

## Всемирная организация здравоохранения

### Клинические рекомендации по ведению тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, ТОРИ, SARI), обусловленного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

13 марта 2020

Первоисточник: [WHO/2019-nCoV/Clinical/2020.4](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV/Clinical/2020.4)

Данный документ является вторым адаптированным изданием (версия 1.2) рекомендаций по ведению инфекции, вызванной новым возбудителем коронавирусом SARS-CoV-2 (коронавирусной инфекцией 2019 - coronavirus disease 2019, COVID-19). Это документ разработан на основании Клинических рекомендаций по ведению тяжелой острой респираторной инфекции, вызванной MERS-CoV (ВОЗ, 2019).

Рекомендации предназначены для клиницистов, осуществляющих лечение взрослых, детей, а также беременных с тяжелой острой респираторной инфекцией, обусловленной SARS-CoV-2. Комментарии по ведению детей и беременных выделены отдельно по всему тексту.

Целью данных Рекомендаций является оптимизация диагностической и лечебной тактики ведения пациентов с COVID-19. Необходимо соотносить представленные Рекомендации с конкретными клиническими ситуациями и заключениями специалистов.

Документ содержит наиболее актуальные данные по профилактике, диагностике, маршрутизации и лечению.

Структура документа:

1. Введение
2. Скрининг и маршрутизация: раннее выявление пациентов острой респираторной инфекции COVID-19
3. Порядок применения профилактических мер
4. Взятие проб для лабораторной диагностики.
5. Лечение COVID-19 умеренной тяжести: симптоматическое лечение и мониторинг.
6. Лечение COVID-19 тяжелого течения: кислородная терапия и мониторинг.
7. Лечение COVID-19 тяжёлого течения: лечение сопутствующих инфекций.
8. Лечение критических состояний на фоне COVID-19: острый респираторный дистресс-синдром.
9. Лечение критических состояний при COVID-19: профилактика осложнений.
10. Лечение критических состояний при COVID-19: септический шок.
11. Применение глюкокортикостероидов (ГКС).
12. Лечение беременных с COVID-19.

13. Лечение грудных детей и лактирующих матерей с COVID-19.
14. Лечение пациентов старшего возраста с COVID-19.
15. Клинические исследования и специфические анти-COVID-19 виды лечения.

Использованы следующие цвета текста

**Зеленый** – строго рекомендовано ИЛИ необходимо

**Красный** – противопоказано (вредно)

**Желтый** – может быть эффективно у некоторых пациентов (условно рекомендовано) ИЛИ возможно назначение с осторожностью

Данный промежуточный документ предоставляет клиницистам обновленное руководство по своевременному, эффективному и безопасному ведению пациентов с подозреваемой и подтвержденной COVID-19, ориентирует по маршрутизации пациента, содержит определение легких и тяжелых форм заболевания (таблице 2), лица с критическим течением заболевания определяются как пациенты с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) или сепсисом с острой дисфункцией органов. Рекомендации в этом документе взяты из публикаций ВОЗ. Если рекомендации ВОЗ недоступны, предлагаются принципы ведения, основанные на фактических данных. Данные рекомендации откорректированы членами глобальной врачебной сети ВОЗ и клиницистами, которые лечили SARS, MERS или пациентов с тяжелым гриппом (см. Благодарности). Вопросы можно присылать на адрес электронной почты [outbreak@who.int](mailto:outbreak@who.int) с пометкой в теме письма «Клинические вопросы по COVID-19».

## 1. Предисловие

Коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19) – это острая инфекция дыхательных путей, вызванная недавно появившимся коронавирусом, SARS-CoV-2, который был впервые выявлен в Китае (г. Ухань) в декабре 2019. Генетическое секвенирование вируса показало, что он относится к бета-коронавирусам, родственным вирусу SARS (1).

В большинстве случаев COVID-19 имеет легкое неосложненное течение. Но примерно у 14% больных развивается тяжелое течение, которое требует госпитализации и кислородной поддержки. В 5% случаев пациентам требуется пребывание в отделении реанимации (1). В тяжелых случаях COVID-19 может осложниться острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), сепсисом и септическим шоком, полиорганной недостаточностью, включающей в себя острое почечное повреждение и поражение сердца (2). Пожилой возраст и коморбидность являются факторами риска смерти. Недавний многофакторный анализ подтвердил, что пожилой возраст, большое количество баллов по шкале SOFA, уровень Д-димера более 1 мкг/л при поступлении ассоциированы с высоким уровнем летальности. В этом исследовании также показано, что среди выживших вирусная РНК определялась в среднем в течение 20 (25-75 перцентиль: 17-24) дней, но у умерших вирус SARS-CoV-2 обнаруживался до момента смерти. Максимальный зарегистрированный на сегодняшний день срок выделения вируса среди выживших составляет 37 дней (3,4).

Рекомендации построены на основе фактических данных и с учётом принципов, разработанных междисциплинарной группой медицинских работников с опытом работы с пациентами с COVID-19 и другими вирусными инфекциями, включая SARS и MERS, а также сепсисом и ОРДС. Рекомендации представляют собой основу для проведения наиболее оптимальной лечебной тактики, призванной обеспечить наилучшую выживаемость, а также обеспечить надежное сравнение эффективности различных вмешательств в рамках рандомизированных контролируемых исследований (5,6).

Имеется мало данных о клинической картине COVID-19 у отдельных групп населения, таких как дети и беременные женщины. У детей с COVID-19 симптомы, как правило, менее выражены, чем у взрослых, проявляются в основном кашлем и лихорадкой, часто наблюдается сопутствующая инфекция (7, 8). У младенцев о доказанной коронавирусной инфекции COVID-19 сообщается относительно редко, у большинства из них - о легком течении заболевания (9). В настоящее время не установлено различий между клиническими проявлениями COVID-19 у беременных и небеременных женщин и у мужчин репродуктивного возраста. Беременные и недавно родившие женщины с подозреваемой или подтвержденной инфекцией COVID-19 должны получать лечение по рекомендациям, описанным ниже, но с учётом иммунологических и физиологических изменений, обусловленных беременностью или недавними родами.

## **2. Скрининг и маршрутизация: раннее выявление пациентов с тяжёлым острым респираторным синдромом (ТОРС), вызванным COVID-19**

**Скрининг и изоляция всех пациентов с подозрением на COVID-19 производится в первой точке контакта с системой здравоохранения (например, отделение неотложной помощи или амбулаторное медучреждение). Необходимо рассматривать COVID-19 как возможную этиологию у пациентов с ОРЗ при определенных условиях, представленных в таблице 1. Сортировка пациентов выполняется с использованием стандартных инструментов и, при необходимости, сразу же начинается терапия первой линии.**

**Примечание 1:** У большинства (81%) пациентов с COVID-19 отмечается лёгкое неосложненное течение. В 14% случаев отмечается тяжелое течение, требующее кислородной поддержки. В 5% случаев необходимо лечение в отделении интенсивной терапии (в большинстве случаев - с применением ИВЛ (2,10)). Наиболее частым проявлением тяжелой COVID-19 является тяжёлая пневмония.

**Примечание 2:** Раннее выявление пациентов с подозрением на инфекцию позволяет своевременно начать соответствующие меры (см. Таблицу 3). Раннее выявление лиц с тяжелыми формами COVID-19, такими как тяжелая пневмония (см. Таблицу 2), позволяет оптимизировать поддерживающий уход, лечение, обеспечить быструю госпитализацию в специализированное отделение или ОИТ в соответствии с региональными или национальными протоколами.

**Примечание 3:** У пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, повышен риск развития тяжелых осложнений и летальных исходов. Заболевание может первоначально проявляться легкими симптомами, но при этом имеется высокий риск ухудшения состояния, и в связи с этим таких пациентов их следует госпитализировать в специализированное отделение для тщательного контроля.

**Примечание 4:** Пациентам с лёгким течением госпитализация может не требоваться, если нет оснований ожидать быстрого ухудшения состояния, а также в тех случаях, когда у пациента имеется возможность быстро прибыть в стационар в случае ухудшения. Однако необходимо обеспечить изоляцию пациента во избежание распространения вируса. Все пациенты, находящиеся вне стационара (например, дома), должны быть проинструктированы о необходимости самоизоляции и поведения, надлежащего в соответствии с местными/региональными протоколами общественного здравоохранения, а также о необходимости госпитализации в специализированный стационар в случае ухудшения состояния ([https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts)).

Таблица 1. Определение подозрения на инфицирование и достоверного инфицирования COVID-19 \*

Определения при COVID-19 *	<p><b>Подозрение на инфекцию</b> – А. неубедительный результат тестирования на COVID-19, Б. Подозреваемый случай, для которого тестирование не могло быть выполнено по любой причине*</p> <p><b>Подтвержденный случай</b> - Пациент с лабораторным подтверждением инфекции COVID-19, независимо от клинических признаков и симптомов.</p>
----------------------------	---

\* <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331506/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.6-eng.pdf>.

a. Медработникам необходимо учитывать возможность атипичного течения у пациентов с пониженным иммунитетом.

b. Контактными лицами следует считать:

- Лиц, осуществляющих уход за больным COVID-19 без применения средств персональной защиты.
- Лиц, находившихся в непосредственном окружении заболевшего COVID-19 (на рабочем месте, в учебном или жилом помещении, на собрании/встрече).
- Лиц, которые во время поездок на любом виде транспорта находились на расстоянии менее 1 метра от инфицированного, считаются его контактами в течение 14 дней от появления первых симптомов у инфицированного.

