболеваний, состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям (Приложение 7). Алгоритм динамического наблюдения больных с хроническими заболеваниями, в том числе лиц 60 лет и старше в период неблагоприятной эпидемиологической обстановки по COVID – 19.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II: пациенты, имеющие сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы (или другие показания) на фоне COVID-19, которым ранее были назначены ИАПФ и БРА, настоятельно рекомендуется продолжать прием данных препаратов [63].

Статины: пациенты с COVID-19, которым назначена статинотерапия для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, должны продолжать прием этих препаратов [63].

НПВС: пациенты с COVID-19, которые принимают НПВС для лечения сопутствующего заболевания, должны продолжать ранее назначенную терапию [63].

Ингаляционные кортикостероиды: пациентам с ХОБЛ, астмой, аллергическим ринитом рекомендуется продолжать предписанные ингаляционные кортикостероиды. Применение небулайзерной терапии при необходимости должно проводиться в отдельной комнате с отрицательным давлением [63].

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID 19 НА ВСЕХ УРОВНЯХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Периоды Лечебные мероприятия	Начальный (гриппоподобный) 1- 7 дни легкая степень тяжести	Разгара		Реконвалесценции
		Ранний легочный период 8-14 дни средняя степень тяжести	Поздний легочный период 15-28 дни тяжелая, крайне/тяжелая степень тяжести	
Этапы оказания медицинской помощи	Амбулаторный уровень	Амбулаторный/стационарный уровень	Стационарный уровень/ОРИТ	Амбулаторный (реабилитация)
Общие рекомендации	-Режим соответственно состоянию пациента (смена положения тела в постели, ходьба по палате) -Обильное дробное питье в зависимости от состояния пациента и сопутствующих заболеваний			Режим общий Психологическая реабилитация
НПВП	Парацетамол 500 мг (не более 2 г в сутки) или Ибупрофен 200 - 400 мг (не более 1 200 мг)			Респираторная реабилитация
Профилактика гиповентиляции нижне-базальных отделов легких	не показана	Позиция тела пациента на животе не менее 1 ч - 4 р в день (при хорошей переносимости), диафрагмальное дыхание (по самочувствию), беременное-положение на боку, коленно-локтевое положение		По показаниям проводится профилактика
Респираторная поддержка	не показана	Кислородотерапия по показаниям (сатурация менее 93%)	Кислородотерапия. НИВЛ, ИВЛ, ЭКМО – по показаниям	
Антикоагулянты	не показан		При высоком риске тромбозов НМГ или	

	ы	При наличии высокого риска тромбоза и низком уровне кровотечений пациентам рекомендуется проведение лекарственной профилактики венозных тромбозов с тщательным мониторингом состояния пациента с повторной оценкой риска тромбозов. Антикоагулянты следует назначать после оценки общего анализа крови (гемоглобина, тромбоцитов), Д-димера, по показаниям - креатинин (оценки рСКФ или КК), билирубин, ферменты печени и оценка риска кровотечения (шкала IMPROVE). на амбулаторном уровне ПОАК рекомендуются в профилактических дозах: -Апиксабан 2,5мг*2 раза в сутки или -Дабигатран 110 мг х 2 раза или -Ривароксабан 10 мг в сут	гепарин в профилактических или промежуточных дозах Профилактическая доза Надропарин кальция п/к 0,3 -0,4 мл 1 раз в сутки Промежуточная доза 0,4 мл 2 раза в сутки п/к, Эноксапарин Профилактическая доза п/к 0,4 мл 1 раз в сутки Промежуточная доза 0,4 мл 2 раза в сутки п/к, Фондапаринукс (при снижении тромбоцитов <100 000х10⁹/л) Профилактическая доза п/к 2,5 мг 1 раз в сутки Гепарин- Подкожно 5000 МЕ 3 раза в сутки (при снижении рСКФ <30 мл мин) При доказанных признаках тромбозов НМГ или гепарин в лечебных дозах (см КП)	тромбоэмболических осложнений(см.КП)
Антиагреганты	Для профилактики повторных ишемических событий больным с COVID-19 назначается ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе до 100 мг в сутки, а так же АСК показана для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. АСК может быть рекомендована для первичной профилактики пациентам при риске по SCORE $\geq 10\%$ и больным с колоректальным раком. При наличии противопоказаний к назначению АСК можно назначить клопидогрель 75 мг в сутки)			
Кортикостероиды	не показаны	Не рекомендуются для рутинного применения пациентам со среднетяжелой формой заболевания в амбулаторных условиях.	Дексаметазон 6 мг перорально/ внутривенно 1 раз в день 7-10 дней ИЛИ Метилпреднизолон 32 мг перорально/ внутривенно, в 2-3 приема (например, 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов), 7- 10 дней ИЛИ Преднизолон - 40 мг в день перорально, в 1-2 приема, 7-10 дней	
Иммунная плазма	не показана	не показана на амбулаторном уровне	Иммунная плазма (реконвалесцентоиды) показана пациентам COVID-19 при	

