

Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19.

Часть 3. Лечение и профилактика

¹С.Ф.Багненко, ^{1,2,3}В.В.Рассохин, ^{1,2,3}Н.А.Беляков, ^{1,3}Е.В.Боева, ^{1,3}Е.Б.Ястребова

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8);

²Институт экспериментальной медицины (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12);

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14)

Введение. Общие положения. Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) – заболевание, вызванное новым коронавирусом, который теперь называется тяжелым острым респираторным синдромом коронавирус 2 (SARS-CoV-2; ранее назывался 2019-nCoV), впервые выявленный во время вспышки респираторных заболеваний в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай [1]. Первоначально об этом было сообщено Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 года, уже 30 января 2020 года ВОЗ объявила вспышку COVID-19 глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения [2, 3], 11 марта 2020 года ВОЗ объявила COVID-19 глобальной пандемией, впервые назвав его таковым с момента объявления пандемии гриппа H1N1 в 2009 году [4].

С тех пор уже прошло более 4 месяцев, но до сих пор не было доказана эффективность каких-либо лекарственных препаратов или биологических соединений для профилактики, или лечения COVID-19.

Если мер профилактики не достаточно, следующим шагом должно быть использование лечения COVID-19. В настоящее время, однако, нет одобренных препаратов против COVID-19. Тем не менее, в исследовании Ванга и его коллег [5] было осуществлено сравнение 7 различных агентов по их активности *in vitro* против SARS-CoV-2, вируса, вызывающего COVID-19. Такие препараты, как рибавирин, пенцикловир и фавиправир требовали высоких концентраций для достижения эффективности против COVID-19, а это означает, что они не могут быть полноценно быть применены в клинической практике против инфекции. Напротив, ремдесивир, нафамостат, нитазоксанид и хлорохин снижали вирусную репликацию уже при низких концентрациях препарата. На основании этих и других результатов продолжены исследования в клинике для лечения пациентов с COVID-19. Тем не менее, клинически значимая активность любого препарата против COVID-19 на данный момент является весьма спекулятивной. Поиск эффективных методов лечения инфекции COVID-19 – это сложный процесс, который затрагивает не только медицинское сообщество, но и все структуры и организации стран во всем мире.

Острая необходимость в лечении во время пандемии может привести к путанице в интерпретации результатов терапии, если данные не будут тщательно собираться и контролироваться. Так, рядом автором подвергается критике назначение нескольких препаратов из одной группы без одновременной оценки эффективности в контрольной группе, что в конечном итоге не приводит к окончательному заключению об эффективности или безопасности [6].

Кроме того, спрос на непроверенные методы лечения может привести к нехватке лекарств, которые одобрены и показаны для лечения других заболеваний, в результате чего пациенты, которые полагаются на эти препараты при хронических состояниях, остаются без эффективной терапии.

Также, затруднительно тщательно оценить тот поток информации, который появился относительно потенциальных методов лечения COVID-19 в течение нескольких месяцев с начала 2020 года. Сделано несколько системных обзоров применения комплексной терапии, в состав которой входили противовирусные препараты, антибиотики, гидроксихлорохин и другие лекарственные средства, сделаны предварительные очень важные выводы, на основе которых предприняты попытки создания национальных руководств и рекомендаций, так необходимые для практической медицины [7]. Гордон и соавт. идентифицировали 332 высоконадежных взаимодействия белков человека с COVID-19. Среди них они выявили 66 человеческих белков или биологических соединений, которые являются мишенями для 69 существующих одобренных FDA препаратов, экспериментальных средств для клинических или доклинических испытаний. По состоянию на 22 марта 2020 года проводится большое количество клинических контролируемых исследований для оценки потенциальной эффективности этих препаратов против инфекции SARS-CoV-2 [8].

В настоящее время не существует единых, одобренных МЗ России, ВОЗ, международными профессиональными сообществами и советами экспертов терапевтических подходов к лечению COVID-19. Некоторые этиотропные и патогенетические лекарственные препараты, предлагаемые для лечения пациентов, прошли испытание клинической практикой в различных странах, прежде всего в Китае, Италии и США, в различных группах пациентов. Принято считать, что основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмония, ОРДС, сепсис, в рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков ухудшения его клинического состояния в последующем назначением поддерживающей патогенетической и симптоматической терапии. Рекомендации по лечению коморбидных состояний и осложнений следует осуществлять на персонифицированной основе, в зависимости от наличия основного жизнеугрожающего симптомокомплекса в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям [9].

Основные стратегические направления при лечении включают прямое подавление способности вируса к репликации, предупреждение прогрессирования или смягчение вторичных последствий инфекции COVID-19, поддержание функции жизненно важных органов при развитии тяжелых и критических состояний [10]. В то время как противовирусные препараты широкого спектра действия являются наиболее вероятными средствами влияния на сам вирус, иммуностропные препараты из различных классов и другие лекарственные средства изучаются на предмет их потенциала для восстановления иммунного баланса в результате цитокинового шторма, вызванного инфекцией и связанными с ней повреждениями тканей. В дополнение к этому важную роль играют фармакологические, психологические и психиатрические вмешательства с целью коррекции психического здоровья и психологического состояния пациентов, их семей и медицинских работников.

Организация помощи пациентам с COVID-19.

Легко чувствовать себя беспомощным перед лицом растущей пандемии COVID-19. Вакцины не существует, в настоящее время во многих странах ведется разработка нескольких типов вакцин против COVID-19, и, как ожидается, только меры общественного здравоохранения, не смогут сдержать дальнейшее распространение вируса. Неспецифическая профилактика COVID-19 представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита

лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком). Мероприятия по предупреждению завоза и распространения COVID-19 на территории России регламентированы рядом руководящих документов (Распоряжениями Правительства РФ от 30.01.2020 №140-р, от 31.01.2020 №154-р, от 03.02.2020 №194-р, от 18.02.2020 №338-р, от 27.02.2020 №447-р, от 27.02.2020 №446-р, от 27.02.2020 №448-р от 16.03.2020 №635-р, от 06.03.2020 №550-р, от 12.03.2020 №597-р, от 14.03.2020 №622-р, от 16 марта 2020 г. № 730-р, от 27 марта 2020 г. № 763-р и постановлениями Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.01.2020 № 2, от 31.01.2020 № 3, от 02.03.2020 № 5, от 13.03.2020 № 6, от 18.03.2020 № 7 , от 30.03.2020 № 9) [9]. Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских организациях проводятся в соответствии с приказом Минздрава России от 19.03.2020 №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID- 19)» (с дополнениями).

Еще до начала терапии в новых реальных условиях COVID-19 пациенты должны быть рассортированы по клиническим признакам, степени поражений и тяжести осложнений и сопутствующих заболеваний, для продолжения лечения либо в амбулаторных, либо в стационарных условиях.

В медицинских учреждениях должны быть оптимизированы и ужесточены требования к инфекционному контролю, чтобы свести к минимуму риск внутрибольничной передачи SARS-CoV-2 на пациентов и медицинский персонал [11]. С этой целью следует обеспечить достаточный запас средств индивидуальной защиты (СИЗ), дезинфицирующих средств для рук на основе спиртосодержащих растворов с концентрацией спирта от 60% до 95%, и другими необходимыми расходными материалами. Следует рассмотреть другие стратегии и средства профилактики инфекции, такие как вывески, плакаты, сосуды и емкости для утилизации инфицированных отходов во всех основных местах (например, входы в учреждения, залы ожидания и регистрации пациентов). Следует учитывать физические барьеры, ограничивающие тесный контакт между персоналом и потенциально инфицированными пациентами [9, 12, 13].

Нет единого консенсуса в отношении международных и национальных руководств для государственных и медицинских работников относительно того, как лечить пациента с COVID-19, поскольку они могут варьироваться, отчасти в зависимости от организации и возможностей систем здравоохранения, уровней риска и степени инфицированности населения в каждом округе. Вместе с тем, приведенные ниже соображения могут применяться в любом медицинском учреждении и могут обновляться по мере поступления информации от руководящих органов и накопленного опыта (табл. 1).

Знание и учет симптомов заболевания. В принятии решения о тактике ведения пациента необходимо помнить о длительности инкубационного периода вируса COVID-19, который составляет от 2 до 14 дней [11]. В клинической картине осуществляется мониторинг основных клинических проявлений заболевания: лихорадки, кашля, одышки, миалгий, повышенной утомляемости и чувства усталости. В настоящее время течение лихорадки у больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, до конца не изучено, так как оно может быть длительным или прерывистым. Тем не менее, данные исследований показали, что среди 1099 госпитализированных пациентов с COVID-19 у 44% наблюдалась лихорадка при поступлении в стационар и у 89% развилась лихорадка в процессе госпитализации. К другим симптомам можно отнести боль в горле, головную боль, кашель с выделением мокроты и/или кровохарканье, а также тошноту и диарею. Некоторые пациенты испытывали желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея и тошнота, прежде чем развилась лихорадка и симптомы, связанные с

поражением нижних дыхательных путей. Кроме того, пациенты, которые, в конечном итоге получили положительный результат на COVID-19, могут испытывать anosmia (потерю обоняния) и dysgeusia (изменение чувства вкуса) при отсутствии других респираторных заболеваний, таких как аллергический ринит, острый риносинусит или хронический риносинусит [14, 15].

Таблица 1.

Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 в зависимости от фенотипа тяжести клинического состояния

	Клинические проявления	Объем действий
Фенотип 1	<ul style="list-style-type: none"> • Температура тела от субфебрильной до фебрильной; нормальная частота дыхания • Отсутствуют или слабые респираторные симптомы, нет гипоксии (пульсоксиметрия) 	<ul style="list-style-type: none"> • Мазок на COVID-19 не проводится (клинически классифицируется как потенциально позитивный) • Запрещается вход в отделение неотложной помощи • Нет необходимости в лучевой визуализации • Выписка через шлюз на домашний карантин с рекомендациями
Фенотип 2	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка, одышка; • +/- легкая гипоксия или • Хрипы или иные эквиваленты в легких с обеих сторон 	<ul style="list-style-type: none"> • Тестирование на COVID-19, на грипп (экспресс-тест) А, В, RSV (в зависимости от сезона), ЭКГ (QTc) • Микробиологическая диагностика, антибиотик/противовирусный препарат, терапия O₂ • Рентгенография грудной клетки; КТ – по показаниям • Госпитализация (отделение для пациентов с подозрением на COVID-19)
Фенотип 3	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка, выраженная одышка; повышение частоты дыхания >22/мин; • Значительная гипоксия (pO₂ арт. BGA (анализ газов в артерии) <60 мм рт.ст внутри помещения обычный воздух), однако увеличение SpO₂>90% с терапией O₂ 	<ul style="list-style-type: none"> • Тестирование на COVID-19, на грипп (экспресс-тест) А, В, RSV (в зависимости от сезона), ЭКГ (QTc) • Микробиологическая диагностика, антибиотик/противовирусный препарат, терапия O₂ • Рентгенография грудной клетки; КТ – по показаниям • Госпитализация (отделение для пациентов с подозрением на COVID-19) • Строгое наблюдение (SpO₂>90% удерживать, при необходимости анализ газов артериальной крови)
Фенотип 4	<ul style="list-style-type: none"> • Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – показание для неинвазивной вентиляции в отделении интенсивной терапии с обязательной респираторной поддержкой 	<ul style="list-style-type: none"> • Тестирование на COVID-19, на грипп (экспресс-тест) А, В, RSV (в зависимости от сезона), ЭКГ (QTc) • Микробиологическая диагностика, антибиотик/противовирусный препарат, терапия O₂ • Рентгенография грудной клетки; КТ – по показаниям • Необязательно – сонография (УЗИ) легких: «мокрый тип» (четко выраженные линии В) – полезна для неинвазивной вентиляции • Необязательно – сонография (УЗИ) легких: «сухой тип» – бесполезна для неинвазивной вентиляции
Фенотип 5	<ul style="list-style-type: none"> • Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – показание для интубации в случае без улучшения после 2 часов неинвазивной вентиляции в отделении интенсивной терапии с обязательной респираторной поддержкой (снижена бдительность) 	<ul style="list-style-type: none"> • Тестирование на COVID-19, на грипп (экспресс-тест) А, В, RSV (в зависимости от сезона), ЭКГ (QTc) • Микробиологическая диагностика, антибиотик/противовирусный препарат, терапия O₂ • Рентгенография грудной клетки; КТ – по показаниям • Необязательно – сонография (УЗИ) легких: «мокрый тип» (четко выраженные линии В) – полезна для неинвазивной вентиляции • Необязательно – сонография (УЗИ) легких: «сухой тип» – бесполезна для неинвазивной вентиляции • Группы высокого риска: возраст >60 лет, чаще мужчины, сопутствующие заболевания – ожирение, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

Возможно бессимптомное течение инфекции, но до сих пор нет четких обоснований для такого развития заболевания. В недавнем письме CDC, опубликованном в журнале *Emerging Infectious Diseases*, [16] Tong et al сообщили о 2 случаях инфицирования SARS-CoV-2, которые возникли после контакта с человеком, у которого заболевание протекало без симптомов, позже был диагностирован COVID-19. Эти 2 человека в дальнейшем передали вирус своим родственникам, которые на момент обнаружения также были бессимптомными.

Обязательный учет факторов риска. Обобщенные накопленные сведения и клинический опыт указывают на то, что пожилые пациенты и лица с хроническими заболеваниями, такими как

сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), могут быть подвержены более высокому риску развития более тяжелых форм заболевания COVID-19. Так, согласно последним данным исследования CDC, пациенты в возрасте от 30 до 69 лет были среди наиболее пострадавших лиц – это 77,8% из более чем 44 000 подтвержденных случаев COVID-19 в Китае по состоянию на 11 февраля [17]. Тем не менее, уровень летальности был самым высоким у лиц в возрасте 80 лет и старше – 14,8%, в возрасте от 70 до 79 лет он составил 8%, в возрасте от 60 до 69 лет – 3,6%, а самым низким у лиц моложе 60 лет. Пациенты с коморбидными состояниями имели более высокий общий уровень смертности: 10,5% для лиц с ССЗ; 7% – с СД; 6% - с онкологическими заболеваниями, артериальной гипертензией и хронической дыхательной недостаточности по сравнению с 0,9% для лиц без коморбидных состояний. Кроме того, более тяжелое заболевание приводило к летальному исходу почти в 50% случаев у лиц, у которых развилась дыхательная недостаточность, септический шок или полиорганная дисфункция.

Тестирование и сортировка пациентов. Теперь уже нет никаких сомнений, что правильно построенная система отбора и тщательная сортировки пациентов с COVID-19 имеет очень большое значение в моменты максимальных возможных всплесках приема пациентов. И эта работа должна начинаться с момента первого звонка или обращения пациента с акцентом внимания на таких вопросах, как: насколько высокая температура? Есть ли одышка? Какой возраст, и есть ли у пациентов хронические заболевания, такие как СД, ССЗ, онкопатология или заболевания легких, которые увеличивают риск инфекции и осложнений?

Если у пациента есть легкие симптомы, его просят его остаться дома или повторно обратиться через 24 часа, возможна активная связь с наиболее тревожными или пожилыми пациентами с использованием возможностей телемедицины.

При умеренных симптомах необходимо попросить пациентов прийти в медицинское учреждение, четко отметить в медицинской карте, что это «респираторный» пациент, который должен быть направлен в отдельную зону.

Если пациент находится в тяжелом состоянии, его немедленно следует направить в отделение неотложной помощи больницы.

Эти категории пациентов соответствуют классификации Всемирной Организацией Здравоохранения, предложенной для COVID-19: неосложненное заболевание, легкая пневмония, тяжелая пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис и септический шок, и в каждом конкретном случае решение лечения должно приниматься индивидуально [17,18].

После первичной сортировки, м.б. и по телефону, пациентам должны быть выданы индивидуальные защитные маски, их разделяют и отправляют в разные части клиники, или могут попросить подождать. Пациентам с респираторными симптомами следует уделять приоритетное внимание, они должны быть обеспечены не только масками, но и салфетками, и другими средствами [11].

Рекомендуется собирать биологические образцы для тестирования как можно скорее после выявления пациента с потенциальным COVID-19, независимо от времени появления симптомов [19]. Легкие симптомы могут не потребовать госпитализации, однако уже хорошо известно, что состояние пациентов может быстро ухудшаться начиная со второй недели болезни, с развитием заболевания нижних дыхательных путей [17], что требует продолжения тщательного наблюдения за всеми пациентами. Пациенты с легкими симптомами могут находиться под наблюдением на дому, и им рекомендуется связаться со своим лечащим врачом по телефону для получения рекомендаций по дальнейшему клиническому ведению.

Для первоначального диагностического тестирования на COVID-19 рекомендуется собирать и тестировать образцы верхних и нижних дыхательных путей с помощью носоглоточного тампона [19]. Если есть выделение мокроты, рекомендуется ее собирать и также тестировать на наличие вируса, при этом стимулирование выделения мокроты не требуется.