Таблица 2. Клинические синдромы, ассоциированные с COVID-19 \*

Легкое течение	<p>У пациентов с неосложненной вирусной инфекцией верхних дыхательных путей наблюдаются неспецифические симптомы, такие как лихорадка, слабость, кашель (с/без мокроты), анорексия, недомогание, мышечные боли, боль в горле, одышка, заложенность носа или головная боль. В редких случаях у пациентов могут наблюдаться диарея, тошнота и рвота (3, 11-13).</p> <p>У пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом могут наблюдаться атипичные симптомы.</p>
----------------	--

	<p>Появление одышки, слабости, лихорадки, желудочно-кишечных симптомов у беременных может быть неверно интерпретировано в пользу физиологической адаптации или осложнений беременности.</p>
Пневмония	<p><b>Взрослые</b> пациенты с пневмонией нетяжёлого течения и не нуждающиеся в дополнительной кислородной поддержке.</p> <p><b>Ребенок</b> с нетяжелой пневмонией с кашлем или затрудненным дыханием без учащенного дыхания (в возрасте &lt;2 месяца: <math>\geq 60</math>; 2–11 месяцев: <math>\geq 50</math>; 1–5 лет: <math>\geq 40</math> в минуту), без признаков тяжелой пневмонии.</p>
Пневмония тяжелого течения	<p><b>Подросток или взрослый:</b> лихорадка или подозрение на респираторную инфекцию, плюс одно из следующего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частота дыхания <math>&gt; 30</math> в минуту;</li> <li>• тяжелая дыхательная недостаточность;</li> <li>• или <math>SpO_2 \leq 93\%</math> на атмосферном кислороде (14).</li> </ul> <p><b>Ребенок</b> с кашлем или затрудненным дыханием, плюс хотя бы одно из следующего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• центральный цианоз или <math>SpO_2 &lt; 90\%</math>;</li> <li>• серьезное дыхательное расстройство (например, клочущее дыхание, активные движение грудной клетки);</li> <li>• признаки пневмонии с угрожающими общими симптомами: невозможность грудного вскармливания или питья, вялость или потеря сознания, судороги (15).</li> </ul> <p>Возможны другие признаки пневмонии: высокая частота дыхания (в возрасте &lt;2 месяца <math>\geq 60</math>; 2–11 месяцев <math>\geq 50</math>; 1–5 лет <math>\geq 40</math> в минуту).          Диагноз устанавливается по клиническим признакам, рекомендована инструментальная визуализация лёгких для подтверждения/исключения лёгочных осложнений.</p>
Острый респираторный дистресс синдром (ОРДС)	<p><b>Начало:</b> в течение недели после известной клинической манифестации - появление новых или ухудшение существующих респираторных симптомов.</p> <p><b>Визуализирующие исследования органов грудной полости</b> (рентгенография, КТ или УЗИ легких): двусторонние затемнения, не объясняемые сердечной недостаточностью, перегрузкой жидкостью, коллапсированием легкого или его доли, или новообразованиями.</p> <p><b>Происхождение легочных инфильтратов:</b> дыхательная недостаточность не может быть в полной мере объяснена сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Необходима объективная оценка (например, эхокардиография) для исключения гидростатической причины инфильтратов /отеков, если нет очевидных факторов риска.</p> <p><b>Нарушение оксигенации у взрослых (17-19):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Легкий ОРДС: <math>200 \text{ мм рт. ст.} &lt; PaO_2 / FiO_2^a \leq 300 \text{ мм рт. ст.}</math> (с PEEP или CPAP <math>\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}</math> или без вентиляции)</li> <li>• Умеренный ОРДС: <math>100 \text{ мм рт. ст.} &lt; PaO_2 / FiO_2 \leq 200 \text{ мм рт. ст.}</math> (с PEEP <math>\geq 5 \text{ смH}_2\text{O}</math> или без вентиляции)</li> <li>• Тяжелый ОРДС: <math>PaO_2 / FiO_2 \leq 100 \text{ мм рт. ст.}</math> (с PEEP <math>\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}</math> или без вентиляции)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Когда PaO<sub>2</sub> недоступен, SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ≤ 315 предполагает ОРДС (в том числе - у невентилируемых пациентов).</li> </ul> <p><b>Нарушение оксигенации у детей:</b> примечание OI = индекс оксигенации и OSI = индекс оксигенации с использованием SpO<sub>2</sub>. Используйте измерения на основе PaO<sub>2</sub>, если показатель доступен. Если PaO<sub>2</sub> недоступен, откажитесь от FiO<sub>2</sub>, чтобы сохранить SpO<sub>2</sub> ≤ 97% для расчета соотношения OSI или SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Двухуровневый (NIV или CPAP) ≥ 5 см H<sub>2</sub>O через лицевую маску: PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ≤ 300 мм рт. ст. или SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ≤ 264</li> <li>• Легкий ОРДС (инвазивная вентиляция): 4 ≤ OI &lt;8 или 5 ≤ OSI &lt;7,5</li> <li>• Умеренный ОРДС (инвазивная вентиляция): 8 ≤ OI &lt;16 или 7,5 ≤ OSI &lt;12,3</li> <li>• Тяжелый ОРДС (инвазивная вентиляция): OI ≥ 16 или OSI ≥ 12,3.</li> </ul>
Сепсис (5, 6)	<p><b>Взрослые:</b> жизнеугрожающая полиорганная недостаточность, вызванная нерегулируемой реакцией организма на подозреваемую или доказанную инфекцию<sup>b</sup>.</p> <p>Признаки органной недостаточности: изменение психического статуса, затрудненное или учащенное дыхание, низкое насыщение крови кислородом, уменьшение мочевыделения, учащенное сердцебиение, слабый пульс, холодные конечности или низкое артериальное давление, мраморность кожных покровов или лабораторные признаки коагулопатии, тромбоцитопении, ацидоза, высокий уровень лактата или гипербилирубинемия.</p> <p><b>Дети:</b> подозрение на инфекцию или доказанная инфекция и ≥2 возрастных критерия синдрома системного воспалительного ответа, из которых один должен включать в себя показатель температуры тела или количество лейкоцитов.</p>
Септический шок (5, 6)	<p><b>Взрослые:</b> сохраняющаяся гипотензия, несмотря на реанимационные мероприятия, требующая вазопрессорной поддержки для достижения СрАД ≥ 65 мм рт. ст. и уровень сывороточного лактата &gt; 2 ммоль / л.</p> <p><b>Дети:</b> любая гипотензия (САД &lt;5-й центиля или &gt; 2 СО ниже нормы для возраста) или два-три показателя из следующих: измененное психическое состояние; тахикардия или брадикардия (ЧСС &lt;90 ударов в минуту или &gt; 160 ударов в минуту у младенцев и ЧСС &lt;70 ударов в минуту или &gt; 150 ударов в минуту у детей); длительное капиллярное наполнение (&gt; 2 сек) или слабый пульс; тахипноэ; пятнистая или прохладная кожа или петехиальная или пурпурная сыпь; повышенное содержание лактата; олигурия; гипертермия или гипотермия (21).</p>

a. На высоте более 100 метров фактор коррекции должен быть рассчитан по следующей формуле: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> x на барометрическое давление/760.

b. Количество баллов по шкале SOFA варьирует от 0 до 24 и учитывает состояние шести органов и систем: дыхательной (гипоксемия, определяемая низким соотношением PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>); коагуляции (тромбоцитопения); печени (повышение билирубина); сердечно-сосудистой системы (гипотензия); ЦНС (нарушения сознания, определяемые по

Глазговской шкале комы); почек (олигурия и повышение креатинина). Сепсис определяется как повышение суммы баллов SOFA на  $\geq 2$  пункта. Исходный счёт следует принимать за «0» в том случае, если нет других данных (22).

Сокращения: ОРИ- острая респираторная инфекция; АД- артериальное давление; ЧСС- частота сердечных сокращений уд/мин; СРАР - постоянное положительное давление в дыхательных путях; FiO<sub>2</sub> фракция вдыхаемого кислорода; СрАД - среднее артериальное давление; НИВ - неинвазивная вентиляция; ОI - индекс оксигенации; OSI – индекс оксигенации с применением SpO<sub>2</sub>; РаО<sub>2</sub> парциальное давление кислорода; РЕЕР – положительное давление в конце выдоха; САД- систолическое АД; СО (SD) - стандартное отклонение; SIRS (ССВО)- синдром системного воспалительного ответа; SOFA – шкала оценки полиорганной недостаточности (sequential organ failure assessment); SpO<sub>2</sub> - насыщение крови кислородом.

### **3. Немедленная реализация мер предупреждения и контроля инфекции (ПКИ)**

ПКИ является важной и неотъемлемой частью клинического ведения пациентов. Разработаны отдельные рекомендации ВОЗ по этому вопросу (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control>).

**ПКИ необходимо начинать в приёмном отделении медучреждения и/или при первом контакте со службой неотложной помощи. Скрининг должен быть проведен в первой точке контакта в отделении неотложной помощи или стационарном отделении / поликлинике. На пациентов с подозрением на COVID-19 следует надеть маски и направить в отдельную зону, соблюдать расстояние не менее 1 м между пациентами с подозрением на инфекцию.**

**Стандартные меры предосторожности должны всегда применяться во всех подразделениях медицинских учреждений. Стандартные меры предосторожности включают гигиену рук и использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) при непрямом и прямом контакте с кровью пациента, жидкостями организма, выделениями (включая дыхательные выделения) и поврежденной кожей. Стандартные меры предосторожности также включают в себя предотвращение укола иглой или острыми предметами, безопасное удаление отходов, дезинфекцию оборудования и помещений.**

**Помимо стандартных мер предосторожности, медицинские работники должны при каждом контакте с пациентом проводить оценку возможных дополнительных рисков и при необходимости принимать соответствующие меры.**

**Таблица 3. Реализация мер предупреждения и контроля инфекции (ПКИ) в отношении пациентов с подозрением или подтвержденной инфекцией COVID-19**

#### **Инструкция для пациентов**

Пациенту с подозрением на инфекцию COVID-19 необходимо надеть медицинскую маску и, при возможности, изолировать в отдельном помещении. Держитесь на расстоянии не менее 1 м между предполагаемыми пациентами и другими пациентами. Попросите всех пациентов прикрывать нос и рот во время кашля или чихания тканью или согнутым локтем и мыть руки после контакта с дыхательными секретами.

### **Меры предотвращения воздушно-капельного распространения**

Позволяют предотвратить распространение респираторных вирусов в крупных каплях дыхательных секретов. Поместите пациентов в отдельные комнаты или сгруппируйте при одинаковом этиологическом диагнозе. Если этиологический диагноз невозможен, группируйте пациентов с аналогичным клиническим диагнозом и обеспечьте пространственное разделение, исходя из эпидемиологических факторов риска. Ограничьте движение пациентов в учреждении и убедитесь, что пациенты носят медицинские маски, когда находятся за пределами своих комнат. Используйте медицинскую маску, если работаете/находитесь в пределах 1 м от пациента. При оказании помощи больному с симптомами (например, кашлем или чиханием), используйте средства защиты глаз (маска для лица или очки), поскольку пациент может выделять капли секрета.

**Применяйте меры предосторожности при контакте.** Предохранительные меры предотвращают прямую или непрямую передачу вируса после контакта с контаминированными поверхностями или оборудованием (например, с кислородными трубками / масками). Используйте СИЗ (медицинскую маску, защитные очки, перчатки и халат) при входе в комнату, снимайте СИЗ при выходе и соблюдайте гигиену рук после удаления СИЗ. Если возможно, используйте одноразовое или специально выделенное оборудование (например, стетоскопы, манжеты для измерения кровяного давления, пульсоксиметры и термометры). Если оборудование должно быть использовано многократно, чистите и дезинфицируйте его перед каждым использованием для нового пациента. Убедитесь, что медицинские работники воздерживаются от прикосновения к своим глазам, носу и рту потенциально контаминированными руками в перчатках или без перчаток. Избегайте контаминирования предметов, которые не имеют прямого отношения к уходу за пациентом (например, дверные ручки и выключатели света). Избегайте ненужного с медицинской точки зрения передвижения пациентов или транспорта. Не забывайте обрабатывать руки.

