8

Объединенной комиссией

по качеству медицинских услуг

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

от « 6 » мая 2020 года

Протокол № 92

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID- 19**

1. **ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:**
   1. **Код(ы) МКБ-10:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Код** | **МКБ-10** |
| В 34.2 | Коронавирусная инфекция CОVID-19 |
| В 97.2 | Коронавирусы как причина болезни, классифицированных в других рубриках |
| U07.1 | Коронавирусная инфекция CОVID-19 |
| Z20.8 | [Контакт с больным и возможность заражения другими инфекционными болезнями](https://classinform.ru/mkb-10/z20.8.html) |
| Z20.9 | Контакт с больным и возможность заражения другими неуточненными инфекционными болезнями |

* 1. **Дата разработки/пересмотра протокола**: 2020 год –(Разработан - 3.02.2020 г.);(1-я редакция- 03.02.2020г -.); (2-я редакция - 26.02.2020 г.); (3-я редакция - 18.03.2020 г.); (4-я редакция - 20.03.2020 г.);(5-я редакция - 1.04.2020 г.) (6 –я редакция - 15.04.2020г.); 7-редакция 6.05.2020 г
  2. **Сокращения, используемые в протоколе:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АЛТ | – | аланинаминотрансфераза |
| АСТ | – | аспартатаминотрансфераза |
| АЧТВ | – | активированное частичное атромбопластиновое время |
| БА | – | бронхиальная астма |
| БСК | – | болезни системы кровообращения |
| ДВС | – | диссеминированное внутрисосудистое свертывание |
| ИБС | – | ишемическая болезнь сердца |
| ИВЛ | – | инвазивная вентиляция легких |
| КТ | – | компьютерная томография |
| КЩР | – | кислотно-щелочное равновесие |
| МНО | – | международное нормализованное отношение |
| НПВС | – | нестероидные противовоспалительные средства |
| НИВЛ | – | неинвазивная вентиляция легких |
| ОДН | – | острая дыхательная недостаточность |
| 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 |
| 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 |
| ХСН | – | хроническая сердечная недостаточность |
| COVID-19 | – | коронавирусная инфекция, впервые выявленная в 2019 г. |
| ТОРС короновирус/SARS CoV | – | ТОРС-коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром/Severe acute respiratory syndrome coronavirus |
| SARS CoV-2 | – | короновирус-2, вызывающий COVID-19 (тяжелый острый респираторный синдром /Severe acute respiratory syndrome coronavirus) |
| SPAP | – | постоянное положительное давление в дыхательных путях |
| FiO2 | – | фракция вдыхаемого кислорода |
| OI | – | индекс оксигенации |
| OSI | – | индекс оксигенации с использованием SpO 2 |
| PaO2 | – | парциальное давление кислорода |
| PEEP | – | положительное давление конца выдоха |
| SpO2 | – | сатурация кислородом |

* 1. **Пользователи протокола**: инфекционисты, детские инфекционисты, врачи и фельдшеры скорой неотложной помощи, врачи общей практики, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, пульмонологи, фтизиопульмонологи, оториноларингологи, анестезиологи-реаниматологи, акушер-гинекологи, специалисты по лучевой диагностике, неонатологи, кардиологи, реабилитологи.
  2. **Категория пациентов:** дети и взрослые, в том числе беременные.

**1.6 Шкала уровня доказательности:**

|  |  |
| --- | --- |
| **А** | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| **В** | 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. |
| **С** | 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. |
| **GPP** | Наилучшая клиническая практика. |

**1.7 Определение [1,2]:** Коронавирусная инфекция(COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса из рода коронавирусов SARS CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, с тропностью к легочной ткани, протекает от бессимптомного вирусоносительства до клинически выраженных форм заболевания, характеризующихся интоксикацией, поражения эндотелия верхних и нижних дыхательных путей, вплоть до развития атипичной пневмонии с риском развития осложнений (ОДН, ОРДС, сепсис, шок, СПОН).

**1.8 Рабочая классификация [3,~~4~~]:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Без клинических проявлений** | Бессимптомное вирусоносительство (положительный результат ПЦР РНК SARSCoV-2, отсутствие жалоб, клинических симптомов и патологических изменений при инструментальной визуализации легких) |
| **Клинические варианты** | - ринит, фарингит  - пневмония (с указанием локализации) |
| **По тяжести** | -легкая  -среднетяжелая  -тяжелая  --крайне тяжелая/критическая (ОДН, ОРДС, септический шок, СПОН) |
| **По течению** | -сверхострое (ОРДС)  - острое (типичное)  - затяжное |
| **Осложнения** | - ОДН  - ОРДС  - Сепсис  - Септический шок  - СПОН |

Примечание: *отсутствии жалоб не исключает наличие патологических изменений в легких при визуализации (рентгенография и КТ органов грудной клетки)*

**Пример формулировки диагноза:**

1. **Коронавирусная инфекция** COVID-19**.** Ринофарингит, легкой степени тяжести (ПЦР РНК SARS CoV-2 назофарингиального мазка положительный, дата).
2. **Коронавирусная инфекция COVID-19**. Двусторонняя нижнедолевая пневмония, средней степени тяжести (ПЦР РНК SARSCoV-2 назофарингиального мазка и др. положительный, дата).
3. **Коронавирусная инфекция COVID-19.** Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. Осложнение: ДН2 ст. (ПЦР РНК SARS CoV-2 – назофарингиального мазка, бронхоальвеолярного лаважа и др. положительный, дата). Сопутствующий диагноз: АГ 3 ст., ХСН, СД 2 типа, ожирение и т.д.
4. **МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [4-7]:**
   1. **Диагностические критерии у взрослых:**

**Жалобы и анамнез:**

Инкубационный период - 2-14 дней.

* повышение температуры тела (или без повышения температуры)
* общая слабость, недомогание
* потливость
* миалгия и ломота в теле
* головная боль
* першение в горле
* кашель (редкий сухой с небольшим количеством трудноотделяемой мокроты, может быть мучительным, приступообразным)
* ощущение стеснения, сдавления в грудной клетке (невозможность вдохнуть полной грудью)
* нарушения вкуса и обоняния
* диарея
* 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)

**Диагностические критерии у детей:**

**Жалобы:**

* повышение температуры тела
* кашель
* головная боль (чаще у детей старшего возраста)
* диарея
* слабость, вялость, недомогание

При тяжелом течении:

* сухой кашель
* одышка
* учащенное и затрудненное дыхание
* учащенное сердцебиение

**Факторы риска развития COVID-19 у детей**

* дети до 1 года дети с дефицитом массы тела (более 30%), рахитом, железодефицитной анемией, с бронхиальной астмой, пороками сердца, патологией эндокринной, выделительной систем, гемоглобинопатиями, с метаболическим синдромом, онкозаболеваниями;
* иммунодефицитные состояния разного генеза (в 1,5 раза чаще регистрируют пневмонии);
* коинфекция (риносинцитиальный вирус, риновирус, бокавирус, аденовирус), что утяжеляет течение заболевания и приводит к поражению нижних отделов респираторного тракта (пневмония, бронхиолит).

**Факторы риска тяжелого и осложненного течения у взрослых:**

* Возраст старше 65 лет
* Сопутствующие БСК (артериальная гипертония, ХСН и др.)
* Сопутствующие хронические заболевания дыхательной системы (ХОБЛ, БА, фиброзные изменения в легких и др.)
* Эндокринопатии (сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение и др.)
* Иммунодефицитные состояния (онкологические, гематологические больные, больные на иммуносупрессивной терапии и др.)
* Другие тяжелые хронические заболевания (ХБП и др.)