реконвалесцентов		на стационарном уровне по показаниям	отсутствии риска венозных тромбоэмболий- Рекомендуемая дозировка – 1 доза (200 мл) в первый день, 1 доза (200 мл) во второй день терапии иммунной плазмой (через 24 часа).	
Антибактериальная терапия	не рекомендуется	не рекомендуется	В случае присоединения вторичной бактериальной инфекции по показаниям	
Терапия сопутствующих заболеваний (СД, ХОБЛ, БСК)	Продолжение базисной терапии сопутствующих заболеваний			

Примечание: В настоящее время отсутствуют результаты РКИ по применению ПОАК у пациентов с COVID-19. По мере появления новых данных возможны изменения в дозировках и длительности АКТ у пациентов с COVID-19. Указанные в таблице дозы НОАК для профилактики ВТЭ у больных с COVID-19 составлены на основании согласованного мнения экспертов, после тщательного анализа результатов РКИ.

Показания для перевода взрослых в ОРИТ: (Достаточно одного из критериев):

Показания для перевода взрослых в ОРИТ осуществляется после осмотра реаниматолога (достаточно одного синдрома из критериев).

- **Дыхательная недостаточность:** десатурация (менее 85-90%) при адекватной оксигенотерапии (2-4 л/мин через назальные канюли в положении Pron-позиции), ЧДД более 30 в минуту
- **Нарушения сознания любого генеза** (гипоксического, сосудистого, печеночная или почечная (уремическая) энцефалопатия)
- **Нарушения кровообращения:**
 - гипотензия (САД менее 90 мм.рт.ст) или гипертензия (САД выше 190 мм.рт.ст при первичном кризовом течении);
 - впервые возникшие сложные, угрожаемые нарушения ритма сердца (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) и нарушения проводимости по типу АВ блокады 2 степени, сопровождающиеся приступами синкопэ (синдром Морганьи-Адамса-Стокса (МЭС))
- **Острая печеночная недостаточность с клиническими и лабораторными проявлениями:**
 - нарушение сознания: печеночная энцефалопатия 2-3 ст.;
 - гипопротеинемия (белок ниже 45 г/л);
 - гипокоагуляция (ПТИ менее 70%; МНО более 1,5; АЧТВ более 45 сек при отсутствии гепаринотерапии с клиническими проявлениями геморрагического синдрома);
 - повышение уровня билирубина выше нормы более чем на 20 мкмоль/л за сутки в течении 2-х суток
- **Острая почечная недостаточность:**

- креатинин более чем в 2 раза выше нормы с олигоанурией (500 и менее мл/сут) при адекватной гидратации;
- склонность к гипогликемии (сахар крови менее 3,0 ммоль/л с клиническими проявлениями).

• **Коагулопатия:**

- время свертывания крови менее 3 минут на фоне гепаринотерапии или более 15 минут при отсутствии гепаринотерапии;
- нарастающая петехиальная или геморрагическая сыпь, появление гематом;
- нарастающая тромбоцитопения (число тромбоцитов <100 тыс./мкл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней).