**Применяйте меры предосторожности при выполнении процедур, связанных с возможностью образования аэрозолей** (открытое отсасывание содержимого дыхательных путей, интубация, бронхоскопия, сердечно-легочная реанимация). Убедитесь, что медицинские работники при выполнении этих процедур используют соответствующие средства индивидуальной защиты, включая перчатки, халаты с длинными рукавами, защиту для глаз и респираторы на основе твердых частиц (N95 или эквивалентный, или более высокий уровень защиты). Респиратор медработника необходимо подбирать индивидуально по размеру и плотному прилеганию, и в дальнейшем использовать респираторы того же размера, модели и производителя. Однако, даже хорошо подобранный респиратор необходимо каждый раз тестировать при надевании на достаточную герметичность на вдохе и на выдохе. Для этого медработник, надев респиратор, закрывает руками все отверстия и периметр прилегания респиратора к лицу и делает выдох, а затем вдох. При адекватном прилегании респиратора, не должно ощущаться поступления воздуха, соответственно, за пределы респиратора и под него. При возможности, процедуры, при которых возможно образование аэрозолей, необходимо проводить в изолированных помещениях с отрицательным давлением с минимум 12-кратным воздухообменом в течение часа, а в помещениях с естественной вентиляцией с воздухообменом по крайней мере 160 л/с на пациента. Не допускайте нахождения в этих помещениях людей, в присутствии которых нет необходимости. После подключения к аппарату ИВЛ, пациентам рекомендуется продолжать лечение в помещениях такого типа.

#### **4. Сбор образцов для лабораторной диагностики**

Разработаны рекомендации ВОЗ по сбору, обработке и лабораторным исследованиям биообразцов (<https://www.who.int/publicationsdetail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>).

Кроме того, разработаны рекомендации по соответствующим процедурам биобезопасности (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331138/WHO-WPE-GIH-2020.1-eng.pdf>).

**В идеале для выявления возбудителей пневмонии и сепсиса взятие образцов крови на бактериологический посев необходимо провести до начала антибактериальной терапии. Однако, начало антибактериальной терапии не следует откладывать с целью взятия крови на посев.**

**Сбор образцов из дыхательных путей выполняют с целью тестирования на вирус COVID19 методом ПЦР, а также для бактериологического исследования.**

**Превосходно берут мазки из верхних дыхательных путей, а именно из носоглотки и ротоглотки. Если результаты исследований отрицательны, но клинические данные указывают на необходимость дальнейшего обследования, получают образцов из нижних дыхательных путей (в т.ч. отхаркиваемую мокроту, эндотрахеальный аспират или материал бронхоальвеолярного лаважа у вентилируемых пациентов).**

**У госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 могут быть собраны повторные образцы из верхних и нижних дыхательных путей для изучения вирусного клиренса. Частота сбора образцов зависит от местных эпидемических характеристик и ресурсов. Для выписки из стационара у клинически выздоровевшего пациента рекомендуется провести два отрицательных теста с интервалом не менее 24 часов.**

**Примечание 1:** При проведении сбора образцов, используйте соответствующие СИЗ. При получении образцов из верхних дыхательных путей (ВДП), применяйте меры предосторожности в отношении капель, брызг и контактов с контаминированными поверхностями. При получении образцов из нижних дыхательных путей (НДП)- учитывайте риск воздушного пути заражения. При сборе образцов ВДП используйте вирусные тампоны (стерильный дакрон или вискозу, но не хлопок) и вирусные транспортные среды. Не берите мазки из ноздрей или с миндалин. У пациента с подозрением на COVID-19, особенно с пневмонией или тяжелым заболеванием, образца только из ВДП не достаточно, рекомендуются брать образцы из ВДП и НДП. Образцы из НДП (в отличие от ВДП), более вероятно, будут положительными и в течение более длительного периода (23). Возможно получение образцов только из НДП в тех случаях, когда это легко выполнимо (например, у пациентов на ИВЛ). Следует избегать индукции мокроты из-за повышенного риска переноса вируса воздушно-капельным путем.

**Примечание 2** для беременных: беременных с симптомами необходимо тестировать на COVID-19 в первую очередь, чтобы обеспечить им доступ к специализированной помощи.

**Примечание 3:** У пациентов SARS, MERS и COVID-19 возможно сочетание с другими респираторными вирусными и бактериальными инфекциями (8). Таким образом, выявление другого вируса не исключает COVID-19. В таких случаях, и при наличии оснований, необходимо тщательное микробиологическое и вирусологическое обследование. Образцы из ВДП и НДП исследуют на вирусы гриппа А и В (в том числе- зоонозный грипп А), респираторный синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, энтеровирусы (например, EVD68), человеческий метапневмовирус и эндемические человеческие коронавирусы (например, HKU1, OC43, NL63, and 229E). Целесообразно исследовать образцы из НДП на бактериальные патогены, в том числе - пневмофильную легионеллу. В регионах с распространением малярии пациенты с лихорадкой должны быть обследованы с применением валидированных тестов экспресс-диагностики или по методу толстой капли и тонкого мазка с дальнейшим адекватным лечением. В регионах, эндемичных по арбовирусным инфекциям (лихорадка денге/чикунгунья), следует провести их диагностику у пациентов с неутонченной лихорадкой, в особенности при наличии тромбоцитопении. Известно о возможности коинфицирования SARS-CoV-2 и вирусом лихорадки денге: сообщалось о положительных результатах экспресс-тестов на лихорадку денге у пациентов с SARS-CoV-2. Иными словами, получение положительных результатов теста на лихорадку денге не отменяет необходимости тестирования на COVID-19 (24).

## **5. Ведение пациентов с легким течением COVID-19: симптоматическое лечение и мониторинг**

**Пациенты с легким течением не требуют госпитализации, но изоляция необходима для предотвращения передачи вируса и зависит от национальной стратегии и ресурсов.**

**Примечание.** Большинство пациентов с легкими течением заболеваниями не имеют показаний для госпитализации. Тем не менее, необходимо принять меры по предупреждению дальнейшего распространения инфекции. Для этой цели можно использовать стационары, если имеются только единичные случаи или небольшие группы заболевших, или специально обустроенные карантинные помещения, или домашние условия.

**Обеспечьте пациентов с легкой формой COVID-19 симптоматическим лечением, в т.ч. жаропонижающими средствами.**

**Пациентов с легкой формой COVID-19 необходимо проинформировать о признаках осложненного течения заболевания. Если у них развивается какой-либо из этих симптомов, им следует обратиться за неотложной помощью.**

## **6. Ведение пациентов с тяжелым течением COVID-19: кислородная поддержка и мониторинг**

**Необходимо немедленно обеспечить кислородную поддержку пациентам с ТОРС и респираторным дистрессом, гипоксемией или шоком; целевое значение SpO<sub>2</sub> > 94%.**

**Примечания по ведению взрослых:** Взрослым пациентам с экстренными признаками (затрудненное или отсутствующее дыхание, тяжелые респираторные расстройства, центральный цианоз, шок, кома или судороги) необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей и кислородотерапию до достижения целевого SpO<sub>2</sub> ≥ 94%.

Кислородотерапию следует начать со скоростью 5 л/мин и титровать скорость потока для достижения целевого  $SpO_2 \geq 93\%$  на всё время интенсивной терапии. Или использовать лицевую маску с резервуаром (10–15 л / мин), если пациент находится в критическом состоянии. Как только пациент стабилизируется, следует поддерживать целевой показатель на уровне  $SpO_2 > 90\%$  у взрослых мужчин и небеременных женщин и  $\geq 92\text{--}95\%$  у беременных (16, 25).

**Примечания для детей:** Детям с угрожающими симптомами (затрудненное или отсутствующее дыхание, тяжелая дыхательная недостаточность, центральный цианоз, шок, кома или судороги) необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей и кислородотерапию до целевого  $SpO_2 \geq 94\%$  на всё время интенсивной терапии. В стабильном состоянии целевой показатель  $SpO_2$  составляет  $\geq 90\%$  (25). У детей младшего возраста предпочтительнее использовать носовые канюли, так как они лучше переносятся.

**Примечание:** Палаты интенсивной терапии и все помещения, в которых проводится лечение пациентов с ТОРС, должны быть оснащены пульсоксиметрами, исправными кислородными системами и одноразовыми расходными материалами для проведения кислородотерапии (носовые канюли, простая маска для лица и маска с сумкой-резервуаром). Перечень оборудования представлен в Приложении.

**Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с COVID-19 на предмет признаков клинического ухудшения, таких как развитие быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности и сепсиса, и немедленно начало соответствующего лечения при их развитии.**

**Примечание 1:** Пациентам, госпитализированным по поводу COVID-19, необходимо проводить регулярный мониторинг показателей жизнедеятельности. При возможности, рекомендуется использовать шкалы раннего предупреждения (например, NEWS2), которые способствуют раннему распознаванию ухудшения состояния и повышению эффективности лечения.

**Примечание 2:** Гематологические и биохимические лабораторные исследования, а также ЭКГ, должны проводиться при поступлении и в соответствии с клиническими показаниями для мониторинга осложнений, таких как острое повреждение печени, острое повреждение почек, острое повреждение сердца или шоковые состояния. Своевременное применение эффективных и безопасных поддерживающих методов лечения является краеугольным камнем терапии для пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19.

**Примечание 3:** По достижению стабилизации состояния беременной пациентки следует следить за благополучием плода.

**Необходимо выяснить наличие у пациента сопутствующего/их заболевания/й, чтобы учитывать это при лечении критических состояний.**

**Примечание:** Определите, какая терапия сопутствующей патологии должна быть продолжена, какая может быть временно прекращена. Проводите мониторинг лекарственных взаимодействий.

**Используйте неагрессивную инфузионную терапию у пациентов с ТОРС, если нет признаков шока.**

**Примечания:** Пациенты с ТОРС должны получать инфузионную терапию внутривенными растворами с осторожностью, поскольку агрессивная инфузионная терапия может

ухудшить оксигенацию, особенно если ограничена доступность искусственной вентиляции легких (27). Это относится к лечению и взрослых, и детей.

## **7. Ведение пациентов с тяжелой формой COVID-19: лечение сопутствующих инфекций**

**Используйте эмпирическую антимикробную терапию для лечения всех возможных патогенов, вызывающих ТОРС и сепсис. Начинайте антибиотикотерапию как можно скорее, в течение первого часа при сепсисе.**

**Примечание 1:** Даже в случае недоказанного подозрения на COVID-19, начинайте эмпирическую антибиотикотерапию в течение первого часа после выявления сепсиса (5). Эмпирическое лечение антибиотиками должно основываться на клиническом диагнозе (внебольничная пневмония, внутрибольничная пневмония или сепсис), местных эпидемиологических данных и данных о восприимчивости и национальных руководствах по лечению.

**Примечание 2:** Во время локальной циркуляции сезонного гриппа следует рассмотреть эмпирическую терапию ингибитором нейраминидазы для лечения пациентов с гриппом или с риском развития его тяжелого течения (5).