**Стандартное определение случая COVID-19 [1,8]:**

Определение случая заболевания COVID-19 (ВОЗ, 27 февраля 2020 года)

**Подозрительный случай.**

**A.** Пациент с любым ОРЗ с наличием в эпидемиологическом анамнезе близкого/потенциального контакта с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19 в течение 14 дней до начала симптомов;

**B**. Пациент с любым ОРЗ неустановленной этиологии, имеющий повышенную температуру тела и один из респираторных симптомов (кашель, затрудненное дыхание, одышка), с наличием в анамнезе истории путешествия или проживания в стране/территории, затронутой эпидемией COVID-19, в течение 14 дней до начала симптомов;

**С.** Пациент с любой ТОРИ и пневмонией неустановленной этиологии, имеющий повышенную температуру тела и один из респираторных симптомов (кашель, затрудненное дыхание, одышка);

**D.** Пациент с любым заболеванием, посещавший медицинскую организацию в течение последних 14 дней, где был зарегистрирован COVID-19;

**Е.** Медицинский работник или другое лицо с любым ОРЗ неустановленной этиологии, обеспечивающее непосредственный уход за больным с респираторными симптомами (кашель, затрудненное дыхание, одышка), или лабораторные специалисты, работавшие с биообразцами больного COVID-19 без рекомендованных СИЗ или с возможным нарушением правил применения СИЗ;

**Вероятный случай**

Подозрительный случай, при котором

а) типичные КТ – признаки COVID пневмонии;

б) летальный исход от пневмонии/ОРДС неуточненной этиологии;

в) положительный результат экспресс теста с обнаружением антител JgM, JgG, JgM/JgG;

**Подтвержденный случай**

Лабораторное подтверждение инфекции COVID-19 методом ПЦР-ОТ, независимо от клинических признаков и симптомов.

**\*Близкий контакт**

Близкий контакт вероятного или подтвержденного случая определяется как:

-лицо, проживающее совместно с подтверждённым случаем COVID-19 в одном жилище;

-лицо, имеющее незащищенный прямой контакт с больным с повышенной температурой и респираторными симптомами (кашель, затрудненное дыхание, одышка);

-лицо, находившееся в закрытом помещении в течение 15 минут или более (например, в классе, комнате для совещаний, комнате ожидания в больнице и т.д.) вместе с подозрительным или вероятным случаем COVID-19, который в последствие подтвердился;

-контакт со случаем COVID-19 в самолете, автобусе, поезде или в другом транспортном средстве на расстоянии двух сидений в любом направлении от больного COVID-19, а также члены экипажа самолета, водители, проводники.

**Потенциальный контакт:**

**-**лица, прибывшие из страны/территории, где зарегистрированы случаи COVID-19

-лица, находившиеся с больным COVID-19 в самолете, поезде, автобусе, но не имевшие близкий контакт с ним.

**Физикальное обследование:**

* оценка видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей (гиперемия задней стенки глотки)
* термометрия (предпочтительна бесконтактная)
* измерение АД, ЧСС, ЧДД
* пульсоксиметрия в покое и при нагрузке (в динамике)

**Критерии степени тяжести COVID-19 у взрослых** (критериями тяжести являются выраженность гипоксемии, наличие /отсутствие пневмонии и ДН) **[9]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерии тяжести COVID-19 | Легкая степень *(клиника ОРВИ без пневмонии)* | Среднетяжелая степень *(клиника ОРВИ или пневмонии без выраженной дыхательной недостаточности)* | Тяжелая степень  *(клиника пневмонии с дыхательной недостаточностью)* |
| Одышка | Нет затруднения дыхания | Одышки при обычных (бытовых) нагрузках нет | Одышка при незначительной нагрузке или в покое |
| ЧДД | ЧДД менее 24 в 1 мин. | 24 >ЧДД <30 в 1 мин. | ЧДД >30 в 1 мин |
| SpO2 в покое | SpO2 > 95 % | 93% >SpO2 < 95 % | SpO2 < 93 % |
| КТ легких | отсутствие изменений на КТ | КТ признаки пневмонии | КТ признаки пневмонии, как правило > 50 % поражения легких: |
| При отсутствии признаков пневмонии тяжесть заболевания определяется степенью выраженности интоксикации и катарального синдрома: | | | |
| Температура тела | нормальная или субфебрильная | повышение температуры тела (чаще фебрильная) | повышение температуры тела (субфебрильная, фебрильная, реже- нормальная) |
| Симптомы | легкие  катаральные явления (гиперемия зева, першение в горле, заложенность носа, кашель) | симптомы интоксикации (головная боль, недомогание, потливость, мышечные боли, снижение аппетита), малопродуктивный кашель; катаральные симптомы | малопродуктивный кашель (приступообразный); одышка или чувство стеснения в груди, затрудненное дыхание ;  симптомы интоксикации (головная боль, ломота во всем теле, потливость, бессонница, анорексия, тошнота, рвота); |
| ЧСС | 60-80 уд. в мин. у детей старше 5 лет и взрослых | 90–120 уд. в мин. | более 120 уд. в мин. |
| показатели гемограммы | содержание лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в пределах референтных значений | лейкопения лимфопения | выраженная  лейкопения лимфопения анэозинофилия, тромбоцитопения |

Критическое течение характеризуется развитием жизнеугрожающих осложнений (ОДН, ОРДС, сепсис, септический шок, СПОН ) (Приложение 3).

**Клинические синдромы, связанные с инфекцией COVID-19 у детей [10-13]**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| Легкое течение заболевания | повышение температуры тела, снижение аппетита, боль в горле, заложенность носа, кашель (сухой или с образованием мокроты), (SpO2 >95%) |
| Пневмония | Ребенок с нетяжелой пневмонией, с кашлем или затрудненным и учащенным дыханием (учащенное дыхание (количество вдохов/мин): для возраста <2 месяцев: ≥ 60; 2–11 месяцев: ≥ 50; 1–5 лет: ≥ 40, без признаков тяжелого течения заболевания (SpO2 ≤ 95%) |
| Тяжелая пневмония | Ребенок с кашлем или затрудненным дыханием, наблюдается по крайней мере один из следующих симптомов:   * центральный цианоз или уровень SpO2 < 90%; * тяжелое проявление дыхательной недостаточности (стонущее дыхание, очень сильное западение грудной клетки на вдохе); * признаки пневмонии с общим опасным симптомом: ребенок не может сосать грудь или пить, вялость или потеря сознания или судороги.   Могут присутствовать другие признаки пневмонии: западение грудной клетки на вдохе, учащенное дыхание (количество вдохов/мин.): для возраста <2 месяцев ≥ 60; 2-11 месяцев, ≥ 50; 1–5 лет, ≥ 40.  Хотя диагноз ставится по клиническим признакам, некоторые легочные осложнения можно выявить или исключить с помощью визуализации грудной клетки. |
| Крайне тяжелая степень | дыхательная недостаточность (с необходимостью респираторной поддержки), респираторный дистресс-синдром, шок, признаки полиорганной недостаточности (энцефалопатия, сердечно-сосудистая, почечная, печеночная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). |