Рекомендации для учреждений неотложной медицинской помощи. Важным является наличие высокой степени готовности медицинского учреждения к поступлению пациентов с COVID-19, особенно в случае одномоментного и массового потока инфицированных людей или с подозрением на наличие вирусного заболевания.

Согласно Рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов России (ФАР) к основным требованиям, предъявляемым медицинским учреждениям можно отнести следующие:

1. Реанимационный коечный фонд должен составлять не менее 15% от «линейных» коек. На 300 «линейных» коек должно быть не менее 15 реанимационных.

2. Обеспеченность аппаратами ИВЛ должна быть в объеме не менее 10–12% от всего коечного фонда для пациентов с COVID-19.

3. Неинвазивная ИВЛ и высокопоточная оксигенация указаны среди методов, которые могут привести к неоправданному затягиванию сроков «мнимой стабилизации», интубации и перевода на инвазивную ИВЛ.

4. Есть категории пациентов, которых удается компенсировать на оксигенотерапии, в том числе в положении лежа на животе. Условием безопасности в этом случае является постоянное наблюдение и частый контроль состояния.

Если говорить о подготовленности линейных отделений для приема пациентов с COVID-19, следует иметь в виду, что:

1. Насыщение крови кислородом на оксигенотерапии должно быть не менее 92%.

2. При меньших значениях – поворот пациента на живот, вызов реаниматолога к пациенту в течение ближайшего часа.

3. Один раз через каждые два часа пациента нужно лишать поддержки кислородом. Если насыщение крови ниже 85% – вызов реаниматолога в течение ближайшего часа, ниже 80% – экстренный вызов реаниматолога.

Общие рекомендации для отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ):

1. Насыщение крови на оксигенотерапии должно быть не менее 90%.

2. При меньших значениях – поворот пациента на живот.

3. Если сатурация в положении больного на животе ниже 90% – показана интубация трахеи.

4. Один раз через каждые два часа пациента нужно лишать поддержки кислородом. Если насыщение крови опускается ниже 80%, показана интубация трахеи.

5. Если при сатурации 90–92% у пациента наблюдаются учащение частоты дыхательных движений свыше 26 в минуту, чувство нехватки воздуха, беспокойство, угнетение сознания, показана интубация трахеи.

Любой пациент с лихорадкой, кашлем и одышкой, имеющий историю поездок в страны с высокой продолжающейся передачей инфекции или достоверную историю контакта с инфицированным человеком, перед помещением в отделение стационара должен быть немедленно тестирован на COVID-19 и некоторые другие вирусы респираторной группы методом ПЦР. Вместе с этим рекомендовано получать исходные данные о значениях клинического анализа крови, основных биохимических параметрах сыворотки крови, включая С-

реактивный белок (СРБ), Д-димеры и прокальцитонин. Специфичными изменениями для COVID-19 являются лейкопения, наблюдаемая у 30-45% пациентов, лимфопения (85%).

Все пациенты с респираторными симптомами с момента поступления должны быть подвергнуты строгим противоэпидемическим мерам: отдельное размещение и уход. Кроме того, для этих пациентов требуется использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) лицами, осуществляющими уход.

При подозрении на пневмонию рекомендуется выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки для выявления основных признаков поражения легких, в первую очередь симптома «матового стекла», характерных для COVID-19 [20]. Тем не менее, подтверждение диагноза должно основываться на выявлении вируса COVID-19, поскольку изображения грудной клетки для COVID-19 в ряде случаев могут быть неспецифичны: ассоциированные признаки можно также увидеть при гриппе вируса гриппа А (H1N1), тяжелом остром респираторном синдроме (ТОРС) и ближневосточном респираторном синдроме (БВРС).

Лекарственная терапия пациентов с COVID-19. Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмония, ОРДС, сепсис. Лечение COVID-19 в соответствии с протоколами настоящих рекомендаций проводится в подтвержденных и вероятных случаях заболевания. В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков ухудшения его клинического состояния. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую патогенетическую и симптоматическую терапию. Лечение коморбидных состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям [9].

На сегодняшний день согласно опубликованным данным и накопленному опыту ряд групп лекарственных препаратов могут применяться при лечении пациентов с COVID-19. Однако имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии данными препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения [21].

Исследуемые и применяемые противовирусные средства. К основным группам лекарственных препаратов, применяемых для лечения пациентов с COVID-19 можно отнести:

- противовирусные
- противовоспалительные, иммуномодулирующие, другие
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)
- плазма от выздоровевших людей.

Противовирусные средства.

Ремдесивир. Противовирусное средство широкого спектра действия ремдесивир (GS-5734; Gilead Sciences, Inc) представляет собой нуклеотидный аналог пролекарства. Он был изучен в клинических испытаниях для инфекции, вызванных вирусом Эбола, но показал ограниченную пользу [22]. Было показано, что ремдесивир ингибирует репликацию других коронавирусов человека, ассоциированных с высокой заболеваемостью в тканевых культурах, включая коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в 2003 году и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) в 2012 году. Эффективность на животных моделях была продемонстрирована при ТОРС и БВРС [23].

В настоящее время в США, Южной Корее и Китае проводится несколько клинических испытаний ремдесивира для лечения COVID-19. Адаптивное рандомизированное исследование ремдесивира, координируемое Национальным институтом здравоохранения (NCT04280705), было начато сначала вместе с плацебо, но по мере появления доказательств к протоколу могут быть добавлены дополнительные методы лечения. Первый опыт применения препарата, связанный с этим исследованием, был отнесен к случаю возникновения массового инфицирования COVID-19 пассажиров круизного лайнера «Diamond Princess», находящихся в карантине в Медицинском центре Университета Небраски после возвращения в Соединенные Штаты из Японии [24]. Положительные результаты были замечены с ремдесивиром после использования Вашингтонским университетом в первом случае COVID-19, задокументированном на территории США [25]. С тех пор препарат стал использоваться повсеместно не только в испытаниях, но и в клинической практике, не дожидаясь результатов рандомизированных исследований и официальных разрешений для каждого пациента в соответствии с разработанными национальными протоколами [26]. Продолжаются испытания ремдесивира для лечения COVID-19 со среднетяжелым или тяжелым течением по сравнению со стандартным лечением.

Исследование *in vitro* показало, что противовирусная активность ремдесивира плюс интерферон бета (IFN β) была выше, чем у лопинавира/ритонавира (LPV/RTV). Профилактический и терапевтический прием ремдесивира улучшал легочную функцию и снижал вирусную нагрузку в легких и тяжелое поражение легких у мышей, тогда как LPV/RTV-IFN β незначительно снижал вирусную нагрузку, не влияя на другие параметры заболевания. Терапевтическое назначение LPV/RTV-IFN β улучшало функцию легких, но не уменьшало репликацию вируса или тяжесть поражения легких [27].

Лопинавир/ритонавир. Комбинация лечения LPV/RTV-IFN β улучшила клинические показатели у мартышек и мышей, инфицированных БВРС [23]. В рандомизированном, контролируемом, открытом исследовании госпитализированных взрослых (n=199) с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 пациенты имели насыщение кислородом 94% или менее в окружающем воздухе или PaO $_2$ менее 300 мм рт.ст. и получали ряд режимов ИВЛ (например, без поддержки, механическая вентиляция легких, экстракорпоральная мембранная оксигенация [ЭКМО]). Эти пациенты были рандомизированы: в одной группе пациенты получали LPV/RTV 400 мг / 100 мг дважды в день в течение 14 дней, добавленных к стандартному лечению (n=99), в другой – только стандартное лечение (n=100). Результаты показали, что время до клинического улучшения не отличалось между двумя группами (медиана – 16 дней). Уровень смертности через 28 дней был численно ниже для LPV/RTV по сравнению со стандартным лечением (19,2% против 25%), но не достиг статистической значимости [28], при этом средняя оптовая цена на курс лечения LPV/RTV в этой дозе составила \$575.

Противовоспалительные, иммуномодулирующие, препараты разных групп, другие противовирусные препараты в процессе исследования, которые проходят тестирование на эффективность против COVID-19.

Ринтатолимод – это агонист Толл-подобного рецептора 3 (TLR-3) (Poly I:Poly C12U; Ampligen; AIM ImmunoTech), которое относится к противовирусным средствам широкого спектра действия [29], и проходит тестирование в качестве потенциального лечения COVID-19 Национальным институтом инфекционных заболеваний (NIID) Токийским университетом в Японии [30].

Бета-D-N4-гидроксицитидин (NHC, EIDD-2801) является пероральным биодоступным противовирусным препаратом широкого спектра действия. При профилактическом и

терапевтическом введении мышам, инфицированным SARS-CoV, НСС улучшал легочную функцию и снижал титр вируса и потерю массы тела. Было объявлено, что скоро начнутся клинические испытания на людях [31, 32].

Плтидесин (Аплидин; Фармамар) входит в состав класса соединений, известных как дидемнины. Исследования *in vitro* в Испании показывают, что плтидесин потенциально нацелен на EF1A, что является ключом к размножению и распространению вируса COVID-19 [33].

Предварительные результаты умеренного противовирусного действия на COVID-19 *фавипиравира* были получены в результате исследования, проведенного в Китае; однако с тех пор была отозвана одна препринтная публикация [34], в фармкомпании не была подтверждена противовирусная эффективность препарата. Фавипиравир (Авиган) одобрен в Японии и Китае для лечения гриппа и проходит исследования для использования в отношении COVID-19.

Ивермектин, антипаразитарный препарат, показал *in vitro* снижение количества вирусной РНК в клетках Vero-hSLAM через 2 часа после заражения клиническим изолятом SARS-CoV-2 (Australia/VIC01/2020) [35]. Авторами отмечено, что это предварительное исследование, преждевременно результаты интерпретировать в контексте использования для лечения человека, необходимы дополнительные исследования для определения характера противовирусного эффекта у человека.

Ингибиторы интерлейкина-6. Ингибиторы интерлейкина-6 (IL-6) могут улучшить тяжелое повреждение легочной ткани, вызванное высвобождением цитокинов у пациентов с серьезными инфекциями последствиями COVID-19. В нескольких исследованиях показано влияние развивающегося, так называемого, "цитокинового шторма" с высвобождением IL-6, IL-1, IL-12 и IL-18, а также фактора некроза опухоли альфа (TNF α) и других медиаторов воспаления. Повышенная легочная воспалительная реакция может привести к усилению альвеолярно-капиллярного газообмена, что затрудняет оксигенацию у пациентов с тяжелыми заболеваниями.

С 16 марта 2020 года начаты 2-3 фазы исследования ингибитора IL-6 *sarilumab (Kevzara)* для лечения пациентов с COVID-19, в том числе в тяжелом состоянии. Предстоит оценить влияние *sarilumab* на лихорадку и потребность в дополнительном кислороде, возможность повлиять на долгосрочные результаты, включая предотвращение смерти и уменьшение потребности в искусственной вентиляции легких, дополнительном кислороде и/или госпитализации [36].

В скором времени будет иницировано 3 фазы исследования другого ингибитора IL-6 *tocilizumab (Actemra)* для оценки безопасности и эффективности в сочетании со стандартным лечением у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 с оценкой влияния на клинический статус, смертность, применение механической вентиляции легких и характер интенсивной терапии [37].

В Китае было проведено исследование с включением 21 пациента с тяжелыми респираторными симптомами, связанными с COVID-19. Средний возраст пациентов составил 56,8 года (18 из 21 были мужчинами). У всех пациентов частота дыхания превышала 30 вдохов / мин, SpO₂ менее 93%, PaO₂/FiO₂ менее 300 мм рт.ст., только два пациента нуждались в инвазивной вентиляции легких. Остальные 19 пациентов получали различные формы доставки кислорода, включая носовую канюлю, маску, неинвазивную вентиляцию легких и др. Все пациенты получали стандартную медицинскую помощь, включая лопинавир и метилпреднизолон. Пациенты получали однократную дозу тоцилизумаба в дозе 400 мг путем внутривенной инфузии. В целом состояние пациентов улучшилось, потребность в кислороде снижалась, количество лимфоцитов вернулось к норме, и 19 пациентов были выписаны в среднем

через 15,5 дней после лечения тоцилизумабом. Авторы пришли к выводу, что тоцилизумаб является эффективным средством лечения у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [38]. Тем не менее к этим выводам следует относиться с крайней осторожностью. В этом исследовании не было использовано никакого контроля, и только один пациент получал инвазивную механическую вентиляцию легких. Кроме того, все пациенты получали стандартную терапию по крайней мере за неделю до начала приема тоцилизумаба. Необходимо учитывать и высокую курсовую стоимость лечения препаратом (\$ 2765), что, вероятно, не позволит его системно использовать при массовом поступлении пациентов в тяжелом состоянии.

В настоящее время разрабатывается моноклональное антитело к рецептору анти-IL-6 (TZLS-501; Tiziana Life Sciences и Novimmune) [39].

Гидроксихлорохин и хлорохин. Противомаларийные препараты иммуномодулирующим действием широко используются для лечения аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит). Как ингибиторы гем-полимеразы, они также обладают дополнительной противовирусной активностью за счет подщелачивания фаголизосомы, которая ингибирует pH-зависимые стадии вирусной репликации. Wang et al сообщили, что хлорохин эффективно ингибирует SARS-CoV-2 in vitro [5]. Фармакологическая активность хлорохина и гидроксихлорохина была проверена при лечении инфицированных SARS-CoV-2 клеток in vitro. Было обнаружено, что гидроксихлорохин обладает большей силой, чем хлорохин, была предложена нагрузочная доза гидроксихлорохина 400 мг, а затем 200 мг в течение 4 дней [40].

Опубликованные отчеты, полученные на основе применения в результате пандемии COVID-19, позволили оценить потенциальную полезность этих препаратов, в первую очередь для контроля синдрома высвобождения цитокинов у пациентов в тяжелом или критическом состоянии [40, 41].

Согласно консенсусному заявлению многоцентровой группы в Китае, хлорохинфосфат 500 мг два раза в день в таблетированной форме в течение 10 дней может быть рассмотрен у пациентов с пневмонией COVID-19 [42]. В другом исследовании на 100 пациентах также показано значительное улучшение состояния пациентов без выявленных нежелательных явлений [41]. Следует отметить, что это в 14 раз больше типичной дозы хлорохина, используемой в неделю для профилактики малярии, и в 4 раза больше, чем для лечения аутоиммунных заболеваний.

Рандомизированное контролируемое исследование в Ухане, Китай, включило 62 госпитализированных пациента (средний возраст – 44,7 года) с подтвержденным COVID-19. Дополнительными критериями включения были возраст 18 лет и старше, КТ грудной клетки, показывающую пневмонию, и соотношение SaO₂/SPO₂ более 93% (или соотношение PaO₂/FIO₂ >300 мм рт.ст.). Пациенты с тяжелым или критическим заболеванием были исключены. Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартное лечение (кислородотерапия, противовирусные препараты, антибактериальные препараты и иммуноглобулин, с кортикостероидами или без них), 31 пациент был рандомизирован для получения гидроксихлорохина сульфата (200 мг в течение 5 дней) в дополнение к стандартизированному лечению. Изменения времени до клинического выздоровления оценивали и определяли, как возвращение нормальной температуры тела и облегчение кашля, сохраняющееся более 72 часов. По сравнению с контрольной группой время до уменьшения температуры тела и кашля было значительно сокращено в группе гидроксихлорохина. У четырех из 62 пациентов прогрессировало тяжелое заболевание, причем все они находились в контрольной группе [43].

Еще в одном исследовании пациенты принимали гидроксихлорохин в качестве потенциально более мощной терапии с улучшенным профилем безопасности для лечения и предотвращения распространения COVID-19 [44].

Во всех случаях применения при эффективности остается неизвестным оптимальный режим приема гидроксихлорохина, хотя некоторые специалисты рекомендуют более высокие дозы, например, 600-800 мг в день. В настоящее время проводится исследование гидроксихлорохина для постконтактной профилактики у медицинских работников или домашних контактов [46].

Перед назначением противомаларийных препаратов и во время приема этих препаратов следует уделить особое внимание результату ЭКГ, в частности, величине QT. Противомаларийные препараты обладают кардиотоксичностью, и их прием может сопровождаться развитием, например, синдрома удлиненного QT. Вопросы о назначении этих препаратов в случае измененной ЭКГ и о дальнейшей терапии в случае возникших на лечении изменений ЭКГ решаются строго индивидуально, в тесном взаимодействии с кардиологами. Для контроля кардиотоксичности противомаларийных препаратов необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе интервала QT, у следующих групп пациентов с повышенным риском: мужчины старше 55 лет; женщины старше 65 лет; лица любого возраста, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания.

ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль осуществляется 1 раз в 5 дней. Продолжительность интервала QT скорректированного оценивается по формуле Bazett, она не должна превышать 480 мс. При достижении порогового значения по рекомендации врача-кардиолога индивидуально назначаются бета-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, небиволол, метопролол). При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния назначается внеочередное ЭКГ. Для пациентов, не включенных в группы повышенного риска кардиотоксичности, проводится клинический мониторинг. При появлении жалоб назначается ЭКГ [9].

Гидроксихлорохин плюс азитромицин. До сих пор нет консолидированного мнения об эффективности и пользе данной комбинации лекарственных препаратов. Были опубликованы различные выводы французских исследователей относительно вирусного клиренса и клинической пользы от режима приема гидроксихлорохина в комбинации с азитромицином [46, 47, 48]. Так, в небольшом проспективном исследовании на 11 пациентах не было выявлено никаких доказательств противовирусной активности или клинической пользы от применения комбинации гидроксихлорохина (600 мг в день x10 дней) и азитромицина (500 мг в день 1, затем 250 мг в день 2-5). Характеристика пациентов была следующей: 7 мужчин и 4 женщины; средний возраст 58,7 лет (диапазон: 20-77); 8 из них имели сопутствующие заболевания, связанные с плохими исходами (ожирение – 2; онкопатология – 5; ВИЧ-инфекция – 1). У 10 пациентов была высокая лихорадка, потребность в терапии кислородом через носовую канюлю. В течение 5 дней 1 пациент умер, 2 были переведены в реанимацию. Гидроксихлорохин и азитромицин были прекращены у 1 пациента из-за увеличения интервала QT. Мазки из носоглотки оставались положительными на РНК SARS-CoV-2 у 8/10 пациентов на 5-6-е сутки после начала лечения [48].

В другом исследовании, проведенном во Франции, пациенты получали гидроксихлорохин (200 мг каждые 8 часов) (n=20), в сравнении с контрольной группой (n=16), получавшей стандартную медицинскую помощь. На 6-й день лечения гидроксихлорохином авторами было отмечено снижение вирусной нагрузки в носоглотке (70% [14/20] против 12,5% [2/16]) [46].

В Франции было проведено еще ряд исследований. Так, в небольшом открытом исследовании у 6 пациентов с потенциальной бактериальной суперинфекцией к гидроксихлорохину был добавлен азитромицин (500 мг однократно, затем 250 мг в течение 4 дней), и у всех отмечалось снижение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 [46]. В целом накоплен опыт лечения 80 пациентов с длительностью наблюдения не менее 6 дней. Благоприятный исход был определен как не требующий агрессивной кислородотерапии или перевода в ОРИТ через 3 дня лечения. Шестьдесят пять из 80 пациентов (81,3%) достигли этого результата. Один пациент в возрасте 86 лет скончался, а 74-летний пациент остался в реанимации. Двое других были переведены в реанимацию, а затем обратно в инфекционное отделение. Результаты показали снижение вирусной нагрузки по результатам ПЦР в носоглотке (у 83% пациентов отрицательные результаты на 7-й день, 93% на 8-й день лечения). Результаты культивирования вируса из респираторных проб пациентов на 5-й день были отрицательными у 97,5% пациентов [47].

Этот опыт описан как перспективный метод уменьшения распространения COVID-19, но, к сожалению, в исследовании отсутствовала контрольная группа и не было проведено сравнения лечения гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином с аналогичной группой пациентов, не получавших никакой лекарственной терапии или только гидроксихлорохин.

Следует помнить о потенциальной опасности удлинения интервала QT при лечении гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином, поскольку данные изменения могут быть связаны с повышенным риском смерти от осложнений, связанных с развитием нарушений ритма сердечных сокращений, при использовании в более широкой популяции [49]. По этому поводу Американский колледж кардиологии, Американская ассоциация сердца и Национальное общество аритмологов опубликовали подробное обсуждение аритмогенности гидроксихлорохина и азитромицина, и предложили протокол для клинического исследования оценки QT и мониторинга при одновременном применении этих двух препаратов [50].

В одной из последних публикаций гидроксихлорохин и азитромицин были перечислены в качестве определенных причин развития так называемого синдрома «torsade de pointes» (*полиморфная желудочковая тахикардия, характеризующаяся постепенным изменением амплитуды и скручивания комплексов QRS вокруг изоэлектрической линии, связанная с длительным интервалом QT, который может иметь врожденный или приобретенный характер. Обычно заканчивается спонтанно, но часто повторяется и может дегенерировать в фибрилляцию желудочков и увеличивать риск других аритмий и внезапной смерти*). У тяжелобольных пациентов часто имеют сопутствующие заболевания, которые могут увеличить риск серьезных аритмий, включая гипокалиемию, гипوماгниемию, лихорадку и системное воспаление, в связи с этим рекомендовано воздерживаться от приема препаратов в случаях с исходным удлинением интервала QT (например, QTc не менее 500 мс) или с известным врожденным синдромом удлинения QT; контролировать сердечный ритм и интервал QT и отменять гидроксихлорохин и азитромицин, если QTc превышает 500 мс; корректировать гипокалиемию до уровней более 4 мэкв/л и гипوماгниемию до уровня более 2 мг / дл; а также избегать других препаратов, пролонгирующих QTc, когда это возможно [51].

Другие антибактериальные, противомикробные и противовирусные препараты назначаются только пациентам с подозрением на сопутствующие бактериальные или грибковые инфекции. Врачи должны быть предупреждены о «большой тройке» признаков вторичной инфекции: лихорадке, повышенном количестве лейкоцитов и молочнокислом ацидозе, при этом пациенты с подавленным иммунитетом подвергаются повышенному риску развития вторичной инфекции.

Tradipitant (NCT04326426; Ванда Фармасьютикалз, Инк) является антагонистом рецептора neurokinin-1 (NK-1). Рецептор NK-1 кодируется геном TACR1 и является основным рецептором вещества P, участвующем в нейровоспалительных процессах, которые приводят к серьезным повреждениям легких на фоне многочисленных причин, включая вирусные инфекции. В исследовании ODYSSEY будет проведено изучение эффективности и безопасности *tradipitant* при воспалительных повреждениях легких, связанных с тяжелой инфекцией COVID-19 у пациентов, госпитализированных в больницы Нью-Йорка [52].

Кортикостероиды обычно не рекомендуются для лечения COVID-19 или любой вирусной пневмонии [53]. Польза кортикостероидов при септическом шоке обусловлена ослаблением иммунного ответа хозяина на высвобождение бактериального токсина. Частота развития шока у пациентов с COVID-19 относительно невелика (5% случаев), более вероятно возникновение кардиогенного шока из-за перегрузки сердца, затруднений с кровообращением и поступлением кислорода на фоне вентиляции легких. Известен иммунодепрессантный эффект кортикостероидов, что во время лечения инфекции может привести к прогрессированию инфекционных заболеваний, таких как респираторно-синцитиальная инфекция (РСВ), грипп, ТОРС и БВРС [54].

Ранние рекомендации по ведению тяжелобольных взрослых пациентов с COVID-19 указывают на выбор показаний для назначения низких доз кортикостероидов, случаев, когда следует воздерживаться от их использования. Рекомендации зависят от конкретной клинической ситуации (например, рефрактерный шок, механически вентилируемые пациенты с ОРДС), однако эти конкретные рекомендации основаны на доказательствах с низкой степенью достоверности [55].

Тем не менее, исследование, описывающее клинические исходы пациентов (n=201) с диагнозом COVID-19, которое было проведено в Ухане, Китай, показало, что у восьмидесяти четырех пациентов (41,8%) развился ОРДС, и из них 44 (52,4%) умерли. Среди пациентов с ОРДС лечение метилпреднизолоном снижало риск летального исхода [56].

Оксид азота. Опубликованные результаты исследования инфекции SARS-CoV 2004 года свидетельствуют о потенциальной роли ингаляционного оксида азота (iNO; Mallinckrodt Pharmaceuticals, plc) в качестве поддерживающей меры для лечения инфекции у пациентов с легочными осложнениями. Лечение iNO позволило добиться регресса легочной гипертензии, уменьшить тяжесть гипоксии и сократить продолжительность ИВЛ по сравнению с аналогичными пациентами с ОРДС без применения iNO [57].

В настоящее время проводится 2-я фаза исследования iNO у пациентов с COVID-19 с целью предотвращения прогрессирования заболевания у лиц с тяжелой формой ОРДС [58]. Общество реаниматологов США рекомендует отказаться от рутинного применения iNO у пациентов с пневмонией COVID-19. Вместо этого они предлагают провести исследование только у механически вентилируемых пациентов с тяжелыми ОРДС и гипоксемией, несмотря на другие методы лечения пациентов [38]. Также следует учитывать высокую стоимость такого лечения (превышает 100 долларов в час).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и COVID-19. Известно, что SARS-CoV-2 использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) для проникновения в клетки-мишени [59]. Мало сведений о необходимости продолжения или прекращения препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). Беспокойство возникло относительно целесообразности продолжения ИАПФ и БРА у пациентов с COVID-19 после того,

как ранние сообщения отметили связь между тяжестью заболевания и сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, которые часто лечат препаратами из данных групп [60, 61].

Была выдвинута гипотеза, что любой агент, повышающий экспрессию АПФ2, потенциально может повысить восприимчивость к тяжелому COVID-19, улучшая проникновение вирусных клеток [60]. Однако физиологически АПФ2 также преобразует ангиотензин 2 в ангиотензин 1-7, что приводит к вазодилатации и может защитить от повреждения легких путем снижения связывания рецепторов ангиотензина 2 [61, 62], следовательно, пока неясно, будет ли повышенная экспрессия рецепторов АПФ2 ухудшать или смягчать эффекты SARS-CoV-2 в легких человека [63]. Существуют также противоречивые данные относительно того, повышают ли ИАПФ и БРА уровни АПФ2. Некоторые исследования на животных показали, что препараты повышают экспрессию АПФ2 [64, 65, 66], в то время как другие исследования не показали этого эффекта. [67, 68]. Поскольку остаются разногласия относительно того, повышают ли ИАПФ и/или БРА экспрессию АПФ2, и как этот эффект может повлиять на исходы у пациентов с COVID-19, кардиологические общества в значительной степени рекомендовали не начинать или прекращать прием этих препаратов исключительно на основе активного течения инфекционного процесса [69]. В настоящее время в Университете Миннесоты разрабатываются два клинических исследования, оценивающих применение лозартана у пациентов с COVID-19 в стационарных и амбулаторных условиях [70], результаты этих исследований позволят получить представление о потенциальной роли БРА в лечении COVID-19.

Плазма от выздоровевших людей получается из крови пациентов, у которых зафиксировано выздоровление от COVID-19, обогащена защитными антителами к новому коронавирусу. Лечение плазмой еще не показало своей эффективности в отношении COVID-19, имеются единичные случаи использования у пациентов с серьезными или непосредственно угрожающими жизни проявлениями COVID-19 или осложнений, необходимо накапливать опыт ее применения, важно определить его безопасность и эффективность с помощью клинических испытаний, прежде чем использовать на регулярной основе при лечении пациентов. [71-75].

Известно, что большое количество новых и испытанных лекарственных препаратов различных классов проходят испытания или планируется их включение в клинические исследования, что, вероятно, позволит существенно повысить качество, результаты и безопасность терапии пациентов с COVID-19, особенно с тяжелыми формами заболевания [76].

Информацию о клинических испытаниях препаратов, которые в настоящее время исследуются для профилактики или лечения COVID-19 во всем мире, также можно найти по адресу: ClinicalTrials.gov-да.

Оказание неотложной медицинской помощи.

Прежде всего, *перед тем, как врач будет поставлен перед выбором терапии*, необходимо убедиться в том, что конкретному пациенту правильно выставлен диагноз, основанный на возможностях современной доказательной медицины, поскольку надлежащий диагноз имеет важное значение для определения уровня неотложности оказываемой медицинской помощи. [77].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – обычное явление при тяжелом заболевании, требующее интенсивного лечения. Клиницисты отделения интенсивной терапии должны использовать рекомендации по лечению ОРДС, подготовленные на фактических данных и клиническом опыте, включая инфузионное пособие, реанимацию, раннее эмпирическое назначение антибиотиков и оптимизацию лечения, основанной на мониторинге показателей

лабораторного обследования, легочную защитную вентиляцию и др. В целом ряде руководств предлагаются клинические алгоритмы по ведению тяжелых пациентов. Так, Murthy S. и коллеги предложили включить в алгоритм несколько обязательных элементов:

- Обычная интенсивная терапия
- Модифицированная обычная интенсивная терапия
- Механизмы планирования интенсивной терапии
- Специфические для COVID-19 рекомендации.

Пациенты действительно умирают от COVID-19, в основном из-за невозможности вентиляции легких, даже при поддержке кислородом, от 6% до 10% пациентов нуждались в аппаратах искусственной вентиляции легких. У других может развиваться сепсис или синдром полисистемной органной недостаточности с почечным и эндотелиальным коллапсом, что затрудняет поддержание уровня кровяного давления. На данный момент также остро поставлен вопрос, касающийся критериев выписки пациентов [77].

Caring for critically ill patients with COVID-19 is based on the usual management of viral pneumonia with respiratory failure with additional precautions to reduce risk of transmission.

Usual critical care

Many patients with severe COVID-19 develop acute respiratory distress syndrome (ARDS). Evidence-based guidelines for ARDS in the context of COVID-19 include treatments such as

- Conservative intravenous fluid strategies
- Empirical early antibiotics for possible bacterial pneumonia
- Consideration for early invasive ventilation
- Lung-protective ventilation strategies
- Periodic prone positioning during mechanical ventilation
- Consideration of extracorporeal membrane oxygenation

Modifications to usual critical care

- Admission of patients with suspected disease to private rooms when possible
- Use of medical face masks for symptomatic patients during assessment and transfer
- Maintain distancing of at least 2 m between patients
- Caution when using high-flow nasal oxygen or noninvasive ventilation due to risk of dispersion of aerosolized virus in the health care environment with poorly fitting masks
- Clinicians involved with aerosol-generating procedures should use additional airborne precautions including N95 respirators and eye protection

Facility planning

- Ensure staff have updated training in infection prevention and control including personal protective equipment
- Planning at local and regional levels for a potential surge in the need for critical care resources

COVID-19-specific considerations

Antiviral or immunomodulatory therapies are not yet proven effective for treatment of COVID-19. Patients should be asked to participate in clinical trials of supportive or targeted therapies.

CDC рекомендует, чтобы пациенты могут быть выписаны домой, когда это клинически показано [78], дальнейшая изоляция должна поддерживаться дома, если это необходимо. Следует учитывать способность пациентов придерживаться и поддерживать рекомендации по домашней изоляции. Если меры предосторожности, основанные на передаче инфекции, все еще требуются, они должны обратиться в учреждение с адекватными запасами СИЗ и иметь возможность придерживаться рекомендаций по профилактике инфекции для ухода за пациентами с COVID-19.

Существуют разработанные критерии для возвращения на работу медицинских работников с подтвержденным или подозреваемым COVID-19 [79], они включают в себя:

- Разрешение лихорадки без применения жаропонижающих препаратов и улучшение респираторных симптомов, таких как кашель и одышка;
- Отрицательные результаты молекулярного анализа методом ПЦР на COVID-19 из ≥ 2 последовательных образцов мазка из носоглотки, собранных с интервалом ≥ 24 часов (всего 2 отрицательных образца);

Разрешение лихорадки в противном случае оценивается путем подтверждения того, что прошло ≥ 3 дней (72 часа) с момента выздоровления без лихорадки или жаропонижающих препаратов и ≥ 7 дней без симптомов (с момента появления первых симптомов).

При выборе тактики лечения пациентов с COVID-19 следует ориентироваться на Классификация COVID-19 по степени тяжести (табл. 2) и возможный спектр клинических вариантов течения заболевания (WHO Guidelines 2020):

- Легкое течение: неосложненная вирусная инфекция верхних дыхательных путей;
- Пневмония с легким течением;
- Пневмония средней степени тяжести без необходимости дополнительного лечения и поддержки кислородом;
- Тяжелая пневмония с одышкой, ОРДС, $SpO_2 \leq 93\%$ при респираторной поддержке, отношение P/F < 300 ;

- Критическое течение с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, септическим шоком, полиорганная дисфункцией / недостаточностью.

Таблица 2

Классификация COVID-19 по степени тяжести клинических проявлений

Степень тяжести	Клинические критерии
<i>Легкое течение</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Температура тела ниже 38,5 °С, кашель, слабость, боли в горле - Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения
Среднетяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> - Лихорадка выше 38,5 °С - ЧДД более 22/мин - Одышка при физических нагрузках - Пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких) - SpO₂ < 95% - СРБ сыворотки крови более 10 мг/л
Тяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> - ЧДД более 30/мин - SpO₂ ≤ 93% - PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст. - Прогрессирование изменений в легких по данным рентгенографии, КТ, УЗИ (увеличение в объеме изменений в легких более чем на 50% через 24-48 ч) - Снижение уровня сознания, агитация - Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час) - Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л • qSOFA > 2 балла
Крайне тяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> - ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких) - Септический шок - Полиорганная недостаточность

Легкое течение COVID-19.