**Эмпирическую терапию следует прекращать на основе результатов микробиологического исследования и клинических данных.**

## **8. Лечение критического течения COVID-19: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)**

**Тяжелая гипоксическая дыхательная недостаточность диагностируется в случае, если пациент с респираторным дистресс-синдромом не реагирует на стандартную кислородотерапию и нуждается в дополнительной кислородной / вентиляционной поддержке.**

**Примечания:** У пациентов сохраняется одышка или гипоксемия, даже несмотря на доставку кислорода через лицевую маску с резервуаром (скорость потока 10–15 л/мин, что обычно является минимальным потоком, необходимым для поддержания наполнения мешка;  $FiO_2$  0,60–0,95). Гипоксическая дыхательная недостаточность при ОРДС обычно возникает из-за несоответствия внутрилегочной вентиляции и перфузии или шунтирования и обычно требует искусственной вентиляции легких (5).

**Эндотрахеальная интубация должна проводиться обученным и опытным врачом с использованием стандартных мер предосторожности.**

**Примечания.** У пациентов с ОРДС, особенно у маленьких детей, у лиц с ожирением и у беременных, возможно быстрое снижение сатурации во время интубации. В связи с этим таким пациентам необходимо провести предварительное насыщение кислородом с  $FiO_2$  100% в течение 5 минут через лицевую маску с резервуарным мешком, маску с мешком-клапаном, назальную оксигенотерапию высоким потоком или посредством неинвазивной вентиляции. Интубация проводится сразу после оценки проходимости дыхательных путей, если не выявлены признаки, усложняющие интубацию (28, 29, 30).

Следующие рекомендации относятся к взрослым и детям с ОРДС, находящимся на ИВЛ (5, 31).

**Осуществляйте ИВЛ с использованием более низких дыхательных объемов (4–8 мл/кг массы тела) и более низкого давления на вдохе (давление на плато <30 см H<sub>2</sub>O).**

**Примечания для взрослых:** Эта строгая рекомендация из клинического руководства по ведению ОРДС относится к пациентам с сепсис-индуцированной дыхательной недостаточностью, которые не соответствуют критериям ОРДС (5). Начальный дыхательный объем должен составлять 6 мл/кг массы тела; допускается увеличение дыхательного объема до 8 мл/кг массы тела, если возникают нежелательные побочные эффекты (например, десинхронизация дыхания, рН <7,15). Допустима незначительная гиперкапния. Протоколы вентилирования доступны по ссылке (32). Для управления ЧДД и достижения целевого дыхательного объема может потребоваться глубокая седация.

**Примечания для детей.** У детей целевым является более низкий уровень плато (<28 см H<sub>2</sub>O) и разрешен более низкий уровень рН (7,15–7,30). Дыхательные объемы должны быть адаптированы к тяжести заболевания: 3–6 мл/кг массы тела в случае недостаточного соответствия требованиям дыхательной системы и 5–8 мл/кг массы тела с лучшим сохранением соответствия (31).

**Взрослым пациентам с тяжелой формой ОРДС рекомендуется искусственная вентиляция легких в течение 12–16 часов в день.**

**Примечания для взрослых и детей:** применение искусственной вентиляции легких настоятельно рекомендуется для взрослых пациентов и может быть рассмотрено у детей с тяжелой формой ОРДС, но для безопасного проведения требуется достаточные ресурсы и опыт; протоколы (включая видео) доступны по ссылке (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214103>).

**Примечание для беременных женщин:** Существует мало доказательств в отношении положения на животе у беременных женщин. Беременным женщинам может рекомендоваться положение лежа на боку.

**Используйте неагрессивную стратегию управления циркулирующим объемом жидкости для пациентов с ОРДС без гипоперфузии тканей.**

**Примечания для взрослых и детей:** это строгая рекомендация. Основным эффектом является сокращение продолжительности пребывания на искусственной вентиляции.

**Пациентам с умеренной или тяжелой формой ОРДС рекомендуется более высокое положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) вместо более низкого РЕЕР.**

**Примечание 1:** Титрация РЕЕР требует учета преимуществ (уменьшение ателектравмы и улучшение рекрутмента альвеол) по сравнению с рисками (чрезмерное расширение конечного вдоха, приводящее к повреждению легких и повышению легочного сосудистого сопротивления). Имеются таблицы для титрования РЕЕР на основе FiO<sub>2</sub>, необходимого для поддержания SpO<sub>2</sub> (32). У детей младшего возраста максимальные значения РЕЕР составляют 15 см вод. ст. Хотя высокое driving pressure (давление на плато за вычетом РЕЕР) может более точно предсказать увеличение смертности при ОРДС по сравнению с высоким дыхательным объемом или давлением на плато (36). Однако, данные из РКИ по

стратегиям вентиляции, которые нацелены на изучение целевого driving pressure, в настоящее время недоступны.

**Примечание 2.** Вмешательство путём рекрутмент-маневров (PM) осуществляется в виде эпизодических периодов высокого постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) (30–40 см. вод. ст), постепенного увеличения РЕЕР при постоянном driving pressure или высоком driving pressure; доводы относительно выгод и рисков такой тактики уравновешены. Более высокие РЕЕР и PM были условно рекомендованы в клинических рекомендациях. В отношении РЕЕР в руководящих принципах учитывались данные мета-анализа (37) из трёх РКИ. Тем не менее, последующее РКИ с высоким РЕЕР и длительными PM показало вредность такого подхода, и протокола, использовавшегося в этом РКИ, следует избегать (38). Предлагается проводить мониторинг пациентов с целью выявления тех, кто отвечает на первоначальное применение более высокого РЕЕР или другого протокола PM, и прекращать эти вмешательства у лиц, не отвечающих на данное лечение (39).

**У пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени тяжести ( $PaO_2 / FiO_2 < 150$ ) в обычных условиях не следует использовать нейромышечную блокаду путем непрерывной инфузии.**

**Примечание:** в одном из исследований было показано, что эта стратегия улучшила выживаемость у взрослых пациентов с тяжелой формой ОРДС ( $PaO_2 / FiO_2 < 150$ ), не вызывая значительной мышечной слабости (40). Но результаты недавнего более крупного исследования показали, что использование нервно-мышечной блокады со стратегией к повышению РЕЕР не было связано с повышением выживаемости по сравнению со стратегией легкой седации без нервно-мышечной блокады (41). Непрерывная нервно-мышечная блокада может рассматриваться у пациентов с ОРДС, как у взрослых, так и у детей, в определенных ситуациях: десинхронизация ИВЛ, несмотря на седацию, когда ограничение дыхательного объема не может быть надежно достигнуто, или в случае рефрактерной гипоксемии или гиперкапнии.

**Отказ от прекращения ИВЛ в связи с возможной потерей РЕЕР и ателектазом.**

**Используйте поточные катетеры для вентилирования дыхательных путей и зажмите эндотрахеальную трубку, когда требуется отсоединение (например, подсоединения к транспортному вентилятору).**

Следующие рекомендации относятся к взрослым и детям с ОРДС, которых лечат с помощью неинвазивных систем вентиляции или систем с высоким потоком кислорода.

**Назальную оксигенотерапию с высоким потоком (HFNO) следует использовать только у отдельных пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью.**

**Неинвазивная вентиляция (НИВЛ) должна использоваться только у отдельных пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью.**

**Пациенты, получавшие HFNO или НИВЛ, должны тщательно контролироваться на предмет клинического ухудшения.**

**Примечание 1:** Системы HFNO для взрослых могут доставлять 60 л / мин потока газа и  $FiO_2$  до 1,0. Педиатрические контуры обычно обрабатывают только до 25 л / мин, и многим детям требуется взрослый контур для обеспечения адекватного потока.

**Примечание 2:** Из-за неопределенности относительно возможности аэролизации высокопоточного кислорода, НИВЛ, включая пузырьковый CPAP, следует использовать с мерами предосторожности во избежание заражения воздушным путём до тех пор, пока не будет завершена дальнейшая оценка безопасности.

**Примечание 3:** По сравнению со стандартной кислородной терапией, HFNO снижает потребность в интубации (42). Пациенты с гиперкапнией (обострением обструктивного заболевания легких, кардиогенным отеком легких), гемодинамической нестабильностью, полиорганной недостаточностью или ненормальным психическим состоянием, как правило, не должны получать HFNO, хотя появляющиеся данные свидетельствуют о том, что HFNO может быть безопасной у пациентов с умеренно выраженной и ненарастающей гиперкапнией (42, 43, 44). Пациенты, получающие HFNO, должны находиться под наблюдением опытного персонала, владеющего навыками эндотрахеальной интубации на случай резкого ухудшения или отсутствия улучшения после короткого курса (в течение 1 часа). Основанных на фактических данных руководств по HFNO не существует, и отчеты о HFNO у пациентов, инфицированных другими коронавирусами, ограничены (44).

**Примечание 4:** Рекомендации по НИВЛ не содержат указаний по применению данного метода при гипоксической дыхательной недостаточности (кроме кардиогенного отека легких и послеоперационной дыхательной недостаточности) или пандемической вирусной инфекции (имеются в виду тяжёлые ОРВИ и пандемический грипп) (5). Риски включают задержку интубации, большие дыхательные объемы и повреждающее транспульмональное давление. Некоторые данные свидетельствуют о высокой частоте неудач у пациентов, которые получали НИВЛ, при таких вирусных инфекциях, как MERS CoV (45).

**Примечание 5:** Пациенты, находящиеся на НИВЛ, должны находиться под наблюдением опытного персонала, владеющего навыками эндотрахеальной интубации на случай резкого ухудшения или отсутствия улучшения после короткого испытания (около 1 часа).

Пациенты с гемодинамической нестабильностью, полиорганной недостаточностью или ненормальным психическим состоянием, вероятно, не должны получать НИВЛ вместо других способов, таких как инвазивная вентиляция.

**Примечание 6:** В ситуациях, когда искусственная вентиляция легких может быть недоступна, CPAP может использоваться для новорожденных и детей с тяжелой гипоксемией, и может быть более доступной альтернативой в условиях ограниченных ресурсов (46).

**Следующие рекомендации относятся к взрослым и детям с ОРДС, у которых стратегия защитной вентиляции легких не работает.**

**В условиях, когда есть доступ к экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), рассмотрите этот метод для пациентов с рефрактерной гипоксемией, несмотря на вентиляцию легких.**

**Примечание** для взрослых и детей: РКИ по ЭКМО для взрослых пациентов с ОРДС было остановлено на ранней стадии и не обнаружило статистически значимой разницы в первичном исходе 60-дневной смертности между ЭКМО и стандартным медицинским лечением (включая позиционирование на животе и нервно-мышечную блокаду) (47). Тем не менее, ЭКМО была ассоциирована со снижением риска комбинированной конечной точки смертности и перевода на ЭКМО, и последующий байесовский анализ этого РКИ

показал, что ЭКМО, скорее всего, снизит смертность в рамках ряда предыдущих допущений (48). У пациентов с MERS применение ЭКМО по сравнению с обычным лечением было связано со снижением смертности в когортном исследовании (49). ЭКМО следует предлагать только в экспертных центрах с достаточной квалификацией, которые могут применять меры по профилактике и контролю за инфекцией, необходимые для взрослых и детей с COVID-19 (50, 51).