**Лабораторные исследования [4,7]:**

* **общий анализ крови** с определением абсолютного и относительного количества эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, показателей лейкоцитарной формулы и гемоглобина (чем тяжелее течение, тем выраженнее изменения): лейкопения, **лимфопения,** анэозинофилия; тромбоцитоз/тромбоцитопения, анемия; при присоединении или активации бактериальной флоры: лейкоцитоз, «сдвиг формулы влево», повышение СОЭ
* **биохимический анализ крови**: электролиты (К+,Na+,Mg ++,Ca++), АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, общий белок, альбумин, мочевина, креатинин, лактатдегидрагеназа (изменение показателей свидетельствует о прогрессировании заболевания и развитии осложнений).
* **исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови (при тяжелом течении)**: коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии, показание для назначения и оценки эффективности антибактериальной терапии, для ежедневного мониторинга при тяжелом течении пневмонии
* **исследование газов артериальной крови с определением PaO2, PaCO2, pH, бикарбонатов, лактата** проводится госпитализированным пациентам с признаками ОДН (SрO2 менее 93% по данным пульсоксиметрии без кислородной поддержки);
* **выполнение коагулограммы с определением Д-димер, ПВ, МНО и АЧТВ (**по показаниямрекомендуется пациентам с тяжелым течением)
* **определение кетоновых тел в моче** (по показаниям у больных с СД)
* **посев крови на стерильность и гемокультуру** (при подозрении на сепсис)
* **посев мокроты** при подозрении на бактериальную этиологию
* **прокальцитониновый тест** для дифференциальной диагностики с бактериальной этиологией пневмонии, сепсисом (повышается). При COVID-19 прокальцитонин не повышается, при тяжелом течении – снижается.
* **Креатинфосфокиназа, тропонин** повышается при тяжелом течении, особенно у лиц старшего возраста, пациентов с коморбидностью, при прогрессировании заболевания, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, риске коронарного события.
* **Интерлейкин 6 -** показатель иммунного ответа, избыточная продукция отмечается при развитии цитокинового шторма в патогенезе ОРДС.
* **Ферритин -** резкое повышение при тяжелом течении, особенно при ОРДС.

***Лабораторная диагностика специфическая:*** Детекция РНК SARS CoV-2 COVID-19 методом ПЦР-ОТ. Отбор проб проводится медицинским работником организаций здравоохранения с использованием СИЗ.

**Биологические материалы:** мазок из носоглотки и ротоглотки (важно соблюдение техники отбора биоматериала «Приложение 13»), мокрота, эндотрахеальный аспират или бронхоальвеолярный лаваж (если пациент на ИВЛ). При наличии у пациента продуктивного кашля нужно провести исследование мокроты. Если у пациента нет мокроты, то стимулировать ее не рекомендуется (в связи с риском образования аэрозоля). **Результаты исследования образцов из нижних дыхательных путей являются более информативными.**

Если первый результат лабораторного исследования является отрицательным у **больного с подозрениями** на COVID-19 (наличие одного из критериев подозрительного случая, двусторонние изменения в легких на рентгенограмме, характерные КТ-признаки), необходимо повторно отобрать комбинированные биообразцы для исследования (мазок из носоглотки и ротоглотки, мокрота, эндотрахеальный аспират (если пациент на ИВЛ). **Категорически запрещается проведение бронхоскопии с диагностической целью**.

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

**Иммунологический метод диагностики COVID-19:** метод иммуноферментного (иммунохемилюминесцентного, электрохемилюмиинесцентного) анализа и его интерпретация представлены в Приложении 8.

**Инструментальные исследования:** (проводятся медицинским работником с использованием СИЗ):

* **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 (возможной в текущих условиях, например, ходьба по комнате) (Приложение 10);
* **электрокардиография (ЭКГ**) в стандартных отведениях рекомендуется всем госпитализированным пациентам. Определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при выборе и оценке кардиотоксичности этиотропных препаратов;
* **обзорная рентгенография органов грудной клетки** проводится всем лицам с подозрительным/вероятным/подтвержденным случаем COVID-19 независимо от наличия/отсутствия жалоб и клинических проявлений. Рентген-негативный результат не исключает COVID-19 пневмонию, в связи с чем требуется проведение КТ грудного сегмента. При ведении больных с тяжелой пневмонией в условиях ОРИТ для оценки динамики требуется ежедневное проведение контрольной рентгенографии до устойчивого положительного результата (не менее 2-х рентгенограмм с описанием положительной динамики), затем по показаниям. Основные рентгенологические признаки вирусной пневмонии (в том числе COVID-19): двухстороннее усиление и сгущение легочного рисунка за счет интерстициального компонента, множественные двухсторонние фокусы затемнения легочных полей по типу «матового стекла» или консолидации, расположенные к периферии, симптом «воздушной бронхограммы»;
* **компьютерная томография органов грудной клетки (высоко информативна)** критерии диагностики: распределение двухстороннее, в единичных случаях одностороннее, преимущественно нижнедолевое, периферическое, периваскулярное, основные признаки - многочисленные уплотнения по типу «матового стекла» различной формы и протяженности; дополнительные признаки - ретикулярные изменения по типу «булыжной мостовой» («crazy-paving»), участки консолидации, перилобулярные уплотнения, воздушная бронхограмма) (Приложение7).

При наличии инфильтративных изменений на КТ и отрицательной клинической динамике, тяжелом течении пневмонии, развитии ОРДС решение о сроках повторного проведения КТ принимается индивидуально. У симптомных пациентов с COVID-19 в 56% случаев в первые 3 дня изменения при КТ исследовании легких могут отсутствовать [14].

КТ обеспечивает низкую дозу облучения плода и может быть использована по показаниям во время беременности [15,16].

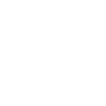
Необходимо получить информированное согласие у беременной на проведение КТ, а также накрыть живот специальным экраном для защиты (рентгенозащитным фартуком) [17].

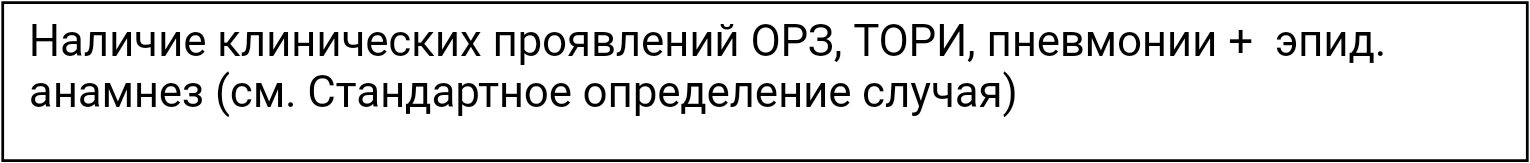
**Ультразвуковое исследование органов грудной клетки** проводится у пациентов в критическом состоянии, находящихся в ОРИТ при невозможности их транспортировки или при отсутствии возможности выполнения КТ. Ультразвуковые признаки COVID – пневмонии: неровность, прерывистость плевральной линии, отсутствие 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 долевых консолидациях, плевральный выпот, появление A-линий на стадии выздоровления [18].

**Динамика КТ признаков COVID-19 [19-21]**

|  |  |
| --- | --- |
| Стадии процесса | Доминирующие КТ-признаки |
| Ранняя стадия  (0-4 дня) | Симптом матового стекла,  локальные ретикулярные изменения по типу «булыжной мостовой» на фоне матового стекла (“crazy-paving”),  ограниченное число пораженных сегментов  (преимущественно нижние доли) |
| Стадия прогрессирования  (5-8 дней) | Увеличение распространенности  вышеописанных симптомов,  появление очагов консолидации |
| Пиковая стадия  (10-13 дней) | Симптом консолидации, перилобулярные  уплотнения, плевральный выпот (редко) |
| Стадия разрешения  (более 14 дней) | Частичное или полное разрешение |

