

Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелыми острыми респираторными инфекциями при подозрении на инфицирование коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (БВРС КоВ)

Временные рекомендации

Обновленная редакция от 2 июля 2015 года

WHO/MERS/Clinical/15.1



Всемирная организация здравоохранения

Введение

Появление в 2012 г. нового коронавируса, получившего название коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС КоВ), поставило перед врачами трудные задачи, связанные с клиническим ведением пациентов, инфицированных этим вирусом. На 2 июля 2015 г. зарегистрирован 1361 случай инфицирования, подтвержденный лабораторными данными, и как минимум 477 летальных исходов. Летальность среди больных, госпитализированных в тяжелом состоянии, составила около 40 %. Случаи инфицирования зарегистрированы в 26 странах, в том числе в странах Ближнего Востока, Африки, Европы, Северной Америки и Азии. После мая 2015 г. появились сведения об инфицировании людей еще в трех странах — Республике Корея, Китае и Таиланде. Актуальная информация и карта распространения инфекции представлены на странице веб-сайта ВОЗ, посвященной БВРС КоВ (<http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>).

БВРС КоВ — это возбудитель зоонозной инфекции, который передается человеку при прямом или опосредованном контакте с инфицированными одnogорбыми верблюдами или с продуктами, получаемыми от верблюдов. Однако такие случаи первичного заражения единичны. Основная масса зарегистрированных случаев приходится на вторичное инфицирование путем передачи вируса от человека к человеку в лечебных учреждениях из-за несоблюдения мер по профилактике инфекций и борьбе с ними^{1,2}. Реже наблюдается передача вируса при бытовых контактах. По всей видимости, вирус передается от человека человеку только при тесном контакте, например при оказании медицинской помощи инфицированному человеку или уходе за ним без соблюдения строгих правил гигиены. На сегодняшний день нет сообщений о продолжающемся массовом распространении БВРС КоВ.

Клиническое течение БВРС может быть разным — от бессимптомной инфекции до тяжелой пневмонии, часто осложненной острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), септическим шоком и полиорганной недостаточностью, которые приводят к летальному исходу¹. Наиболее частыми первыми клиническими признаками и симптомами тяжелой инфекции являются лихорадка (98%), озноб (87%),

кашель (83%) и диарея (72%). Примерно в 25% случаев также отмечаются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея)³. У части госпитализированных пациентов (до 15% случаев) лихорадка отсутствовала⁴. Обычно уже в течение первой недели заболевание быстро прогрессирует вплоть до развития тяжелой пневмонии и дыхательной недостаточности (медиана интервала между появлением симптомов и началом искусственной вентиляции легких составляет 7 дней)³. При лабораторных исследованиях выявляется лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, коагулопатия потребления, повышенное содержание креатинина в сыворотке крови и повышение активности лактатдегидрогеназы и печеночных ферментов^{3,5}. Имеются сообщения о сочетании БВРС с инфекциями, вызванными другими респираторными вирусами и патогенными бактериями³.

Чаще всего заболевали взрослые (98%), в основном мужчины (66%, $n = 1329$), при этом медианный возраст составил 50 лет (диапазон от 9 месяцев до 99 лет, $n = 1335$).³ Случаи инфицирования детей БВРС КоВ единичны⁶. У 76% пациентов имелась как минимум одна сопутствующая патология (иммунодефицитное состояние, злокачественная опухоль, ожирение, сахарный диабет, заболевание сердца, почек или легких). При таком сочетании повышается риск летального исхода^{3,5-8}. При изучении 70 случаев инфицирования было установлено, что сопутствующие инфекции и низкий уровень альбумина в сыворотке крови предрасполагают к более тяжелому протеканию заболевания, а возраст 65 лет и старше является единственным независимым фактором риска смерти (ОШ 4,39; ДИ: 2,13–9,05; $p < 0,001$)⁹.

Несмотря на то что за последние три года представления о клинической картине БВРС значительно расширились, патогенез заболевания изучен не в полной мере и для него не существует ни эффективного специфического лечения, ни вакцины. Данная обновленная редакция временных рекомендаций содержит сведения, помогающие клиницистам обеспечить своевременную качественную и безопасную поддерживающую терапию пациентам с острой дыхательной недостаточностью и (или) септическим шоком. Кроме этого, в рекомендациях приведена информация о схемах

экспериментальной специфической терапии БВРС, которые планируется изучать в клинических исследованиях.

Настоящий документ предназначен для клиницистов, оказывающих помощь пациентам в критическом состоянии (взрослым и детям) с тяжелыми острыми респираторными инфекциями (ТОРИ). Он не заменяет собой клиническую подготовку врачей и консультации специалистов, а лишь помогает оптимизировать существующие подходы к ведению ТОРИ и содержит ссылки на последние руководства и рекомендации. Так как принципы ведения детей и взрослых, находящихся в критическом состоянии, во многом схожи, в данном документе приведены общие рекомендации, применимые при ведении пациентов любого возраста, а при необходимости даны соответствующие уточнения, касающиеся определенных возрастных групп.

Документ состоит из следующих разделов:

1. Раннее выявление ТОРИ.
2. Реализация мер по профилактике инфекции и борьбе с ней.
3. Забор материала для лабораторной диагностики и назначения антимикробной терапии.
4. Ранняя поддерживающая терапия и наблюдение.
5. Ведение пациентов с тяжелыми дыхательными нарушениями, гипоксемией и ОРДС.
6. Ведение пациентов с септическим шоком.
7. Профилактика осложнений.
8. Экспериментальные препараты для специфической противовирусной терапии.
9. Особые рекомендации по ведению беременных.