## 9. Ведение пациентов с критическим течением заболеваний и COVID-19: профилактика осложнений

Выполните следующие вмешательства (Таблица 4), чтобы предотвратить осложнения, связанные с критическим состоянием. Эти вмешательства основаны на различных источниках и, как правило, ограничиваются выполнимыми рекомендациями, основанными на фактических данных высокого качества (5, 52-55).

**Таблица 4. Профилактика осложнений**

Ожидаемый исход	Вмешательства
Уменьшение количества дней на ИВЛ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Используйте протоколы снятия с ИВЛ, которые включают ежедневную оценку готовности к самостоятельному дыханию.</li> <li>Минимизируйте непрерывную или прерывистую седацию, ориентируясь на конкретные конечные точки титрования (легкая седация, если не противопоказано) или с ежедневным прерыванием непрерывных седативных инфузий</li> </ul>
Уменьшение количества случаев вентилятор-ассоциированных пневмоний	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оральная интубация предпочтительнее назальной интубации у подростков и взрослых.</li> <li>Пациент должен находиться в полулежащем положении (головной конец кровати приподнят на 30–45°)</li> <li>Используйте закрытую систему аспирации; периодически сливайте и выбрасывайте конденсат</li> <li>Используйте новую систему вентиляции для каждого пациента; когда пациент находится на вентиляции, меняйте контур, если он загрязнен или поврежден</li> <li>Меняйте теплообменник влаги, если он неисправен, загрязнен или каждые 5–7 дней.</li> </ul>
Уменьшение случаев венозной тромбоземболии	Используйте фармакологическую профилактику: низкомолекулярный гепарин (предпочтительнее при наличии) или гепарин 5000 единиц подкожно два раза в день у подростков и взрослых без противопоказаний. При наличии противопоказаний рекомендуется использовать механическую профилактику (периодическое применение пневматических компрессионных устройств)
Уменьшение количества катетер-ассоциированных инфекций	Выполняйте регулярный уход за катетером, соблюдая стерильность, а также удаляйте катетер сразу при необходимости
Уменьшение риска развития пролежней	Поворачивайте пациента каждые 2 часа
Уменьшение риска развития	<ul style="list-style-type: none"> <li>Как можно раньше старайтесь обеспечить энтеральное питание (в течение 24–48 часов после поступления)</li> </ul>

стрессовых язв и желудочно-кишечных кровотечений	<ul style="list-style-type: none"> <li>Используйте блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминных рецепторов или ингибиторы протонной помпы у пациентов с факторами риска кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Эти факторы включают ИВЛ в течение <math>\geq 48</math> часов, коагулопатию, заместительную почечную терапию, заболевания печени, множественные сопутствующие заболевания, полиорганная недостаточность.</li> </ul>
Уменьшение слабости, связанной с ОИТ	Активно мобилизуйте пациента на ранних стадиях заболевания, если это безопасно.

## 10. Лечение критического течения заболеваний и COVID-19: септический шок

**Септический шок у взрослых определяется следующими признаками: наличие подозреваемой или подтвержденной инфекции, необходимости применения вазопрессоров для поддержания СрАД  $\geq 65$  мм рт. ст., уровня лактата  $\geq 2$  ммоль / л при отсутствии гиповолемии.**

**Септический шок у детей диагностируется в случае любой гипотонии (САД  $< 5$ -й центили или на  $> 2$  СО ниже нормы для возраста) или при наличии двух из следующих признаков: измененное психическое состояние, брадикардия или тахикардия (ЧСС  $< 90$  ударов в минуту или  $> 160$  ударов в минуту у младенцев и ЧСС  $< 70$  ударов в минуту или  $> 150$  ударов в минуту у детей); длительное капиллярное наполнение ( $> 2$  сек) или слабый пульс; тахипноэ; пятнистая или холодная кожа или петехиальная или пурпурная сыпь; повышенное содержание лактата; олигурия; гипертермия или гипотермия.**

**Примечание 1.** При невозможности измерения уровня лактата используйте показатели артериального давления (т.е. СрАД) и клинические признаки гипоперфузии для диагностики шока.

**Примечание 2.** Стандартная терапия включает в себя раннее распознавание признаков СШ и следующие виды лечения в течение первого часа после распознавания: антимикробную терапию и болюсное введения жидкости и вазопрессоров при гипотонии (5). Использование центральных венозных и артериальных катетеров при необходимости и при наличии ресурсов. Для лечения септического шока у взрослых и детей доступны подробные руководства ВОЗ по сепсису (5, 6, 16). При ведении взрослых и детей в условиях ограниченных ресурсов предлагаются альтернативные режимы введения растворов (56, 57).

**Рекомендации по стратегиям ведения взрослых и детей с септическим шоком.**

**При наличии СШ у взрослых необходимо ввести 250–500 мл кристаллоидов болюсно в первые 15–30 минут и повторно оценить признаки перегрузки жидкостью после каждого болюса.**

**При наличии СШ у детей необходимо ввести 10–20 мл / кг кристаллоидов болюсно в первые 30–60 минут и повторно оценить признаки регидратации после каждого болюса.**

**Чрезмерная перегрузка растворами может привести к симптомам перегрузки объемом, включая дыхательную недостаточность, особенно при ОРДС. Если нет реакции на нагрузку жидкостью или появляются признаки перегрузки объёмом**

**(например, пульсация яремной вены, хрипы при аускультации легких, признаки отека легких при визуализирующих методах исследования или гепатомегалия у детей), то необходимо уменьшить или прекратить введение жидкости. Этот шаг особенно важен у пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью.**

**Примечание 1:** Под кристаллоидами понимают физиологический раствор и раствор Рингера.

**Примечание 2:** Необходимо определить потребность в дополнительных болюсных введениях жидкости (250–500 мл у взрослых или 10–20 мл / кг у детей) на основании клинических признаков и признаков улучшения показателей перфузии. Целевые показатели реперфузии включают СрАД ( $> 65$  мм рт. ст. или соответствие целевым показателям по возрасту у детей), диурез ( $> 0,5$  мл / кг / час у взрослых, 1 мл / кг / час у детей), улучшение цвета кожных покровов и перфузии конечностей, наполнения капилляров, нормализация ЧСС, уровня лактата, нормализация сознания.

**Примечание 3:** Оцените динамические показатели реакции на введенный объем жидкости (5). Эти показатели включают в себя пассивные подъемы ног (passive leg raises), изменение при повторных измерениях ударного объема или систолического давления, пульсового давления, размера нижней полой вены или ударного объема в ответ на изменения внутригрудного давления во время искусственной вентиляции легких.

**Примечание 4:** У беременных женщин сдавление нижней полой вены может привести к снижению венозного возврата, преднагрузки на сердце и к гипотонии. По этой причине беременных женщин с сепсисом и / или септическим шоком, возможно, придется расположить на боку, чтобы разгрузить нижнюю полую вену (58).

**Примечание 5:** Клинические испытания, проведенные в ограниченном количестве исследований, сравнивающие агрессивные и неагрессивные режимы инфузионной терапии, предполагают более высокую смертность у пациентов, получавших агрессивные режимы (56, 57).

**Не используйте гипотонические кристаллоиды, крахмалы (ГЭК) или препараты желатина для реанимационных пациентов.**

**Примечание 1:** Растворы на основе крахмала связаны с повышенным риском смерти и острого почечного повреждения по сравнению с кристаллоидами. Растворы на основе желатина оказывают меньшее действие, но они дороже кристаллоидов (5, 59). Гипотонические растворы менее эффективны, по сравнению с изотоническими, для увеличения внутрисосудистого объема. Также предлагается использование альбумина, если пациентам требуется значительное количество кристаллоидов, но эта рекомендация имеет низкий уровень доказанности (5).

**Взрослым необходимо вводить вазопрессоры, если признаки шока сохраняются во время или после инфузии. Начальная цель артериального давления - СрАД  $\geq 65$  мм рт. ст. у взрослых и улучшение клинических показателей перфузии.**

**Детям назначают вазопрессоры в следующих случаях:**

- 1. Признаки шока, такие как изменение психического состояния, брадикардия или тахикардия (ЧСС  $< 90$  ударов в минуту или  $> 160$  ударов в минуту у младенцев и ЧСС  $< 70$  ударов в минуту или  $> 150$  ударов в минуту у детей), длительное наполнение капилляров ( $> 2$  секунды) или слабый пульс, тахипноэ, изменение**

цвета кожных покровов или прохладная кожа или петехиальная или пурпурная сыпь, повышенное содержание лактата, олигурия, сохраняющаяся после двух повторных болюсов,

или

2. соответствующие возрасту показатели артериального давления не достигнуты, или
3. имеются признаки перегрузки жидкостью (б).

Если центральные венозные катетеры недоступны, вазопрессоры можно вводить через периферический доступ, но используйте крупную вену и внимательно следите за признаками экстравазации и локального некроза тканей. Если происходит экстравазация, остановите инфузию. Вазопрессоры также можно вводить внутрикостно с применением специальных игл.

Если признаки плохой перфузии и кардиальной дисфункции сохраняются, несмотря на достижение целевого СрАД с помощью растворов и вазопрессоров, рассмотрите такие инотропы, как добутамин.

**Примечание 1.** Вазопрессоры (норэпинефрин, адреналин, вазопрессин и дофамин) наиболее безопасно вводить через центральный венозный катетер со строго контролируемой скоростью, но также можно безопасно вводить их через периферическую вену (б0) и внутрикостно. Регулярно контролируйте АД и титруйте вазопрессор до минимальной дозы, необходимой для поддержания перфузии и предотвращения побочных эффектов. Недавнее исследование показывает, что у взрослых в возрасте 65 лет и старше целевой показатель СрАД 60–65 мм рт. ст. эквивалентен с точки зрения прогноза значениям СрАД  $\geq$  65 мм рт.ст (б1).

**Примечание 2:** Норадреналин считается препаратом первой линии у взрослых пациентов; адреналин или вазопрессин могут быть добавлены для достижения целевого СрАД. Из-за риска тахикардии, используйте допамин преимущественно у пациентов с низким риском тахикардии или с брадикардией.

**Примечание 3:** У детей адреналин считается препаратом первой линии, тогда как норэпинефрин можно добавлять, если признаки шока сохраняются, несмотря на оптимальную дозу адреналина.