**Показания для консультаций специалистов** (преимущественно дистанционно):

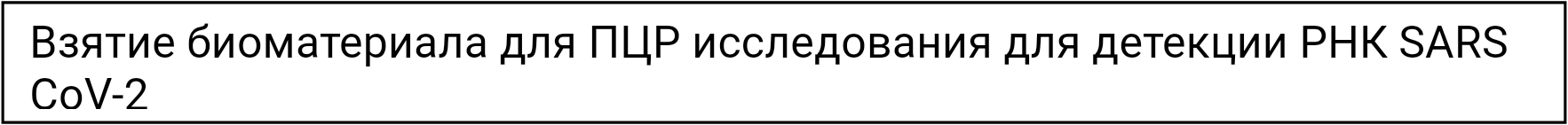
* **консультация пульмонолога** – у пациентов с тяжелой пневмонией при наличии сложностей в лечении, у пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией
* **консультация реаниматолога** – для диагностики ДН, ОРДС, для определения показаний перевода в ОРИТ и на ИВЛ;
* **консультация эндокринолога** – у больных с сопутствующим сахарным диабетом в случае трудностей в коррекции лечения (перевод на инсулинотерапию);
* **консультация кардиолога** – при изменениях на ЭКГ при подозрении на острый коронарный синдром, миокардит, для коррекции лечения у пациентов с сопутствующей сердечно сосудистой патологией.
* **консультация акушера-гинеколога** – при развитии COVID-19 у беременных;
* **консультация фтизиатра** – при подозрении на специфический процесс.
* **консультация психолога, психиатра** (по показаниям) – для психоэмоциональной поддержки;
  1. **Диагностический алгоритм: [22]** 







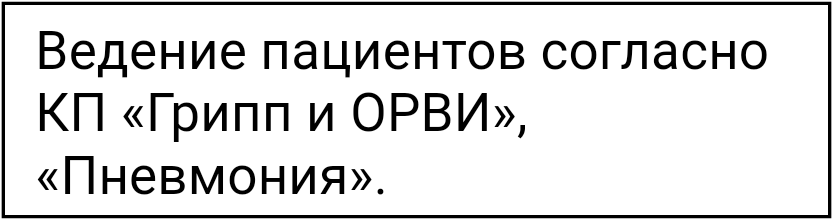
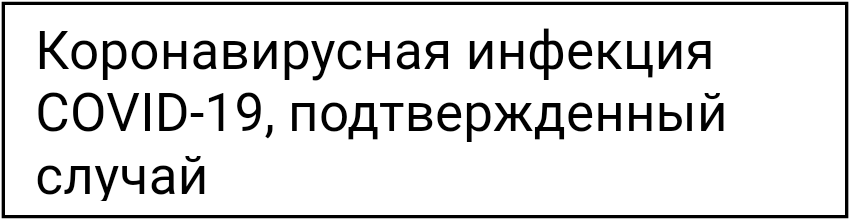












**2.3** **Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:**

**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) | Обнаружение РНК вируса гриппа в ПЦР (мазок из носоглотки, бронхоальвелярный лаваж, если пациент на ИВЛ) | Отрицательный результат ПЦР |
| Метапневмовирусная инфекция | Острое начало, лихорадка  Ринит  Бронхит  Бронхиолит  Пневмония  Осложнение: ДН, ОРДС | Обнаружение РНК метапневмовируса в ПЦР (мазок из носоглотки, бронхоальвелярный лаваж, если пациент на ИВЛ) | Отрицательный результат ПЦР |
| Бокавирусная инфекция | Острое начало,  лихорадка Фарингит  Бронхиолит  Пневмония  Осложнение: ДН, ОРДС | Обнаружение РНК бокавируса в ПЦР (мазок из носоглотки, бронхоальвелярный лаваж, если пациент на ИВЛ) | Отрицательный результат ПЦР |
| Корь, катаральный  период | Острое начало,  Лихорадка  Катаральный синдром | Обнаружение специфических антител IgM в ИФА | Отрицательный результат в ИФА |
| Атипичная пневмония (микоплазменная, хламидийная, легионеллезная) | Постепенное начало,  Лихорадка  Катаральный синдром | Обнаружение специфических антител IgM в ИФА | Отрицательный результат в ИФА |

**Дифференциальная диагностика пневмоний вирусной и бактериальной этиологии:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Критерий*** | ***Первичная вирусная пневмония*** | ***Вирусно-бактериальная пневмония*** | ***Вторичная бактериальная пневмония*** |
| Патогенез | Пневмотропность вируса, проникновение в альвеолы, утолщение межальвеолярных перегородок и репликация | 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 12–36 часов болезни | 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 | кашель со слизисто-гнойной, гнойной мокротой |
| Плевральные боли | редко | часто | часто |
| Аускультативно | жесткое дыхание | Появление хрипов на фоне жесткого или ослабленного дыхания | бронхиальноеилиослабленноевезикулярное дыхание, звучныемелкопузырчатыехрипыиликрепитация |
| Осложнение | ОРДС | ДН | ДН |
| Рентгенологическая картина | Комбинация диффузных инфильтратов 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 |

1. **ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:**

Ведение реконвалесцентов COVID-19.

После выписки реконвалесцентов из стационара медицинское наблюдение в домашних условиях продолжается в течение 14 дней с оценкой общего состояния, по показаниям проводится психологическая и респираторная реабилитация или лечение/реабилитация в профильном стационаре (Приложение 11,15).

Лица с бессимптомной формой заболевания, снятые с медицинского наблюдения после получения двух отрицательных результатов ПЦР РНК SARS CoV-2 в дальнейшей реабилитации в домашних условиях не нуждаются.

1. **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1,4]:**
   1. **Показания для плановой госпитализации: нет.**
   2. **Показания для экстренной госпитализации:**

При подозрении на COVID-19 на этапе скорой помощи маршрутизация пациента проводится согласно Приложение 1. Алгоритм действий при подозрении на COVID-19 у новорожденных, беременных, родильниц, рожениц реализуется В соответствие с Приложениями 5,6.

Транспортировка пациентов с СOVID-19, в том числе при обращении в поликлинику осуществляется бригадой скорой медицинской помощи с использованием СИЗ [23-25].

Госпитализация пациентов с COVID-19 осуществляется в инфекционный стационар.

# ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [4, 26-35]:

**Маршрутизация пациента с COVID-19**

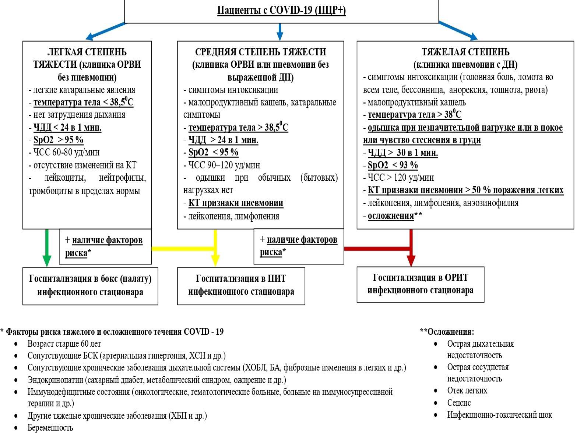


Схема маршрутизации пациентов с подозрением на COVID-19 на стационарном этапе представлена в Приложении 2.

**Немедикаментозное лечение:**

* Режим – полупостельный/ постельный, при пневмонии рекомендовано применение прон-позиций для улучшения оксигенации легких с постепенным увеличением времени (1 час-2 часа-4 часа и более)
* Диета – сбалансированная по содержанию белков, жиров, углеводов, микроэлементов с учетом сопутствующей патологии.
* Дренажные мероприятия – при наличии признаков пневмонии по показаниям (см. протокол «Внебольничная пневмония у взрослых»)

Бессимптомные носители являются источниками инфекции, а также у них могут появиться клинические симптомы в течение 14 дней наблюдения (продолжительность инкубационного периода). Тактика ведения согласно действующего протокола п 2,3). Наблюдение снимается после 2-х отрицательных результатов ПЦР мазка из носоглотки с интервалом забора ≥24 часа, взятых на 15 и 16 дни изоляции.

