

Covid-19: етіологія, патогенез, шляхи передачі,
симптоми, діагностика. Класифікація, клінічні прояви і
особливості перебігу нової коронавірусної хвороби.
Показання до госпіталізації.

Кафедра сімейної медицини і терапії ПДМУ
Доц. Бабаніна М.Ю.

План заняття

- Covid-19: етіологія, патогенез
- Covid-19: шляхи передачі, симптоми, діагностика.
- Класифікація
- Діагностика
- Лікування
- Показання до госпіталізації.

Виникнення і розповсюдження нової коронавірусної інфекції

Коронавіруси (*Coronaviridae*) – це велике сімейство РНК- вірусів, здатних інфікувати людину і тварин

До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами;

2002

Эпидемия атипичной пневмонии, вызванная коронавирусом **SARS-CoV**. За период эпидемии в 37 странах зарегистрировано > 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 г. новых случаев не зарегистрировано;

2012

Появился коронавирус **MERS-CoV**, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS). Циркулирует по н.в. До 2020 г. зарегистрировано 866 летальных исходов;

2019

С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории КНР с эпицентром в провинции Хубэй. В настоящее время основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Установлена роль инфекции, вызванной SARS-CoV-2, как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи.

2020

Эпидемическая ситуация в разных странах крайне неоднородная. наибольшее число случаев инфицирования зарегистрировано в США и Бразилии (более 40%).
Высокий уровень заболеваемости и летальности в странах, где изоляционно-ограничительные мероприятия были введены с запозданием или в неполном объеме (Италия, Испания, США, Великобритания)

Пути передачи

- воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре);
- воздушно-пылевой;
- контактный;
- фекально-оральный.

Факторы передачи

воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные вирусом.

Коронавирус SARS-CoV-2

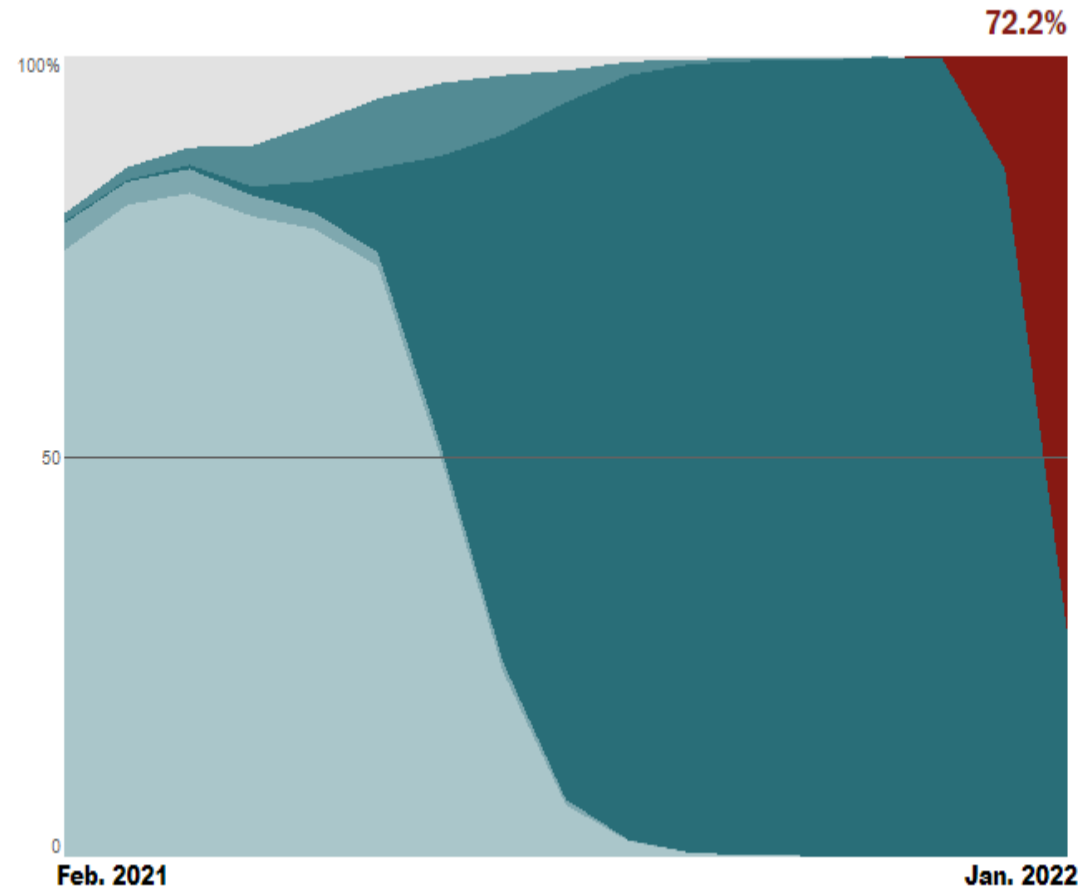
Представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к линии Beta-CoV В семейства *Coronaviridae*; II группа патогенности (как SARS-CoV и MERS-CoV)

- входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника;
- основной морфологический субстрат - диффузное альвеолярное повреждение с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и различных органов и систем;
- патогенез и патоморфология нуждаются в дальнейшем изучении.

Поширеність варіантів вірусу SARS CoV2 у світі

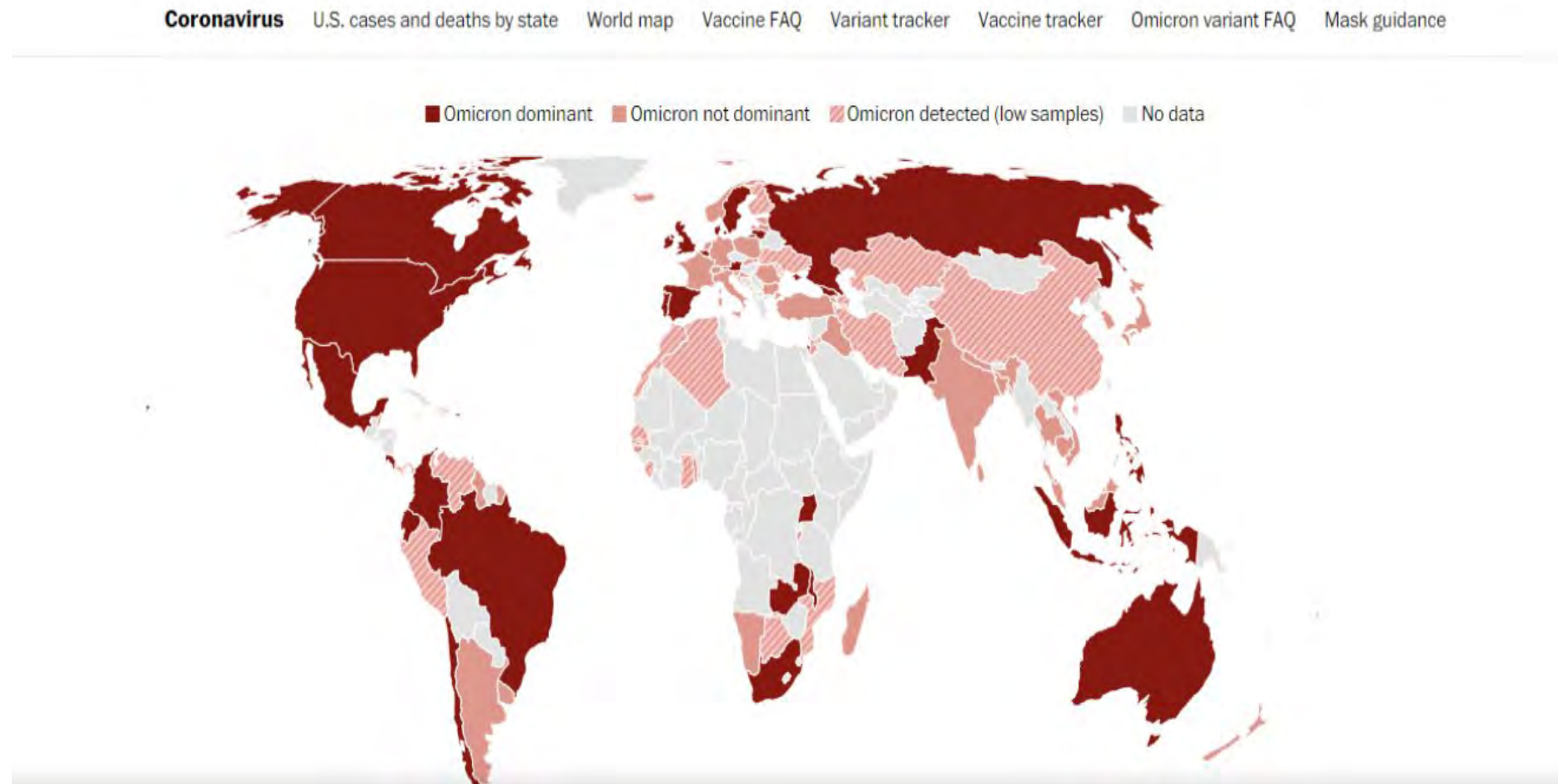
Share of variants in sequenced cases globally