Упомянутые в тексте документа меры отмечены следующими символами:

- ✔️ Рекомендуются, так как известно, что вмешательство дает положительный результат.
- ❌ Не рекомендуется, так как известно, что вмешательство наносит вред.
- ⚠️ Решение о проведении вмешательства должно быть тщательно продумано.

Представленные здесь рекомендации по большей части основаны на опубликованных ВОЗ руководствах, составленных с учетом данных доказательной медицины, в числе которых «Руководство ВОЗ для районных врачей-клиницистов по реализации интегрированного подхода к ведению подростков и взрослых пациентов (ИВПВ)¹⁰. При отсутствии рекомендаций ВОЗ учтены положения согласительных документов, широко используемых в международной практике, в частности, рекомендации движения «За выживание больных сепсисом» 2012 г.¹¹, а также недавно опубликованные результаты рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований инфекций, вызываемых БВРС КоВ и ТОРС-КоВ. В разработке предлагаемых рекомендаций также принимали участие члены всемирной сети ВОЗ, объединяющей врачей-клиницистов (см. раздел «Благодарности», в котором указаны лица и учреждения, принявшие участие в рецензировании). Приведены ссылки на дополнительные литературные источники и материалы с фактическими данными. При возникновении вопросов направляйте их по адресу outbreak@who.int, указав в теме письма «Novel coronavirus clinical question» («Вопрос клинического характера об инфекции, вызываемой БВРС КоВ»).

1. Раннее выявление ТОРИ


✔️ Выявление подозрительных случаев с наличием тяжелых проявлений острых респираторных инфекций (ОРИ)

К угрожающим жизни проявлениям инфекции, вызываемой БВРС КоВ, относятся тяжелая пневмония, ОРДС, сепсис и септический шок. Раннее выявление этих клинических синдромов позволяет своевременно начинать реализацию мер по профилактике инфекции и борьбе с ней и назначать соответствующее лечение.

Таблица 1. Определения клинических случаев

Тяжелая острая респираторная инфекция (ТОРИ)	Острая респираторная инфекция (ОРИ) с лихорадкой или повышением температуры до 38 °C и выше и кашлем, возникшими в течение последних 10 дней, требующая госпитализации ¹² . При этом отсутствие лихорадки НЕ ИСКЛЮЧАЕТ инфицирование БВРС КоВ ⁴ . Таким образом, даже при отсутствии лихорадки, но при наличии в анамнезе кашля и других симптомов поражения органов дыхания необходимо оценить вероятность инфицирования БВРС КоВ.
«Вероятное» инфицирование БВРС КоВ	ОРИ , которая может сопровождаться лихорадкой или повышением температуры до 38 °C (100,4 °F) и выше и кашлем; если при этом ЕСТЬ подозрение на поражение паренхимы легких (например, пневмония или ОРДС), основанное на клинических (одышка, гипоксемия, хрипы при аускультации легких) или рентгенологических признаках инфильтратов в легких; ЕСТЬ сведения о непосредственном эпидемиологическом риске: <ul style="list-style-type: none">• контакт с инфицированным человеком при оказании медицинской помощи (при осуществлении ухода за инфицированными пациентами или при работе с инфицированным медицинским персоналом);• ИЛИ работа, обучение, совместные поездки или проживание с людьми, инфицированными БВРС КоВ;• ИЛИ проживание или кратковременное пребывание на Ближнем Востоке или в странах, в отношении которых достоверно известно о циркуляции БВРС КоВ среди одногорбых верблюдов или в которых в последнее время были зарегистрированы случаи инфицирования.

Обновленное определение такого случая заболевания приведено на веб-сайте http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/

<p>Тяжелая пневмония</p>	<p>Лихорадка или подозрение на респираторную инфекцию у подростка или взрослого человека при наличии кашля и тяжелых дыхательных нарушений при частоте дыхания > 30 дыхательных движений в минуту и насыщении артериальной крови кислородом (SpO₂) < 90 % при естественном воздухообмене¹⁰. У ребенка: втяжение податливых участков грудной клетки, клинические признаки дыхательных нарушений (раздувание крыльев носа, шумное дыхание), центральный цианоз, неспособность пить, сонливость, SpO₂ < 90 % или тахипноэ (до 2 месяцев ≥ 60 дыхательных движений в минуту; от 2 до 11 месяцев ≥ 50 дыхательных движений в минуту; от 1 года до 5 лет ≥ 40 дыхательных движений в минуту или (13). Для установления диагноза рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки*.</p>
<p>Острый респираторный дистресс-синдром</p> 	<p>Начало: появление новых или усугубление имевшихся симптомов дыхательных нарушений в течение одной недели с момента возникновения известных клинических проявлений¹⁴.</p> <p>Результаты исследования органов грудной клетки методами лучевой диагностики (рентгенография или КТ): двустороннее затемнение, которое нельзя полностью объяснить наличием выпота, ателектаза всего легкого или его долей или узелковых образований¹⁴.</p> <p>Причина отека легких: дыхательная недостаточность, которую нельзя полностью объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой объемом. При отсутствии факторов риска для исключения кардиогенного отека легких необходима оценка объективных данных (например, данных эхокардиографии)¹⁴.</p> <p>Оксигенация*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ОРДС легкой степени: 200 мм рт. ст. < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст. при ПДКВ или ППДДП ≥ 5 см вод. ст. • ОРДС средней степени: 100 мм рт. ст. < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 мм рт. ст. при ПДКВ ≥ 5 см вод. ст. • ОРДС тяжелой степени: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 мм рт. ст. при ПДКВ ≥ 5 см вод. ст. • При отсутствии данных об уровне PaO₂ о наличии ОРДС можно судить по величине соотношения SpO₂/FiO₂ (≤ 315)¹⁵.
<p>Сепсис[†]</p>	<p>Подтвержденная или предполагаемая инфекция, которая сопровождается нарушением функции какого-либо органа, что может проявляться, например, олигурией, острой почечной недостаточностью, гипоксемией (PaO₂/FiO₂ ≤ 300), повышением активности трансаминаз, коагулопатией, тромбоцитопенией, нарушением сознания, кишечной непроходимостью, гипербилирубинемией; ИЛИ клиническими признаками гипоперфузии, такими как лактацидоз, замедленное наполнение капилляров после надавливания или мраморность кожных покровов; ИЛИ артериальной гипотензией.</p>
<p>Септический шок</p>	<p>Артериальная гипотензия, вызванная сепсисом (САД < 90 мм рт. ст. СрАД < 70 мм рт. ст. или САД ниже нормы более чем на 40 мм рт. ст. или менее чем на два стандартных отклонения у детей), несмотря на адекватную инфузионную терапию, или признаки гипоперфузии (уровень лактата > 4 ммоль/л)¹¹.</p>