Примечание: *при получении положительного результата ПЦР РНК SARS CoV-2 в конце срока наблюдения и отсутствии клинических проявлении, рекомендовано продолжить медицинское наблюдение в течение последующих 7 дней. В конце срока наблюдения повторить двукратно ПЦР –обследование.*

* 1. **Медикаментозное лечение [4;26-27;29-34;36-61]:**

* По данным ВОЗ до настоящего момента нет эффективной специфической терапии заболевания, вызванного COVID-19, поэтому главным принципом в ведении пациентов остается раннее выявление и оптимальное симптоматическое лечение, которое проводят с целью облегчения симптомов и поддержания функций органов и систем при более тяжелом течении.
* В настоящее время во всем мире проводятся клинические исследования и анализируются международные подходы по эмпирическому лечению пациентов с COVID-19 противовирусными препаратами с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label, результаты которых до сих пор не позволяют сделать бесспорный вывод об их эффективности и безопасности.
* В текущей ситуации в связи с ограниченностью доказательной базы по лечению COVID-19, применение этиотропных препаратов и вмешательств off-label для оказания медицинской помощи допустимо при подписании пациентами информированного согласия (Приложение 12) в установленном порядке **в случае если потенциальная польза для него превысит риск их применения.**
* Экспериментальные препараты для лечения COVID-19 применяются в рамках клинического исследования с соблюдением условий их проведения.
* Применение этиотропного лечения COVID-19 у коморбидных пациентов требует тщательного подбора препаратов с учетом лекарственного взаимодействия.
* На текущий момент в связи с выше изложенными рекомендациями пациентам с подтвержденным диагнозом COVID-19 показана патогенетическая и посиндромная терапия в зависимости от наличия клинических симптомов, тяжести заболевания, наличия/отсутствия пневмонии (рентген и КТ/признаки), вида и степени осложнений, а также наличия сопутствующих заболеваний.
* Этиотропные препараты назначаются с целью подавления репликации вируса и снижения вирусной нагрузки, в связи с чем важное значение имеет ранний старт терапии в рамках терапевтического окна (в первые 72 часа от начала клинических проявлений до развития распространенного процесса в легких).
* При крайне тяжелом/критическом течении назначение экспериментальных этиотропных препаратов не влияет на исход заболевания, приоритетным является борьба с осложнениями.
* Бессимптомные носители являются источниками инфекции, а также у них могут появиться клинические симптомы. Поэтому они должны находиться под медицинским наблюдением. Экспериментальное этиотропное лечение бессимптомных носителей не проводится.

**Патогенетическая терапия [2, 37-56].**

При легкой и среднетяжелой формах заболевания настоятельно рекомендуется обильное питье в теплом виде из расчета 30 мл/кг веса (с целью дезинтоксикации, увлажнения слизистых оболочек и облегчения отхождения мокроты).

**Инфузионная терапия** назначается из расчета суточной физиологической потребности в жидкости, с учетом патологических потерь (рвота, жидкий стул, лихорадка, повышенная перспирация) и энтеральной нагрузки, почасового диуреза в составе: кристаллоидные растворы в/в капельно со скоростью до 90 капель/мин (1–4,5 мл/мин) 400–800 мл/сут., альбумин 10–20% раствор в/в капельно (пациентам с гипоальбуминемией при наличии показаний).

При наличии ОРДС, признаков отека легких целесообразно ограничение жидкостной нагрузки на 30% от суточной физиологической потребности. Применение петлевых диуретиков (фуросемид по показаниям).

**Интенсивная терапия при развитии ДН и ОРДС** (Приложение 3,4).

**Системные глюкокортикостероиды:** не рекомендуется назначать для лечения вирусной пневмонии и ОРДС, если нет других жизненно важных показаний к назначению ГКС [40, 52, 56] (Приложение 14).

**Ингаляционные кортикостероиды:** пациентам с ХОБЛ, астмой, аллергическим ринитом рекомендуется продолжать предписанные ингаляционные кортикостероиды. Применение небулайзерной терапии при необходимости должно проводится в отдельной комнате с отрицательным давлением [56] (Приложение 14).

**Антибактериальная терапия при COVID-19:** **пневмония при COVID-19 не является показанием для стартовой эмпирической антибактериальной терапии.** Назначение АБТ показано при присоединении вторичной бактериальной пневмонии и проводится в соответствие с клиническим протоколом «Пневмония у взрослых (внебольничная пневмония)» и клиническим протоколом «Пневмония у детей»\* [29-30]. При обострении хронических очагов инфекции и присоединении бактериальных осложнений любой локализации проводится антибактериальная терапия (эмпирическая и с учетом чувствительности выделенного штамма).

**Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II**: пациенты, имеющие сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы (или другие показания) на фоне COVID-19, котором раннее были назначены ИАПФ и БРА, должны продолжать прием данных препаратов [56] (Приложение 14).

**Статины**: пациенты с COVID-19, которым назначена статиновая терапия для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, должны продолжать прием этих препаратов [56] (Приложение 14).

**НПВС:** пациенты с COVID-19, которые принимают НПВС для лечения сопутствующего заболевания, должны продолжать ранее назначенную терапию [56] (Приложение 14).

**Лечение коморбидных заболеваний**, состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям (Приложение 14).

**Симптоматическая терапия [52]:**

* купирование лихорадки (жаропонижающие препараты – парацетамол, ибупрофен, физические методы охлаждения) [39];
* комплексная терапия пневмонии (мукоактивные средства с целью разжижения мокроты, препараты стимулирующие кашель не рекомендуются).

**Схемы лечения, включающие этиотропные препараты\* при**  **среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19** [27]

**Схема 1**

Гидроксихлорохин\*\*

В 1й-день по 400 мг х 2 раза в день каждые 12 часов (800 мг/сут)

со 2-го по 5 –й дни по 200 мг х 2 раза в день (400 мг/сут)

*или*

Хлорохина фосфат\*\*

- при весе > 50 кг: по 500 мг 2 раза в день (1000 мг/сут) – 5 дней;

- при весе < 50 кг: в 1-2-й день - по 500 мг 2 раза в день (1000 мг/сут); с 3-го по 5 дни по 500 мг х 1 раз в день (500 мг/сут);

**Схема 2**

Лопинавир/ритонавир 400 мг/100 мг х 2 раза в сутки, интервал между приемами 12 часов (800/200 мг/сут) - 10 дней

**Схема 3**

Ремдесивир \*\*\* 200 мг в/в в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно, всего 10 дней

**Схема 4 - комбинированная**

Лопинавир/ритонавир 400 мг/100 мг х 2 раза в сутки, интервал между приемами 12 часов (800/200 мг/сут) - 10 дней

Примечание: коррекция дозы индивидуально (снижение до 400/100 мг в сут.)

*плюс*

Интерферон бета 1а, в/в 10 мкг 1 раз в день в течение 6 дней или подкожно 44 мг в 1,3,6 дни (всего 3 дозы)

**Примечания:**

**\***  схемы лечения, включающие экспериментальные этиотропные препараты назначаются пациенту только при подписании информированного согласия (Приложение 12) лично или его законным представителем в рамках участия в клиническом исследовании. В случае невозможности проведения или участия пациента в контролируемом клиническом исследовании применение экспериментальных препаратов 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 препарата или вмешательства 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 (<https://www.who.int/ru/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>).

\*\* - Хлорохин и гидроксихлорохин обладают кардиотоксичностью и их прием может сопровождаться развитием синдрома удлиненного QT, а их комбинации с азитромицином к риску возникновения желудочковых аритмий, синдрому внезапной смерти. Вопросы о назначении этих препаратов и их комбинаций с азитромицином в случае измененной ЭКГ и наличия БСК и о продолжении терапии в случае возникших на фоне лечения изменений ЭКГ решаются строго индивидуально, в тесном взаимодействии с кардиологом и другими профильными специалистами. Хлорохин и гидроксихлорохин рекомендуется лицам в возрасте от 18 до 65 лет. ЭКГ назначается перед началом лечения, через 2-3 часа после приема гидроксихлорохина, контроль ЭКГ рекомендуется проводить ежедневно.