Диагностика и лечение неотложных состояний при COVID- 19 и проведение ЭКМО представлены в *Приложениях 1 и 2.*

Перечень основных лекарственных средств: нет.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
НПВС. Анальгетики-антипиретики другие. Анилиды.	Парацетамол, таблетки 200 мг, 500 мг; суппозитория 100, 250 мг, суспензии 120 мг/5мл; р-р для инфузий 1%; 10 мг/мл	Взрослые: Таблетки: 500 мг каждые 4–6 ч при необходимости. Интервал между приемами – не менее 4 ч. Максимальная суточная доза парацетамола не должна превышать 4 г. Р-р для инфузий: Максимальная суточная доза ≤ 10 кг - 30 мг/кг > 10 кг до ≤ 33 кг - 60 мг/кг не более 2 г > 33 кг до ≤ 50 кг - 60 мг/кг не более 3 г > 50 кг – 100 мг - 3 г Дети: перорально 10-15 мг/кг с интервалом не менее 4 часов, не более трех дней через рот или per rectum	С
НПВС. Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен - таблетки покрытые плёночной оболочкой 200 мг, 400 мг. Суспензия 100мг/5мл; 200 мг/5мл. Р-р для внутривенного введения 400 мг/4 мл; 800мг/8 мл	Взрослые, пожилые и дети старше 12 лет: в таблетках по 200 мг 3-4 раза в сутки; в таблетках по 400 мг 2-3 раза в сутки. Суточная доза составляет 1200 мг (не принимать больше 6 таблеток по 200 мг (или 3 таблеток по 400 мг) в течение 24 ч. Р-р для внутривенного введения: после введения 400 мг препарата возможен прием еще по 400 мг каждые 4-6 часов или по 100-200 мг каждые 4 часа.	С

		Продолжительность внутривенного введения должна быть не менее 30 минут. Детям с 6 до 12 лет (с массой тела более 20 кг): по 1 таблетке 200 мг не более 4 раз в день. Интервал между приёмом таблеток не менее 6 часов. Суспензия: суточная доза 20-30 мг/кг массы тела, с интервалом 6 - 8 часов (или если это необходимо, соблюдать по крайней мере 4-х часовой интервал между приемами) не более 3-х дней	
Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС	Натрий хлорид 0,9% раствор по 100 мл, 200 мл, 250 мл, 400 мл, 500 мл 5% раствор глюкозы	Стартовая инфузия 0,9% раствора натрия хлорида из расчета 10- 20 мл/кг в течение 30 мин в/в (под контролем гемодинамики). в/в капельно	C
Альфа-адреномиметик Агонист допаминовых рецепторов Бета1-адреномиметик	Норэпинефрин Допамин Добутамин 1 флакон	Раствор норэпинефрина 0,05-0,3 мкг/кг/мин – введение только при наличии центрального доступа; в случае отсутствия норэпинефрина либо центрального доступа вводится допамин 4% 5-10-15 мкг/кг/мин и/или добутамин 5-10 мкг/кг/мин	C
Диуретик	Фуросемид 1% 2 мл (20 мг)	Начальная доза 1 мг/кг.	C
Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС	Раствор гидрокарбоната натрия 4%	Раствор 100 мл, 200 мл, 400 мл	C
Глюкокортикостероиды	Преднизолон 30 мг	Раствор 1мл – 30 мг	D
Глюкокортикостероиды	Преднизолон 5 мг	Таблетка 5 мг	D
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон 4 мг/мл	раствор для в/м, в/в инъекций	C
Глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон в/в	250мг во флаконе	D
Глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон, 4 мг	4 мг, таблетки	D
Антикоагулянт прямого действия	Гепарин 1 мл 5000 МЕ 5 мл	Только в стационаре. Подкожно 5000 МЕ/сут, при непрерывной внутривенной инфузии 1000-2000 МЕ/ч	C