Сокращения: SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом; PaO₂ – парциальное давление кислорода; FiO₂ – содержание кислорода во вдыхаемом воздухе; ППДДП (CPAP) – постоянное положительное давление в дыхательных путях; ПДКВ (PEEP) – положительное давление в конце выдоха; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – частота дыхания; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; СО – стандартное отклонение.

* При нахождении на высоте более 1000 м над уровнем моря этот показатель определяют с учетом поправочного коэффициента по формуле: PaO₂/FiO₂ x атмосферное давление/760.

• По данным исследований на небольших выборках, наиболее частым рентгенографическим изменением при БВРС являются затемнения по типу «матового стекла» в основном в периферических отделах легких. При этом наблюдались и случаи консолидации легочной ткани, сочетания затемнений по типу «матового стекла» с консолидацией легочной ткани, а также случаи плеврального выпота¹⁶.

† В настоящее время Европейское общество специалистов по интенсивной терапии и Общество реаниматологов пересматривают определения сепсиса с учетом недавно опубликованной работы, в которой сообщается, что критерий наличия двух или более признаков ТОРС не позволяет выявлять всех пациентов с повышенным риском смерти. Информация представлена по результатам обсуждения с членом рабочей группы по каналам электронных средств связи^{17, 18}.

2. Реализация мер по профилактике инфекции и борьбе с ней

Для обеспечения безопасности с момента первого контакта пациента с работниками здравоохранения и в течение всего периода госпитализации вплоть до выписки необходима слаженная работа представителей административной и технической служб, экологов и специалистов по контролю инфекций в лечебных учреждениях.

- ✓ В отношении **ВСЕХ** пациентов во **ВСЕХ** лечебных учреждениях необходимо применять **СТАНДАРТНЫЕ** меры предосторожности¹⁹.
- ✓ При сортировке пациентов необходимо выявлять лиц с ОРИ, выдавать им медицинские маски и изолировать. Обоснованное использование медицинских масок пациентами с ОРИ снижает вероятность распространения инфекции и попадания вируса в окружающую среду¹⁹.

- ✓ При организации места и процедуры осмотра должно быть предусмотрено пространственное разделение пациентов¹⁹. Пациенты с ОРИ должны находиться на расстоянии 1–2 метров друг от друга и от других людей, не использующих средства индивидуальной защиты (СИЗ).
- ✓ В приемном отделении и местах ожидания необходимо обеспечить хорошую вентиляцию¹⁹.
- ✓ Необходимо соблюдать меры предосторожности, препятствующие воздушно-капельной передаче инфекции (т.е. прикрывать рот и нос во время кашля или чихания бумажным носовым платком или салфеткой, рукавом или местом локтевого сгиба), при чихании и кашле соблюдать гигиену рук и сразу же выбрасывать использованные бумажные носовые платки и салфетки¹⁹.
- ✓ При уходе за пациентами с ОРИ необходимо соблюдать меры **РЕСПИРАТОРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ**. При подозрении на инфицирование БВРС КоВ необходимо дополнительно соблюдать меры

КОНТАКТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ. Подробная информация представлена в таблице 2.

- ✔ Если пациенту с подозрением на инфицирование БВРС КоВ требуется госпитализация, его необходимо поместить в отдельное хорошо вентилируемое помещение, находящееся в отдалении от других мест оказания помощи.
- ✘ Нельзя размещать пациентов с подозрением на инфекцию, вызванную БВРС КоВ, в одном помещении с лицами, у которых эта инфекция уже подтверждена.

Если отдельных помещений не хватает для изоляции всех пациентов, следует изолировать пациентов группами (то есть размещать в отведенном для этой цели отделении или палате нескольких лиц с этиологически однотипной инфекцией), чтобы снизить риск передачи инфекции другим пациентам и медицинским работникам. Необходимо максимально ограничить доступ в эту зону, разрешив его только лицам, обеспечивающим лечение пациентов и уход за ними.

- ✔ При выполнении процедур, сопряженных с риском образования аэрозолей (аспирации или отсасывания содержимого дыхательных путей путем открытого дренирования, интубации, бронхоскопии, сердечно-легочной реанимации), необходимо соблюдать меры ЗАЩИТЫ ОТ ВОЗДУШНО-ПЫЛЕВОЙ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ¹⁹.

По наблюдениям, сделанным во время вспышек ТОРС, вызванных коронавирусами, отмечено, что интубация трахеи неизменно сопровождалась повышенным риском передачи инфекции²⁰. Имеются сообщения и о

повышении риска передачи коронавируса, вызывающих ТОРС, при проведении неинвазивной ИВЛ, трахеостомии и ручной ИВЛ перед интубацией. Однако эти данные были получены в единичных мало Достоверных исследованиях²⁰.