**Примечание 4:** Ни в одном РКИ не сравнивались клинические исходы добутамина и плацебо.

**Примечание 5:** См. Раздел 11 о дополнительных методах лечения и применении ГКС при сепсисе.

## **11. Дополнительные методы лечения при COVID-19: кортикостероиды**

**Не следует рутинно использовать системные кортикостероиды для лечения вирусной пневмонии, за исключением клинических исследований.**

**Примечание 1:** Систематический обзор наблюдательных исследований по применению ГКС у пациентов с SARS, показал отсутствие благоприятного влияния на выживаемость и возможное наличие вреда (развития аваскулярного некроза, психоза, диабета и задержки вирусного клиренса) (б2). Систематический обзор наблюдательных исследований при гриппе выявил повышенный риск смертности и вторичных инфекций при применении ГКС;

хотя уровень доказанности очень низкий или низкий из-за неоднородности показаний к назначению (63). Последующее исследование, в котором были учтены эти ограничения, не выявило влияния на смертность (64). Наконец, недавнее исследование пациентов, получавших ГКС для лечения MERS, использовало подобный статистический подход и не обнаружило влияния ГКС на смертность, но выявило замедление выведения (клиренса) вируса MERS-CoV из нижних дыхательных путей (65). Учитывая недостаточную эффективность и возможный вред, следует избегать рутинного применения ГКС, если они не используются по другой причине. Другими причинами могут быть обострение астмы или ХОБЛ, септический шок, а также индивидуальное соотношение пользы и риска для отдельных пациентов.

**Примечание 2:** Недавнее руководство, выпущенное международной комиссией и основанное на результатах двух недавних крупных РКИ, дает условную рекомендацию в отношении ГКС для всех пациентов с сепсисом (включая септический шок) (66). Рекомендации по выживаемости при сепсисе, написанные до того, как были опубликованы данные РКИ, указывают на возможность применения ГКС только у тех пациентов, у которых адекватная терапия и вазопрессорная терапия не восстанавливают гемодинамическую стабильность (5). Клиницисты, рассматривающие ГКС для пациента с COVID-19 и сепсисом, должны сопоставлять потенциальное небольшое снижение уровня смертности с потенциальным недостатком замедления выведения (клиренса) коронавируса из дыхательных путей, как это наблюдалось у пациентов с MERS-CoV (65). При назначении ГКС необходимо контролировать гипергликемию, гипернатриемию и гипокалиемию. После отмены ГКС необходимо контролировать возобновление признаков воспаления и развитие надпочечниковой недостаточности. Из-за риска гиперинфекции *strongyloides stercoralis* на фоне терапии ГКС, диагностика или эмпирическое лечение этого осложнения должны рассматриваться в эндемичных областях (67).

**Примечание 2 для беременных:** ВОЗ рекомендует антенатальную терапию ГКС женщинам с риском преждевременных родов на сроках от 24 до 34 недель беременности, когда нет клинических признаков инфекции у матери, а также имеется адекватное пособие при родах и уходе за новорожденным. Тем не менее, в тех случаях, когда у женщины отмечается COVID-19 умеренной степени тяжести, клинические преимущества антенатального использования ГКС могут перевешивать риски потенциального вреда для матери. В этой ситуации необходимо обсудить с женщиной соотношение пользы и вреда для неё и недоношенного новорожденного, чтобы достичь обоснованного решения, которое может зависеть от клинического состояния женщины, ее желаний и желания ее семьи, а также от доступности ресурсов здравоохранения.

([https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/preterm-birth-highlights/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-highlights/en/)).

**Примечание 3:** ВОЗ определила приоритетность применения ГКС в клинических испытаниях для оценки их безопасности и эффективности.

([https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/keyaction/Global\\_Research\\_Forum\\_FINAL\\_VERSION\\_for\\_web\\_14\\_feb\\_2020.pdf?ua=1](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/keyaction/Global_Research_Forum_FINAL_VERSION_for_web_14_feb_2020.pdf?ua=1)).

## 12. Ведение беременных женщин с COVID-19

На сегодняшний день имеются ограниченные данные о клинических проявлениях и перинатальных исходах после инфицирования COVID-19 во время беременности или в

течение послеродового периода. Нет никаких доказательств того, что беременные женщины имеют отличительные признаки или симптомы, или они подвержены более высокому риску тяжелого течения заболевания. До настоящего времени нет данных о передаче инфекции от матери ребенку (если инфекция проявляется в третьем триместре), на основании отрицательных образцов из амниотической жидкости, пуповинной крови, выделений из влагалища, мазков из зева новорожденных или грудного молока. Аналогичным образом, свидетельства об увеличении тяжелых исходов у матери или новорожденного являются неопределенными и ограничиваются инфекцией в третьем триместре, при этом сообщается о некоторых случаях преждевременного разрыва плодных оболочек, дистресса плода и преждевременных родов.

**Этот раздел основан на существующих рекомендациях ВОЗ по беременности и инфекционным заболеваниям и содержит дополнительные примечания по ведению беременных и недавно родивших женщин.**

**Принимая во внимание, что бессимптомное инфицирование COVID-19 возможно у беременных, так же, как и в населении в целом, все женщины с эпидемиологическим анамнезом по контакту с инфицированными должны находиться под тщательным контролем.**

**Беременные женщины с подозреваемым, вероятным или подтвержденным COVID-19, включая женщин, которые могут находиться в изоляции, должны иметь доступ к квалифицированной помощи, ориентированной на женщин, включая акушерскую, внутриутробную медицину и уход за новорожденными, психосоциальную поддержку, а также лечение материнских и неонатальных осложнений.**

**Примечание 1.** Меры по контролю распространения инфекции и профилактике осложнений, как описано выше, также применяются к беременным женщинам, в том числе к женщинам с невынашиванием беременности, потерей плода на поздних сроках беременности и женщинами после родов. Эти меры предосторожности должны применяться ко всем взаимодействиям между инфицированным родителем и ребенком.

**Примечание 2:** Ведение родов должно быть индивидуальным в соответствии с акушерскими показаниями и предпочтениями женщины. ВОЗ рекомендует, чтобы кесарево сечение проводилось только тогда, когда это оправдано с медицинской точки зрения ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO\\_RHR\\_15.02\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_eng.pdf?sequence=1)).

Решения о неотложных родах и прерывании беременности являются сложными и основаны на многих факторах, таких как гестационный возраст, тяжесть состояния матери, жизнеспособность и благополучие плода.

**Примечание 3:** Необходимы многопрофильные консультации специалистов в области акушерства, перинатологии, неонатологии и интенсивной терапии.

**Всем недавно родившим женщинам с COVID-19 или выздоровевшим от COVID-19 следует предоставить информацию и консультации по вопросам безопасного кормления детей грудного возраста и соответствующие меры для предотвращения передачи вируса COVID-19.**

**На данный момент нет никаких доказательств того, что беременные женщины имеют повышенный риск серьезных заболеваний или патологии плода. Беременным и недавно родившим женщинам, которые выздоровели от COVID-19, следует**

**разрешить и рекомендовать обычную дородовую, послеродовую или послеабортную помощь в зависимости от ситуации. В случае каких-либо осложнений следует оказывать дополнительную помощь.**

**Примечание 1:** Всем беременным женщинам с COVID-19 или выздоравливающим от него следует предоставить консультации и информацию, касающуюся потенциального риска неблагоприятных исходов беременности.

**Примечание 2.** Выбор женщин и их права на охрану сексуального и репродуктивного здоровья должны соблюдаться независимо от статуса по COVID-19, включая доступ к контрацепции и безопасный аборт в полном объеме, предусмотренном законом.

### **13. Ведение новорожденных и матерей с COVID-19: профилактика инфицирования и грудное вскармливание**

Относительно мало случаев COVID-19 было зарегистрировано у детей; в тех случаях, о которых сообщалось, отмечено легкое течение. Вертикальная передача не была задокументирована. При исследовании амниотической жидкости от шести матерей, положительных на COVID-19 и мазков из пуповинной крови и зева от их новорожденных, которые были рождены с помощью кесарева сечения, во всех случаях получены отрицательные результаты на вирус COVID-19 с помощью ПЦР в реальном времени. Образцы грудного молока от матерей после первой лактации также были отрицательными на вирус COVID-19.

Грудное вскармливание защищает от заболеваемости и смерти в постнеонатальный период, а также в период младенчества и детства. Защитный эффект особенно силен против инфекционных заболеваний, которые предотвращаются как прямой передачей антител, так и других противoinфекционных факторов и длительной передачей иммунологической компетентности и памяти. См. ВОЗ «Основной уход за новорожденными и кормление грудью» (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107481/e79227.pdf>). Поэтому следует придерживаться стандартных рекомендаций по кормлению детей с соответствующими мерами предосторожности в отношении передачи инфекции.

**Младенцы, рожденные от матерей с подозреваемым, вероятным или подтвержденным COVID-19, должны питаться в соответствии со стандартными рекомендациями по вскармливанию с одновременным применением необходимых мер предосторожности и профилактики передачи инфекции.**

**Примечания:** Грудное вскармливание следует начинать в течение первого часа после рождения. Исключительное грудное вскармливание должно продолжаться в течение 6 месяцев со своевременным введением адекватного, безопасного и правильного прикорма в возрасте 6 месяцев, при этом возможно продолжение грудного вскармливания до 2 лет и старше.

Хотя более раннее начало грудного вскармливания приводит к большим преимуществам по сравнению с более поздним началом, в любом случае следует начать кормление грудью, как только матери смогут это сделать. Это может относиться к матерям, которые рожают с помощью кесарева сечения, после анестезии, или к тем, нестабильное состояние которых препятствует началу грудного вскармливания в течение первого часа после рождения. Эта рекомендация соответствует Глобальной стратегии кормления детей грудного и раннего возраста (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42590/9241562218.pdf>),

которая была одобрена Пятьдесят пятой сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в резолюции WHA54.2 в 2002 г., для содействия оптимальному питанию для всех младенцев и детей младшего возраста.

**Как и во всех подтвержденных или подозреваемых случаях COVID-19, матерям с симптомами, которые кормят грудью или имеют контакт с кожей ребенка, следует соблюдать меры по предупреждению воздушно-капельной передачи инфекции, в том числе во время кормления (например, использовать медицинскую маску, при нахождении рядом с ребенком, если у матери имеются респираторные симптомы), проводить обработку рук до и после контакта с ребенком и регулярно чистить и дезинфицировать поверхности, с которыми она контактировала.**

**Консультирование по вопросам грудного вскармливания, базовая психосоциальная поддержка и практическая поддержка по кормлению должны предоставляться всем беременным женщинам и матерям с младенцами и маленькими детьми, независимо от того, имелось ли у них или их младенцев и маленьких детей подозрение на COVID-19.**

**Примечание 1:** Все матери должны получать практическую поддержку, чтобы они могли начинать и устанавливать грудное вскармливание и справляться с общими трудностями при грудном вскармливании, включая меры профилактики распространения инфекционных заболеваний. Эту поддержку должны оказывать надлежащим образом подготовленные медицинские работники и консультанты по вопросам грудного вскармливания. См. Руководство: консультирование женщин по улучшению практики грудного вскармливания (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/280133/9789241550468-eng.pdf>) и Руководство ВОЗ по защите, поощрению и поддержке грудного вскармливания в учреждениях, предоставляющих услуги по беременности и родам

(<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259386/9789241550086-eng.pdf>).