Низкомолекулярный гепарин	Надропарин кальция раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл, 3800 МЕ анти-Ха/0,4 мл, 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл,	Только в стационаре. Взрослые – для профилактики ВТЭ подкожно 0,3-0,6 мл 1 раз в сутки Для лечения ТГВ и ТЭЛА из расчета 0,1 мл на кг массы тела н/р если вес пациента составляет 60 кг то ему 0,6 2 раза в сутки и далее Дети – подкожно по 0,1 мл/10 кг 1 раз в сутки под контролем коагулограммы только в стационаре! (ингибирование Ха фактора свертывания крови) Взрослые - Подкожно 0,2-0,4мл 1 раз в сутки для профилактики ВТЭ . Для лечения ТГВ и ТЭЛА из расчета 1 мг/кг массы тела 2 раза/сут. У детей до 18 лет не рекомендован Пациентам с КК менее 30 мл/мин назначать не следует.	С
	Эноксапарин раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл	Только в стационаре. Не применять внутримышечно! Взрослым для профилактики ТЭ 2,5 мг 1 раз в сутки в виде подкожной инъекции. Для лечения ТГВ и ТЭЛА для пациентов с массой тела менее 50 кг - 5 мг; для пациентов с массой тела 50-100 кг – 7.5 мг; для пациентов с массой тела более 100 кг - 10 мг. Пациентам с КК менее 30 мл/мин назначать не следует. Дети Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте до 17 лет не установлена.	С
Пероральные антикоагулянты	Апиксабан Таблетки 2,5; 5 мг	2,5мгх2 раза в день	Д
	Дабигатран 110 мг х 2 раза	110 мг х 2 раза	Д
	Ривораксабан Таб.,покр. леночной оболочкой 10 мг	10 мгх1раз в день	Д
Антиагреганты	ацетилсалициловая кислота 75/100	по 75х мг 1 раз/ по 100 мг х 1раз	Д
	клопидогрел 75 мг	по 75х мг 1 раз	Д
Н2–гистамино-блокаторы	Фамотидин	40 мг в сутки внутрь, внутривенно	С

	Таб. 10 мг, 20 мг, 40 мг, лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах по 0,02 г в комплекте с растворителем		
--	--	--	--

5.4 Хирургическое вмешательство: нет.

5.5 Дальнейшее ведение [19,70]:

Выписка пациентов из стационара [19,70]:

- **Клинико-инструментальные критерии:** отсутствие повышенной температуры тела >3 дней, регрессия респираторных симптомов и признаков воспаления по результатам визуализации легких (положительная динамика рентгенологической и КТ-картины (по показаниям); окончание изоляции – после 10 дня с момента развития симптомов и плюс не менее трех (3) дней без симптомов (лихорадка, респираторная симптоматика).
- **Лабораторные критерии:** контрольный ПЦР мазка из носоглотки назначается при наличии клинико-инструментальных критериев выздоровления/улучшения только **по показаниям** при переводе в профильный стационар.
- **Профилактика тромбоэмболических осложнений после выписки из стационара (по показаниям, представлена в разделе 3.4)**

Специализированная экстренная помощь пациентам с COVID 19 оказывается в многопрофильных инфекционных стационарах с наличием операционной, ОРИТ, родильного зала.

Пациенты с отрицательным результатом ПЦР мазка из носоглотки, нуждающиеся в лечении сопутствующих заболеваний, подлежат по показаниям и предварительному согласованию, переводу в профильное отделение/многопрофильный стационар.

Перевод на дальнейшее амбулаторное лечение (ранняя выписка) возможно по согласованию с ПМСП (не ранее 14-21 дня болезни) при:

- *Клинические критерии:* отсутствие повышенной температуры тела >3 дней, регрессия респираторных симптомов;
- *Инструментальные критерии:* отсутствие прогрессирования инфильтрации по результатам визуализации легких (КТ/рентген) по показаниям;
- *Лабораторные критерии:* отсутствие прогрессирования маркеров воспаления, коагулопатии, лимфопении, тромбоцитопении, повышения СРБ, прокальцитонина, фибриногена.