- ! Несмотря на отсутствие однозначных данных, следует иметь в виду, что при проведении неинвазивной ИВЛ, высокопоточной оксигенотерапии с использованием носовых канюль, ингаляций с помощью распылителя, физиотерапевтических процедур на область грудной клетки также существует вероятность образования аэрозолей и повышен риск распространения респираторных вирусов. При проведении этих мероприятий также необходимо соблюдать меры ЗАЩИТЫ ОТ ВОЗДУШНО-ПЫЛЕВОЙ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ.
- ✔ Следует проинформировать посетителей и членов семьи пациента о риске передачи инфекции и объяснить им порядок использования СИЗ и правила гигиены рук. Перед тем как разрешить посещение пациента, необходимо провести осмотр посетителей на наличие симптомов ОРВИ. Необходимо ограничить доступ посетителей, разрешив посещение только лицам, осуществляющим уход. Следует объяснить, что людям с повышенным риском развития тяжелых заболеваний нельзя ухаживать за пациентом.

Рекомендации ВОЗ по реализации мер по профилактике инфекции, вызванной БВРС КоВ, и борьбе с ней приведены на веб-сайте http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/technical-guidance-infection/en/.

Таблица 2. Меры инфекционного контроля и способы их реализации

Меры предосторожности при ведении ВСЕХ пациентов	Осуществляются в плановом порядке во всех лечебно-профилактических учреждениях в отношении всех пациентов. Стандартные меры предосторожности включают гигиену рук, использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) для предупреждения непосредственного контакта с кровью, другими биологическими жидкостями, выделениями (включая выделения из дыхательных путей) и поврежденными кожными покровами пациентов. К стандартным мерам предосторожности также относятся предупреждение случайных уколов медицинскими иглами и порезов острыми инструментами; безопасная утилизация отходов; очистка и дезинфекция оборудования; уборка помещений и территорий ¹⁹ .
Меры предосторожности при ведении пациентов с кашлем и другими симптомами поражения органов дыхания (ОРИ)	Меры респираторной изоляции позволяют предупредить распространение респираторных вирусов воздушно-капельным путем. При работе с пациентом на расстоянии 1–2 метров следует пользоваться медицинской маской. Пациентов необходимо размещать по одному в одноместных палатах или по несколько человек в многоместных палатах, группируя лиц с инфекцией, вызванной одним и тем же возбудителем. При невозможности определить этиологию заболевания группировка пациентов проводится по клиническому диагнозу с учетом эпидемиологических факторов риска, при этом расстояние между пациентами должно быть не меньше 1 метра. Если оказание помощи пациентам, имеющим симптомы поражения органов дыхания (кашель и чихание), предполагает тесный контакт, необходимо использовать средства защиты глаз (лицевую маску с экраном или защитные очки), так как в таких ситуациях возможно разбрызгивание выделений. Необходимо ограничить передвижение пациентов по учреждению и следить за тем, чтобы при нахождении за пределами палаты все пациенты носили медицинские маски ¹⁹ .
Меры предосторожности при ведении пациентов с подозрением на инфекцию, вызванную БВРС КоВ	Меры контактной изоляции позволяют предупредить прямую и непрямую передачу инфекции вследствие контакта с обсемененными поверхностями и оборудованием (например, обсемененными трубками и устройствами доставки кислорода). При входе в палату необходимо надевать СИЗ (медицинскую маску, средства защиты глаз, перчатки и халат), а при выходе из нее — снимать их. По возможности следует использовать одноразовые инструменты или инструменты, специально выделенные для инфицированных больных (стетоскопы, тонометры и термометры). При необходимости использовать одни и те же инструменты для разных пациентов, необходимо каждый раз очищать и дезинфицировать инструмент перед использованием у другого пациента. Медицинские работники не должны касаться глаз, носа и рта руками если есть вероятность их обсеменения, независимо от того, используют они перчатки или нет. Необходимо принимать меры по предотвращению загрязнения предметов, которые непосредственно не используются в процессе оказания помощи пациентам (например, дверных ручек и выключателей). Необходимо обеспечивать хорошую вентиляцию палат. Не следует перемещать и транспортировать пациентов. Необходимо соблюдать гигиену рук ¹⁹ .

Меры предосторожности при проведении пациентам с ОРВИ процедур, сопряженных с риском образования аэрозолей

Все медицинские работники, которые проводят процедуры, сопряженные с риском образования аэрозолей (**аспирацию или отсасывание содержимого дыхательных путей путем открытого дренирования, интубацию, сердечно-легочную реанимацию, бронхоскопию**), должны использовать СИЗ, включая перчатки, медицинские халаты с длинными рукавами, средства защиты глаз и противоаэрозольные респираторы (N95 или аналог либо устройство более высокого класса защиты). По мере возможности процедуры, сопряженные с риском образования аэрозолей, необходимо выполнять в хорошо проветриваемых изолированных помещениях. Это должны быть помещения, в которых поддерживается отрицательное давление и обеспечивается 6–12-кратный воздухообмен или поступление воздуха в объеме не менее 60 л/с на пациента (в помещениях с естественной вентиляцией). Необходимо максимально ограничить доступ других лиц в эти помещения¹⁹.

3. Забор материала для лабораторной диагностики и назначения антимикробной терапии

- ✔ Необходимо проводить забор образцов материала для бактериологического исследования с целью выявления бактерий, которые также могут вызывать пневмонию и сепсис. Забор материала и его исследование рекомендуется проводить до начала антимикробной терапии, однако эта процедура **НЕ ДОЛЖНА** существенно задерживать ее начало¹¹.
- ✔ Необходимо проводить забор материала из верхних дыхательных путей (предпочтительно и из носоглотки, и из горла) для вирусологического исследования.