Alpha Beta Delta Gamma Others Omicron



<https://www.washingtonpost.com/health/interactive/2021/tracker-omicron-spread>

Поширеність “Омікрону” в світі



By [Dan Keating](#) , [Madison Dong](#) and [Youjin Shin](#) Updated Jan. 11

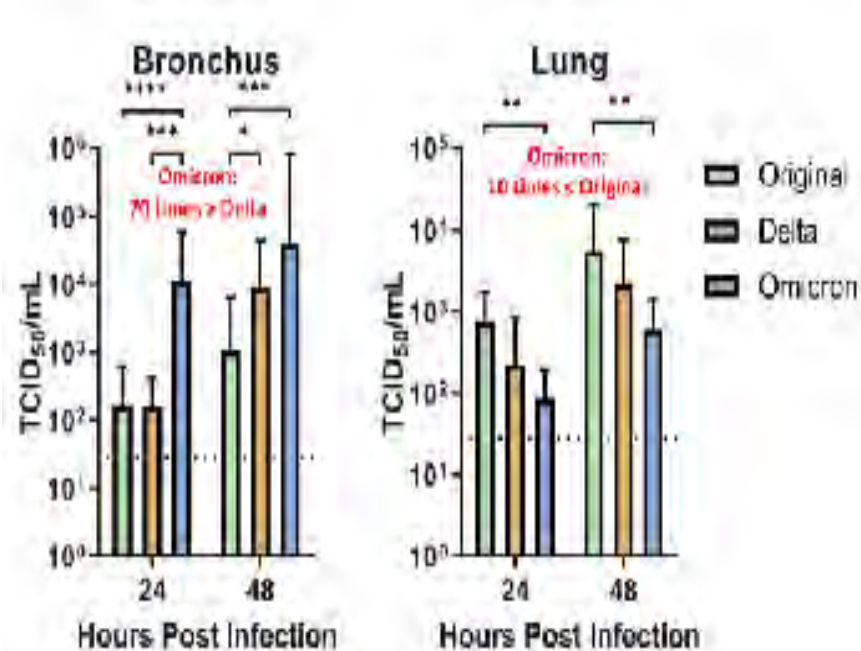
Omicron(варіант BA.4/BA.5 SARS-CoV-2)

- вперше підтверджений BOO3 в Південній Африці в січні-лютому 2022р
- Більш схожий на «початковий» уханьський варіант ніж на Омікрон **B.1.1.529**
- Має **вищу ступінь контагіозності** ніж Дельта (у 3 рази)
- Менша тривалість інкубаційного періоду (в середньому 3 доби)
- Хворіють **більш молоді люди** (середній вік при “Дельта” – 38,3 роки, при “Омікроні” – 30,8 років)
- **Вищий ризик реінфекції** – до 13 % (при Дельта – 2,5%)
- **Ризик госпіталізації нижчий** на 15-20%, ризик переводу в реанімаційне відділення нижче на 40-50% (дані із країн із високим рівнем охоплення щепленнями)
- Ефективність повного курсу вакцинації дещо знижується, потрібна бустерна доза;

Omicron(варіант BA.4/BA.5 SARS-CoV-2)

- Реплікація в бронхах в 70 раз вище ніж при Дельта, а в легеневій тканині - в 10 раз менше

- Однак відповідь вродженого імунітету та здатність розвивати “цитокиновий шторм” є індивідуальною



Основні положення. COVID-19

- ■ Клінічна картина коронавірусної хвороби COVID-19 варіює від безсимптомної або легкої респіраторної інфекції чи гастроентериту до пневмонії, що важко піддається лікуванню і може ускладнитись гострою дихальною недостатністю.
- ■ Тромбоемболічні ускладнення зустрічаються частіше, ніж при більшості інших респіраторних інфекцій.
- ■ Захворювання з важкою клінічною картиною найбільш поширене серед людей похилого віку, але у людей середнього віку також можуть спостерігатися важкі та небезпечні для життя симптоми, які в молодших вікових групах спостерігаються дуже рідко.
- ■ Перш за все, слід зібрати зразки матеріалу для досліджень з метою підтвердження коронавірусної інфекції й, виходячи з клінічних міркувань, зразки інших матеріалів, необхідні для диференціальної діагностики на виявлення також інших можливих інфекцій, та провести відповідні дослідження (мокротиння, кров, дослідження сироватки крові у гострому періоді та у періоді реконвалесценції, сеча, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки).

Основні положення. COVID-19

- Гостра інфекція COVID-19 діагностується за допомогою методу ПЛР-тесту або тесту на антиген зразків матеріалу з носоглотки. Тести на антитіла дозволяють перевірити наявність імунітету у пацієнта. Тести пов'язані з джерелами помилок, що завжди необхідно враховувати при інтерпретації результатів.
- Необхідно відстежити тісні контакти всіх підозрюваних випадків та надати відповідним особам інформацію щодо карантинних процедур та інших запобіжних заходів.
- За пацієнтом з легкими симптомами доглядають вдома. Пацієнта слід поінформувати про можливе погіршення симптомів і надати йому інструкції щодо дій у таких випадках.

Основні положення. COVID-19

- У разі підозри на важку коронавірусну інфекцію пацієнта необхідно направити в інфекційне відділення для лікування та спостереження, дотримуючись суворих заходів безпеки при контакті та ізоляції крапельних інфекційних виділень. Якщо це можливо, у лікарні також слід забезпечити ізоляцію хворих з інфекціями, що передаються повітряно-крапельним шляхом.
- Упевнитися у закінченні періоду заразності реконвалесцентного хворого можна за допомогою аналізів контрольних зразків біологічних матеріалів або спостереження протягом достатньо тривалого часу після клінічного одужання.

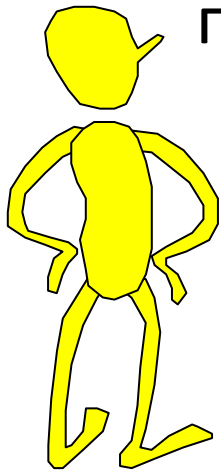
Питання?

ОЧи є підозра на КОВИД-19?

ООцінити ступінь тяжкості стану пацієнта

ОВирішити питання маршруту пацієнта

ОПризначити комплексну терапію з врахуванням
періоду і ступеня тяжкості захворювання





COVID-19 циклічно перебігаюче інфекційне захворювання

- ❑ В перебігу інфекції виділяють **3 стадії**: ранньої інфекції (віремії), легеневої інфекції (фаза пневмонії), прогресування (гіперзапалення) чи одужання
- ❑ При лікуванні пацієнта з COVID-19 є дуже важливим правильне встановлення
 - ✓ стадії захворювання і
 - ✓ ступеня тяжкості стану пацієнта
- ❑ Ці фактори визначають адекватну тактику ведення пацієнта в кожній конкретній стадії розвитку хвороби
- ❑ Тому необхідно вести облік днів хвороби!!!