Лекарственные взаимодействия противовирусных препаратов представлены в приложении 14

\*\*\* - после регистрации в РК.

**Профилактика у медицинских работников занимающихся уходом и лечением пациентов с COVID-19 [56].**

Гидроксихлорохин в 1-й день - по 400 мг х 2 раза (во время еды), интервал между приемами 12 часов, далее 400 мг - 1 раз в 7 дней, в течение 7 недель.

Применение препарата возможно только с информированного согласия медицинского работника.

Во время профилактического приема гидроксихлорохина следует проводить мониторинг показателей ЭКГ, ОАК, АЛТ, АСТ, глюкозы, мочевины, креатинина, электролитов.

**Схемы лечения, включающие этиотропные препараты\* у детей и женщин в период беременности и лактации с подтвержденным случаем COVID-19 [41, 55-61].**

В текущей ситуации в связи с ограниченностью доказательной базы по лечению COVID-19 у детей и беременных, применение этиотропной терапии допустимо на основании решения консилиума и информированного согласия родителей в установленном порядке**, в случае если потенциальная польза для него превысит риск их применения.**

**Детям и беременным при легком/ среднетяжелом течении** показана симптоматическая терапия.

**Детям при тяжелом течении:**

**Лопинавир/ритонавир\***

Раствор внутрь:

Вес меньше 15 кг: по 12 мг/кг (доза по лопинавиру) каждые 12 часов

15-40 кг - по 10 мг/кг (доза по лопинавиру) каждые 12 часов

Более 40 кг – 200 мг/50мг каждые 12 часов (400/100 мг/сут), продолжительность лечения - 10 дней

В таблетированной форме:

15-25 кг – суточная доза 200/50 мг

25-35кг – суточная доза 300/75 мг

35 - 60 кг – суточная доза 400мг/100мг, препарат принимается 2 раза в сутки с интервалом 12 часов, продолжительность лечения - 10 дней

**Беременным при среднетяжелом течении с пневмонией/ тяжелом течении**

**400 мг лопинавира/100 мг ритонавира** каждые 12 часов (800/200мг/сут) в течение 10 дней в таблетированной форме.

В случае невозможности перорального приема препараты (400 мг лопинавира/ 100 мг ритонавира) вводятся через назогастральный зонд в виде суспензии (5 мл) каждые 12 часов в течение 10 дней [41]

Новорожденных следует изолировать как минимум на 14 дней или до прекращения выделения вируса; также в течение этого времени не рекомендуют кормить грудью [41, 58].

Решения об экстренном родоразрешении и прерывании беременности принимаются консилиумом акушер-гинекологов, неонатологов, реаниматологов, инфекционистов и других профильных специалистов в зависимости от срока беременности, состояния матери и стабильности состояния плода.

Основным показанием для прерывания беременности в ранние сроки является тяжесть состояния беременной на фоне отсутствия эффекта от проводимой терапии.

**Показания для перевода взрослых в ОРИТ:**

**(Достаточно одного из критериев)**

•Нарастающая и выраженная одышка;  
•Частота дыхания > 30 в минуту;  
•Сатурация SpO2 < 93%;  
•Острая почечная недостаточность (мочеотделение < 0,5 мл/кг/ч в течение 1 часа или повышение уровня креатинина в два раза от нормального значения);  
•Печеночная дисфункция (увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в два раза  
и более от нормы);  
•Коагулопатия (число тромбоцитов < 100 тыс./мкл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней).

**Показания для перевода в ОРИТ у детей:**

* показатели пульсоксиметрии ниже 92%;
* одышка: дети до 1 года – ЧДД более 60 в мин, дети до 5 лет – более 40 в мин, старше 5 лет – более 30 в мин;
* появление кашля с примесью крови в мокроте, боли или тяжести в груди;
* повторная рвота;
* снижение АД и диуреза;
* сохранение высокой лихорадки (более 4-5 суток) с рефрактерностью к жаропонижающим средствам и развитием тяжелых осложнений.

Диагностика и лечение неотложных состояний при COVID- 19 и проведение ЭКМО представлены в Приложениях 3 и 4.

**Перечень основных лекарственных средств:** нет.

**Перечень дополнительных лекарственных средств:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Фармакотерапевтическая группа*** | ***Международное непатентованное наименование ЛС*** | ***Способ применения*** | ***Уровень доказательности*** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Лекарственные средства с противовирусным механизмом действия | Лопинавир/Ритонавир | **Взрослым**: 400 мг лопинавира/100 мг Ритонавира х 2 раза в сутки, интервал между приемами 12 часов, суточная доза 800/200 мг – 10 дней  В случае невозможности перорального приема препаратов Лопинавир/ритонавир (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира)  вводится в виде суспензии (5 мл) каждые  12 часов в течение 10 дней через назогастральный зонд.  В детской практике  Вес меньше 15 кг: по 12 мг/кг (доза по лопинавиру) каждые 12 часов  15-40 кг - по 10 мг/кг (доза по лопинавиру) каждые 12 часов  Более 40 кг – 200 мг/50мг каждые 12 часов (400/100 мг/сут), продолжительность лечения - 10 дней  В таблетированной форме:  15-25 кг – суточная доза 200/50 мг  25-35кг – суточная доза 300/75 мг  35 - 60 кг – суточная доза 400мг/100мг, препарат принимается 2 раза в сутки с интервалом 12 часов, продолжительность лечения - 10 дней | **D** |
| Лекарственный препарат из группы 4- аминохинолина | Хлорохина фосфат | - при весе > 50 кг: по 500 мг 2 раза в день (1000 мг/сут) – 5 дней;  - при весе < 50 кг: в 1-2-й день - по 500 мг 2 раза в день (1000 мг/сут); с 3-го по 5 дни по 500 мг х 1 раз в день (500 мг/сут); | **D** |
| Лекарственный препарат из группы 4- аминохинолина | Гидроксихлорохин | 1-день по 400 мг х 2 раза в день каждые 12 часов  со 2-5 –й дни по 200 мг х 2 раза в день | **D** |
| Экспериментальные лекарственные средства с противовирусным механизмом действия | Ремдесивир \*\*\* | 200 мг в/в в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно, всего 10 дней | **-** |
| Препарат на основе моноклональных антител, ингибирует рецепторы ИЛ-6. | Тоцилизумаб. | Концентрат для приготовления раствора для инфузий 400 мг внутривенно капельно медленно (в течение не менее 1 часа), при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг. | - |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 мл - 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. 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 | ***С*** |
| Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС | Натрий хлорид    0,9% раствор по 100 мл, 200 мл, 250 мл, 400 мл, 500 мл | Стартовая инфузия 0,9% раствора натрия хлорида из расчета 10- 20 мл/кг в течение 30 мин в/в (под контролем гемодинамики). | ***С*** |
| 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 | ***С*** |
| Средства для энтерального и парентерального питания. Заменители плазмы и других компонентов крови | Альбумин    Раствор 10% 50 мл, 100 мл, 200 мл,  Раствор 20% 50 мл, 100 мл, 200 мл | 10–20% раствор в/в капельно | ***D*** |
| Диуретик | Фуросемид    1% 2 мл (20 мг) | Начальная доза 1 мг/кг. | ***С*** |
| Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС | Раствор гидрокарбоната натрия 4% | Раствор 100 мл, 200 мл, 400 мл | ***С*** |
| Глюкокортикостероиды | Преднизолон 30 мг | Раствор 1мл – 30 мг | ***D*** |
| Препараты плазмы крови и плазмозамещающие препараты  Гемостатическое средство | СЗП по 50-300 мл  Криопреципитат  1 доза 100 МЕ | Инфузия СЗП в объеме 15-20 мл/кг струйно  1 доза КП на 10 кг массы больного | ***С*** |
| Препарат крови | Плазма крови реконвалесцентов COVID-19 | 200-250 мл | ***-*** |
| Антикоагулянт прямого действия | Гепарин    1 мл 5000 МЕ 5 мл | Подкожно 5000 МЕ/сут, при непрерывной внутривенной инфузии 1000-2000 МЕ/ч | ***С*** |
| Низкомолекулярный гепарин | Надропарин кальция раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 2850 ME анти-Ха/0,3 мл, 3800 ME анти-Ха/0,4 мл, 5700 ME анти-Ха/0,6 мл,  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 | Взрослые – подкожно 0,3-0,6 мл 1 раз в сутки под контролем коагулограммы (ингибирование Xа фактора свертывания крови)  Дети – подкожно по 0,1 мл/10 кг 1 раз в сутки под контролем коагулограммы (ингибирование Xа фактора свертывания крови)  Взрослые - Подкожно 0,2-0,4мл 1 раз в сутки под контролем коагулограммы (ингибирование Xа фактора свертывания крови)  У детей до 18 лет не рекомендован | **С** |
| Н2 –гистамино-блокаторы    Ингибиторы протоновой помпы | Фамотидин  Таб. 10 мг, 20 мг, 40 мг, лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах по 0,02 г в комплекте с растворителем  Омепразол  Капсулы 10 мг, 20 мг, порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,04г | 40 мг в сутки внутрь, внутривенно  40 мг в сутки внутрь, внутривенно | ***С*** |
| Противовирусный лекарственный препарат из семейства интерферонов | Интерферон бета 1 а –в/в – 10 мкг 1 раз в день в течение 6 дней или/ подкожно 44 мг в 1,3,6 дни (всего 3 дозы) | 10 мкг внутривенно, 44 мг подкожно | ***D*** |