**В ситуациях, когда тяжелое заболевание у матери с COVID-19 или другими осложнениями мешает ей ухаживать за ребенком или не позволяет ей продолжать прямое грудное вскармливание, следует поощрять и поддерживать матерей в сцеживании молока и предоставлять грудное молоко ребенку безопасным образом с применением соответствующих мер профилактики.**

**Примечания:** В случае, если мать слишком плохо себя чувствует, чтобы кормить грудью или сцеживать грудное молоко, рассмотрите возможность грудного вскармливания с использованием донорского грудного молока или соответствующих заменителей грудного молока, исходя из культурного контекста, приемлемости для матери и доступности услуг. Не должно быть никакой рекламы заменителей грудного молока, бутылочек для кормления и сосок, пустышек или сосок в любой части учреждений, предоставляющих услуги по уходу за новорожденными, или любым из сотрудников. Медицинские учреждения и их персонал не должны давать бутылочки для кормления и соски или другие продукты в рамках Международного кодекса маркетинга заменителей грудного молока и связанных с ним последующих резолюций ВНА грудным детям. Эта рекомендация соответствует руководству ВОЗ. Приемлемые медицинские причины использования заменителей грудного молока представлены по ссылке ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69938/WHO\\_FCH\\_CAH\\_09.01\\_eng.pdf;jsessionid=709AE28402D49263C8DF6D50048A0E58?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69938/WHO_FCH_CAH_09.01_eng.pdf;jsessionid=709AE28402D49263C8DF6D50048A0E58?sequence=1)).

**Матери и младенцы должны иметь возможность оставаться вместе с возможностью контакта «кожа-к-коже», а также оставаться вместе и практиковать совместное пребывание в течение дня и ночи, особенно сразу после рождения во время кормления, независимо от того, имеется ли у них или их детей подозрение, вероятная или определенная инфекция COVID-19.**

**Примечания.** Чтобы свести к минимуму нарушения грудного вскармливания во время пребывания в учреждениях, предоставляющих услуги по уходу за матерями и новорожденными, требуются методы медицинской помощи, которые позволят матери кормить грудью сколь угодно часто и так долго, как она того пожелает. Руководство по защите, поощрению и поддержке грудного вскармливания в учреждениях, предоставляющих услуги для беременных и новорожденных (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259386/9789241550086-eng.pdf>).

**Родители и лица, обеспечивающие уход, которые могут нуждаться в разлучении со своими детьми, и дети, которым может потребоваться разлучение со своими основными попечителями, должны иметь доступ к соответствующим образом подготовленным медицинским работникам или работникам, не являющимся работниками здравоохранения, для оказания психиатрической и психосоциальной поддержки.**

**Примечания:** Учитывая высокую распространенность психических расстройств среди женщин в дородовом и послеродовом периоде и приемлемость программ, направленных на их предупреждение, необходимо шире осуществлять мероприятия, направленные на ведение этих женщин.

Профилактические услуги должны быть доступны в дополнение к услугам по лечению психических расстройств. Эта рекомендация согласуется с референтной группой профилактики психического здоровья и психосоциальной поддержки в чрезвычайных ситуациях 2020 года. Краткая записка по вопросам психического здоровья и психосоциальных аспектов вспышки COVID-19 - версия 1.1 доступна по ссылке (<https://interagencystandingcommittee.org/system/files/2020-03/MHPSS%20COVID19%20Briefing%20Note%202%20March%202020-English.pdf>) and the Improving early childhood development: WHO guideline (<https://www.who.int/publications-detail/improving-early-childhood-development-who-guideline>)

#### **14. Ведение пожилых пациентов с COVID-19.**

Сообщалось, что пожилой возраст и сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и артериальная гипертензия, являются факторами риска смерти людей с COVID-19. Поэтому пожилые пациенты подвергаются наибольшему риску смерти и являются одной из наиболее уязвимых групп населения. Важно признать, что пожилые люди имеют те же права, что и другие, на получение высококачественной медицинской помощи, в том числе интенсивной терапии. См. Руководство «Интегрированная помощь пожилым людям» (ICOPE) (<https://www.who.int/ageing/publications/icopehandbook/en/>).

**Для пожилых людей с вероятным или подозреваемым COVID-19 предоставьте лично-ориентированную оценку, включая не только общепринятый анализ истории болезни, но и глубокое понимание жизни, ценностей, приоритетов и предпочтений человека при осуществлении лечения.**

**Необходимо обеспечить междисциплинарное сотрудничество между врачами, медсестрами, фармацевтами и другими медицинскими работниками в процессе принятия решений для решения проблемы полиморбидности и снижения функциональных возможностей.**

**Примечание 1.** Физиологические изменения с возрастом приводят к снижению возможностей организма, проявляющейся в снижении познавательной способности и депрессивных симптомах; эти обстоятельства должны учитываться и регулироваться.

**Раннее выявление неадекватных назначений лекарств рекомендуется для предотвращения побочных эффектов и лекарственных взаимодействий у тех, кто проходит лечение по поводу COVID-19.**

**Примечание 2:** Пожилые люди подвергаются большему риску полипрагмазии из-за ранее назначенных лекарств, неадекватного согласования лекарств и отсутствия координации медицинской помощи, что увеличивает риск негативных последствий для здоровья.

**Необходимо вовлечение лиц, осуществляющих уход и членов их семей в процесс принятия решений и постановки целей при ведении пациентов пожилого возраста с COVID19.**

## **15. Клинические исследования и специфическое лечение анти-COVID19**

В настоящее время нет доказательной базы, позволяющей рекомендовать какое-либо специфическое лечение пациентам с подтвержденным COVID-19. Продолжается ряд клинических исследований, изучающих различные потенциальные противовирусные препараты; они зарегистрированы на <https://clinicaltrials.gov/> или на сайте Китайского реестра клинических испытаний (<http://www.chictr.org.cn/abouten.aspx>).

**Необходим сбор стандартизированных клинических данных по всем госпитализированным пациентам, чтобы улучшить наше понимание естественного течения заболевания.**

**Примечание 1:** Чтобы предоставить деперсонализированные данные на Глобальную платформу ВОЗ COVID-19, свяжитесь с [EDCARN@who.int](mailto:EDCARN@who.int) и получите учетные данные для входа. Необходимы отдельные данные по детям и беременным женщинам.

**Примечание 2:** Существует насущная необходимость в сборе стандартизированных данных для клинической характеристики COVID-19, чтобы лучше понять естественное течение заболевания с повторным забором биоматериала. Протоколы исследований доступны по ссылке: (<https://isaric.tghn.org/protocols/severe-acute-respiratory-infection-data-tools/>).

**Исследуемые препараты для лечения COVID-19 следует использовать только в утвержденных, рандомизированных, контролируемых исследованиях.**

**Примечание 1:** Веб-сайт ВОЗ, посвященный исследованиям и разработкам, предоставит самую последнюю информацию о направлениях терапии (<https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>).

**Примечание 2:** Обратитесь к основному протоколу ВОЗ по клиническим рандомизированным контролируемым испытаниям для использования при оценке эффективности и безопасности исследуемых препаратов в сочетании со стандартным лечением госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-

19) (<https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/multicenter-adaptive-RCT-of-investigational-therapeutics-for-COVID-19.pdf?ua=1>),

**Примечание 3:** Если проведение РКИ невозможно, следует проводить исследовательскую терапию в рамках Системы мониторинга неотложных случаев незарегистрированных вмешательств (MEURI) до тех пор, пока не будет начато РКИ (<https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>)

## **Благодарности**

Первоначальная версия данного документа была разработана при участии International Forum for Acute Care Trialists (InFACT), ISARIC и Surviving Sepsis Campaign. Следующие лица внесли свой вклад в создание или пересмотр текущей версии. Конфиденциальность и конфликты интересов были собраны и рассмотрены. Методология была рассмотрена с представителем Guideline Review Committee ВОЗ.

**ВОЗ:** Janet V Diaz (Lead), April Baller, William Fischer (consultant), Tom Fletcher (consultant), Mercedes Bonet Semenas, Anshu Banerjee, Jane Cunningham, Meg Doherty, Paul Nathan Ford, Laurence Grummer-Strawn, Olufemi Oladapo, Lisa Rogers, Nigel Rollins, Maria Pura Solon, Marco Vitoria, Prinzo Weise, Wilson Were, Caron Kim, Anna Thorson, Maurice Bucagu, Anayda Portela, Yuka Sumi, Howard Sobel, Maria Van Kerkhove.

**UNICEF:** Maya Aarii, Joseph Senesie, Diane Holland.

**Не-ВОЗ эксперты:** Neill Adhikari, Sunnybrook Health Sciences Centre and University of Toronto; Yaseen Arabi, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, Saudi Arabia; Bin Cao, China-Japan Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China; Jake Dunning, Public Health England, UK; Rob Fowler, University of Toronto, Canada; Charles David Gomersall, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China; David Hui, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China; Yae-Jean Kim, Sungkyunkwan University, Samsung Medical Center, Republic of Korea; Norio Ohmagari, WHO Collaborating Centre for Prevention, Preparedness and Response to Emerging Infectious Diseases, National Center for Global Health and Medicine Hospital Toyama, Tokyo, Japan; Yinzhong Shen, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai, China; Tim Uyeki, Centers for Disease Control and Prevention, USA; Vu Quoc Dat, Hanoi Medical University, Viet Nam; Niranjana Kisson, UBC & BC Children's Hospital Professor in Critical Care, Vancouver Canada; João Paulo Souza, Professor Titular de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, Brazil; Pisake Lumbiganon, Director WHO Collaborating Centre for Research Synthesis in Reproductive Health Faculty of Medicine Khon Kaen University Khon Kaen, Thailand; Lucille Blumberg, National Institute for Communicable Diseases (NICD), South Africa; Arthur Kwizera, Department of Anaesthesia and Critical Care, Makerere University Kampala, Uganda.

**Особая благодарность команде, которая внесла свой вклад в написание этого документа:** Caroline Quach-Thanh, University of Montréal, Canada; Patrice Savard, l'Université de Montréal, Canada; Jesse Papenburg, McGill University, Canada; Guillaume Poliquin, Public Health Agency of Canada, Canada; Samira Mubareka, Sunnybrook Hospital, Canada; Srinivas Murthy, University of British Columbia, Canada; Marianna Offner, Public Health Agency of Canada, Canada; Tracie Jones, Vancouver, British Columbia, Canada; Sarah Forgie, Stollery Children's Hospital, Canada; Susy Hota, University of Toronto, Canada; Gerald Evans, Queens University, Canada; Guillaume Emeriaud, CHU Sainte-Justine l'Université de Montréal, Canada;

Perry Gray, University of Manitoba, Canada; Todd Hatchette, Dalhousie University, Canada; Jim Strong, Public Health Agency of Canada, Canada; Titus Yeung, Vancouver General Hospital, Canada.