Етапи розвитку COVID-19

О Пациенты с нормальной иммунной системой и адекватным иммунным ответом без факторов риска (пожилой возраст, коморбидные болезни) подавляют действие вируса в первой или второй стадии без чрезмерной иммунной реакции.

О Заболевание протекает в легкой или в среднетяжелой форме

ОУ больных с иммунной дисфункцией происходит сбой начальной фазы иммунного ответа и развивается чрезмерная СВР (цитокиновый шторм), что приводит к развитию прогрессирующего пневмонита, полиорганной дисфункции, распространенного тромбоваскулита и высокого риска смерти

Исходя из этого, лечение COVID-19 должно быть более адекватным между первой и второй фазой (в этом терапевтическом окне), когда наблюдается клиническое ухудшение с признаками нарастающей ДН и гиперкоагуляционного синдрома (лихорадка более 7 дней, кашель, одышка, снижение SpO₂)

Клінічні особливості COVID-19



Инкубационный
период
от 2 до 14 суток

Формы COVID-19

легкая, средняя, тяжелая,

крайне тяжелая

Клинические варианты

- ОРВИ легкого течения;
- пневмония без ДН;
- ОРДС (пневмония с ОДН);
- сепсис;
- септический шок;
- ДВС-синдром, тромбозы, тромбоэмболии.

Сокращения:

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

АД – артериальное давление

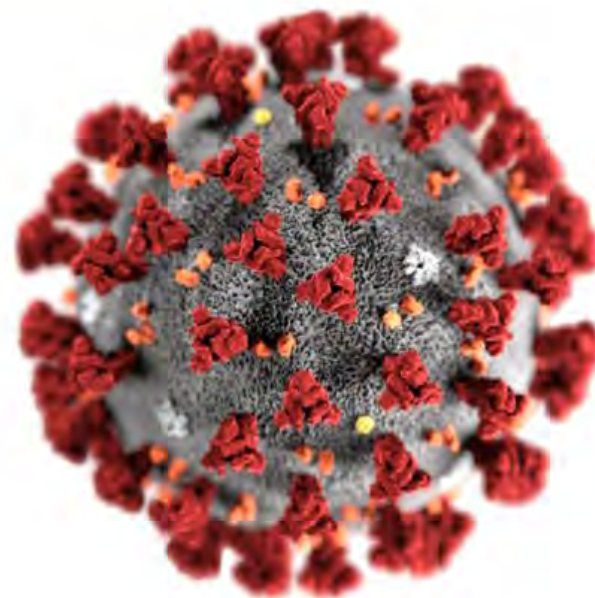
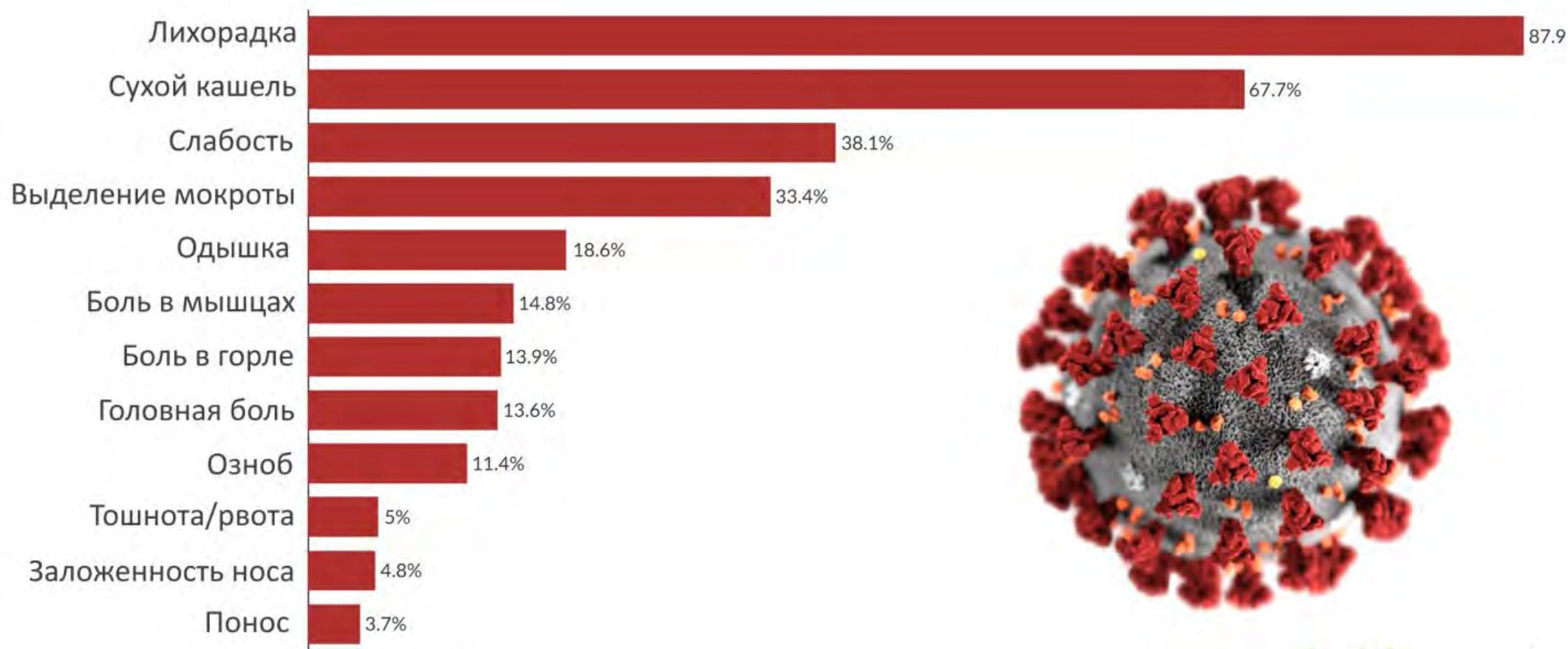
Клинические симптомы

- > 90% повышение температуры тела;
 - 80% кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты);
 - 40% утомляемость;
 - 30% одышка*;
 - > 20% ощущение заложенности в грудной клетке;
- миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8 %), кровохарканье (2-3%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение, боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита.

* наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента заражения

У пациентов старческого возраста возможна атипичная картина заболевания без лихорадки, кашля, одышки. Симптомы включают делирий, падения, функциональное снижение, конъюнктивит, бред, тахикардию или снижение АД

Частота симптомів у хворих на COVID-19



Симптоми Омікрону

- Нежить 73%;
- Головний біль 67,5%;
- Втома - 63,5%;
- чхання та біль у горлі – 60%;
- кашель - 43,5%;
- хриплий голос (35,7%),
- озноб чи тремтіння (30%),
- лихоманка (29,4%),
- втрата/спотворення нюху
- та/або смаку (23,7%)

МОЗ України, 2022



Класифікація COVID-19 за ступенем тяжкості

ЛЕГКИЙ ПЕРЕБІГ

- температура тела ниже 38 °С, кашель, слабость, боли в горле;
- отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

ПЕРЕБІГ СЕРЕДНЬОЇ ТЯЖКОСТІ

- лихорадка выше 38 °С;
- ЧДД более 22/мин;
- одышка при физических нагрузках;
- изменения при КТ (рентгенографии) – КТ 1-2, минимальные или средние;
- SpO₂ < 95%;
- СРБ сыворотки крови более 10 мг/л.

ТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ

- ЧДД более 30/мин.;
- SpO₂ ≤ 93%;
- PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст.;
- снижение уровня сознания, ажитация;
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час);
- изменения в легких при КТ (рентгенографии) – КТ 3-4, значительные или субтотальные;
- лактат артериальной крови > 2 ммоль/л;
- qSOFA > 2 балла.

КРИТИЧНИЙ ПЕРЕБІГ

- стойкая фебрильная лихорадка;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких);
- септический шок;
- полиорганная недостаточность;
- изменения в легких при КТ (рентгенографии) – КТ 4, значительные или субтотальные или картина ОРДС.

Критерії тяжкості стану пацієнта Шкала NEWS ≤ 3 – легкий ступінь тяжкості, > 3 – стан пацієнта оцінюється за слідуючими критеріями:

Степень тяжести	T, °C	SpO ₂ , %	КТ	СРБ, мг/л	Фибриноген	D-димер	Ферритин	Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	ЛДГ
Легкая	N	N	0	N	N	N	N	N	N
Средняя	$<37^\circ$	<95	1-2	20-50	<4	1,5-2N	3-6N	0,5-0,9	2-4N
Тяжелая	37,8-39	<90 на ИВЛ, ВПО	3	50-100	4-5	2-4	3-5N	0,5-0,9	2-4N
Крайне-тяжелая	$\geq 39^\circ$	$<90\%$ на ИВЛ, ЭКМО	4	≥ 100	≥ 6	$\geq 4N$	$\geq 6N$	$<0,5$	$\geq 4N$

Критерии увеличения степени тяжести ≥ 5 и более баллов:

1. Возраст ≥ 65 лет +1 степень;
2. Злокачественные новообразования, онкогематология, реципиенты донорских органов, ХБП 5, ожирение (ИМТ ≥ 35 и более, сахарный диабет, ХОБЛ и иные декомпенсированные заболевания + 1 степень

Клінічні показання до госпіталізації на COVID-19:

- Середньої тяжкості/тяжкому стані – ознаки пневмонії та/або дихальної недостатності (збільшення ЧДР вище фізіологічної норми, кровохаркання, показник $SpO_2 < 93\%$)
- при наявності рентгенологічно підтвердженої пневмонії; наявність клініко-інструментальних даних гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС);
- наявність клініко-лабораторних ознак сепсису та/або септичного шоку (синдрому системної запальної відповіді);
- наявність клініко-лабораторних ознак органної/системної недостатності, окрім дихальної;
- пацієнти, незалежно від тяжкості стану, які відносяться до групи ризику розвитку ускладнень;
- пацієнти незалежно від тяжкості стану, в яких відзначається підвищення температури вище 38°C , що погано піддається корекції (тимчасове, не більше ніж на 1 – 1,5 години зниження на тлі прийому жарознижуючих препаратів з наступним її підвищенням).

COVID-19 і гіперкоагуляція

- тромбоз є загальною ознакою вірусних інфекцій (СНІД, лихоманка Денге, Ебола та ін.)
- **венозна тромбоемболія** серед пацієнтів з COVID-19 у ВІТ від **2% до 69%**. При УЗД (госпіталізація, на 7-й день) частота тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок – 50%, більшість з яких двосторонні
- серед пацієнтів з **COVID-19** в критичному стані частота **ТЕЛА – 30%**, серед пацієнтів **без COVID-19 – 1,3%**
- За результатами КТ з контрастуванням серед пацієнтів з **COVID-19** у ВІТ **ТЕЛА – у 20,6%** (107 пацієнтів), **з грипом – 7,5%** (40 пацієнтів)
- **COVID-19** спричиняє більшу гіперкоагуляцію, ніж інші інфекції

Діагностика

- ПЛР-тест – “Золотий стандарт” діагностики COVID-19
- Швидкий антигенний тест



Показання до ПЛР-тестування

- ▶ пацієнтам з підозрілим/ймовірним випадком захворювання на COVID-19, із ознаками ГРВІ, вірусної пневмонії та/або ТГРС (без попереднього ІФА/ІХА-тесту чи у разі позитивного скринінгового тесту)
- ▶ пацієнтам із позагоспітальною пневмонією
- ▶ контактним особам при появі симптомів, які не виключають COVID-19
- ▶ особам, у яких при проведенні дослідження методом ІФА або ІХЛА виявлено Ig A, IgM, IgG та/або сумарні IgM, IgG

Наказ МОЗ України від 22 лютого 2022 року No 358 "Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»"

Хибно-позитивні результати ПЛР-тесту

- ▶ Аналітична специфічність ПЛР-тестів є практично 100% (тобто відсутності реакції з генетичним матеріалом іншого збудника)
- ▶ Проте в реальному житті, внаслідок його дуже високої чутливості, мінімальне забруднення генетичним матеріалом ззовні, наприклад, від проби іншого пацієнта, забруднених реагентів або інфікованого лаборанта, може призвести до хибно-позитивного результату
- ▶ Частота хибної позитивної ПЛР для **SARS-CoV-2** -2.3-6.9%

Показання до ІФА/ІХА-тестування

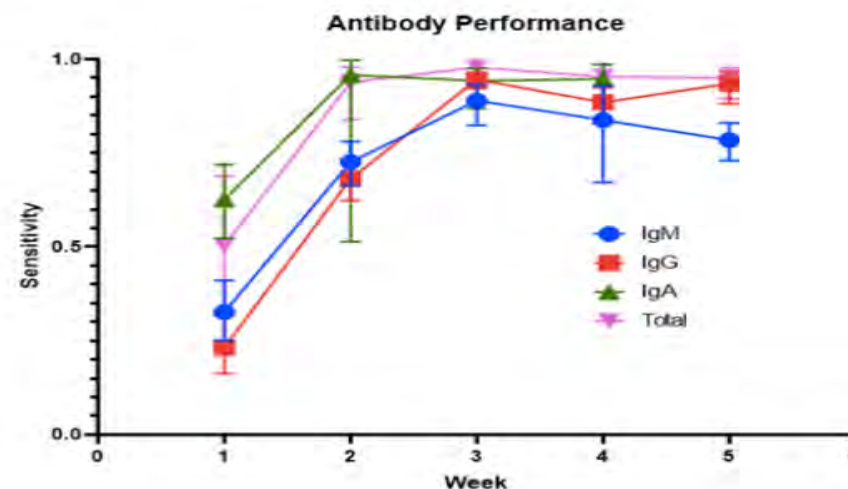
- ▶ **додатковий метод діагностики** - при наявності клінічних симптомів та негативному ПЛР-тесті
- ▶ **скринінговий метод тестування** медичних, соціальних працівників, працівників поліції, військовослужбовців, прикордонники і т.п.
- ▶ скринінговий метод - **для оцінки рівня популяційного імунітету**
- ▶ **для відбору потенційних донорів** імунокомпетентної плазми
- ▶ **при плановій госпіталізації** пацієнтів без ознак ТГРС та/або інших ГРВІ

Наказ МОЗ України від 22 лютого 2022 року No 358 "Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»"

ІФА-тест

- Тест на АТ в світі не рекомендується використовувати за показом «діагностика COVID»
- Терміни появи антитіл до COVID-19:
 - I тиждень – 23%
 - II тиждень – 58%
 - III тиждень - до 75%

Figure 1. Antibody Sensitivity over Time



Footnote: This figure summarizes the pooled sensitivity with 95% confidence intervals of antibody classes per week post-symptom onset. The estimates were derived from the 24 studies and seven package inserts informing recommendation 1 through 5.