Для забора материала из верхних дыхательных путей (ВДП) следует использовать стерильные лавсановые или вискозные (не хлопковые) тампоны. При этом следует брать материал не только в области ноздрей и миндалин, но и из носоглотки (предпочтительно с помощью вельюр-тампонов). Для транспортировки материал необходимо поместить в транспортную среду для вирусов. Исследование одиночных проб материала из ВДП часто дает отрицательный результат. В связи с этим при высокой вероятности инфицирования БВРС КоВ следует брать несколько проб материала из ВДП, а также из нижних дыхательных путей (НДП)²¹.

- ✔ Необходимо проводить забор материала из нижних дыхательных путей, в частности пробы мокроты (не слюны), аспирата из трахеи, жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже как для бактериологического, так и для вирусологического исследований²¹.

Для выявления БВРС КоВ у пациентов в тяжелом состоянии и (или) при наличии пневмонии лучше всего брать материал из НДП. В материале из НДП вирус можно обнаружить с большей вероятностью и в течение более длительного времени, чем в материале из ВДП^{21, 22}.

- ✔ Для изучения кинетики репликации БВРС КоВ на ранних этапах и подтверждения элиминации вируса необходимо обеспечить забор серии проб материала из дыхательных путей. Частота забора проб зависит от конкретных обстоятельств, однако, в течение первых двух недель необходимо брать пробы как минимум раз в 2–4 дня. Забор материала следует проводить до получения двух последовательных отрицательных результатов, что является подтверждением элиминации вируса²¹.

Вирусологическое исследование по возможности следует проводить с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ). Сначала рекомендуется провести исследование на другие респираторные вирусы: вирусы гриппа А и В, в том числе на подтипы вируса гриппа А, вызывающие зоонозы (H5 и H7, вызывающие птичий грипп), респираторный синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, энтеровирус (EVD68), метапневмовирус человека и коронавирусы, не вызывающие ТОРС.

Для выявления антител предпочтительно брать парные пробы сыворотки крови с интервалом 14–21 день, при этом первую пробу следует взять в течение первой недели заболевания. Если нет возможности получить парные пробы, забор материала необходимо провести как минимум через 14 дней с момента появления симптомов²¹. Если возможности выполнения ПЦР-ОТ ограничены или инфекция была заподозрена на поздних стадиях заболевания (по прошествии 14 дней), следует рассмотреть вопрос о проведении серологического исследования²³.

В исследовательских целях или для оценки прогноза заболевания можно отобрать пробы другого материала (крови, мочи, кала) для вирусологического исследования. Кроме этого, следует взять мазки с конъюнктивы при наличии клинических признаков конъюнктивита и образцы спинномозговой жидкости при проведении люмбальной пункции по клиническим показаниям. Исследование этого материала позволит получить дополнительную информацию о репликации БВРС КоВ и особенностях его обнаружения. В серии из 19 случаев заболевания, где вирусологическое исследование материала из дыхательных путей и сыворотки крови проводилось с помощью ПЦР-ОТ, при выявлении вируса в сыворотке отмечалась более высокая смертность⁴.

Информацию о лабораториях, которые имеют возможности проводить исследования на наличие БВРС КоВ, можно получить в ВОЗ и в соответствующих местных органах здравоохранения.

- ✔ Необходимо проводить эмпирическую терапию эффективными антимикробными препаратами, активными в отношении всех возможных патогенов, в том числе возбудителей внебольничной и внутрибольничной пневмонии (в случае инфицирования в медицинском учреждении) и сепсиса. Эту терапию необходимо начинать в течение часа.

Несмотря на подозрение на инфицирование БВРС КоВ, необходимо как можно скорее (в течение **ОДНОГО**

часа при наличии сепсиса) назначить эмпирическую терапию соответствующими антимикробными препаратами¹¹. До получения подтверждения диагноза антибактериальную терапию назначают исходя из местной эпидемиологической ситуации с учетом результатов определения чувствительности возбудителей к препаратам и имеющихся рекомендаций. Позднее, при получении результатов лабораторных исследований, эмпирическую терапию можно скорректировать. Эти рекомендации относятся и к применению противовирусных препаратов (ингибиторов нейраминидазы) для лечения гриппа в районах циркуляции вирусов гриппа животных (например, вируса H5, вызывающего птичий грипп), а также при наличии сведений о возможном контакте с этими вирусами²⁴.

4. Ранняя поддерживающая терапия и наблюдение

- ✓ При наличии у пациентов с ТОРИ признаков дыхательных нарушений, гипоксемии ($SpO_2 < 90\%$) или шока необходимо незамедлительно начинать кислородотерапию.

Сначала подают кислород со скоростью 5 л/мин, а затем увеличивают скорость подачи до достижения целевого значения SpO_2 ($\geq 90\%$ у детей, взрослых мужчин и небеременных женщин и $\geq 92-95\%$ у беременных)^{10, 13, 24}. Во всех помещениях, где оказывают помощь пациентам с ТОРИ, должны быть пульсоксиметры, исправные системы подачи кислорода и одноразовые устройства доставки кислорода (носовые канюли, простые лицевые маски и маски с дыхательным мешком)²⁴. При работе с загрязненными устройствами доставки кислорода, которые использовались у пациентов, инфицированных БВРС КоВ, необходимо соблюдать меры контактной изоляции.

- ✓ При проведении инфузионной терапии пациентам с ТОРИ без признаков шокового состояния следует применять консервативный подход.