Пациенты с легкой клинической картиной (отсутствие вирусной пневмонии и гипоксии) могут изначально не нуждаться в госпитализации, и многие пациенты смогут справиться со своей болезнью в домашних условиях. Решение о наблюдении за пациентом в стационаре или амбулаторных условиях должно приниматься в каждом конкретном случае. Это решение будет зависеть от клинической картины, потребности в поддерживающем уходе, потенциальных факторов риска тяжелого заболевания и способности пациента самостоятельно изолироваться в домашних условиях. Пациенты с факторами риска развития тяжелой болезни должны находиться под пристальным наблюдением с учетом возможного риска прогрессирования тяжелой болезни на второй неделе после появления симптомов [80-83].

Основными критериями легкого течения инфекционного заболевания являются:

1. температура тела ниже 38,5°С;
2. частота дыхательных движений менее 22 в мин.;
3. сатурация кислорода (SpO₂) более 95%;
4. отсутствие одышки;
5. отсутствие клинической и аускультативной картины пневмонии.

Лечение в амбулаторных условиях необходимо проводить под строгим контролем состояния пациента. В случае появления признаков ухудшения состояния пациента и прогрессирования заболевания следует незамедлительно обеспечить оказание помощи таким пациентам в условиях стационара. В качестве возможных схем лечения легких форм ОРВИ с подозрением на COVID-19 в амбулаторных условиях можно включать комбинации препаратов с доказанной эффективностью в отношении сезонных ОРВИ и препараты, предположительно

эффективные в отношении SARS-CoV-2. Особенностью предложенных схем является применение пониженных дозировок гидроксихлорохина и мефлохина, что снижает риск их кардиотоксического действия без значительного снижения эффективности. Применение данных схем возможно до получения лабораторного подтверждения диагноза. После подтверждения диагноза лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОРВИ или временными методическими рекомендациями по лечению COVID-19.

Рекомендуется использовать следующие схемы терапии:

1. Рекомбинантный интерферон альфа. Капли или спрей в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза - 3000 МЕ, суточная доза – 15000-18000 МЕ) + гидроксихлорохин 600 мг в первый день (3 раз по 200 мг), 400 мг во второй день (2 раза по 200 мг), далее по 200 мг в сутки в течение 7 дней.

2. Рекомбинантный интерферон альфа. Капли или спрей в каждый носовой ход 5-6 раз в день (разовая доза - 3000 МЕ, суточная доза – 15000-18000 МЕ) + мефлохин 500 мг в первый и второй день (2 раз по 250 мг), далее по 250 мг в сутки в течение 7 дней

3. Умифеновир: 200 мг 4 раза в сутки + Гидроксихлорохин 600 мг в первый день (3 раз по 200 мг), 400 мг во второй день (2 раза по 200 мг), далее по 200 мг в сутки в течение 7 дней.

4. Умифеновир: 200 мг 4 раза в сутки + мефлохин 500 мг в первый и второй день (2 раз по 250 мг), далее по 250 мг в сутки в течение 7 дней.

5. Рекомбинантный интерферон альфа. Капли или спрей в каждый носовой ход 5-6 раз в день (разовая доза - 3000 МЕ, суточная доза – 15000-18000 МЕ) + умифеновир, 200 мг 4 раза в сутки – в течение 5 дней

Учитывая отсутствие объективных доказательств эффективности применения выше указанных препаратов при COVID-19, назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя). Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» (то есть применение с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), при этом их применение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 г., регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-ой Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 год. Вышеуказанная практика оценки целесообразности применения лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, является общепризнанной в мире. В текущих условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19, использование препаратов в режиме «off-label» для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 базируется на международных рекомендациях, а также согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии в режиме «off-label» [9].

В соответствии с консенсусным экспертным мнением при лечении COVID-19 рекомендуется несколько лекарственных препаратов, которые можно использовать как в монотерапии, так и в комбинации: МНН: хлорохин, МНН: гидроксихлорохин, МНН: лопинавир+ритонавир, МНН: азитромицин. Среди препаратов, которые проходят исследования *in vitro*, а также уже находятся на стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19, можно отметить также МНН: умифеновир, МНН: ремдесивир, МНН: фавипиравир и другие (табл. 3).

Таблица 3

Препараты, используемые при лечении COVID-19 [9]

Наименование лекарственного препарата для медицинского применения	Механизм действия	Схемы назначения
Гидроксихлорохин	Используются для лечения малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани. Блокирует репликацию вируса, подавляет его цитопатическое действие и предотвращает стимуляцию неспецифического воспалительного ответа, которая отмечена у пациентов с COVID19.	400 мг 2 раза в первые сутки (утро, вечер), затем 200 мг 2 раза в сутки (утро, вечер) в течение 6 дней
Хлорохин		500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
Мефлохин		1-й день: 250 мг 3 раза в день каждые 8 часов. 2-й день: 250 мг 2 раза в день каждые 12 ч. 3-й-7-й дни: 250 мг 1 раз в день в одно и то же время.
Лопинавир+ Ритонавир	Лопинавир – ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы ВИЧ. Ритонавир – ингибитор аспартилпротеаз ВИЧ1 и ВИЧ-2	400 мг +100 мг per os каждые 12 часов в течение 14 дней. Может вводиться в виде суспензии 400 мг +100 мг (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через назогастральный зонд.
Рекомбинантный интерферон бета-1b	Применяется для лечения рассеянного склероза, обладает иммуномодулирующим эффектом.	0.25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций)
Рекомбинантный интерферон альфа	Обладает местным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием.	По 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней

Принимая во внимание особенности клинических проявлений COVID-19 (высокое сходство с клиническими проявлениями сезонных ОРВИ на ранней стадии заболевания), особенности течения данной инфекции (малосимптомное течение в первую неделю заболевания с возможностью развития двусторонней пневмонии), возможность сочетанных форм заболевания (сезонные ОРВИ и COVID-19), для профилактики неблагоприятного течения инфекции и развития осложнений целесообразным может быть использование комбинированных схем лечения, включающих как препараты для лечения сезонных ОРВИ, так и препараты, активные в отношении SARS-CoV-2. Лечение должно назначаться как можно раньше, при появлении первых симптомов заболевания без ожидания лабораторного подтверждения диагноза.

В амбулаторных условиях лечение может проводиться пациентам с легким течением COVID-19. При этом следует подробнее остановиться на группах населения с повышенным риском развития тяжелых заболеваний, к которым нужно отнести пожилых людей и лиц любого возраста, имеющих серьезные сопутствующие заболевания, которые могут подвергаться более высокому риску развития тяжелой болезни от COVID-19 (табл. 4), поэтому вне зависимости от тяжести течения заболевания по решению врача помощь им может оказываться в условиях стационара.

Группы повышенного риска развития тяжелых заболеваний при COVID-19

№ п/п	Группа	Комментарии
1	Люди от 65 лет и старше	
2	Люди, которые живут в доме престарелых или в учреждении длительного ухода	
3	Люди всех возрастов с сопутствующими заболеваниями, особенно если они плохо контролируются, в том числе:	
	Люди с хроническими заболеваниями легких или астмой средней и тяжелой степени	
	Люди с серьезными заболеваниями сердца	ИБС, артериальная гипертензия, нарушения ритма
	Люди с ослабленным иммунитетом	Многие заболевания могут привести к нарушению иммунитета человека, включая лечение рака, курение, трансплантацию костного мозга или органов, иммунодефицит, плохо контролируемый ВИЧ или СПИД, а также длительное применение кортикостероидов и других препаратов с иммуносупрессивным действием
	Люди с тяжелым ожирением	Индекс массы тела [ИМТ] 40 и выше
	Люди с диабетом	
	Люди с хронической болезнью почек, проходящие диализ	
	Люди с заболеваниями печени	

В каждом конкретном клиническом случае решение об объеме и характере проводимой терапии должно приниматься на индивидуальной основе, только с учетом национальных рекомендаций и консультативных заключений специалистов различных направлений после подтверждения диагноза. После подтверждения диагноза лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОРВИ или временными методическими рекомендациями по лечению COVID-19.

Этиотропное лечение COVID-19, особенно у больных с сопутствующей патологией, требует внимания к возможным лекарственным взаимодействиям. Лекарственные препараты, которые запрещено или не желательно принимать с этиотропной терапией COVID-19 перечислены в Приложении 5 Временных методических рекомендаций по лекарственной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 (Версия 1 (12.04.2020) [9]. Принимая во внимание сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных ОРВИ, до подтверждения этиологического диагноза в схемы терапии следует включать препараты, рекомендуемые для лечения сезонных ОРВИ, такие как интраназальные формы интерферона альфа, препараты индукторов интерферона, а также противовирусные препараты с широким спектром активности, такие как умифеновир.

Тяжелое течение COVID-19.

Некоторые пациенты с COVID-19 будут иметь тяжелое течение заболевания, что потребует определенной маршрутизации пациента, строгой сортировки по степени тяжести и клиническим проявлениям, госпитализации для проведения лечения.

Стационарное лечение может в себя включать обширный набор административных и терапевтических опций: поддерживающее лечение, этиопатогенетическая терапия наиболее распространенных осложнений тяжелого COVID-19, таких как пневмония, гипоксемическая дыхательная недостаточность, ОРДС, сепсис и септический шок, кардиомиопатии и аритмии, острые повреждения почек и осложнения от длительной госпитализации, включая вторичные бактериальные инфекции, тромбоэмболию, желудочно-кишечные кровотечения и критические заболевания, полиневропатии и миопатии (табл. 5) [84-90].

Таблица 5

Наиболее часто встречающиеся тяжелые осложнения и изменения показателей лабораторного обследования при COVID-19 (CDC Clinical Guidance 2020)

Признак	Частота встречаемости, %	Примечание
Пневмонии	91	Варьирует частота тяжести, что влияет на потребность в ИВЛ
Критические состояния и заболевания:		
ОРДС	61	
Шок или септический шок	31-67	
Острое повреждение почек / почечная недостаточность	8-29 / 5-19	
Острое повреждение печени	14	
Изменения со стороны сердца:	12-23	
Острое повреждение сердца	Частота варьирует	
Кардиомиопатии	33	
Аритмии	44	
Внутрибольничные инфекция/ пневмонии, ассоциированные с ИВЛ	Частота варьирует	В зависимости от профиля стационара, оснащенности, условий содержания пациентов, соблюдения противоэпидемического режима
Лимфопения	83	
Тромбоцитопения	36	
Лейкопения	34	
С-реактивный белок ≥ 10 mg/L	61	
Повышение уровня АСТ, АЛТ	20-39	Высокие уровни ассоциированы с тяжестью течения COVID-19
Прокальцитонин	-	При поступлении обычно в пределах нормальных величин; изменение по мере прогрессирования, присоединения вторичных инфекций, развития шока
Коинфекции:		
респираторные вирусные инфекции	-	Сообщалось о спорадических случаях появления вирусных инфекций (в том числе грипп, парагрипп)
внебольничная вторичная бактериальная инфекция	-	Наблюдения, о которых не сообщалось в опубликованных сериях случаев заболевания (посев крови: отрицательный)
<p>ВАЖНО! При тяжелых формах заболевания наблюдаются тесные ассоциации со следующими изменениями показателей лабораторного обследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ассоциированы с критическими состояниями: лимфопения, нейтрофилия, повышение уровня АСТ, АЛТ, ЛДГ, прокальцитонина, СРБ, ферритинов, содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов и хемокинов ▪ проявления нарушений регуляции иммунной системы: повышение уровня содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1, IL-6) и хемокинов (IL-8) у тяжелобольных / тяжелообольных в критическом состоянии по сравнению с менее тяжелобольными пациентами ▪ ассоциированы с повышенной смертностью: повышение уровня Д-димеров в крови, лимфопения (Qin CID 2020; Huang Lancet 2020; Wang JAMA 2020; Yang Lancet 2020; Arentz JAMA 2020) 		

Клиническое ведение пациентов с COVID-19 в стационаре. В условиях стационара ведение пациентов заключается в обеспечении комплексной поддержки при развивающихся

клинических признаках прогрессирования заболевания или его осложнений (WHO Guidelines 2020, Surviving Sepsis Campaign 2020). Вместе с тем, как правило, продолжается лекарственная терапия по поводу COVID-19, назначенная на амбулаторном этапе, либо принятие решения осуществляется лечащими врачами с учетом тяжести состояния пациента и клинической картины. Схемы этиотропной терапии в зависимости от тяжести течения заболевания, представлены в таблице 6 [9].

Таблица 6

Схемы лекарственной терапии по поводу COVID-19 в зависимости от тяжести клинического состояния пациентов [9].

Форма заболевания	Возраст пациента, наличие хронических заболеваний	Возможные варианты схем лечения
Легкие формы (поражение только верхних отделов дыхательных путей)	- младше 60 лет - без сопутствующих хронических заболеваний	Рекомбинантный интерферон альфа
	- старше 60 лет или - есть сопутствующие хронические заболевания	Схема 1: Хлорохин или Схема 2: Гидроксихлорохин
Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности)	- младше 60 лет - без сопутствующих хронических заболеваний	Схема 1: Хлорохин или Схема 2: Гидроксихлорохин
	- старше 60 лет или - есть сопутствующие хронические заболевания	Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин или Схема 2: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b
Тяжелые формы (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис)		Схема 1: Гидроксихлорохин+азитромицин +/- тоцилизумаб или Схема 2: Мефлохин+азитромицин +/- тоцилизумаб или Схема 3: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b +/- тоцилизумаб

Основные принципы терапии неотложных состояний.

Согласно предложенным Временным методическим рекомендациям к показаниям для перевода пациента с COVID-19 в ОРИТ (достаточно одного из критериев) можно отнести:

- ЧДД более 30/мин
- $SpO_2 \leq 93\%$
- $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст.
- прогрессирование пневмонии (нарастание площади инфильтративных изменений более чем на 50% через 24-48 часов)
- снижение уровня сознания
- необходимость респираторной поддержки (неинвазивной и инвазивной вентиляции легких)
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., потребность в вазопрессорных препаратах, диурез менее 0,5 мл/кг/час)
- синдром полиорганной недостаточности
- SOFA > 2 балла
- лактат артериальной крови > 2 ммоль [9].

Безусловно, в условиях постоянно быстро изменяющейся ситуации по распространению заболевания, нарастающего количества пациентов в тяжелом состоянии затруднительно предлагать постоянные рекомендации, поэтому конкретные данные об оказании помощи в отделении интенсивной терапии для COVID-19 отсутствуют, и текущие рекомендации основаны на существующих данных по другим вирусным респираторным инфекциям, накопленному опыту и общих принципах интенсивного лечения (рис. 1). [55, 91].