Рекомендації Американського товариства інфекціоністів з діагностики COVID-19

Принципи лікування COVID-19

- ❑ Основний підхід до терапії COVID-19 – раннє (в період терапевтичного вікна), випереджальне призначення лікування до розвитку життєзагрожуючих станів, а іменно пневмонії, ГРДС, сепсису.
- ❑ Лікування інфекції COVID-19 у відповідності з актуальним протоколом проводиться в підтверджених і вірогідних випадках захворювання
- ❑ Необхідний **моніторинг стану** пацієнта для виявлення динаміки захворювання (в історії хвороби обов'язково вказувати дні хвороби !!!).
- ❑ Пацієнтам, інфікованим SARS-CoV-2, призначають етіотропну, патогенетичну і симптоматичну терапію.
- ❑ Лікування коморбідних захворювань, станів і ускладнень здійснюють у відповідності з клінічними рекомендаціями, стандартами медичної допомоги.

Характерні маркери тяжкості COVID-19

❑ Основні маркери тяжкості стану:

- ✓ Висока температура тіла,
- ✓ Поява задишки, зниження сатурації кисню крові,
- ✓ Об'єм ураження легень при КТ легень,
- ✓ зниження кількості лімфоцитів, підвищення рівня D-дімера, СРБ, фібриногена, ферритина, цитокінів, тропонинів, ЛДГ

❑ Рівні перерахованих маркерів, а також вік пацієнта і його коморбідний статус (ожиріння, цукровий діабет, хвороби серця та інш.) формують тяжкість стану пацієнта в кожен конкретний період часу.

❑ Лікування COVID-19 повинно бути більш адекватним в терапевтичному вікні можливостей між першою і другою фазою хвороби

Протокол «Надання медичної допомоги для
лікування коронавірусної хвороби (Covid-19)»
згідно наказу МОЗ України від 02.04.2020р №762 (у
редакції наказу МОЗ України від 22 лютого 2022
року No 358)

Наказ МОЗ України від 22 лютого 2022 року № 358 "Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

- Фактори тяжкого перебігу COVID-19
- Призначення противірусних препаратів прямої дії для груп ризику
- Раціональна антибактеріальна терапія
- Антикоагулянтна терапія
- Призначення кортикостероїдів
- Призначення додаткової терапії (тоцилізумаб, тофацитиніб)
- Призначення моноклональних антитіл
- Оксигенотерапія

I. Паспортна частина

- 1. Діагноз. Коронавірусна хвороба (COVID-19).
- 2. Коды стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:
 - U07.1 COVID-19 підтверджений лабораторним тестуванням незалежно від тяжкості клінічних ознак або симптомів (вірус ідентифікований);
 - U07.2 COVID-19 діагностовано клінічно або епідеміологічно, але лабораторне тестування непереконливе чи недоступне (вірус не ідентифікований).
- 3. Протокол, призначений для всіх медичних працівників, які надають медичну допомогу пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19).
- 4. Мета протоколу: реалізація порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування груп пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19).
- 5. Дата складання протоколу: 01.04.2020 р.
- 6. Дата оновлення протоколу: 17.02.2022 р р.
- 7. Дата перегляду протоколу: за потреби.

II. Загальна частина

- Цей Протокол є частиною нормативно-правових актів МОЗ, розроблених з метою забезпечення протистояння коронавірусній хворобі (COVID-19).
- Організаційні заходи, більшість клінічних аспектів, зокрема визначення випадку, госпіталізації за клінічними критеріями, групи ризику розвитку ускладнень захворювання, надання неспецифічного лікування тощо врегульовані стандартами медичної та фармацевтичної допомоги, затвердженими МОЗ (<https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>) та впроваджуються в закладах охорони здоров'я шляхом розробки клінічних маршрутів пацієнтів.

II. Загальна частина

- Протокол оновлюється відповідно до накопичення нових даних. Дотепер продовжуються клінічні дослідження медичних технологій для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), і на момент актуалізації Протоколу в березні 2021 року в світі проводиться понад **2800** клінічних випробувань.
- Згідно з Порядком Протокол застосовується після отримання **інформованої згоди пацієнта** (його законного представника) на медичну допомогу згідно із протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», наведеною у додатку 1 до зазначеного Порядку.

II. Загальна частина

- Згідно з Порядком, з метою забезпечення моніторингу результатів надання медичної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) заповнюється та направляється у встановленому порядку **Індивідуальна реєстраційна картка пацієнта**, який отримував медичну допомогу згідно з Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» за формою, наведеною в додатку 2 до Порядку.
- Відсутність ефективності або побічні реакції застосованих лікарських засобів підлягають інформуванню за формою No 137/о «**Карта-повідомлення про побічну реакцію лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності лікарського засобу, та/або несприятливу подію після імунізації/туберкулінодіагностики (НППІ)**», затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року No 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду», зареєстрованим Міністерством юстиції України 29 січня 2007 року за No 73/13340.

II. Загальна частина

- В Протоколі наведено окремо для пацієнтів **дитячого** та **дорослого віку** інформацію стосовно призначення:
- протівірусної/імуномодуючої та підтримуючої терапії у дорослих та пацієнтів дитячого віку (пункт 1 частини III),
- моноклональних антитіл (пункт 2),
- антикоагулянтної терапії (пункт 3),
- ранньої підтримуючої терапії за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції (пункт 4),
- антибактеріальної терапії бактеріальної ко-інфекції у пацієнтів з COVID-19 (пункт 5),
- гострого респіраторного дистрес-синдрому і гіпоксемічної дихальної недостатності (пункт 6),

II. Загальна частина

- сепсису та септичного шоку (пункт 7),
- використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах (пункт 8),
- мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей та підлітків (пункт 9).

III. Основна частина

- 1. Протівірусна/імуномодуюча та підтримуюча терапія у дорослих та пацієнтів дитячого віку із підозрою або підтвердженою COVID-19:

А. Лікування дорослих пацієнтів:

- ❖ COVID-19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання) (амбулаторне лікування)
- ❖ середній ступінь тяжкості (амбулаторне лікування; стаціонарне лікування)
- ❖ тяжкий перебіг захворювання (≥ 1 з наступного: частота дихання ≥ 30 /хв (дорослі); ≥ 40 /хв (діти < 5); насичення киснем крові $\leq 93\%$; співвідношення $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$; Інфільтрати в легенях $> 50\%$ легеневого поля) (оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії);
- ❖ критичний перебіг захворювання ≥ 1 з наступного: гострий респіраторний дистрес синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність (оптимальна підтримуюча терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії)

III. Основна частина

В. Рекомендації для лікування пацієнтів дитячого віку з підозрою або лабораторно підтвердженим COVID-19, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання

2. Терапія моноклональними антитілами у пацієнтів від 18 років з COVID-19

3. Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з COVID-19:

3.1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після їх виписки;

3.2. Антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів з COVID - 19

4.Рання підтримуюча терапія за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції (ТГРІ)

5. Антибактеріальна терапія ко-інфекції та суперінфекції у пацієнтів з COVID-19

III. Основна частина

6. Гострий респіраторний дистрес-синдром і гіпоксемічна дихальна недостатність у хворих на COVID-19
7. Сепсис та септичний шок у хворих на COVID-19
8. Використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах
9. Мультисистемний запальний синдром при COVID-19

IV. Перелік літературних джерел, використаних при розробці клінічного протоколу медичної допомоги

Фактори підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19:

- старший вік (вік ≥ 65 років);
- надмірна вага (дорослі з $IMT > 25 \text{ кг/м}^2$) ;
- вагітність;
- хронічна хвороба нирок;
- цукровий діабет;
- серцево-судинні захворювання, гіпертонічна хвороба;
- вторинний імунodefіцит (імуносупресивна терапія); первинні імунodefіцити;
- хронічні захворювання легень (ХОЗЛ, астма, легенева гіпертензія);
- порушенням розвитку нервової системи (церебральний параліч)
- інші стани, що вважаються складними (генетичні або метаболічні синдроми та тяжкі вроджені аномалії);