У пациентов с ТОРИ внутривенное введение растворов следует проводить очень осторожно, потому что массивная инфузионная терапия может привести к ухудшению оксигенации. Это особенно важно в условиях ограниченного доступа к устройствам ИВЛ²⁴.

- ✗ Пациентам с вирусной пневмонией и ОРДС не следует назначать кортикостероиды для системного применения в высоких дозах и другие средства вспомогательной терапии, если лечение проводится вне рамок клинических исследований и для применения этих препаратов нет других показаний.

При длительном системном применении кортикостероидов в высоких дозах у пациентов с ТОРИ, вызванными респираторными вирусами, могут развиться серьезные побочные эффекты^{24, 27-33}. Результаты метаанализа разных способов лечения пациентов, инфицированных ТОРС-КоВ, показали, что кортикостероиды не улучшают выживаемость, но могут приводить к развитию асептического некроза, психоза, сахарного диабета, а также увеличивать время репликации вируса в организме³³. Кроме того,

метилпреднизолон в высоких дозах может приводить к развитию иммунодефицитных состояний и способствовать присоединению бактериальных и грибковых инфекций³⁰⁻³². В связи с этим не следует назначать кортикостероиды, за исключением случаев, когда имеются другие показания для их применения^{3, 24}.

- ✓ Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ТОРИ для своевременного выявления признаков ухудшения клинического состояния (быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности и сепсиса), а при появлении таких признаков сразу же начинать поддерживающую терапию.

Своевременная адекватная и безопасная поддерживающая терапия крайне важна при тяжелом течении инфекции, вызванной БВРС КоВ.

- ✓ Необходимо знать об имеющейся сопутствующей патологии, так как она влияет на лечение пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, и на прогноз заболевания. С самого начала надо установить контакт с пациентом и его родственниками.

При проведении интенсивной терапии острых респираторных заболеваний следует решить какое лечение, постоянно получаемое пациентом, следует продолжить, а какое — временно отменить. С учетом сообщений о более высокой частоте летальных исходов среди пожилых людей с сопутствующими заболеваниями следует провести предупредительную беседу с пациентом и его родственниками и оказать им необходимую поддержку. Следует постараться выяснить приоритета пациента и его предпочтения в отношении методов интенсивной терапии, особенно если он находится в терминальном состоянии.

5. Ведение пациентов с тяжелыми дыхательными нарушениями, гипоксемией и ОРДС

- ✓ Необходимо уметь распознавать случаи тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности при неэффективности стандартной кислородотерапии у пациентов с тяжелыми дыхательными нарушениями.

В некоторых случаях увеличение работы дыхания или гипоксемия сохраняются даже при проведении стандартной кислородотерапии путем подачи кислорода через маску с дыхательным мешком (при скорости подачи кислорода 10–15 л/мин его содержание во вдыхаемой смеси $[FiO_2]$ составляет 0,60–0,95). У пациентов с ОРДС гипоксемическая дыхательная недостаточность часто развивается вследствие увеличенной фракции внутрилегочного шунта. Как правило, в таких ситуациях необходима ИВЛ.

- ✓ По возможности при наличии соответствующего опыта у медицинского персонала отдельным пациентам с гипоксемической дыхательной недостаточностью при отсутствии гиперкапнии можно проводить высокопоточную кислородотерапию (со скоростью потока до 50 л/мин) при условии детального анализа конкретных случаев.

В настоящее время доступны новые высокопоточные системы подачи кислорода, в которых за счет

современной конструкции носовых канюль скорость потока может достигать 50–60 л/мин. Такие системы отличаются более высокими показателями с точки зрения улучшения дыхательной функции и усиления оксигенации по сравнению с традиционными лицевыми масками.³⁴ В одном из последних многоцентровых рандомизированных исследований было показано, что при высокопоточной оксигенотерапии частота интубации была такой же, как и при стандартной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) частота интубации была одинаковой (38, 47 и 50 % соответственно, $p = 0,18$)³⁵. В исследование не включали пациентов с гиперкапнией ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.), обострениями обструктивных заболеваний легких, кардиогенным отеком легких, нестабильной гемодинамикой и нарушениями сознания. На сегодняшний день отсутствуют публикации о применении высокопоточной оксигенотерапии у пациентов, инфицированных БВРС КоВ.

- ❗ При проведении высокопоточной оксигенотерапии пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в блоке интенсивной терапии (БИТ). Так как высокопоточная оксигенотерапия может сопровождаться образованием аэрозолей, необходимо соблюдать меры защиты от воздушно-пылевой передачи инфекции. При неэффективности этой терапии следует незамедлительно провести интубацию трахеи.
- ✅ Если у пациентов с увеличенной работой дыхания или гипоксемией стандартная высокопоточная оксигенотерапия не приводит к улучшению состояния, то по возможности при наличии соответствующего опыта у медицинского персонала следует начинать искусственную вентиляцию легких на ранних этапах.

Методику ИВЛ выбирают исходя из имеющегося оборудования, опыта персонала и соотношения риска и пользы. Это может быть НИВЛ с подачей кислорода через плотно прилегающую маску или инвазивная ИВЛ, осуществляемая через эндотрахеальную трубку или трахеостому.

- ❗ При гипоксемической дыхательной недостаточности без гиперкапнии на фоне ТОРИ НИВЛ можно проводить только в отдельных случаях и только при наличии у медицинского персонала соответствующего опыта.