- *ПЦР – диагностика:* контрольный ПЦР мазка из носоглотки назначается при наличии клинико - инструментальных критериев улучшения на уровне ПМСП (по показаниям).

- *выполнении рекомендации:* наличие условий для изоляции (по возможности отдельная комната); соблюдении принципа преемственности в лечении согласно представленной выписке.

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

- Клиническое выздоровление;
- Положительная динамика рентгенологической/КТ – картины;

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Кошера Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по клинической работе, НАО «Медицинский университет Караганды», руководитель инфекционной службы взрослой МЗ РК.

2) Дуйсенова Амангуль Куандыковна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».

3) Баетова Динагуль Аяпбековна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, НАО «Медицинский университет Астана», руководитель инфекционной службы детской МЗ РК.

4) Абуова Гульжан Наркеновна – кандидат медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия».

5) Сугралиев Ахметжан Бегалиевич – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, член рабочей группы по тромбозам и «Инсульта и сердце» Европейского Общества кардиологов.

6) Калиева Шолпан Сабатаевна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, клинический фармаколог, НАО «Медицинский университет Караганды».

7) Смагул Манар Асыровна – руководитель управления инфекционных и паразитарных заболеваний филиала «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» НЦОЗ МЗ РК, эпидемиолог, магистр общественного здравоохранения, г.Алматы.

8) Лесбеков Тимур Достоевич – кандидат медицинских наук, кардиохирург, руководитель отдела кардиохирургии АО «Национальный научный кардиохирургический центр».

9) Капышев Тимур Сайранович – анестезиолог-, директор «Центр передовых знаний» АО «Национальный научный кардиохирургический центр», координатор дорожной карты по анестезиологии-реаниматологии, г. Нур-Султан.

10) Васильев Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, анестезиолог - реаниматолог, НАО «Медицинский университет Караганды».

11) Латыпова Наталья Александровна – доктор медицинских наук, пульмонолог, заведующая кафедрой семейной медицины №2 НАО «Медицинский университет Астана».

12) Гаркалов Константин Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент, пульмонолог, председатель ОО «Национальный центр рациональной клинической практики», г. Нур-Султан.

13) Абдрахманова Сания Алишевна – трансфузиолог, директор РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии».

14) Сулейменова Жанар Нурлановна - врач-лаборант, заведующий клинико-диагностической лабораторией РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан».

15) Абдрахманова Айгуль Каметовна – главный врач ГКП на ПХВ «Городская клиническая инфекционная больница им.И.С.Жекеновой».

16) Турдалина Баян Рысбековна – и.о. доцент, доктор PhD кафедры детских инфекционных болезней, НАО «Медицинский университет Астана».

17) Ихамбаева Айнур Ныгымановна – кафедра клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана», клинический фармаколог.

18) Бақыбаев Дидар Ержомартович – клинический фармаколог, Центральная клиническая больница, г.Алматы.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1) Др. Стецик Виталий – технический эксперт по вопросам реагирования на COVID-19 Европейский Региональный Офис Всемирной Организации Здравоохранения Страновой офис ВОЗ в Казахстане

2) Кулжанова Шолпан Адлгазыевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, НАО «Медицинский университет Астана».

3) Катарбаев Адиль Каирбекович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».

4) Конкаев Айдос Кабибулатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии НАО «Медицинский университет Астана».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола по мере появления новых данных по тактике диагностики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19.

NB! Данный протокол носит рекомендательный характер и рекомендации по диагностике и лечению могут быть изменены и дополнены в зависимости от тяжести состояния пациента и его индивидуальных особенностей.