Примечание \*\*\* - после регистрации в РК

**5.4 Хирургическое вмешательство**: нет

* 1. **Дальнейшее ведение:**

**Исходы заболевания:**

1. Выздоровление/улучшение (исчезновение/регресс клинических симптомов заболевания и рентгенологических/КТ- признаков пневмонии с эрадикацией возбудителя, документированного отрицательным результатом ПЦР РНК SARS CoV-2). У бессимптомных вирусоносителей - санация организма от возбудителя при отсутствии клинических проявлений заболевания и рентгенологических/КТ- признаков пневмонии с эрадикацией возбудителя, документированного отрицательным результатом ПЦР РНК SARS CoV-2 после наблюдения в течение 2 недель и более)

2. Реконвалесцентное вирусоносительство (исчезновение/регресс клинических и рентгенологических/КТ- признаков пневмонии без эрадикация возбудителя, документированного положительным результате ПЦР РНК SARS CoV-2 после лечения и наблюдения в течение 2 недель и более)

3. Летальный исход

**Выписка пациентов из стационара [62, 63]:**

* **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);
* **Лабораторные критерии**: 2 отрицательных результата ПЦР мазка из носоглотки с интервалом забора ≥24 часа после завершения этиотропной терапии.

*Примечания:*

*- при положительном результате контрольного ПЦР-тестирования и клиническом выздоровлении необходимо повторить тестирование 1 раз в неделю до получения 2-х отрицательных, так как может сформироваться реконвалесцентное вирусоносительство и сроки эрадикации вируса не известны;*

*- при неэффективности этиотропной терапии (положительный результат ПЦР) смена схемы лечения не рекомендуется или решается консилиумом с учетом особенностей данного клинического случая*

**Индикаторы эффективности лечения:**

* Клиническое выздоровление
* Негативация результатов ПЦР- тестирования
* Положительная динамика рентгенологической/КТ – картины

**6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

**6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

1. Кошерова 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 болезней и тропических болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».
3. Баешева 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. Калиева Шолпан Сабатаевна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, врач-клинический фармаколог высшей категории, НАО «Медицинский университет Караганды».
6. Малтабарова Нурила Амангалиевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой скорой медицинской помощи, анестезиологии и интенсивной терапии, НАО «Медицинский университет Астана».
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 Достаевич – врач-кардиохирург, руководитель отдела кардиохирургии Акционерного общества «Национальный научный кардиохирургический центр», кандидат медицинских наук
9. Капышев Тимур Сайранович – врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, директор «Центр передовых знаний» Акционерного общества «Национальный научный кардиохирургический центр», координатор дорожной карты по анестезиологии-реаниматологии, г. Нур-Султан
10. Боранбаева Риза Зулкарнаевна - врач-педиатр, доктор медицинских наук, высшая категория по организации здравоохранения, Председатель правления Акционерного общества «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Председатель Общественного объединения «Союз педиатров» Казахстана.
11. Мирзахметова Динара Досалыевна - врач акушер-гинеколог высшей категории, директор Акционерного общества «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, менеджер здравоохранения высшей категории.
12. Латыпова Наталья Александровна – врач пульмонолог высшей категории, заведующая кафедрой семейной медицины №2 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана», доктор медицинских наук;
13. Гаркалов Константин Анатольевич - врач пульмонолог высшей категории, председатель Общественное объединение «Национальный центр рациональной клинической практики», г. Нур-Султан, кандидат медицинских наук, доцент.
14. Абдрахманова Сания Алишевна врач - трансфузиолог высшей категории, директор РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии»,
15. Сулейменова Жанар Нурлановна - врач-лаборант высшей квалификационной категории, заведующий клинико-диагностической лабораторией РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ
16. Абдрахманова Айгуль Каметовна – главный врач ГКП на ПХВ «Городская клиническая инфекционная больница им.И.С.Жекеновой».
17. Турдалина Баян Рысбековна– и.о. доцент, доктор PhD кафедры детских инфекционных болезней, НАО «Медицинский университет Астана».

**6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

* 1. **Рецензенты:**

1. Доскожаева Сауле Темирбулатовна – доктор медицинских наук, профессор, инфекционист, ректор АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».
2. Катарбаев Адиль Каирбекович **-** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней АО «Национальный медицинский университет».

**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) Обзор нового коронавируса 2019 года (2019-nCoV), CDC, 1 февраля 2020 г.Источник контента: Национальный центр иммунизации и респираторных заболеваний (NCIRD), Отдел вирусных заболеваний; https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html

2) Hui, David S.; Azhar, Esam EI; Madani, Tariq A.; Ntoumi, Francine; Kock, Richard; Dar, Osman; Ippolito, Giuseppe; Mchugh, Timothy D.; Memish, Ziad A. The continuing epidemic threat of novel coronaviruses to global health – the latest novel coronavirus outbreak in Wuhan, China (англ.) // International Journal of Infectious Diseases : journal. — 2020. — 14 January (vol. 91). — P. 264—266. — ISSN 1201-9712. — DOI:10.1016/j.ijid.2020.01.009.

3) Undiagnosed pneumonia - China (HU) (01): wildlife sales, market closed, RFI Archive Number: 20200102.6866757. Pro-MED-mail. International Society for Infectious Diseases. Дата обращения 13 января 2020.

4) Guidance COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases/ https://www.gov.uk/government/publications/ Updated 27 April 2020

5) Zhonghua Jie, He He, Hu Xi, Za Zhi. 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.

6) Jonas F Ludvigsson. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. Acta pediatrica. First published:23 March 2020 https://doi.org/10.1111/apa.15270.

7) Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases Interim guidance 17 January 2020

8) Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance, 27 February 2020

9) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Mar 2020, last updated: Apr 30, 2020/https://www.uptodate.com/

10) Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на коронавирусную инфекцию COVID-19: Временные рекомендации 13 марта 2020 г. – ВОЗ.