НИВЛ заключается в создании двухуровневого положительного давления в дыхательных путях (BiPAP) с помощью плотно прилегающей маски. Использование этого метода позволяет реже прибегать к интубации трахеи у пациентов с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких и кардиогенным отеком легких. Однако пока получено мало доказательств эффективности применения такого подхода у пациентов с тяжелой пневмонией и ОРДС. Исключение составляют случаи, когда у пациента имеются нарушения иммунитета или заболевание протекает в легкой форме без нарушения сознания и проявлений сердечно-сосудистой недостаточности^{36, 37}. При изучении серии случаев инфицирования БВРС КоВ было отмечено, что в большинстве случаев этот метод вентиляции оказался неэффективным при данном

заболевании и пациентам все равно потребовалась интубация трахеи³⁸.

- ❗ НИВЛ можно проводить лишь кратковременно при тщательном наблюдении в условиях БИТ. Так как НИВЛ может сопровождаться образованием аэрозолей, необходимо соблюдать меры ЗАЩИТЫ ОТ ВОЗДУШНО-ПЫЛЕВОЙ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ. При неэффективности НИВЛ следует незамедлительно проводить интубацию трахеи. Некоторые исследователи высказывают опасения в связи с риском повреждения легких при НИВЛ из-за чрезмерного повышения дыхательного объема³⁵.
- ✅ При наличии возможностей и соответствующего опыта у медицинского персонала необходимо выполнять интубацию трахеи с быстрым последовательным введением в анестезию.

Во время интубации у пациентов с ОРДС, особенно у детей, пациентов с ожирением и беременных, может быстро развиваться десатурация. В связи с этим сначала следует провести оксигенотерапию чистым кислородом (FiO_2 100 %) с помощью мешка Амбу или путем НИВЛ в течение 5 минут, а затем интубацию с быстрым последовательным введением в анестезию. Эти процедуры должны выполнять опытные медицинские работники. Необходимо соблюдать меры защиты от ВОЗДУШНО-ПЫЛЕВОЙ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ.

- ✅ После интубации у пациентов с ОРДС следует проводить ИВЛ в щадящем режиме (с использованием малого дыхательного объема и низкого давления).

При изучении неоднородной разновозрастной группы пациентов с ОРДС было показано, что смертность снижается при проведении щадящей вентиляции с малым дыхательным объемом и низким давлением при следующих целевых значениях: дыхательный объем 6 мл/кг (с учетом предполагаемой массы тела), давление плато ≤ 30 см вод. ст., SpO_2 88–93 % или PaO_2 55–80 мм рт. ст. (7,3–10,6 кПа)^{11, 39}. Имеется протокол режима вентиляции, использованного в данном клиническом исследовании⁴⁰.

- ✅ Для достижения целевых значений режима щадящей вентиляции допускается развитие незначительной контролируемой гиперкапнии.
- ✅ Для достижения целевого значения SpO_2 следует использовать ПДКВ (для поддержания альвеолярной вентиляции), соответствующее степени гипоксемии. Таблицы со значениями ПДКВ и FiO_2 приведены в кратком протоколе вентиляции легких⁴⁰.
- ✅ При невозможности контролировать дыхательный объем следует рассмотреть возможность применения глубокой седации.
- ❗ Не рекомендуется отключать пациента от аппарата ИВЛ, так как это приводит к потере ПДКВ и ателектазу легких. Для отсасывания секрета из дыхательных путей следует использовать встроенные катетеры. При необходимости отключения от аппарата ИВЛ пережимают трубку и ограничивают до минимума перемещение пациента.

- ✓ В отношении пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени следует на ранних этапах рассмотреть вопрос проведения дополнительных лечебных мероприятий, особенно при невозможности достижения целевых показателей режима щадящей вентиляции.

Доказано, что сочетание описанного выше режима щадящей вентиляции с рядом других вмешательств позволяет снизить смертность среди пациентов с тяжелым ОРДС. Учитывая имеющиеся возможности и квалификацию персонала, следует тщательно оценить соотношение риска и пользы (любое вмешательство сопряжено с риском) и выбрать вмешательство, наиболее подходящее конкретному пациенту.

- ✓ Пациента следует уложить на живот. В таком положении улучшается оксигенация; на ранних стадиях тяжелого ОРДС ($PaO_2/FiO_2 < 150$) укладывание пациента на живот на 16 часов подряд в течение суток улучшает выживаемость^{41, 42}. При переворачивании пациентов следует соблюдать особую осторожность⁴³.
- ✓ Следует выполнить нейромышечную блокаду на первые 48 часов. При тяжелом ОРДС ($PaO_2/FiO_2 < 150$) это вмешательство приводит к повышению выживаемости и увеличению времени нахождения без ИВЛ без развития значительной мышечной слабости⁴⁴.
- ✓ При ОРДС средней и тяжелой степени ($PaO_2/FiO_2 < 200$) следует использовать более высокое ПДКВ. По данным метаанализа, это позволяет улучшить выживаемость⁴⁵.
- ✓ В отношении всех пациентов с ОРДС, не находящихся в состоянии шока, следует применять консервативную стратегию инфузионной терапии для сокращения длительности искусственной вентиляции легких^{11, 46}.

6. Ведение пациентов с септическим шоком

- ✓ Наличие артериальной гипотензии (САД < 90 мм рт. ст., СрАД < 70 мм рт. ст. или САД ниже исходного значения более чем на 40 мм рт. ст. или ниже возрастной нормы менее чем на два стандартных отклонения), сохраняющейся несмотря на адекватную инфузионную терапию, или признаков гипоперфузии (уровень лактата > 4 ммоль/л) свидетельствует о септическом шоке. При развитии этого состояния необходимо немедленно начинать реанимационные мероприятия.