Антибактеріальна терапія

- Легкий перебіг – не показана
- Середня тяжкість – при обґрунтованій підозрі або підтвердженій бактеріальній інфекції
- Тяжкий перебіг - 1) підозрюваний чи встановлений клінічний діагноз (наприклад, негоспітальна чи госпітальна бактеріальна пневмонія/сепсис); 2) оцінка індивідуального ризику розвитку бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції

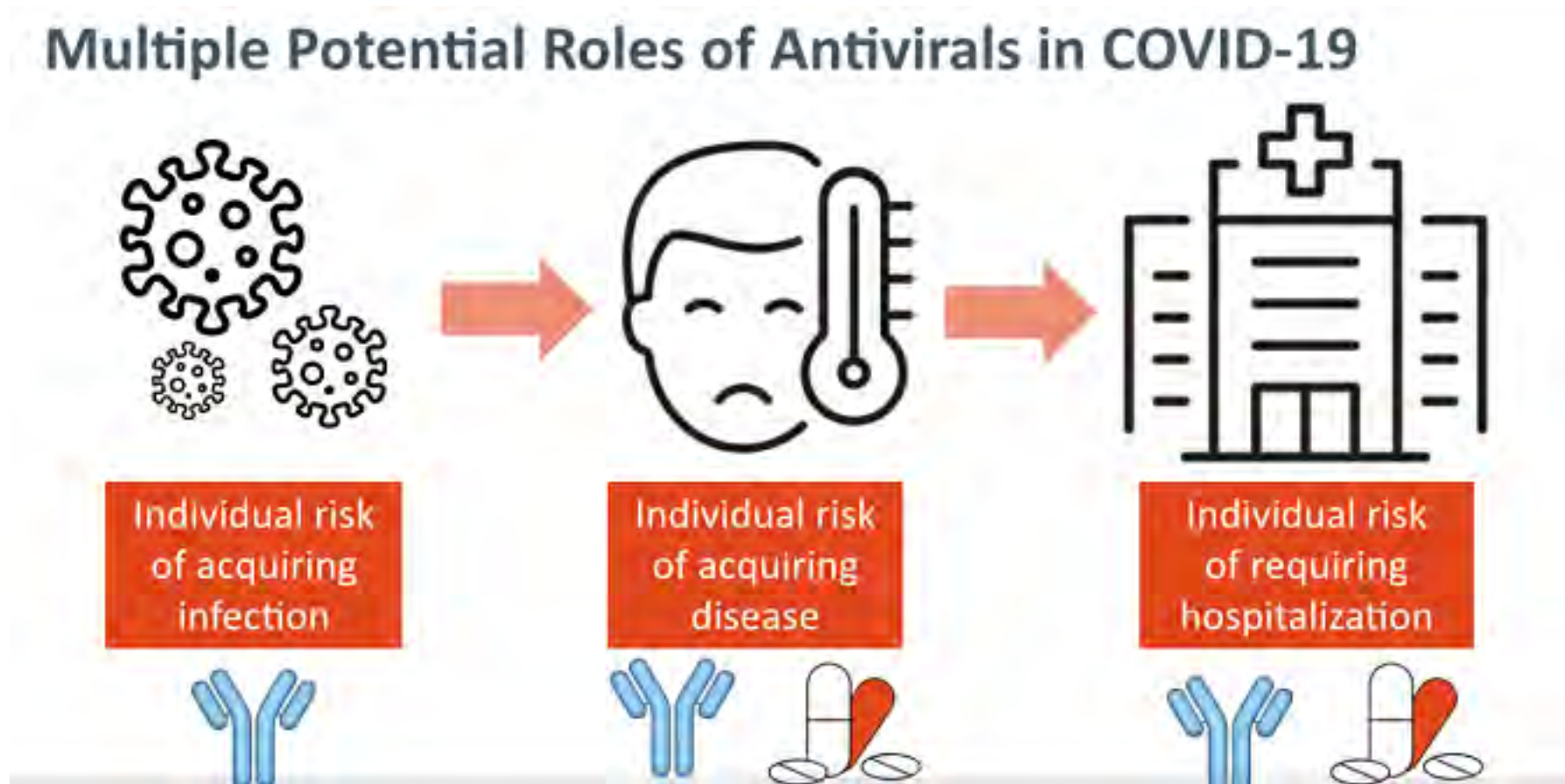
Рішення про початок антибактеріальної терапії повинно бути засновано на комплексі досліджень:

- загальний аналіз крові;
- бактеріологічне дослідження мокротиння та/або трахеального аспірату та/або бронхоальвеолярного лаважу та/або крові та/або сечі та/або ліквору.
- Визначення рівня прокальцитоніну

Антибактеріальна терапія

- **Позалікарняна бактеріальна пневмонія**
- **Легкий перебіг**
- Монотерапія захищеними пеніцилінами (амоксцилін/клавуланат,) АБО макролідами (азитроміцин, кларитроміцин) АБО цефалоспоринами II покоління (цефуроксим)
- **Середньотяжкий перебіг:**
- Амоксицилін/клавуланат ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Цефалоспорины II-III покоління ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) У випадку алергії на бета-лактами: Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин)
- **Тяжкий перебіг:** Цефалоспорины III покоління ПЛЮС макроліди Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоринами III покоління.
- За необхідності розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, та ін)

Прийняття рішення щодо призначення препаратів прямої протівірусної дії



Ефективність моноклональних антитіл та противірусних препаратів по відношенню до госпіталізації та смертності

Agent	Hospitalization or Death While Receiving Treatment, %	Hospitalization or Death While Receiving Placebo, %	Relative Risk Reduction, %	Absolute Risk Reduction, %	Symptom Onset
Моноклональні антитіла	1.0-1.3	4.6-7.0	71-85	3.3-6.0	<5 to <7 days
Пероральні противірусні	1.0-6.8	6.7-9.7	30-85	2.9-5.7	<5 days
В/в противірусні ⁵	0.7	5.3	87	4.6	≤7 days

- Найбільше значення у груп ризику тяжкого перебігу, починати необхідно як можна швидше
- Всі дослідження проводились у невакцинованих (реальний ефект може виявитися нижчим)
- Висока вартість може виявитися бар'єром

1. Gupta. NEJM. 2021;385:1941. 2. Weinreich. NEJM. 2021;385:e81. 3. Bernal. NEJM. 2021;[Epub]. 4. Pfizer press release. November 5, 2021. Data not peer reviewed. 5. Hill. IDWeek 2021. Abstr LB1.



Slide credit: clinicaloptions.com

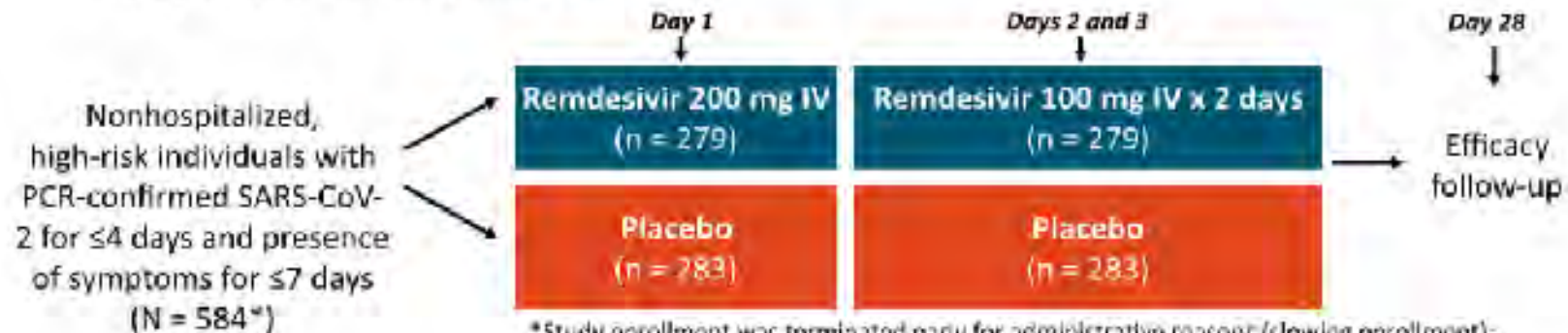
Моноклональні антитіла

- Вводяться амбулаторно якомога швидше протягом **до 5 днів** від початку симптомів у пацієнтів, які мають **високий ризик прогресування до тяжкого перебігу COVID-19**
- Доза для лікування легкого та помірного COVID-19 у дорослих : бамланівімаб 700 мг; етесевімаб 1400 мг. Вводять разом у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії.