6.5 Список использованной литературы:

1. Уртаева К.К., Сучков В.Н. Случай новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента, находящегося на лечении программным гемодиализом. Журнал инфектологии. 2020;12(3):94-98. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-94-98>
2. Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020 Apr;14(2):185-92.
3. Национальная комиссия здравоохранения и Национальная администрация народной китайской медицины Китайской Народной Республики. Протоколы диагностики и лечения COVID-19 (7-я пробная версия) [ЕВ/ОЛ]. (2020-03-04) [2020-03-15].
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml> (на китайском языке)
4. Китайский Центр по контролю и профилактике заболеваний. Руководство по эпидемиологическому исследованию COVID-19 [ЕВ/ОЛ], (на китайском языке) (2020-03-09) (2020-03-15].
http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/5zkb_n803/j5zl_n815/202003/t20200309_214241.html
5. Тромбо-воспалительный синдром при COVID-19. Место и роль антикоагулянтной терапии в лечении COVID-19/Сугралиев А.Б., Plinio Cirillo//Ж.Медицина (Алматы)-№3 (213) 2020 г.
6. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection — United Kingdom and United States, March–August 2020 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6940e1.htm>
7. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med 2020;26:1017–32.<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
8. Undiagnosed pneumonia - China (HU) (01): wildlife sales, market closed, RFI Archive Number: 20200102.6866757. Pro MED mail. International Society for Infectious Diseases. Датаобращения 13 января 2020.
9. Zhonghua Jie, He He, Hu Xi, ZaZhi. Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia in the early stage from a fever clinic in Beijing. Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher.
10. Jonas F Ludvigsson. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. Actapediatria. First published:23 March 2020 <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.

11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1 (1.10.2020г) МЗ РФ, с.226
12. Public health surveillance for COVID-19. WHO/ Interim guidance 7 August 2020
13. Справочник по профилактике и лечению COVID-19. Первая клиническая больница Медицинского факультета Университета Чжэцзян. Справочник составлен на основании клинических данных и опыта. Главный редактор: ЛИАН Тинбо (LIANGTingbo), 2020, 49С
14. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases Interim guidance 17 January 2020.
15. Bernheim A, Mei X, Huang M et al (2020) Chest CT findings in coronavirus Disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. Radiology. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
16. Методическое пособие «Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции». <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333080/WHO-2019-nCoV-SARI-toolkit-2020.1-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection: United Kingdom and United States, March–August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Oct 9 [Epub ahead of print].
18. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 1) / Митьков В.В. соавт // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 1. С. 24–45. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-24-45. <http://www.rasudm.org/files/RASUDM-Consensus-Statement-COVID-2.pdf>
19. Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэцзян. Составлено на основе клинической практики. 2020. С96 https://ria.ru/ips/op/COVID_19_Book.pdf
20. EMA gives advice on the use of non-steroidal antiinflammatories for COVID-19. 18 March 2020 EMA/136850/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf
21. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Treatment algorithm. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/treatment-algorithm#patientGroup-0-1y>
22. Mach F et al 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk European Heart Journal (2019) 00, 178doi:10.1093/eurheartj/ehz455
23. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study European Heart Journal (2020) 0, 1–11doi:10.1093/eurheartj/ehaa500.