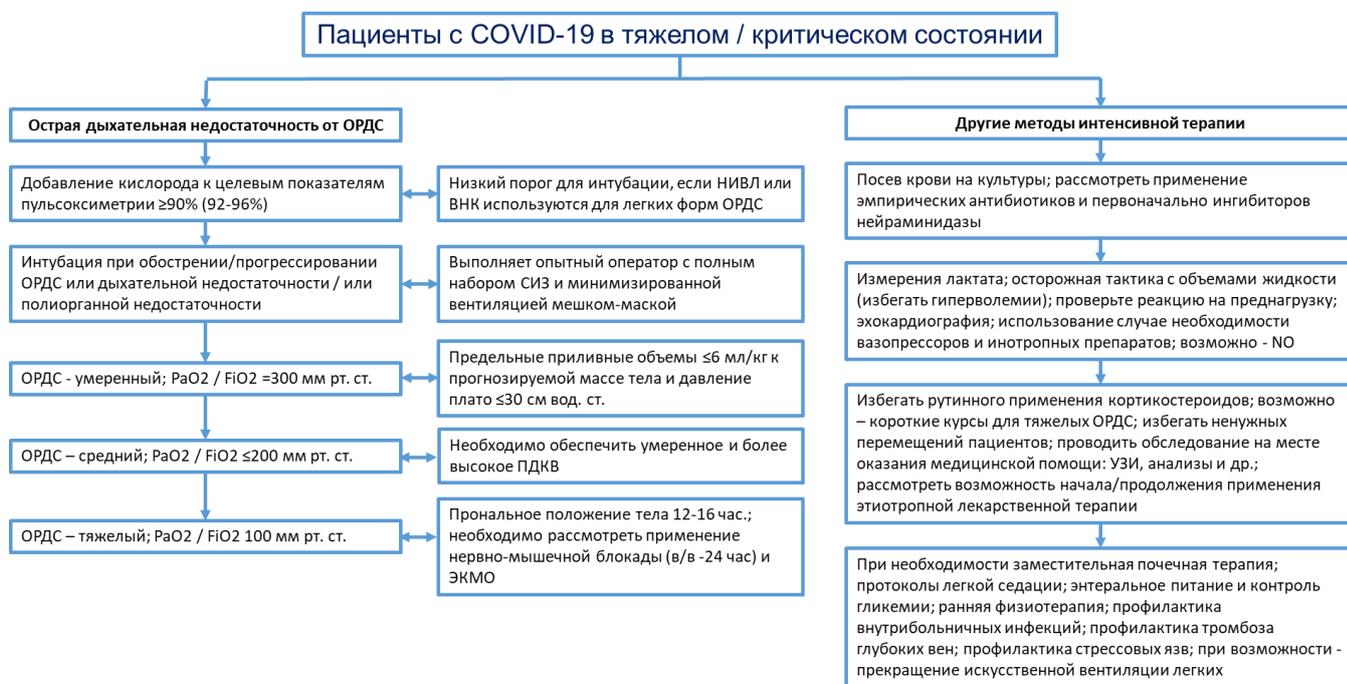


Рис. 1: Алгоритм клинического ведения тяжелобольных пациентов с ОРДС при COVID-19
 Примечание: ОРДС-острый респираторный дистресс-синдром; COVID-19-коронавирусная болезнь 2019 года; ЭКМО-экстракорпоральная мембранная оксигенация; ВНК-высокоточная носовая канюля; НИВЛ-неинвазивная вентиляция легких; PaO_2/FiO_2 -отношение парциального давления артериального кислорода к доле вдыхаемого кислорода; СИЗ-средства индивидуальной защиты; ПДКВ-положительное давление в конце выдоха

Особое внимание следует уделять выполнению компьютерной томографии (КТ) грудной клетки для первичного выявления поражения легких и исследования динамики инфекционно-воспалительного процесса. КТ грудной клетки необходима всем пациентам, вне зависимости от тяжести состояния, поскольку при выявлении типичной для COVID-19 картины на КТ реаниматологу легче перевести на ИВЛ, казалось бы, стабильного пациента. При этом основной задачей раннего перевода на ИВЛ будет являться предупреждение самоповреждения легких во время активного дыхания пациента, использования вспомогательной мускулатуры и возникающего повышения транспульмонального давления. КТ в динамике должна выполняться не реже 1 раза в неделю, у реанимационных пациентов – чаще, при ухудшении состояния. Расположение КТ в другом корпусе, подключение больного к ИВЛ не может служить веской причиной для отказа от КТ (Федерация анестезиологов и реаниматологов России, 2020; <http://www.far.org.ru/recomendation>).

Лечение пациентов с острой дыхательной недостаточностью, развившейся на фоне острого респираторного дистресс-синдрома.

Несмотря на то, что при ОРДС не существует никакой специфической терапии, лечение основного состояния подразумевает проведение разнопланового медикаментозного лечения, неинвазивной вентиляции или механической вентиляции легких, адекватной инфузионной,

симптоматической и поддерживающей терапии. Поскольку инфекция часто является основной причиной ОРДС, необходимо раннее назначение соответствующей антибактериальной терапии, достаточно широкой для охвата предполагаемых патогенов, а также тщательная оценка состояния пациента для определения потенциальных источников инфекции. Кроме того, профилактика осложнений, связанных с длительной искусственной вентиляцией легких и пребыванием в отделении интенсивной терапии, может включать профилактику глубоких венозных тромбозов (ТГВ), профилактику стрессовых язв, раннюю мобилизацию, минимизацию седации, профилактику пролежней, а также стратегии профилактики пневмонии, вызванной ИВЛ.

Дополнительными проблемами при лечении таких пациентов могут быть затруднения в поиске основной причины или осложнения ОРДС. Следует уделять пристальное внимание раннему распознаванию потенциальных осложнений в отделении интенсивной терапии (ОРИТ), включая пневмоторакс, инфекции, нарушения кожного покрова, недостаточное питание, артериальные окклюзии в месте установки внутриартериальных мониторирующих устройств, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), забрюшинное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКТ), ошибочное расположение катетеров и трубок, а также развитие мышечной слабости.

Пациентам с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19 на первом этапе рекомендовано использовать высокопоточную оксигенацию с потоком 30-60 л/мин вместо стандартной оксигенотерапии или НИВЛ, так как она имеет преимущества в обеспечении адекватной оксигенации и не увеличивает риск передачи инфекции; при использовании высокопоточной оксигенотерапии рекомендовано надеть на пациента защитную маску.

При отсутствии технической возможности проведения высокопоточной оксигенотерапии или ее неэффективности рекомендовано использование неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) аппаратами для стационарного или домашнего использования в режиме СРАР до 15-18 см вод.ст. (Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России, 2020; «Применение неинвазивной вентиляции легких»). При неэффективности НИВЛ – гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса PaO_2/FiO_2 в течение 2 часов, высокой работе дыхания (десинхронизация с респиратором, участие вспомогательных мышц, «провалы» во время триггирования вдоха на кривой «давление-время») – показана интубация трахеи и переход к традиционной ИВЛ [9].

Неинвазивная вентиляция и высокоточная назальная канюля. Поскольку интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) могут быть связаны с повышением частоты осложнений, таких как баротравма и внутрибольничная пневмония, альтернативными методами ИВЛ у пациентов с ОРДС могут быть высокоточная носовая канюля (ВНК) или НИВЛ. При использовании ВНК подключается система нагретого увлажнения и крупноствольные носовые канюли для доставки кислорода с потоками до 50-60 л/мин, обычно в сочетании с кислородным блендером, позволяющим доставлять точные концентрации вдыхаемого кислорода. ВНК обычно хорошо переносится и позволяет пациенту говорить, есть и передвигаться. Иногда для улучшения оксигенации одного только непрерывного положительного давления в дыхательных путях может быть достаточно. В исследовании 2015 года на гипоксемических, негиперкапнических пациентах, сравнивавшем стандартную терапию кислородом, ВНК и НИВЛ, [92] все три режима имели одинаковую частоту потребности в интубации/механической вентиляции, но ВНК приводила к уменьшению частоты смертности в течение 90 дней.

Накопленный в Китае опыт, показывает, что НИВЛ и ВНК использовались у 1/3-2/3 пациентов с COVID-19 в тяжелом состоянии [80, 81, 82, 84]. Существуют минимальные данные,

подтверждающие или опровергающие опасения по поводу безопасности, связанные с риском образования аэрозолей при пользовании устройств для ИВЛ. Во время борьбы с ТОРС эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что НИВЛ был связан с внутрибольничной передачей инфекции [93]. Вместе с тем, при неоднократных лабораторных тестированиях у пациентов в других исследованиях было показано, что НИВЛ не генерирует инфицированных аэрозолей [94]. Такие же неоднозначные сведения были получены при исследовании о потенциально опасных с точки зрения передачи вирусных инфекций ВНК. Кроме того, есть данные, что НИВЛ может уменьшить частоту интубаций и смертность при легком течении ОРДС, тем не менее она связана с более высокой смертностью при среднетяжелом ОРДС от множественных причин и высоким риском неудачи, которые наблюдались во время лечения пациентов с БВРС [95-99]. Ряд исследователей предупреждают, несмотря на то, что нет достоверного влияния использования ВНК на снижение частоты выполнения интубаций пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, отсроченная интубация вследствие применения ВНК может увеличить смертность [100, 101].

Таким образом, НИВЛ и ВНК могут применяться у пациентов с легкой формой ОРДС до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные, с тщательным мониторингом, мерами предосторожности при воздушно-капельных инфекциях и предпочтительным использованием в одноместных палатах. В остальных случаях – тяжелое состояние, ухудшение состояния и отсутствия одноместных палат, показания для интубации пациентов и проведения протективной ИВЛ должны быть широкими. Всем больным следует выключать спонтанное дыхание в острейшем периоде любым доступным наркотическим или седативным препаратом. При неэффективности – введение длительно действующего миорелаксанта.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Цель ИВЛ при ОРДС состоит в поддержании оксигенации, избегая при этом токсичности кислорода и осложнений НИВЛ. Как правило, это предполагает поддержание насыщения кислородом в диапазоне 85-90% с целью снижения доли вдыхаемого кислорода (FiO₂) до менее чем 65% в течение первых 24-48 часов. Достижение этой цели почти всегда требует использования умеренных или высоких уровней положительного давления в конце выдоха (ПДКВ).

Экспериментальные исследования показали, что механическая вентиляция может способствовать развитию острого повреждения легких, называемого ИВЛ-ассоциированным повреждением легких, при этом методики, использующие низкие приливные объемы и ограниченное давление на плато, улучшают выживаемость по сравнению с обычными приливными объемами и давлениями [102].

Как правило, рекомендуется механическая вентиляция с приливным объемом 6 мл/кг прогнозируемой массы тела, с регулировкой приливного объема до 4 мл/кг, если это необходимо для ограничения давления инспираторного плато до 30 см вод.ст или менее, для поддержания рН почти нормальном уровне (7,3) можно увеличить частоту ИВЛ и по мере необходимости ввести раствор бикарбоната натрия.

Отсутствие эффективности более высоких уровней ПДКВ, возможно, было связано с тем, что рекомендуемые уровни ПДКВ при исследовании ОРДС были основаны на оксигенации, а не индивидуализированы на основе механики легких. ОРДС – это неоднородный процесс, и у пациентов могут быть разные паттерны повреждения легких и разные механические способности грудной стенки. На этом основаны рекомендации по индивидуализации режимов механической ИВЛ и поддержания степени оксигенации [103].

Вместе с тем, интубация пациентов с COVID-19 также представляет риск передачи вируса медицинским работникам, и опыт специалиста проведения манипуляции имеет решающее

значение [93, 104]. В связи с этим предпочтения при проведении интубации трахеи в ОИТ должно отдаваться наиболее квалифицированному врачу, обеспеченному полным набором средств индивидуальной защиты (СИЗ) и необходимой подготовкой к сложным воздушным путям. Количество помощников при этом должно быть ограничено, чтобы уменьшить риск инфицирования. Вентиляция мешком, которая генерирует аэрозоли, должна быть сведена к минимуму длительной предварительной оксигенацией; между клапаном выдоха и маской может быть установлен дополнительный фильтр [104].

Использование миорелаксантов позволяет сократить время проведения манипуляции и уменьшить у пациента рефлексорный кашель. У пациентов с тяжелым ОРДС (PaO_2/FiO_2 менее 120 мм рт.ст. при РЕЕР более 5 мбар) рекомендовано использование нейро-мышечной блокады только в течение первых 48 часов после интубации трахеи, что может приводить к уменьшению вентилятор-ассоциированного повреждения легких и снижению летальности; рутинное применение миорелаксантов для синхронизации с респиратором противопоказано. Для взрослых пациентов с COVID-19 при среднетяжелом и тяжелом течении ОРДС рекомендовано по мере необходимости использовать прерывистые болюсные введения препаратов поверх непрерывной инфузии НМБА для облегчения защитной вентиляции легких. В случае стойкой диссинхронии ИВЛ, необходимости постоянной глубокой седации, вентиляции легких в прональной позиции может быть предложено использование непрерывной инфузии НМБА в течение 48 часов.

Для подтверждения размещения эндотрахеальной трубки врачи используют специальные методики, наблюдение за подъемом грудной клетки, а применение закрытых систем отсасывания после интубации позволяет уменьшить риск образования аэрозолей. Основным направлением механической вентиляции легких COVID-19 является предотвращение повреждения легких, вызванного ИВЛ, при одновременном облегчении газообмена с помощью защитной вентиляции легких [105, 106].

Прональную позицию пациента следует применять уже на ранних этапах оказания помощи, учитывая его связь с уменьшением смертности от других причин при тяжелых ОРДС. Несмотря на то, что системных данных о применении данной методики при COVID-19 (используется примерно у 12% пациентов в ОИТ) не так много [82], в настоящее время в виду особенностей поражений легких при COVID-19 (отсутствует тенденция к поражению периферических и дорсальных областей), такое положение обеспечивает идеальные условия для успешной оксигенации, а также эффективную прональную позицию возможно использовать до 18–22 часов в сутки. При этом необходимо использовать все доступные средства для предупреждения сдавления мягких тканей лица и груди.

Вено-венозный инвазивный экстракорпоральный метод насыщения крови кислородом – *экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)* предназначена для лечения наиболее тяжелых пациентов с ОРДС ввиду доказательств того, что оно может улучшить выживаемость (опыт применения во время эпидемии БВРС) [107, 108, 109]. Независимо от этого, решение о предоставлении технологически сложного метода лечения меньшему числу пациентов должно быть сбалансировано с преимуществом в предоставлении более простых эффективных методов большему числу пациентов [110]. Предварительные данные по COVID-19 не внушают оптимизма. Так, в одном сообщении авторы указали, что из 28 пациентов, получавших ЭКМО, 14 умерли, девять все еще находились на ЭКМО и только пять были успешно отлучены от аппарата [111].

Показания к ЭКМО – стандартные: у пациентов с COVID-19 при сочетании ОРДС тяжелой степени, малорекрутабельных легких и острого легочного сердца (или высокого риска острого легочного сердца). Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации следует

начинать как можно раньше, так как это приводит к снижению летальности [9]. Эффективность ЭКМО при септическом шоке сомнительна. У таких пациентов для временной стабилизации можно проводить пульс-терапию метилпреднизолоном 1000-3000 мг в течение трех суток, с последующим снижением дозы до 125 мг в течение 4–5 дней. Поскольку лечение больных с ОРДС длительное, части из них, возможно, потребуется выполнение трахеостомии на 2-3 суток, что может дать выигрыш в экономии сил персонала в условиях потока пациентов.

Инфузионная терапия. Принято различать 2 основных вида инфузионной терапии: направленную на лечение септического шока, и поддерживающую терапию. Своевременно начатая активная терапия при развитии шока и связанных с ним осложнений является центральным элементом всего лечения. Однако в нескольких небольших исследованиях было продемонстрировано улучшение исхода ОРДС у пациентов, получавших диуретики или диализ, способствующих отрицательному балансу жидкости в первые несколько дней.

При лечении COVID-19 необходимо обеспечивать регидратацию – достаточное поступление жидкости в организм. Восполнение суточной потребности в жидкости должно обеспечиваться преимущественно за счет перорального поступления. Суточная потребность в жидкости должна рассчитываться с учетом лихорадки, одышки, потерь жидкости при диарее, рвоте (в случае наличия у пациента таких симптомов). В среднем достаточное количество жидкости 1,5-2 литра в сутки и более, если нет противопоказаний по соматической патологии. При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте показаны энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксанаполигидрат и другие). У пациентов в тяжелом состоянии в условиях ОИТ и отделения реанимации при наличии показаний проводится инфузионная терапия. Следует с осторожностью подходить к инфузионной терапии, поскольку избыточные трансфузии жидкостей могут ухудшить насыщение крови кислородом, особенно в условиях ограниченных возможностей искусственной вентиляции легких, а также спровоцировать или усугубить проявления ОРДС.

Объем инфузионной терапии должен составлять 10-15 мл/кг/сут. При проведении инфузионной терапии важное значение имеет скорость введения жидкости. Чем меньше скорость введения жидкости, тем безопаснее для пациента. В условиях проведения инфузионной терапии врач оценивает суточный диурез, динамику артериального давления, изменения аускультативной картины в легких, гематокрита (не ниже 0.35/л). При снижении объема диуреза, повышении артериального давления, увеличении количества хрипов в легких, снижении гематокрита объем парентерально вводимой жидкости должен быть уменьшен, могут назначаться диуретики, чтобы облегчить отрицательный баланс жидкости. При олигурии пациентов может потребоваться гемодиализ с ультрафильтрацией или непрерывная веновенозная гемофильтрация/гемодиализ [102].

У части пациентов с COVID-19 ОИТ могут возникнуть проблемы, связанные с гиповолемией из-за анорексии, рвоты и диареи [80, 81, 82, 84, 85], что потребует дополнительной компенсации за счет вводимой парентерально жидкости.

Опыт коллег показал, что к трансфузиям при COVID-19 следует относиться с осторожностью еще и по той причине, что встречается высокая частота развития дисфункции и повреждений миокарда (за счет связывания белков SARS-CoV-2 с мембраносвязанным рецептором человеческого ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), имеющего решающее значение для проникновения вируса в клетки человека, который экспрессируется в сердце и легких, а также в других органах). Массивные трансфузии, если они требуются, следует проводить после предварительных функциональных и лабораторных проб с оценкой чувствительности к предварительной нагрузке (тест пассивного подъема ноги, измерение

концентрации тропонина и бета-натрийуретического пептида, проведение эхокардиографии), при этом предусматривая раннее применение лекарственных средств с вазопрессорным и инотропным действием (см. рис. 1) [82, 112-116].