Ремдесивір

PINETREE: Remdesivir for Nonhospitalized, High-Risk Individuals With COVID-19

- Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial at 64 sites in US, Spain, Denmark, and UK



*Study enrollment was terminated early for administrative reasons (slowing enrollment); 562 patients received ≥1 dose of study drug.

- Primary efficacy endpoint: composite COVID-19 hospitalization or all-cause mortality by Day 28
- Primary safety endpoint: percentage with treatment-emergent adverse events

Молнупіравир (MSD)

(Інгібітор РНК-полімерази, призначається 800мг 2 рази на добу)

MOVE-OUT: Day 29 Interim Efficacy Analysis

- In nonhospitalized, at-risk patients with mild to moderate COVID-19, molnupiravir 800 mg every 12 hr for 5 days **reduced risk of hospitalization or death by 50%** ($P = .001$)

Outcome	Molnupiravir 800 mg Q12H (n = 385)	Placebo (n = 377)
Hospitalization or death, n (%)	28 (7.3)*	53 (14.1)
Deaths, n	0	8
Any AE, %	35	40
Drug-related AE, %	12	11
Discontinuation due to AE, %	1.3	3.4

*Reduction in risk of hospitalization and/or death was consistent across key subgroups.

- Based on available viral sequencing data (40% of participants), molnupiravir efficacy appears consistent across SARS-CoV-2 variants gamma, delta, and mu

Phase III MOVE-OUT Additional Data: Efficacy Analysis of All Patients

- У негоспіталізованих пацієнтів із ризиком при легкому або середньої тяжкості COVID-19, molnupiravir 800 mg кожні 12 год протягом 5 днів зменшують ризик госпіталізації та смерті на **30% ($P = .0218$)**

Outcome	Molnupiravir 800 mg Q12H (n = 709)	Placebo (n = 699)
Hospitalization or death, n (%)	48 (6.8)	68 (9.7)
Deaths, n (%)	1	9

outweigh potential risks

- Molnupiravir has been authorized for use in the United Kingdom and is being reviewed by the EMA

Bernal. NEJM. 2021;[Epub].

Merck press release. November 30, 2021. Data not peer reviewed.

gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra



Slide credit: clinicaloptions.com

FDA EUA for Molnupiravir

treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing who are at high risk for progressing to severe COVID-19, including hospitalization or death, and for whom alternative COVID-19 treatment options authorized by FDA are not accessible or clinically

- Take molnupiravir as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset
- **Dosing:**
 - 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days, with or without food

Довгострокові симптоми коронавірусної інфекції COVID-19

EBM Guidelines (Клінічні настанови на засадах доказової медицини) 12.10.2021

Гелена Лііра (Helena Liira)

Основні положення

- Щонайменше в одного з трьох пацієнтів з COVID-19 окремі симптоми спостерігатимуться довше 3 місяців.
- Довгострокові симптоми можуть негативно вплинути на здатність цих осіб працювати чи навчатися та викликати труднощі у виконанні повсякденних справ.
- Через три місяці від початку хвороби 1–5% пацієнтів мають симптоми, які значною мірою впливають на їхню функціональну спроможність.
- Для лікування вкрай важливо, щоб пацієнтів було почуто, симптоми підтверджено, інформацію поширено; важливим є також симптоматичне лікування і, наскільки це можливо, надання багатoproфільної допомоги в реабілітації.

Довгострокові симптоми коронавірусної інфекції COVID-19

EBM Guidelines (Клінічні настанови на засадах доказової медицини) 12.10.2021

Гелена Лііра (Helena Liira)

Епідеміологія

- Збереження симптомів протягом тривалого часу після хвороби є характерною ознакою вірусних інфекцій. Раніше епідемії SARS та MERS, спричинені коронавірусами, викликали довгострокові симптоми приблизно у кожного третього пацієнта.
- Розлади вегетативної нервової системи є типовими для поствірусних синдромів. Вони можуть призводити, наприклад, до постуральної тахікардії (синдром постуральної ортостатичної тахікардії або POTS), як при синдромі хронічної втоми (міалгічного енцефаломієліту) (ME/CFS)).
- Довгострокові симптоми, спричинені коронавірусом, спостерігаються в усіх вікових групах, а також у осіб, в яких були лише легкі симптоми захворювання.
- Відомо, що вірус SARS-COVID-19 здатний викликати пошкодження тканин і органів, зокрема ендотеліальну дисфункцію та тромбоз. Механізм розвитку довгострокових симптомів все ще неясний, але він може бути пов'язаний, окрім пошкодження органів, з компонентами хронічного запалення, аутоімуними реакціями та іншими імунологічними порушеннями.
- Найбільше від негативних наслідків коронавірусної інфекції постраждало населення з груп ризику. Довгострокові симптоми часто є найважчими у тих, хто мав серйозні проблеми зі здоров'ям ще до захворювання на COVID-19.

Довгострокові симптоми коронавірусної інфекції COVID-19

EBM Guidelines (Клінічні настанови на засадах доказової медицини) 12.10.2021

Гелена Лііра (Helena Liira)

Симптоми

- Найпоширенішим залишковим симптомом є втома, що є не просто стомлюваністю, а й браком енергії, нездатністю впоратися зі звичайними справами, некомфортним станом, який здебільшого не полегшується після відпочинку. Другим за поширеністю симптомом є когнітивна дисфункція, проблеми з пам'яттю та з концентрацією уваги, які пацієнти описують як «кашу в голові».
- Окрім того, у пацієнтів можуть виникати неприємні відчуття у грудях, задишка, головний біль, біль у м'язах та інший хронічний біль, запаморочення і нерегулярне серцебиття (пальпітація).
- Також були описані численні випадки інших симптомів з боку серцево-судинної, дихальної, нервової систем, органів черевної порожнини, шкіри, порушення нюху та зору. Симптоми зазвичай виникають з боку кількох систем органів.
- Окрім того, були описані психічні розлади, зокрема тривожність. Соціально-економічні наслідки COVID-19 можуть посилювати симптоми тривожності.
- Симптоми здебільшого мінливі, рецидиви є частими. Фізичне та розумове навантаження, стрес, брак сну є чинниками, які посилюють симптоми.

Довгострокові симптоми коронавірусної інфекції COVID-19

EBM Guidelines (Клінічні настанови на засадах доказової медицини) 12.10.2021

Гелена Лііра (Helena Liira)

Діагностика

- Єдині діагностичні критерії довгострокових симптомів поки відсутні. Термін «пост-COVID-синдром» використовується у разі симптомів, які тривають більш ніж 4 тижні, а довгострокові симптоми COVID або «тривалий COVID» - у разі симптомів, що тривають понад 3 місяці.
- Використовуються такі коди МКХ-10:
- U08.9 Персональний анамнез COVID-19, неспецифічний
- U09.9 Стан після COVID-19, неспецифічний
- Багато пацієнтів з тривалим Covid спочатку не тестувались на коронавірус, але це не повинно бути перешкодою для лікування довгострокових симптомів і реабілітації.
- Діагноз встановлюється на основі симптомів та виключення інших захворювань.
- Як і у випадку синдрому хронічної втоми, після ретельного вивчення стану, за потреби, можна провести такі лабораторні дослідження як: ШОЕ, СРБ, загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, К, Na, креатинін, креатинкіназа (КК), ТТГ, вільний Т4, Са, глюкоза плазми крові натще, HbA1c; B12, зв'язаний з транскобаламіном ІІ, феритин, вітамін D-25, лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза, кортизол, антинуклеарні антитіла, альбумін і преальбумін, ЕКГ.