11) Russell FM, Reyburn R, Chan J, Tuivaga E, Lim R, Lai J et al. Impact of the change in WHO's severe pneumonia case definition on hospitalized pneumonia epidemiology: case studies from six countries. Bull World Health Organ. 2019;97(6):386-93. Epub 2019/06/19. doi: 10.2471/BLT.18.223271. PubMed PMID: 31210676; PMCID: PMC6560369.

12) ВОЗ «Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных болезней детского возраста. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 г. (http://www.who.int/maternal\_child\_adolescent/documents/child\_hospital\_care/en/, accessed 4 March 2020).

13) Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children/Zimmermann, Petra; Curtis, Nigel //The Pediatric Infectious Disease Journal: May 2020 - Volume 39 - Issue 5 - p 355-368

14) 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

15) Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. J Infect. 2020 Mar 20. pii: S0163-4453(20)30118-3. СанПиН 2.6.1.1192-03

16) Mathur S, Pillenahalli Maheshwarappa R, Fouladirad S, Metwally O, et al. Emergency Imaging in Pregnancy and Lactation. Can Assoc Radiol J. 2020 Mar 11:846537120906482.

17) Poon, LC, Yang H, Lee JC, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020.doi: 10.1002/uog.22013.

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

19) Electronic resources review (BMJ). J Med Lib Assoc 102(3) July 2014. P: 224-225. https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/3000168/investigations

20) Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П., Васильева М.А. Лучевая диагностика вирусной пневмонии. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016; 97 (3), С. 149-156. https://www.russianradiology.ru/jour/article/view/138

21) Соколина И.А. и др. Рентгенологические критерии дифференциальной диагностики воспалительных изменений ОГК вирусной этиологии (COVID-19) при МСКТ, 2020г. http://medradiology.moscow/f/rentgenologicheskie\_kriterii\_ differencialnoj\_ diagnostiki\_vospalitelnyh\_ izmenenij\_ogk\_ virusnoj\_etiologiicovid-19pri\_mskt.pdf

22) WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance January 2020, updated on 19 March 2020. https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov).

23) Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 января 2018 года № 2 «О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 3 июля 2017 года № 450 «Об утверждении Правил оказания скорой медицинской помощи в Республике Казахстан»;

24) Приказ Министерства здравоохранения РК от 20.11.2019 № ҚР ДСМ-144 «Об утверждении Стандарта организации оказания медицинской помощи при инфекционных заболеваниях в Республике Казахстан»;

25) Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 марта 2018 года № 126 «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических, санитарно-профилактических мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний».

26) Прасмыцкий О. Т., Ржеутская Р. Е. Интенсивная терапия заболеваний, сопровождающихся острой дыхательной недостаточностью. – 2008. https://www.twirpx.com/file/2409878/

27) Европейское региональное бюро ВОЗ. Рекомендации по применению экспериментальных препаратов для лечения пациентов с COVID-19 9 апреля 2020 г//www.euro.who.int › health-topics › publications › 202028) Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li. et.al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China// Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.

29) КП «Пневмония у взрослых (внебольничная пневмония)». Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «5» октября 2017 года, протокол №29

30) КП «Пневмония у детей». Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «5» октября 2017 года, протокол №29

31) КП «Грипп и ОРВИ». Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «19» апреля 2019 года Протокол №63

32) Du B., Qiu HB., Zhan X. et al. Pharmacotherapeutics for the New Coronavirus Pneumonia. Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32057209

33) Clinical outcomes among hospital patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. Abdulrahman Mohammed G. Habib, Mohamed Abd Elghafour Ali., Baha R., Zouaoui. at. al. https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12879-019-4555-5. ww.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6805532/

34) Jin YH., Cai L., Cheng ZS. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Jin et al. Military Medical Research (2020) 7:4. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32029004.

35) Карты рисков и прогнозирования исходов лечения пациентов с COVID-Практическое пособие. Семей, 2020, 8 стр, под редакцией заместителя Председателя Правления по научно-клинической работе Булегенова Т.А.

36) Zhou F., Yu T., Du R., Fan G. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Published Online First: 11 March 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

37) Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma Chenguang Shen, at all //JAMA. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783

38) Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2020. Updated 03 -21-2020. ([Internet].Available from:): https://summer.ashp.org//media/8CA43C674C6D4335B6A19852843C4052.ashx

39) European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. March 2020. ([Internet].Available from:): https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19

40) Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019nCoV lung injury. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2

41) Chen D, Yang H, Cao Y, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Mar 20 doi: 10.1002/ijgo.13146.

42) Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

43). Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an open‐label non‐randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 17 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

44) COVID-19 Prevention and Treatment Handbook. The first clinical hospital. Faculty of Medicine, Zhejiang University. The reference is based on clinical data and experience edited by Tingbo LIANG at al. March 2020 Zhejiang University School of Medicine. https://www.researchgate.net/publication/339998871\_Handbook\_of\_COVID-19\_Prevention\_and\_Treatment

45) Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium. 19 March 2020; Version 4. http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult\_guidelines/COVID-19-treatment.pdf

46). Inpatient guidance for treatment of COVID-19 in adults and children. Michigan Medicine University of M Michigan.11 March 2020 http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult\_guidelines/COVID-19-treatment.pdf

47) Ritesh M. Evidence Summary Clinical Management of COVID-19. King’s Critical Care 9th March 2020. NHS Health Education England https://nwpgmd.nhs.uk/Specialty\_Schools/Surgery/COVID-19

48) Coronavirus Disease Guide 2019Prevention, control, diagnosis and treatment. Edited by: The State Health Commission (GKZ) of the PRC State Administration for Traditional Chinese Medicine of the PRC Translation: Association of Chinese Professional Professionals. Issuing translators: Siaofeng LIANG, Zhiyan FENG, Leaming LI. 2020 ISBN 978-7-117-29817-9.

49) Adarsh B., Morgan R L., Shumakeat A H. al Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. 11 April 2020 https://www.idsociety.org/COVID19guidelines

50) Guidelines for the treatment of people with COVI-19 disease Edition 2.0, 13 March 2020 Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. https://www.acep.org/globalassets/images/italian-guidelines-for-covid-19-google-translate.pdf.pdf

51) David N. Juurlink. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. CMAJ 2020. doi: 10.1503/cmaj.200528; early-released April 8, 2020

52) Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO/2019-nCoV/Clinical/2020.4 ([Internet].Available from:): https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected

53) Lynora Saxinger, Nelson Lee, John Conly, John Gill Recommendations for Antimicrobial Management of Adult Hospitalized Patients with COVID-19. Alberta

Health Services. ([Internet]. Available from:): https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.0c00272

54) Nicholas J. Beeching, Tom E. Fletcher, Robert Fowler at al. Coronavirus disease 2019 (covid-19). BMJ Best practice 2020. ([Internet].Available from:): https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168

55) Руководство по лечению COVID-19. Updated 21/04/2020 https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/

56) International Pulmonologist's consensus on COVID-19/March 2020//www.researchgate.net/publication/340666754\_International\_Pulmonologist's\_consensus\_on\_COVID-19

57) Antiretroviral drug dosing chart for children 2019. http://www.mic.uct.ac.za/sites/default/files/image\_tool/images/51/PaedDosingChart\_Final2019.pdf

58) Favre G, Pomar L, Qi X, et al. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 3 [Epub ahead of print].

59) Morven S Edwards, MDSection Editor:Sheldon L Kaplan, MDDeputy Editor:Mary M Torchia, MD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Considerations in children/Literature review current through: Mar 2020. | This topic last updated: Uptodate, Apr 10, 2020.

60) NHS. Alder Hey children’s hospital: clinical management of children admitted to hospital with covid-19 (covid-19). March 2020. Version 1

61) Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare/Professionals//doi:10.1002/IJGO.13156

62) 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

63) 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