**Особая благодарность также выражается Глобальной Группе Экспертов ВОЗ по предотвращению распространения и контролю за инфекцией COVID-19 за их вклад.**

### **Всемирная организация здравоохранения 2020. Все права защищены.**

Перевод документа подготовили сотрудники кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ:

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ,

Резник Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ,

Лялина Вера Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ,

Гавриленко Екатерина Геннадьевна, старший лаборант кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ.

### **Литературные источники:**

1. Team NCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-22.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. Epub 2020/02/28. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. PubMed PMID: 32105632.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Epub 2020/01/28. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. PubMed PMID: 31986264.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. *Lancet*, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. Epub 2017/01/20. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. PubMed PMID: 28101605.
6. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e106. Epub 2020/02/08. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198. PubMed PMID: 32032273.

7. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020. Epub 2020/03/01. doi: 10.1093/cid/ciaa198. PubMed PMID: 32112072.
8. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020. Epub 2020/03/07. doi: 10.1002/ppul.24718. PubMed PMID: 32134205.
9. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*. 2020. Epub 2020/02/15. doi: 10.1001/jama.2020.2131. PubMed PMID: 32058570.
10. 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. Epub 2020/02/25. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PubMed PMID: 32091533.
11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. Epub 2020/02/03. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. PubMed PMID: 32007143.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Epub 2020/02/29. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. PubMed PMID: 32109013.
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. Epub 2020/02/08. doi: 10.1001/jama.2020.1585. PubMed PMID: 32031570.
14. WHO. Volume 2 IMAI District Clinician Manual. Hospital care for adolescents and adults. Geneva: World Health Organization; 2011 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77751/9789241548290\\_Vol2\\_eng.pdf?sequence=3](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77751/9789241548290_Vol2_eng.pdf?sequence=3), accessed 4 March 2020).
15. Russell FM, Reyburn R, Chan J, Tuivaga E, Lim R, Lai J et al. Impact of the change in WHO's severe pneumonia case definition on hospitalized pneumonia epidemiology: case studies from six countries. *Bull World Health Organ*. 2019;97(6):386-93. Epub 2019/06/19. doi: 10.2471/BLT.18.223271. PubMed PMID: 31210676; PMCID: PMC6560369.
16. WHO. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. Geneva: World Health Organization; 2013 ([http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/child\\_hospital\\_care/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/), accessed 4 March 2020).
17. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33. Epub 2012/07/17. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PubMed PMID: 22797452.
18. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5 Suppl 1):S23-40. Epub 2015/06/04. doi: 10.1097/PCC.0000000000000432. PubMed PMID: 26035358.

19. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):52-9. Epub 2015/09/10. doi: 10.1164/rccm.201503-0584OC. PubMed PMID: 26352116.
20. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8. Epub 2005/01/08. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6. PubMed PMID: 15636651.
21. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061-93. Epub 2017/05/17. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425. PubMed PMID: 28509730.
22. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10. Epub 1996/07/01. doi: 10.1007/bf01709751. PubMed PMID: 8844239.
23. Park WB, Poon LLM, Choi SJ, Choe PG, Song KH, Bang JH et al. Replicative virus shedding in the respiratory tract of patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Int J Infect Dis.* 2018;72:8-10. Epub 2018/05/13. doi: 10.1016/j.ijid.2018.05.003. PubMed PMID: 29753119.
24. Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *Lancet Infect Dis.* 2020. Epub 2020/03/08. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30158-4. PubMed PMID: 32145189.
25. WHO. Oxygen therapy for children: a manual for health workers. Geneva: World Health Organization; 2013 ([http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/), accessed 10 March 2020).
26. Abbott TE, Vaid N, Ip D, Cron N, Wells M, Torrence HD et al. A single-centre observational cohort study of admission National Early Warning Score (NEWS). *Resuscitation.* 2015;92:89-93.
27. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, Adhikari NK, Iyer S, Kwizera A et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med.* 2017;43(5):612-24. Epub 2017/03/30. doi: 10.1007/s00134-017-4750-z. PubMed PMID: 28349179.
28. Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth.* 2020. Epub 2020/03/03. doi: 10.1016/j.bja.2020.02.008. PubMed PMID: 32115186.
29. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med.* 2020. Epub 2020/02/28. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30084-9. PubMed PMID: 32105633.
30. Detsky ME, Jivraj N, Adhikari NK, Friedrich JO, Pinto R, Simel DL et al. Will this patient be difficult to intubate?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA.* 2019;321(5):493-503. Epub 2019/02/06. doi: 10.1001/jama.2018.21413. PubMed PMID: 30721300.

31. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5 Suppl 1):S51-60. Epub 2015/06/03. doi: 10.1097/PCC.0000000000000433. PubMed PMID: 26035364.
32. NHLBI ARDS Network Tools [website]. (<http://www.ardsnet.org/tools.shtml>, accessed 4 March 2020).
33. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68. Epub 2013/05/22. doi: 10.1056/NEJMoa1214103. PubMed PMID: 23688302.
34. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(10):1359-63. Epub 2002/05/23. doi: 10.1164/rccm.2107005. PubMed PMID: 12016096.
35. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D et al. Comparison of two fluidmanagement strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75. Epub 2006/05/23. doi: 10.1056/NEJMoa062200. PubMed PMID: 16714767.
36. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55. Epub 2015/02/19. doi: 10.1056/NEJMsa1410639. PubMed PMID: 25693014.
37. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-73. Epub 2010/03/04. doi: 10.1001/jama.2010.218. PubMed PMID: 20197533.
38. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335-45. Epub 2017/10/04. doi: 10.1001/jama.2017.14171. PubMed PMID: 28973363; PMCID: PMC5710484.
39. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, Adhikari NK, Pinto R, Fan E et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(1):70-6. Epub 2014/06/12. doi: 10.1164/rccm.201404-0688OC. PubMed PMID: 24919111.
40. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16. Epub 2010/09/17. doi: 10.1056/NEJMoa1005372. PubMed PMID: 20843245.
41. National Heart, Lung, and Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997-2008. Epub 2019/05/22. doi: 10.1056/NEJMoa1901686. PubMed PMID: 31112383; PMCID: PMC6741345.

42. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2). Epub 2017/09/02. doi: 10.1183/13993003.02426-2016. PubMed PMID: 28860265.
43. Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute- moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J*. 2018;12(6):2046-56. Epub 2018/02/03. doi: 10.1111/crj.12772. PubMed PMID: 29392846.
44. Luo Y, Ou R, Ling Y, Qin T. [The therapeutic effect of high flow nasal cannula oxygen therapy for the first imported case of Middle East respiratory syndrome to China]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015;27(10):841-4. Epub 2016/05/03. PubMed PMID: 27132449.
45. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):389- 97. Epub 2014/01/30. doi: 10.7326/M13-2486. PubMed PMID: 24474051.
46. Ekhaguere OA, Mairami AB, Kirpalani H. Risk and benefits of bubble continuous positive airway pressure for neonatal and childhood respiratory diseases in low- and middle-income countries. *Paediatr Respir Rev*. 2019;29:31-6. Epub 2018/06/17. doi: 10.1016/j.prrv.2018.04.004. PubMed PMID: 29907334.
47. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-75. Epub 2018/05/24. doi: 10.1056/NEJMoa1800385. PubMed PMID: 29791822.
48. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Juni P et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc Bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(21):2251-9. Epub 2018/10/23. doi: 10.1001/jama.2018.14276. PubMed PMID: 30347031.
49. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):3. Epub 2018/01/14. doi: 10.1186/s13613-017-0350-x. PubMed PMID: 29330690; PMCID: PMC5768582.
50. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(5):488-96. Epub 2014/07/26. doi: 10.1164/rccm.201404-0630CP. PubMed PMID: 25062496.
51. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):163-72. Epub 2019/01/16. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30452-1. PubMed PMID: 30642776.
52. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(8):915-36. Epub 2014/07/16. doi: 10.1086/677144. PubMed PMID: 25026607.

53. Marschall J, Mermel LA, Fakhri M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(7):753-71. Epub 2014/06/11. doi: 10.1086/676533. PubMed PMID: 24915204.
54. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care.* 2008;23(1):126-37. Epub 2008/03/25. doi: 10.1016/j.jcrc.2007.11.014. PubMed PMID: 18359430.
55. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, Morris PE, Ouellette DR, Alhazzani W et al. Official executive summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians clinical practice guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):115-9. Epub 2016/11/01. doi: 10.1164/rccm.201610-2076ST. PubMed PMID: 27762608.
56. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbarger DC et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(13):1233-40. Epub 2017/10/04. doi: 10.1001/jama.2017.10913. PubMed PMID: 28973227; PMCID: PMC5710318.
57. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2483-95. Epub 2011/05/28. doi: 10.1056/NEJMoa1101549. PubMed PMID: 21615299.
58. Bridwell RE, Carius BM, Long B, Oliver JJ, Schmitz G. Sepsis in pregnancy: recognition and resuscitation. *West J Emerg Med.* 2019;20(5):822-32. Epub 2019/09/21. doi: 10.5811/westjem.2019.6.43369. PubMed PMID: 31539341; PMCID: PMC6754194.
59. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansell D, Thabane L, Fox-Robichaud A et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(5):347-55. Epub 2014/07/23. Doi: 10.7326/M14-0178. PubMed PMID: 25047428.
60. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care.* 2015;30(3):653 e9-17. Epub 2015/02/12. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.01.014. PubMed PMID: 25669592.
61. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020. Epub 2020/02/13. doi: 10.1001/jama.2020.0930. PubMed PMID: 32049269.
62. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. Epub 2006/09/14. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343. PubMed PMID: 16968120; PMCID: PMC1564166.
63. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD010406. Epub 2016/03/08. doi: 10.1002/14651858.CD010406.pub2. PubMed PMID: 26950335.
64. Delaney JW, Pinto R, Long J, Lamontagne F, Adhikari NK, Kumar A et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit*

Care. 2016;20:75. Epub 2016/04/03. doi: 10.1186/s13054-016-1230-8. PubMed PMID: 27036638; PMCID: PMC4818504.

65. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116.

66. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Moller MH, Annane D et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;362:k3284. Epub 2018/08/12. doi: 10.1136/bmj.k3284. PubMed PMID: 30097460.

67. CDC. Resources for health professionals: parasites - strongyloides [website]. Washington (DC): Centers for Disease Control and Prevention ([https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health\\_professionals/index.html](https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html)), accessed 4 March).

68. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51-60. Epub 2020/03/11. doi: 10.21037/tp.2020.02.06. PubMed PMID: 32154135; PMCID: PMC7036645.

69. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-15. Epub 2020/03/11. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3. PubMed PMID: 32151335.