Для снижения объема инфузионной терапии и поддержания нутритивного статуса пациента при необходимости можно использовать метод зондового питания со стандартными и полуэлементарными смесями для энтерального питания. Питание должно быть частым и дробным для исключения переполнения желудка и уменьшения экскурсии легких.

Симптоматическое лечение включает в себя:

- купирование лихорадки (жаропонижающие препараты – парацетамол);
- комплексную терапию ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/ элиминационные препараты, назальные деконгестанты);
- комплексную терапию бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

Жаропонижающие назначают при температуре выше 38,0-38,5°C. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие препараты используют и при более низких цифрах. Наиболее безопасным препаратом является парацетамол. Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа начинают с солевых средств для местного применения на основе морской воды (изотонических, а при заложенности – гипертонических). В случае их неэффективности показаны назальные деконгестанты. При неэффективности или выраженных симптомах могут быть использованы различные растворы с антисептическим действием. При наличии бронхообструктивного синдрома целесообразна бронхолитическая ингаляционная терапия (с использованием небулайзера) с использованием салбутамола, фенотерола, с применением комбинированных средств (ипратропия бромид+фенотерол) [9].

Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции. Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализа факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибиотиков и др.), результатов микробиологической диагностики. В ОИТ, как правило, проводится комбинированная терапия с применением защищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил,) в/в в комбинации с азитромицином или кларитромицином. Альтернативой является применение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) в/в в комбинации с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в [9].

По данным предыдущих эпидемий гриппа (2009-2010 гг.) и вспышек коронавирусной инфекции (2004 г., 2012 г.) было показано увеличение частоты обнаружения инфицирования золотистым стафилококком, в том числе MRSA. Учитывая этот факт, у отдельных категорий пациентов (недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ) целесообразно эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин) в комбинации с азитромицином в/в или респираторным фторхинолоном в/в. У пациентов с факторами риска инфицирования *P.aeruginosa* (длительная терапия системными ГК, сопутствующие хронические заболевания, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антибиотиков) рекомендованы комбинация β-лактаминового антибиотика с антисинегнойной активностью

(пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем) с ципрофлоксацином или левофлоксацином. Альтернативным вариантом может быть комбинация β -лактаминового препарата с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II-III поколения и макролидами, либо респираторным фторхинолоном. В соответствии с алгоритмом назначения антибактериальной терапии при COVID-19, предложенным итальянскими специалистами в начале 2020 года, при наличии перечисленных выше факторов риска инфицирования *P.aeruginosa*, без риска множественной резистентности (MDR) или экстремальной резистентности (XDR), рекомендованы цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефипим), фторхинолоны (например, ципрофлоксацин, левофлоксацин), а при наличии риска MDR/XDR рекомендована карбапенем-сберегающая терапия (цефтолозан/тазобактам). В случае клинической неэффективности, развитии нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализе предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (цефтолозан/тазобактам, пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.) [9].

Большинство пациентов с COVID-19 в Китае получали эмпирические антибиотики широкого спектра действия, а многие – осельтамивир, поскольку лабораторная диагностика COVID-19 требует времени, и отличить это заболевание от других бактериальных и вирусных пневмоний часто бывает затруднительно [56, 117, 118]. Любая эмпирическая антибактериальная и противовирусная терапия должна быть быстро дэскалирована на основе результатов микробиологических тестов и клинического ответа. В первую неделю заболевания необходимо «лечить» только грамположительную флору, достаточно сочетания защищенного пенициллина с азитромицином или левофлоксацином. Наиболее тяжелым пациентам лучше вводить линезолид. Через неделю пребывания в стационаре, как правило, флора заменяется на нозокомиальную, в связи с этим необходимо назначение антибиотиков, активных против грамотрицательной флоры (в каждом стационаре она своя). Смена антибиотиков проводится по стандартным алгоритмам. Индикатором эффективности могут служить результаты посевов крови на биологические среды, уровень содержания СРБ (обычно уровень СРБ может расти до 200–250, а выраженный рост – повод для коррекции антибиотиков). После применения тоцилизумаба уровень СРБ снижается до 2–5. В этой ситуации бактериальное осложнение можно заметить при небольшом росте значений СРБ до 20-30.

Рекомендованная терапия, которая может быть эффективной в отношении COVID-19, может проводиться с использованием сочетания гидроксихлорохина с лопинавиром+ритонавиром.

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована, в том числе с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6). Потенциальная польза ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 для пациентов с COVID-19 состоит в подавлении цитокинового шторма, который может быть более важным и длительно действующим фактором развития поражения легких, чем собственно вирусная инфекция. В настоящее время ингибиторы рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб и сарилумаб широко используются для лечения ревматоидного артрита. В КНР у пациентов с COVID-19 наиболее изучен препарат тоцилизумаб, который применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками тяжелого жизнеугрожающего синдрома, высвобождения цитокинов и позволял у большинства достичь

нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения препарата (400 мг внутривенно капельно). При применении препаратов блокирующих, провоспалительные цитокины, следует учитывать соотношение пользы и риска для больного. Анализ результатов ведения пациентов с тяжелым течением COVID-19 показал, что наиболее эффективно назначение препаратов из этой группы в максимально короткие сроки с 8-го по 14-й день от момента начала заболевания. Значимыми клинико-лабораторными признаками такого состояния могут быть: внезапное нарастание клинических проявлений через 1-2 недели от момента начала заболевания, сохраняющаяся или вновь появившаяся фебрильная лихорадка, выраженная лимфопения в общем анализе крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, значительное повышение уровня Д-димера (>1500) или его быстрое нарастание и/или высокие уровни интерлейкина-6 (>40 пг/мл) и/или повышение уровня С-реактивного белка более 75 мг/л, интерстициальное поражение легких. Противопоказаниями для назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 является: сепсис подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19; наличие сопутствующих заболеваний, связанных, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; нейтропения (АКН) составляет менее $0,5 \times 10^9$; повышение уровня АСТ или АЛТ более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы; тромбоцитопения <50 000/мм³. Для лечения пациентов с COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением рекомендовано включить препарат тоцилизумаб в дозе 4-8 мг/кг (средняя доза 400 мг); при частичном или неполном ответе эту дозу вводят повторно через 12 часов. Максимум 4 дозы с интервалом 12 часов.

Пациенты с тяжелым течением COVID-19 имеют высокий риск развития ДВС и венозной тромбоэмболии. Рекомендовано включать в схемы терапии таких пациентов препараты низкомолекулярного гепарина. Критерием назначения препаратов могут быть совокупные изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) и коагулограмме (повышение уровня Д-димера, протромбинового времени) или риск развития коагулопатии, который был стратифицирован по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК). Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии приведены в таблице 7 [9].

Таблица 7

Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии [9]

Параметр	Баллы	Диапазон значений
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	2	<100
	1	$\geq 100 < 150$
МНО	2	>1,4
	1	$>1,2 \leq 1,4$
Шкала SOFA	2	≥ 2
	1	1
Общее количество баллов для СИК		≥ 4

В исследованиях показано, что применение низкомолекулярного гепарина приводило к снижению числа летальных случаев: 28-дневная летальность пациентов, получавших гепарин, была ниже, чем у не получавших, в группе пациентов, имеющих риск по шкале СИК ≥ 4 (40,0% против 64,2%, $P=0,029$) или уровень Д-димера в 6 раз выше верхней границы нормы (32,8% против 52,4%, $P=0,017$). Алгоритм мониторинга осложнений у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и показания к назначению тоцилизумаба представлены в Приложении 6 Временных методических рекомендаций [9]. С целью профилактики отека головного мозга и отека легких пациентам целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза

(фуросемид 1% 2–4 мл в/м или в/в болюсно). С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин).

Ни один препарат не доказал своей эффективности в профилактике или лечении ОРДС. Раннее назначение кортикостероидов септическим больным не препятствует развитию ОРДС. В многочисленных исследованиях было показано, что раннее применение кортикостероидов было неэффективно у пациентов с ОРДС, которые развивались во время пандемической инфекции гриппа А H1N1, а также на фоне постгриппозной пневмонии, приводило к повышенному риску суперинфекций [119, 120]. Многочисленные фармакологические методы лечения: использование ингаляционного синтетического сурфактанта, внутривенного (внутривенного) антитела к эндотоксину, интерферона-бета-1а, внутривенного простагландина E1, ингибиторов нейтрофильной эластазы, кетоконазола, симвастатина и ибупрофена не привели к положительному результату [121]. Предполагалось, что ингаляционный оксид азота (NO), мощный легочный вазодилататор, позволит улучшить результаты лечения ОРДС, однако в крупных контролируемых исследованиях он не изменял показатели смертности у взрослых пациентов с ОРДС [122, 123]. Систематический обзор, мета-анализ и последовательный анализ 14 рандомизированных контролируемых исследований, включая 1303 пациента, показали, что вдыхаемый оксид азота не снижает смертность и приводит лишь к временному улучшению оксигенации [124].

На опыте Китая показано, что системные кортикостероиды были назначены примерно половине пациентов с COVID-19 с тяжелым или критическим течением болезни [80, 82, 84, 85, 125]. Ретроспективное исследование 84 пациентов с ОРДС, ассоциированными с COVID-19, показало более низкую смертность у тех, кто получал метилпреднизолон, но результаты были ограничены наблюдательным дизайном исследования, небольшим размером выборки [56]. Поскольку COVID-19 может быть связан с цитокиновым штормом, подобным тому, что наблюдается при других вирусных инфекциях, было предложено использовать кортикостероиды в качестве иммуносупрессантов для пациентов с признаками гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, ферритина, при этом преимущества такого подхода не были доказаны и роль кортикостероидов в COVID-19 остается неясной. Систематический обзор наблюдательных исследований применения кортикостероидов при ОРВИ не выявил никакого влияния на смертность, при этом отмечалась высокая частота развития нежелательных эффектов, включая аваскулярный некроз, психоз, диабет и замедление вирусного клиренса [126, 127, 128]. Также кортикостероиды могут увеличивать смертность и риск развития вторичных инфекции при гриппе, следовательно, до получения дополнительных данных рутинное применение кортикостероидов при вирусных тяжелых острых респираторных инфекциях, включая COVID-19, не рекомендуется [129, 130].

Быстрое прекращение инвазивной ИВЛ для снижения заболеваемости пневмонией, ассоциированной с ИВЛ, и высвобождения аппаратуры для новых пациентов в ОИТ должно быть сбалансировано с риском преждевременной экстубации и последующей повторной интубации, а также сопутствующими рисками передачи вируса медицинским работникам. Перевод пациентов из ОИТ для проведения таких исследований, как компьютерная томография, может привести к распространению COVID-19 и может быть сведен к минимуму с помощью альтернативных методов исследования, таких как УЗИ у кровати пациента. Такие рекомендации с успехом были применены на практике китайскими коллегами в некоторых китайских ОИТ, уменьшило случаи инфицирования пациентов и медицинских работников, сократило сроки пребывания в ОИТ до 8

дней, и в настоящее время они легли в основу рекомендаций, в том числе на территории России при лечении пациентов с COVID-19 [9, 131, 132].

Прекращение изоляции и перевод пациентов из ОИТ согласно рекомендациям ВОЗ должны быть основаны на клиническом выздоровлении и двух отрицательных анализах на SARS-CoV-2, выполненных методом ПЦР с интервалом 24 часа [130]. Тем не менее, в верхних дыхательных путях вирусная активность может сохраняться и после 10 дней после появления симптомов в случаях с тяжелым течением COVID-19, и этот факт необходимо учитывать при планировании мероприятий и использовании средств защиты [133].

Профилактика инфекции COVID-19 в ОИТ, которая чрезвычайно трансмиссивна, причем каждый случай заражения может повлечь за собой более двух вторичных случаев, чрезвычайно актуальна. В докладе о совместной миссии ВОЗ в Китае 2055 медицинских работников составили 3-7% случаев заболевания лабораторно подтвержденным COVID-19. ВОЗ рекомендует, чтобы СИЗ для медицинских работников, оказывающих непосредственную помощь пациентам с COVID-19, включали медицинские маски, халаты, перчатки и средства защиты глаз (защитные очки или лицевые щиты [134-137]. При выполнении аэрозолеобразующих процедур (интубация трахеи, НИВЛ, трахеостомия, сердечно-легочная реанимация, вентиляция мешками и бронхоскопия) маски должны быть заменены респираторами, а халаты или фартуки должны быть устойчивы к воздействию жидкости.

Существует несколько подводных камней, связанных со средствами индивидуальной защиты (СИЗ). Учитывая глобальный дефицит медицинских масок и респираторов, необходимо уделять пристальное внимание системе и разработанному алгоритму бесперебойного снабжения и поставок, может потребоваться повторное использование оборудования между пациентами и использование вне установленного производителем срока годности. Тестирование базового оборудования и расходного имущества, проверку на пригодность предпочтительно проводить до возникновения вспышек заболеваний. Следует также учесть, что несмотря на то, что медицинские работники часто сосредотачиваются на том, чтобы правильно надеть СИЗ, данные свидетельствуют о существенном риске самозаражения при снятии СИЗ, в связи с чем обучение конкретным этапам ношения и снятия СИЗ, а также очищению рук имеет решающее значение, и рекомендации по этим процедурам уже широко доступны [138, 139].

Формирование культуры безопасности, обучение и поощрение персонала к соблюдению всех требований и правил могут быть существенным вкладом в снижение передачи респираторных вирусов, включая SARS-CoV-2, внутрибольничным путем [140]. Обеззараживание поверхности также является ключом к профилактике инфекций. Жизнеспособный SARS-CoV-2 сохраняется на поверхностях, таких как пластик и нержавеющая сталь, в течение 72 часов [141]. Поскольку более трети мобильных телефонов медицинских работников могут быть заражены распространенными вирусными патогенами, их следует регулярно чистить или заворачивать в пластиковые пакеты, которые выбрасываются ежедневно и после каждого контакта с пациентами. Практика показала, что загрязнение окружающей среды SARS-CoV-2 может быть обнаружено на мебели и оборудовании в палате пациента и туалете, а во время вспышки БВРС в Южной Корее жизнеспособный коронавирус был обнаружен на дверных ручках, ограждениях кроватей, вентиляционных заслонках и лифтах [142, 143]. (табл. 8).

Учитывая то, что SARS-CoV-2 может передаваться фекально-оральным путем, должна осуществляться немедленная и надлежащая утилизация загрязненных объектов [144, 145, 146].