Американське товариство з інфекційних захворювань (IDSA) виділяє «тривалу - COVID-19», «пост-COVID-синдром» і «пост-гострий COVID-синдром».

- Поняття «хронічний» або «тривалий» перебіг інфекційного захворювання передбачає персистенцію збудника (імовірно в нервовій системі).
- Якщо патологічний стан після перенесеного захворювання зберігається, але збудник не виявляється, то йдеться про наслідки захворювання, котре має право називатися постковідним синдромом.
- **Post-COVID long-hauler («далекобійник»)** – будь-яка людина, в якої діагностовано COVID-19, спричинену SARS-CoV-2, та яка не повернулася до свого рівня здоров'я й функціонування через 6 міс після перенесеного захворювання. (10-50% осіб)
- Виокремлюють дві групи таких хворих: 1) особи, котрі мають незворотні ушкодження легень, серця, нирок або мозку, що впливають на їхню здатність функціонувати; 2) ті, в кого продовжують спостерігати виснажливі симптоми, незважаючи на відсутність помітних ушкоджень органів.

Патогенез постковідних змін

- **Ендотеліїт** – один із ключових синдромів при COVID-19, а надалі й пусковий механізм постковідного синдрому (інфікування вірусом SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин і спричиненого цим дифузного запалення ендотелію).
- **Ендотеліальна дисфункція** – порушення регуляції судинного тонуусу та судинного гомеостазу. Особливо у пацієнтів із ГХ, цукровим діабетом, ожирінням та ССЗ

Після перенесеної COVID-19 у пацієнтів унаслідок ураження ендотелію судин:

- на 25% підвищується ризик тромбоемболії; виявляється вазоконстрикція.

Унаслідок ураження міокарда:

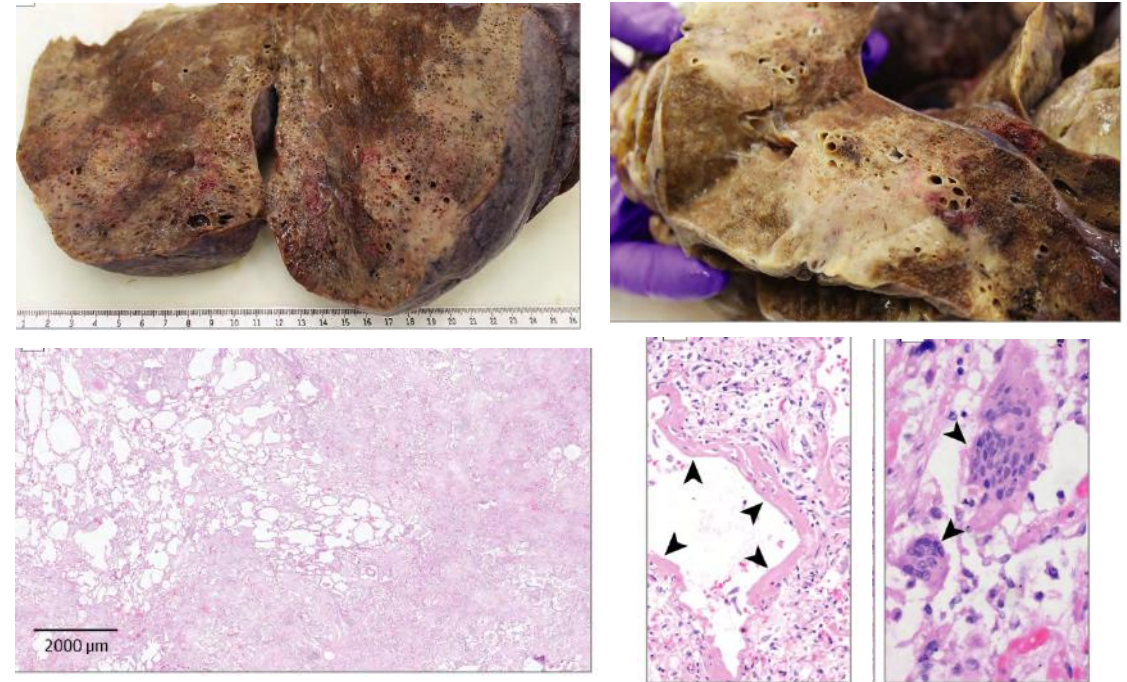
- в постковідний період спостерігаються аритмії;
- на 22% зростає ризик інфарктів;
- спостерігаються порушення перфузії й ішемічні зміни в міокарді [9].

Серцево-судинні ускладнення

- Обсерваційне когортне дослідження, Франкфурт, Університетський шпиталь (N = 100)^[1]
 - Відхилення в роботі серця виявлені у 78% пацієнтів, запалення міокарді у 60%, незалежно від тяжкості *COVID-19*, та супутньої патології
 - Зниження фракції викиду
 - Підвищений ризик кардіоміопатії та аритмії

Ураження бронхо-легеневої системи

- Дифузні ураження легень
- Фібринові тромби як результат коагулопатії визначаються в малих артеріях^[1]



Неврологічні ускладнення

Нейрокогнітивний дефіцит:

- Системний аналіз 24 досліджень (N = 8438)^[1]
 - Аносмія: 41.0%, ageusia: 38.2%
 - Частіше у пацієнтів старшого віку
- *“На даний час невідомо, як довго будуть тривати неврологічні порушення після COVID-19”^[1]*

“Серйозні неврологічні і психіатричні наслідки (Паркінсонізм, деменція, депресія, посттравматичний стрес, тривога) найчастіше реєструються у пацієнтів, які перенесли тяжку інфекцію COVID-19.”^[3]

Довгострокові симптоми коронавірусної інфекції COVID-19

EBM Guidelines (Клінічні настанови на засадах доказової медицини) 12.10.2021

Гелена Лііра (Helena Liira)

Лікування та реабілітація

- Незважаючи на те, що це новий синдром, що вивчений недостатньо, до симптомів потрібно ставитися серйозно, вислухати пацієнта, та оцінити загальну ситуацію.
- Дані інших поствірусних синдромів свідчать про послаблення інтенсивності симптомів через кілька місяців у більшості пацієнтів.
- Незважаючи на те, що механізми перебігу хвороби досі вивчені недостатньо, вони мають оборотний характер. Пацієнтам потрібні позитивні сигнали та надія.
- Можна спробувати використовувати симптоматичну терапію, наприклад, лікувати пальпітації бета-блокаторами.
- Необхідно боротися з причинами стресу, оскільки він посилює симптоми. Частині пацієнтів можуть принести полегшення засоби, які заспокоюють вегетативну нервову систему, - практики усвідомленості і медитація.
- Для пацієнтів, які страждають від довготривалих симптомів коронавірусної інфекції, також може бути хорошим рішенням онлайн психотерапія, спрямована на подолання довгострокових небезпечних соматичних симптомів.
- Оскільки постковідний синдром має мультифакторний характер, корисним є мультипрофільний підхід. Фізіотерапевт може навчати фізичних вправ, фахівець з психічного здоров'я – допомагати в подоланні ментальних проблем. Пацієнт може потребувати переходу на деякий час на працю в режимі неповного робочого дня. Також їм часто може знадобитися допомога соціальних служб для подання заявки на страхові виплати.

Контрольні питання

- Варіанти вірусу SARS CoV2
- Наказ МОЗ України від 22 лютого 2022 року No 358 "Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
- Довгострокові симптоми коронавірусної інфекції COVID-19
- Препарати прямої противірусної дії
- Моноклональні антитіла