24. European Society of Cardiology Website CVdiseases/COVID-19 2020. Bekdeli B et al J Am Coll Cardiol 2020 [Epub ahead of print]
25. Giancarlo Agnelli, Buller HR, Cohen A, Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism N Engl J Med 2013; 368:699-708, DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.
26. Spyropoulos AC, Ageno Walter, Alber GW Post-Discharge Prophylaxis With Rivaroxaban Reduces Fatal and Major Thromboembolic Events in Medically Ill Patients Journal of the American College of Cardiology Volume 75, Issue 25, June 2020 DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.071
27. Weitz JI, Lensing A, Prins MH Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous thromboembolism N Engl J Med 2017; 376:1211-1222 DOI: 10.1056/NEJMoa1700518.
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism N Engl J Med 2013; 368:709-718 DOI: 10.1056/NEJMoa1113697 Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RE-LY). N Engl J Med 2009; 361:1139-1151 DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
29. CDC.gov 2Du L et al Biochem Biophys Res Commun 2007;359:174-9
30. Пособие по реабилитации после COVID-19 для пациентов <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333288/WHO-EURO-2020-855-40590-54572-rus.pdf>
31. Второй этап (продолженный) медицинской реабилитации. "Внебольничная пневмония, в том числе COVID19-пневмония" (взрослые) Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «10» сентября 2020 года Протокол №115
32. Третий этап (поздний) медицинской реабилитации. "Внебольничная пневмония, в том числе COVID-19 пневмония" (взрослые) Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «10» сентября 2020 года Протокол №115
33. Marietta M et al COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). Blood Transfus. 2020;18 (3);167-169. DOI 10.2450/2020.0083-20;
34. Donders F. ISIDOG Recommendations Concerning COVID-19 and Pregnancy Diagnostics 2020, 10, 243; doi:10.3390/diagnostics10040243
35. Шляхто Е. В и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19 Согласованная позиция экспертов Российского кардиологического общества, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Общества специалистов по неотложной кардиологии, Евразийской аритмологической ассоциации Kardiologiya. 2020;60(6):1–11.

36. Technical Report. Novel coronavirus (SARS-CoV-2). Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases – When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation? / European Centre for disease prevention and control // www.ecdc.europa.eu
37. Luo L, Liu D, Liao X, et al. Contact settings and risk for transmission in 3410 close contacts of patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 13 [Epub ahead of print].
38. Koh WC, Naing L, Chaw L, et al. What do we know about SARS-CoV-2 transmission? A systematic review and meta-analysis of the secondary attack rate and associated risk factors. *PLoS One*. 2020 Oct 8;15(10):e0240205.
39. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 6;69(9):245-6.
40. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med*. 2020 May 1 [Epub ahead of print].
41. Zhang W, Cheng W, Luo L, et al. Secondary transmission of coronavirus disease from presymptomatic persons, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 May 26;26(8).
42. Критерии для отмены режима изоляции в отношении пациентов с COVID-19
Научная справка ВОЗ - 17 июня 2020 г.
43. «Клинический протокол диагностики и лечения тромбоэмболия легочной артерий», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «23» июня 2016 года Протокол № 5
44. National Early Warning Score (NEWS) 2.
<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>
45. Cruz AF, Ruiz-Antoran B, Gomez AM et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: A retrospective controlled cohort study. *medRxiv* 2020.
46. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM et al. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by COVID-19. *Crit Care Expl* 2020; 2:e0111.
47. Fadel R, Morrison AR, Vahia A et al. Early course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2020.
48. Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C et al. Beneficial effect of corticosteroids in severe COVID-19 pneumonia: a propensity score matching analysis. *medRxiv* 2020.
49. Liu J, Zheng X, Huang Y et al. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020.
50. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Dexamethasone in the treatment of COVID-19: implementation and management of supply for treatment in hospitals. 2020 [internet publication].

51. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Treatment algorithm. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/treatment-algorithm#patientGroup-0-1>
52. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020. https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125?search-result=true&query=Corticosteroids+for+COVID-19&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc
53. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-46.
54. Chen et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 *Lancet Infect Dis* Online Feb 27, 2020
55. Duan et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID19 patients: a pilot study *PNAS* April 28, 2020 117 (17) 9490-9496; first published April 6, 2020.
56. Shen et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA* March 27, 2020.
57. Editorial Roback and Guarner, Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges *JAMA*, March 27, 2020.
58. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv*. 2020:2020.05.12.20099879.
59. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv*. 2020:2020.05.20.20102236.
60. Ling L et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 - A Randomized Clinical Trial. *JAMA* published online June 3 2020.
61. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. Brussels, SANTÉ B4/DF/ Ref. Ares(2020)3256185 - 23/06/2020.
62. Использование лекарственных препаратов не по назначению для лечения пациентов с COVID-19 <https://www.who.int/ru/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>
63. International Pulmonologist's consensus on COVID-19/March 2020//www.researchgate.net/publication/340666754_International_Pulmonologist's_consensus_on_COVID-19