Проблемы ОИТ и пути их преодоления в работе с пациентами с COVID-19

№ п/п	Раздел работы	Проблемы	Пути их преодоления
1	Профилактика инфекций в ОИТ	<i>Глобальная нехватка медицинских масок и респираторов угрожает усилиям по предотвращению передачи инфекции</i>	Рассмотреть возможность повторного использования респираторов между пациентами и использования вне установленного производителем срока годности
		<i>Респираторы могут не соответствовать контурам лица, могут не обеспечить необходимой защиты</i>	Проводить регулярные испытания на пригодность, предпочтительно перед вспышками заболевания
		<i>Самозаражение часто происходит во время удаления СИЗ</i>	Проводить тренировки, обучения по надеванию и снятию СИЗ
		<i>SARS-Cov-2 жизнеспособен на поверхности мобильных телефонов медицинских работников и больничном оборудовании, может вызвать внутрибольничную передачу инфекции</i>	Проводить обеззараживание поверхностей и предусмотреть возможность упаковки мобильных телефонов в одноразовые пакеты
		<i>SARS-Cov-2 может передаваться фекальным путем</i>	Практиковать немедленную и надлежащую утилизацию загрязненных объектов
		<i>Визиты в ОИТ создают риск заражения</i>	Ограничить или запретить визиты посетителей для минимизации передачи инфекции; использовать видеоконференц-связь между членами семьи и пациентами или медицинскими работниками
2	Инфраструктура ОИТ	<i>Инфекционные изоляторы с отрицательным давлением воздуха не являются универсальными условиями размещения пациентов с SARS-Cov-2, особенно в условиях ограниченных ресурсов</i>	Рассмотреть возможность адекватной вентиляции одноместных палат без отрицательного давления или, при необходимости, размещение нескольких пациентов в общих комнатах с кроватями, расположенными на нужном расстоянии друг от друга
3	Характер загрузки ОИТ	<i>Количество поступающих в ОИТ пациентов с COVID-19 может расти очень быстро, скачкообразно, превышать критические числа</i>	Осуществлять внутрибольничные, ведомственные, региональные и национальные расчет и моделирование потребностей в интенсивной терапии
		<i>Страны с низким и средним уровнем дохода в целом имеют недостаточное количество коек интенсивной терапии, и даже страны с высоким уровнем дохода будут подвергнуты перегрузке в результате такой вспышки, как COVID-19</i>	Рассмотреть вопрос о том, является ли увеличение объема оказания интенсивной помощи надлежащим использованием ресурсов; если да, то составить планы по увеличению потенциала, включая предоставление интенсивной помощи в подразделениях за пределами ОИТ и централизацию интенсивной терапии в специально отведенных ОИТ
		<i>Увеличение мощности отделения интенсивной терапии требует большего количества оборудования, расходных материалов и фармацевтических препаратов, которые могут быть в дефиците</i>	Уделить пристальное внимание материально-техническому обеспечению, структуре и планам поставок; сократить приток пациентов, которые не нуждаются в срочной интенсивной терапии (например, за счет отсрочки плановых операций)
		<i>Дефицит аппаратов искусственной вентиляции легких</i>	Рассмотреть возможность использования аппаратов для ИВЛ с машин скорой помощи, из операционных, смежных структур и медицинских учреждений (больницы, госпитали и др.)
4	Штатное расписание ОИТ	<i>Увеличение количества коек в ОИТ и рабочей нагрузки без увеличения штата может привести к увеличению смертности</i>	Разрабатывать планы по увеличению / оптимизации профиля и числа сотрудников за счет персонала других ОИТ или не связанных с ОИТ, а также обеспечивать соответствующую подготовку (например, с помощью специализированных и тематических краткосрочных курсов)
		<i>Риск потери персонала из-за болезни, отпуска или карантина после незащищенного воздействия с источником COVID-19, может потенциально негативно сказаться на физическом и моральном состоянии членов коллектива ОИТ</i>	Минимизировать риск заражения; рассмотреть возможность разделения коллективов, медицинского и физического дистанцирования, чтобы ограничить незащищенное воздействие отдельных сотрудников друг с другом; ограничить поездки, перемещения, учитывая глобальность проблемы COVID-19
		<i>Персонал особенно уязвим к возникновению проблем психического здоровья, таким как депрессия и тревога во время текущей пандемии COVID-19</i>	Проводить работу с персоналом с помощью мер по профилактике инфекций, психологической поддержки, четкого алгоритма взаимодействия, ограничения часов смены, предоставления зон отдыха и поддержки психического и физического здоровья; организация питания; материальное поощрение
5	Сортировка в ОИТ	<i>ОИТ может быть перегружена, поскольку предпринятые меры в условиях массового поступления пациентов могут оказаться недостаточными в такой развивающейся пандемии, как COVID-19</i>	Продумать алгоритм действий и стратегию деятельности ОИТ на основе внедрения политики сортировки, которая отдает приоритет пациентам для интенсивной терапии и рациональному расходованию дефицитных ресурсов
		<i>Объем исследований традиционный темп проведения исследований в ОИТ может не соответствовать темпам вспышки заболевания</i>	Использовать, оптимизировать и адаптировать предварительно утвержденные протоколы и порядки проведения исследований, применяемых методик и тест-систем
6	Исследования	<i>Многие результаты получены в результате проведения одноцентровых, неконтролируемых и несравнительных исследований, что может повлиять на качество, достоверность и этическую целостность результатов</i>	Ориентироваться на будущие контролируемые рандомизированные исследования; руководствоваться национальными и международными рекомендациями и др.; с осторожностью анализировать методологию исследования при интерпретации литературы

Примечание: COVID-19-коронавирусная болезнь 2019 года. ОИТ-отделение интенсивной терапии. СИЗ-средства индивидуальной защиты.

Посещения ОИТ должны быть ограничены или запрещены для предотвращения дальнейшей передачи инфекции, там, где это возможно, для связи между членами семьи и пациентами или медицинскими работниками может использоваться видеоконференцсвязь с помощью мобильных телефонов или других интерфейсов [131, 147].

Инфраструктура ОИТ. Инфраструктура ОИТ для защиты других пациентов и медицинских работников, критически больных пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19 в идеале следует поместить в инфекционные изоляторы с отрицательным давлением воздуха, с доступными раковинами и дозаторами спиртового геля для рук (рис. 2), особенно если проводятся аэрозольпродуцирующие манипуляции и процедуры [11].

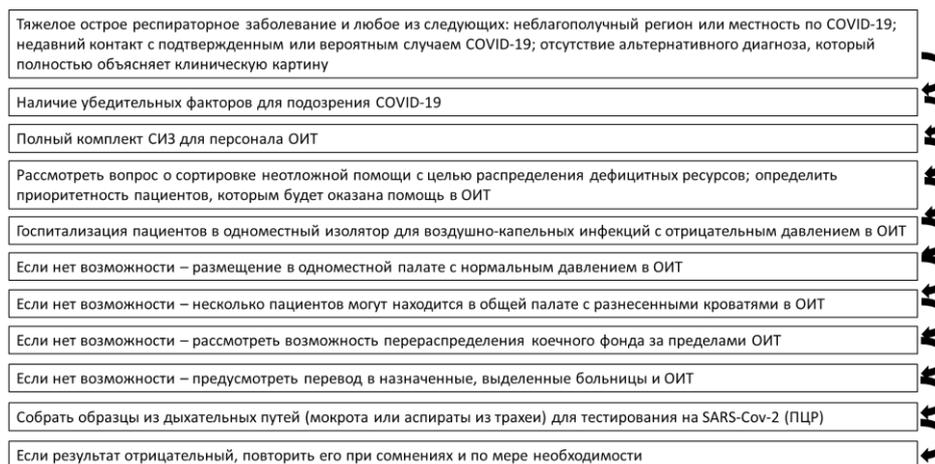


Рис. 2. Подход к тяжелобольным пациентам с подозрением на COVID-19.

Примечание: COVID-19-коронавирусная болезнь 2019 года; ОИТ-отделение интенсивной терапии; СИЗ-средства индивидуальной защиты.

Однако анализ 335 ОИТ в 20 азиатских странах показал, что только 12% отделений были оснащены такими изоляторами. Во время вспышки ТОРС в Сингапуре отрицательное давление в палатах было создано путем установки промышленных вытяжных вентиляторов [147].

Если изоляторы отсутствуют, то пациенты могут быть помещены в хорошо проветриваемые одноместные палаты с закрытыми дверями, как это рекомендовано ВОЗ. В том же анализе ОИТ в Азиатском регионе показано, что только 37% палат интенсивной терапии были одноместными, а 13% ОИТ не имели одноместных палат, при этом число одноместных палат и изоляторов, как правило, было самым низким в странах с низким уровнем дохода. Там, где нет одноместных палат интенсивной терапии, альтернативой может являться размещение пациентов в общих палатах с выделенным персоналом, где кровати расположены на необходимом расстоянии друг от друга. Хотя имеющиеся в настоящее время данные указывают на капельную, а не воздушно-капельную передачу COVID-19, сохраняются опасения по поводу внутрибольничной передачи в общих помещениях, особенно при проведении аэрозольных процедур. Таким образом, для пациентов, находящихся в общих палатах, также следует предусматривать СИЗ, а кислородные маски с НЕРА-фильтрами могут обеспечить дополнительную защиту для неинтубированных пациентов [136, 148, 149, 150].

Следует соблюдать общие и специализированные рекомендации для ведения пациентов на различных отделениях, которые привлекаются для оказания помощи тяжелым пациентам с COVID-19:

Линейные отделения:

- Насыщение крови кислородом на оксигенотерапии не менее 92%;

– При меньших значениях – поворот пациента на живое (прональное положение), вызов реаниматолога в течение ближайшего часа;

– Один раз каждые два часа нужно лишать больного кислорода. Если насыщение крови ниже 85% – вызов реаниматолога в течение ближайшего часа, ниже 80% – экстренный вызов реаниматолога;

ОРИТ:

– Насыщение крови на оксигенотерапии должно быть не менее 90%;

– При меньших значениях – поворот пациента на живот;

– Если сатурация в положении больного на животе ниже 90% – показана интубация трахеи;

– Один раз каждые два часа нужно лишать больного кислорода. Если насыщение крови опускается ниже 80%, показана интубация трахеи;

– Если при сатурации 90–92% у пациента учащение частоты дыхательных движений свыше 26 в минуту, чувство нехватки воздуха, беспокойство, угнетение сознания, показана интубация трахеи. (Российская Федерация анестезиологов и реаниматологов, 2020; <http://www.far.org.ru/recomendation>).

Емкость ОИТ. Большое значение имеет осуществление внутрибольничных, ведомственных, региональных и национальных расчетов и моделирования потребностей в интенсивной терапии [151, 152]. Во многих странах вообще может не хватать коек реанимации, не говоря уже об изолированных или одноместных палатах. Анализ расчета количества коек интенсивной терапии показал, что среднее число коек интенсивной терапии на 100 000 населения в Азии составило 2,3 в десяти странах с низким и средним уровнем дохода, 4,6 в пяти странах с высоким уровнем дохода и 12,3 в восьми странах с высоким уровнем дохода и 9,6 в 28 странах с высоким уровнем дохода в Европе в отчете за 2012 год [153, 154]. Китай, страна с доходом выше среднего, имел 3,6 коек интенсивной терапии на 100 000 населения на то момент, когда Ухань на первых этапах эпидемии был перегружен пациентами с COVID-19. Италия, страна с высоким доходом, имеет 12,5 коек в ОИТ на 100 000 населения, и в настоящее время продолжает бороться со вспышкой болезни. Наоборот, в такой стране с низким уровнем дохода, как Уганда, на 100 000 населения приходится только 0,1 койка для оказания неотложной медицинской помощи, что может быть причиной ограниченных возможностей медицинских учреждений оказывать помощь тяжелобольным пациентам с COVID-19 [153, 155, 156].

Большинство стран не могут сравниться с подвигом Китая по быстрому строительству новых больниц и ОИТ во время вспышки COVID-19 в Ухане [82]. Тем не менее, как показывает уже текущее развитие событий в России, скачкообразное увеличение числа пациентов с COVID-19 в тяжелом состоянии может произойти быстро. Таким образом, практикующие врачи ОИТ, администрации больниц, правительство и органы здравоохранения должны заранее планировать существенное увеличение числа коек для оказания неотложной помощи. Добавление коек в другие ОИТ – это дополнительная возможность, но ограниченность пространства и нозокомиальная передача вследствие скученности ограничивают использование этого варианта. Другие меры могут включать оказание интенсивной помощи вне ОИТ, например, в отделениях с высоким уровнем оснащения, реконструированных общих палатах, отделениях после операции и анестезии, отделениях неотложной помощи, или развертываемых полевых подразделениях (рис.1) [146, 157]. Еще одним вариантом является перевод пациентов в специально отведенные выделенные больницы и ОИТ, при этом необходимо учитывать все риски, связанные с межбольничными переводами и инфицированием SARS-Cov-2 [146, 151].

Существенное увеличение мощности ОИТ предполагает увеличение не только количества коек, но и оборудования (например, аппаратов для ИВЛ), расходных материалов, фармацевтических препаратов и персонала [146, 147, 152, 157]. Чтобы уменьшить нагрузку на ОИТ, плановые операции следует отложить, а выздоравливающих пациентов выписать в другие отделения, включая специально отведенные палаты для выздоравливающих пациентов ОИТ с COVID-19, которые все еще могут нуждаться в изоляции.

Штатное расписание ОИТ. Высокое соотношение рабочей нагрузки на ОИТ к недостатком в штатном расписании связано с увеличением смертности пациентов [158]. Возможно, потребуется увеличить штат сотрудников ОИТ за счет коллег из других отделений неотложной помощи, или даже других профилей. Обучение этих сотрудников общим методам ведения интенсивной терапии и конкретным протоколам COVID-19 имеет решающее значение. Уже разработаны соответствующие рекомендации, стандартизированные короткие курсы, базовые курсы, различные приложения для мобильных устройств для доступа к учебным материалам во время оказания помощи пациентами. Невероятно, но более 40 000 медицинских работников были направлены из других частей Китая в Ухань, однако по мере распространения пандемии ресурс других отделений медицинских учреждений и страны может постепенно истощаться в связи нарастающей перегрузкой. Штатное расписание ОИТ должно учитывать риск того, что медицинские работники могут инфицироваться SARS-Cov-2, поэтому минимизация риска заражения имеет важное значение не только из-за прямой потери рабочей силы, но и из-за потенциально разрушительного воздействия инфекции на моральный дух и физическое состояние персонала, что может привести к невыходу на работу. Там, где это возможно, при составлении списков персонала следует учитывать разделение групп, чтобы ограничить риск инфицирования, а также потерю персонала из-за болезни, отпуска или карантина [159]. Важное значение имеет физическое дистанцирование персонала, включая раздельное питание, ограничения поездок [160]. Медицинские работники в ОИТ особенно уязвимы к психическим расстройствам, включая депрессию и тревогу, во время массового поступления тяжёлых пациентов с COVID-19, из-за постоянного страха заразиться и большой рабочей нагрузки. Опыт показывает, что сотрудники, работавшие в подразделениях высокого риска ОРВИ, продолжали страдать от посттравматического стрессового расстройства спустя годы [161]. Меры по предотвращению таких проблем должны включать в себя повышенное внимание на профилактике инфекций, четкое взаимодействие с руководящим звеном и администрацией, ограничение часов смены и предоставление зон отдыха, где это возможно, а также психологическую разгрузку персонала, поддержку психического здоровья с помощью междисциплинарных групп, включая психиатров, психологов и консультантов [160, 162].

Сортировка в ОИТ. ОИТ может быть перегружено, поскольку предпринятые меры в условиях массового поступления пациентов могут оказаться недостаточными в такой развивающейся пандемии, как COVID-19 (рис. 1). [163, 164].

Это относится к пациентам с COVID-19 и без него, поскольку обе группы будут конкурировать за одни и те же ресурсы ОИТ. Сортировка пациентов в критическом состоянии сложна с этической точки зрения и может быть эмоционально истощающей. В идеале она должна координироваться на региональном или национальном уровне систем здравоохранения, и в настоящее время во многих странах уже разработаны руководящие документы и рекомендации для COVID-19 [9, 165, 166]. Правильно организованная сортировка пациентов, осуществляемая клиницистами, прошедшими специальную подготовку, дополненная систематизированными рекомендациями для принятия клинических решений, может выявить пациентов, нуждающихся в лечении в условиях ОИТ, а также, что не менее важно, таких, кому интенсивная терапия не

показана. При этом, при дифференцировке пациентов необходимо учитывать и известные факторы плохого прогноза такие, как пожилой возраст, сопутствующие заболевания, более высокие концентрации Д-димера и С-реактивного белка, низкие показатели лимфоцитов и др. Целесообразно продумывать алгоритм действий и стратегию деятельности ОИТ на основе внедрения политики сортировки, которая отдает приоритет пациентам для интенсивной терапии и рациональному расходованию дефицитных ресурсов. В том случае, когда объем исследований традиционный темп проведения исследований в ОИТ может не соответствовать темпам вспышки заболевания, необходимо использовать, оптимизировать и адаптировать предварительно утвержденные протоколы и порядки проведения исследований, применяемых методик и тест-систем приближенно к кровати пациентов.

Заключение. По мере того как страны наращивают усилия по предотвращению или задержке распространения COVID-19, мир должен готовиться к тому, что меры по сдерживанию и смягчению последствий могут потерпеть неудачу. Даже если COVID-19 заразит небольшую часть из 7-8 миллиардов людей на Земле, многие тысячи людей все равно станут тяжело больными и будут нуждаться в интенсивной терапии. Сообщество реаниматологов должно подготовиться к этому потенциально ошеломляющему наплыву пациентов и заранее оптимизировать рабочие процессы для быстрой диагностики и изоляции, клинического ведения и профилактики инфекций. Администрация медицинских учреждений, органы здравоохранения должны работать с медицинским персоналом, оказывающим помощь пациентам в тяжелом состоянии, чтобы подготовиться к существенному увеличению числа коек в ОИТ. Должны предприниматься меры по защите медицинских работников от внутрибольничной передачи инфекции, физических и психических переутомлений, расстройств, «синдрома выгорания», которые могут усугубляться в связи с необходимостью принятия этически трудных решений о нормировании интенсивной терапии. Сотрудничество на местном, региональном, национальном и международном уровнях с акцентом на высококачественные исследования, научно обоснованную практику, обмен данными и ресурсами, и соблюдение всех этических норм перед лицом беспрецедентных вызовов будут залогом успеха этих усилий.

Литература.

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html>. 2020 Jan 26; Accessed: March 25, 2020.
2. Gallegos A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus. Medscape Medical News. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>. 2020 Jan 30; Accessed: March 25, 2020.
3. Ramzy A, McNeil DG. W.H.O. Declares Global Emergency as Wuhan Coronavirus Spreads. The New York Times. Available at <https://nyti.ms/2RER70M>. 2020 Jan 30; Accessed: March 25, 2020.
4. The New York Times. Coronavirus Live Updates: W.H.O. Declares Pandemic as Number of Infected Countries Grows. The New York Times. Available at <https://www.nytimes.com/2020/03/11/world/coronavirus-news.html#link-682e5b06>. 2020 Mar 11; Accessed: March 24, 2020.
5. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-271. <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>. Accessed March 28, 2020. Article full text.
6. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA.* 2020 Mar 24. [Medline]. [Full Text].
7. Wilson FP. Hydroxychloroquine for COVID-19: What's the Evidence? (Commentary). *Medscape Medical News and Perspectives.* 2020 Mar 25. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/927342>.
8. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, O'Mera MJ, et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. bioRxiv. Available at <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.002386v1>. 2020 Mar 22; Accessed: March 23, 2020.
9. Временные методические рекомендации: Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Версия 1 (12.04.2020).

10. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Prevention & Treatment. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/prevention-treatment.html>. January 26, 2020; Accessed: January 27, 2020.
11. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in healthcare settings. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html>. Last reviewed March 19, 2020. Accessed March 28, 2020.
12. Письмо Роспотребнадзора в адрес органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья письмом от 21.01.2020 № 02/706–2020–27; <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novelcoronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
13. Письмо Минздрава России № 30–4/И/2–1198 от 07.02.2020. «Временные рекомендации по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV». <https://ncov.ncmbr.ru>.
14. Anosmia, hyposmia, and dysgeusia symptoms of coronavirus disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) website. <https://www.entnet.org/content/aao-hns-anosmia-hyposmia-and-dysgeusia-symptoms-coronavirus-disease>. Published March 22, 2020. Accessed March 28, 2020.5.
15. ENT UK at The Royal College of Surgeons of England. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf>. Published March 21, 2020. Accessed March 28, 2020.
16. Tong ZD, Tang A, Li KF, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26. https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/5/20-0198_article. Accessed March 28, 2020. Article full text.6.
17. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Last reviewed March 20, 2020. Accessed March 28, 2020.
18. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>. Published January 28, 2020. Accessed March 28, 2020.
19. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evaluating and testing persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>. Last reviewed March 14, 2020. Accessed March 28, 2020.
20. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. American College of Radiology (ACR) website. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Updated March 22, 2020. Accessed March 28, 2020.
21. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Information for clinicians on therapeutic options for COVID-19 patients. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>. Last reviewed March 21, 2020. Accessed March 28, 2020.
22. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, and the PALM Consortium Study Team, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med.* 2019 Dec 12. 381 (24):2293-2303. [\[Medline\]](#).
23. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Mar 9. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
24. National Institutes of Health. NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins. Department of Health and Human Services. Available at <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins>. 2020 Feb 25; Accessed: March 24, 2020.
25. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, and the Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5. 382 (10):929-936. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
26. Remdesivir access program. Gilead Sciences. Available at <https://rdvcu.gilead.com/>.
27. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10. 11 (1):222. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
28. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
29. AIM ImmunoTech's Drug Ampligen to Be Tested by Japan's National Institute of Infectious Diseases as a Potential Treatment for the New SARS Coronavirus (SARS-CoV-2) Responsible for the New Human Infectious Disease COVID-19. *AIM ImmunoTech.* 2020 Mar 09. Available at <https://aimimmuno.irpass.com/AIM-ImmunoTechs-Drug-Ampligen-to-Be-Tested-by-Japans-National-Institute-of-Infectious-Diseases-as-a-Potential-Treatment-for-the-New-SARS-Coronavirus-SARS-CoV-2-Responsible-for-the-New-Human-Infectious>.
30. Ampligen as an antiviral. *AIM ImmunoTech.* February 2020. Available at <https://b2icontent.irpass.com/2265/180859.pdf>.

31. A new antiviral drug heading into clinical trials offers hope for COVID-19 treatment – in part because it can be taken as a pill. *Emory University*. 2020 Apr 06. Available at https://news.emory.edu/stories/2020/04/covid_eidd_2801_lung/index.html.
32. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 and multiple endemic, epidemic and bat coronavirus. *bioRxiv*. 2020 Mar 20. [Full Text].
33. PharmaMar reports positive results for Aplidin against coronavirus HCoV-229E. *PharmaMar*. 2020 Mar 13. Available at http://pharmamar.com/wp-content/uploads/2020/03/PR_Results_Aplidin_coronavirus.pdf.
34. Cai Q, Yan M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. WITHDRAWN: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Science Direct*. Available at <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>.
35. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020 Apr 03. [Full Text].
36. Regeneron and Sanofi Begin Global Kevzara (Sarilumab) Clinical Trial Program in Patients with Severe COVID-19. *Regeneron/Sanofi*. 2020 Mar 16. Available at <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-begin-global-kevzara-sarilumab-clinical>.
37. Genentech Initiates Phase III Clinical Trial of Actemra in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *Genentech*. 2020 Mar 18. Available at <https://www.gene.com/media/press-releases/14841/2020-03-18/genentech-initiates-phase-iii-clinical-t>.
38. National Health Commission (NHC) of the People's Republic of China. The diagnosis and treatment guide of COVID-19 pneumonia caused by new coronavirus infection 7th Edition, published March 3rd, 2020.
39. Tiziana Life Sciences plc to expedite development of its fully human anti-interleukin-6-receptor monoclonal antibody, a potential treatment of certain patients infected with coronavirus COVID-19. *Tiziana Life Sciences*. 2020 Mar 11. Available at <https://www.tizianalifesciences.com/news-item?s=2020-03-11-tiziana-life-sciences-plc-to-expedite-development-of-its-fully-human-anti-interleukin-6-receptor-monoclonal-antibody-a-potential-treatment-of-certain-patients-infected-with-coronavirus-covid-19>.
40. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. [Medline]. [Full Text].
41. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16. 14 (1):72-73. [Medline]. [Full Text].
42. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12. 43 (3):185-188. [Medline].
43. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial (preprint). *MedRxIV*. Available at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2.full.pdf>. 2020 Mar 31; Accessed: April 1, 2020.
44. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar. 55 (3):105923. [Medline]. [Full Text].
45. Post-exposure Prophylaxis for SARS-Coronavirus-2. *ClinicalTrials.gov*. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0430866>. 2020 Mar 23; Accessed: March 24, 2020.
46. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20. 105949. [Medline]. [Full Text].
47. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb, Sevestre J, et al. Hydroxychloroquine-Azithromycin and COVID-19. Available at <https://www.mediterranean-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>. 2020 Mar 30.
48. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect*. 2020 Mar 30. [Medline]. [Full Text].
49. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012 May 17. 366 (20):1881-90. [Medline]. [Full Text].
50. Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. *American College of Cardiology, Cardiology Magazine*. Available at <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>. 2020 Mar 29; Accessed: April 1, 2020.
51. Roden D.M., Harrington R.A., Poppas A., Russo A.M. Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. Downloaded from <http://ahajournals.org> by on April 15, 2020.
52. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy of Tradipitant in Treating Inflammatory Lung Injury and Improving Clinical Outcomes Associated With Severe or Critical COVID-19. (NCT04326426). *ClinicalTrials.gov*. Available at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04326426?term=tradipitant&cond=COVID&draw=2&rank=1>. 2020 Mar 30.

53. Guideline] Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. World Health Organization. Available at [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). 2020 Mar 13; Accessed: March 24, 2020.
54. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15. 395 (10223):473-475. [Medline].
55. Guideline] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine*. March 2020. [Full Text].
56. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; published online March 13. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
57. Chen L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang F, et al. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15. 39 (10):1531-5. [Medline].
58. Nitric Oxide Gas Inhalation for Severe Acute Respiratory Syndrome in COVID-19. ClinicalTrials.gov. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04290871>. 2020 Mar 06; Accessed: March 13, 2020.
59. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar. 579 (7798):270-273. [Medline]. [Full Text].
60. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? (correspondence). *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 11. [Full Text].
61. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 Mar 21. [Medline].
62. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005 Aug. 11 (8):875-9. [Medline]. [Full Text].
63. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 30. [Medline]. [Full Text].
64. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004 May. 43 (5):970-6. [Medline]. [Full Text].
65. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005 May 24. 111 (20):2605-10. [Medline]. [Full Text].
66. Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K, Kruzliak P, Cacanyiova S, Kristek F, et al. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med*. 2015 Aug. 19 (8):1965-74. [Medline]. [Full Text].
67. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace*. 2017 Aug 1. 19 (8):1280-1287. [Medline]. [Full Text].
68. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Dec. 123 (11):649-58. [Medline].
69. Statement from the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. American Heart Association. Available at <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>. 2020 Mar 17; Accessed: March 27, 2020.
70. University of Minnesota. Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization (NCT04311177). ClinicalTrials.gov. Available at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177?term=NCT04311177&draw=2&rank=1>. 2020 Mar 17; Accessed: March 27, 2020.
71. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Emergency INDs. US Food and Drug Administration. Available at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>. 2020 Apr 03; Accessed: April 6, 2020.
72. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Apr 1. 130 (4):1545-1548. [Medline]. [Full Text].
73. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Apr 7. [Medline]. [Full Text].
74. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020 Mar 27. [Medline]. [Full Text].
75. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 6. [Medline]. [Full Text].

76. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Investigational Drugs and Other Therapies/ <https://emedicine.medscape.com/article/2500116-overview#a7>.
77. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA*. Published online March 11, 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762996>. Accessed March 28, 2020. Article full text.
78. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Discontinuation of transmission-based precautions and disposition of patients with COVID-19 in healthcare settings (interim guidance). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>. Last reviewed March 23, 2020. Accessed March 28, 2020.
79. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Return-to-work criteria for healthcare workers. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/hcp-return-work.html>. Last reviewed March 16, 2020. Accessed March 28, 2020.
80. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
81. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
82. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a singlecentered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; published online Feb 24. [https://doi.org/10.1016/S22132600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S22132600(20)30079-5).
83. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020.
84. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
85. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):507-513.
86. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020.
87. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020.
88. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020.
89. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020.
90. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020.
91. Phua J., Weng L., Ling L., Egi M., Lim Chae-Man, Divatia J.V., Shrestha B.R., Arabi Y.M., Ng J., Gomersall C.D., Nishimura M., Koh Y., Du B., for the Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Published online April 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2). www.thelancet.com/respirato.
92. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4. 372 (23):2185-96. [Medline].
93. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7: e35797.
94. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 2010; 14: 131–72.
95. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during highflow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802339.
96. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, et al. Comparison of high flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 2019; 101: 84–87.
97. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2017; 45: e727–33.
98. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788–800.
99. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014; 160: 389–97.
100. Rochwerg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45: 563–72.
101. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015; 41: 623–32.

102. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4. 342(18):1301-8. [Medline].
103. Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, Ritz R, Malhotra A, Lisbon A, et al. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2006 May. 34 (5):1389-94. [Medline].
104. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth* 2020; published online Feb 12. DOI:10.1007/s12630-020-01591-x.
105. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/ Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1253–63.
106. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; published online March 20. [https://doi.org/10.1016/S22132600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S22132600(20)30127-2).
107. Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, et al. Assessment of therapeutic interventions and lung protective ventilation in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e198116.
108. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 3.
109. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; published online March 20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1).
110. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* 2020; published online Feb 19. DOI:10.1001/jama.2020.2342.
111. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 2. DOI:10.1007/s00134-020-05979-7.
112. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA* 2020; published online March 19. DOI:10.1001/jama.2020.4326.
113. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
114. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43: 155–70.
115. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a metaanalysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; published online March 10. DOI:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
116. He XW, Lai JS, Cheng J, et al. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48: E011.
117. Lin D, Liu L, Zhang M, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci* 2020; published online March 5. DOI:10.1007/ s11427-020-1668-5.
118. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients co-infected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020; published online March 20. DOI:10.1002/jmv.25781.
119. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, Moreno RP, Silva E, Sprung C, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med*. 2011 Feb. 37(2):272-83. [Medline].
120. Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiébaud AC, Brochard L. Early Corticosteroids in Severe Influenza A/H1N1 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 1. 183(9):1200-1206. [Medline].
121. Cepkova M, Matthay MA. Pharmacotherapy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Med*. 2006 May-Jun. 21(3):119-43. [Medline].
122. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med*. 1998 Jan. 26(1):15-23. [Medline].
123. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22. 353(25):2683-95.
124. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg*. 2011 Jun. 112(6):1411-21. [Medline].
125. Cao J, Hu X, Cheng W, Yu L, Tu WJ, Liu Q. Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit. *Intensive Care Med* 2020; published online March 2. DOI:10.1007/s00134-020-05987-7.
126. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; published online March 16. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30628-0).
127. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3: e343.

128. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757–67.
129. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2: CD010406.
130. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. March 13, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus(ncov)-infection-is-suspected) (accessed March 15, 2020).
131. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med* 2020; 46: 357–60.
132. Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Chinese Critical Care Ultrasound Study Group. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020; published online March 12. DOI:10.1007/s00134-020-05996-6.
133. Liu Y, Yan L, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; published online March 19. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
134. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020; published online March 13. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30627-9).
135. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020; 395: 689–97.
136. WHO-China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Feb 28, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-chinajoint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (accessed March 7, 2020).
137. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19): interim guidance. Feb 27, 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO2019-nCov-IPCPE_use-2020.1-eng.pdf (accessed March 1, 2020).
138. Zamora JE, Murdoch J, Simchison B, Day AG. Contamination: a comparison of 2 personal protective systems. *CMAJ* 2006; 175: 249–54.
139. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020; 46: 579–82.
140. Gomersall CD, Joynt GM, Ho OM, et al. Transmission of SARS to healthcare workers. The experience of a Hong Kong ICU. *Intensive Care Med* 2006; 32: 564–69.
141. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; published online March 17. DOI:10.1056/NEJMc2004973.
142. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA* 2020; published online March 4. DOI:10.1001/jama.2020.3227.
143. Kim SH, Chang SY, Sung M, et al. Extensive viable Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus contamination in air and surrounding environment in MERS isolation wards. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 363–69.
144. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; published online March 11. DOI:10.1001/jama.2020.3786.
145. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; published online March 3. DOI:10.1001/jama.2020.3204.
146. Qiu H, Tong Z, Ma P, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med* 2020; 46: 576–78.
147. Gomersall CD, Tai DY, Loo S, et al. Expanding ICU facilities in an epidemic: recommendations based on experience from the SARS epidemic in Hong Kong and Singapore. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1004–13.
148. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Jan 25, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/infectionprevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infectionprevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus(ncov)-infection-is-suspected-20200125) (accessed Feb 27, 2020).
149. Arabi YM, Phua J, Koh Y, et al. Structure, organization, and delivery of critical care in Asian ICUs. *Crit Care Med* 2016; 44: e940–48.
150. Wai JK, Gomersall CD. A controlled crossover human volunteer study of the in vivo filtration efficacy of a high-efficiency particulate air-filtering oxygen mask. *Am J Infect Control* 2011; 39: 782–84.
151. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA* 2020; published online March 13. DOI:10.1001/jama.2020.4031.
152. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020; published online March 13. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30627-9).
153. Phua J, Faruq MO, Kulkarni AP, et al. Critical care bed capacity in Asian countries and regions. *Crit Care Med* 2020; published online Jan 9. DOI:10.1097/CCM.0000000000004222.
154. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1647–53.
155. Murthy S, Leligdowicz A, Adhikari NK. Intensive care unit capacity in low-income countries: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10: e0116949.

156. Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, et al. Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. *Lancet* 2020; 395: 871–77.
157. Einav S, Hick JL, Hanfling D, et al. Surge capacity logistics: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest* 2014; 146 (suppl): e17S–43S.
158. Lee A, Cheung YSL, Joynt GM, Leung CCH, Wong WT, Gomersall CD. Are high nurse workload/staffing ratios associated with decreased survival in critically ill patients? A cohort study. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 46.
159. Liew MF, Siow WT, MacLaren G, See KC. Preparing for COVID-19: early experience from an intensive care unit in Singapore. *Crit Care* 2020; 24: 83.
160. Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA* 2020; published online March 12. DOI:10.1001/jama.2020.3972.
161. Wu P, Fang Y, Guan Z, et al. The psychological impact of the SARS epidemic on hospital employees in China: exposure, risk perception, and altruistic acceptance of risk. *Can J Psychiatry* 2009; 54: 302–11.
162. Xiang YT, Yang Y, Li W, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 228–29.
163. Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy—ethics, logistics, and therapeutics on the epidemic’s front line. *N Engl J Med* 2020; published online March 18. DOI:10.1056/NEJMp2005492.
164. Christian MD, Sprung CL, King MA, et al. Triage: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest* 2014; 146 (suppl): e61S–74S.
165. Vergano M, Bertolini G, Giannini A, et al. Clinical ethics recommendations for the allocation of intensive care treatments, in exceptional, resource-limited circumstances. March 16, 2020. <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid-19%20-%20Clinical%20Ethics%20Reccomendations.pdf> (accessed March 22, 2020).
166. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: critical care. March 20, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG159> (accessed March 22, 2020).