Стандартный подход включает раннюю диагностику, раннее начало антимикробной терапии (в течение 1 часа), струйное введение жидкостей на начальном этапе с последующей инфузионной терапией (при необходимости) и введение вазопрессорных средств с учетом изменения клинического состояния^{11, 47-49}. Вопрос о проведении инвазивного мониторинга (установке центрального венозного или артериального катетера) рассматривают с учетом наличия соответствующих возможностей и потребностей конкретного пациента. В последних клинических исследованиях было показано, что у взрослых раннее

проведение реанимационных мероприятий по строго регламентированному протоколу с целевыми значениями центрального венозного давления (ЦВД) и сатурации крови в центральных венах ($ScvO_2$) не обеспечивает дополнительного повышения выживаемости по сравнению со стандартным лечением⁴⁷⁻⁴⁹. Пересмотренные протоколы реанимационных мероприятий размещены на веб-сайте движения «За выживание больных сепсисом»⁵⁰. Рекомендации по ведению детей с септическим шоком изложены в книге «Карманный справочник ВОЗ. Оказание стационарной помощи детям» (WHO Pocket Book of Hospital Care for Children) и в руководстве Американского общества ревматологов по проведению реанимационных мероприятий у детей^{13, 51}.

- ✓ Необходимо незамедлительно начать инфузию кристаллоидных растворов, предназначенных для лечения септического шока, в объеме не менее 30 мл/кг в течение 1 часа взрослым и в объеме 20 мл/кг в течение 15–20 мин детям.

Кристаллоидные растворы, например, физиологический раствор или раствор Рингера с лактатом, следует вводить путем быстрой инфузии, то есть в объеме не менее 30 мл/кг в течение 1 часа взрослым и в объеме 20 мл/кг в течение 15–20 мин детям¹¹. Потребность в дальнейших быстрых инфузиях (250–1000 мл у взрослых и 10–20 мл/кг у детей) определяют исходя из изменений в клиническом состоянии пациента и степени соответствия показателей перфузии целевым значениям. Целевые показатели перфузии включают СрАД (> 65 мм рт. ст.), диурез (> 0,5 мл/кг/ч у взрослых и 1 мл/кг/ч у детей), исчезновение мраморности кожных покровов, улучшение чувствительности и повышение наполнения капилляров после надавливания¹¹. С учетом имеющихся возможностей и опыта медицинского персонала следует рассмотреть возможность использования показателей эхокардиографии или других динамических индексов, характеризующих реакцию организма на инфузионную терапию¹¹.

- ! Массивная инфузионная терапия в рамках реанимационных мероприятий может привести к расстройствам дыхания. Если после быстрой инфузии растворов состояние пациента не улучшается и появляются признаки перегрузки объемом (т. е. набухание шейных вен, хрипы при аускультации, отек легких по данным рентгенографии грудной клетки или гепатомегалия у детей), необходимо сократить объем вводимых растворов или прекратить инфузию. Эти рекомендации особенно важны для работы в условиях ограниченных ресурсов, когда нет доступа к аппаратам ИВЛ^{24, 52}.
- ✗ При проведении неотложных мероприятий нельзя использовать гипотонические растворы и растворы на основе крахмала. Применение растворов крахмала сопровождалось повышением частоты нарушений функции почек и почечной недостаточности^{11, 53, 54}.
- ✗ При принятии решения о введении дополнительного объема жидкостей или прекращении инфузии не следует ориентироваться на показатели водного баланса²⁴.

- ✓ Если септический шок не удается купировать с помощью активной инфузионной терапии, необходимо применять вазопрессорные средства, чтобы поддерживать адекватное перфузионное давление. С точки зрения коррекции перфузии начальная цель — достижение СрАД > 65 мм рт. ст. или САД > 90–100 мм рт. ст. у взрослых и значений, соответствующих возрастной норме, у детей^{11, 24}.

Наиболее безопасно введение вазопрессорных средств (например, норадреналина, эпинефрина и допамина) через центральный венозный катетер под строгим контролем скорости введения¹¹. Во время инфузии необходимо часто измерять артериальное давление, чтобы подобрать такую минимальную дозу, которая позволит поддерживать перфузию и предотвратить развитие побочных эффектов¹¹. У пациентов с хронической артериальной гипертензией целевые значения СрАД могут быть в индивидуальном порядке повышены (> 80 мм рт. ст.), чтобы снизить вероятность повреждения почек^{11, 55}. Из-за возможного развития аритмии применение допамина допустимо только у отдельных пациентов с низким риском тахикардии и у пациентов с брадикардией¹¹.

- ! В условиях ограниченных ресурсов при отсутствии центральных венозных катетеров вазопрессорные средства можно вводить через периферический внутривенный катетер, установленный в крупную

вену. При этом необходимо соблюдать осторожность и внимательно следить за появлением признаков затекания раствора в окружающие ткани и некроза. При затекании раствора в окружающие ткани необходимо прекратить инфузию¹⁰.

- ✓ Если признаки снижения перфузии и нарушения функции сердца сохраняются даже после достижения целевого СрАД с помощью инфузионной терапии и введения вазопрессорных средств, следует рассмотреть возможность применения инотропных препаратов, например, добутамина¹¹.
- ✓ Если пациента не удается вывести из шокового состояния и требуется увеличение дозы вазопрессорных препаратов, следует рассмотреть возможность внутривенного введения гидрокортизона в дозе до 200 мг/сут или 1 мг/кг каждые 6 часов (детям) или преднизолон в дозе до 75 мг/кг^{11, 25}. После купирования шока дозу этих препаратов постепенно снижают.

7. Профилактика осложнений

Для профилактики осложнений, связанных с критическим состоянием, применяются следующие меры (таблица 3).

Таблица 3. Лечение осложнений

Ожидаемый результат	Меры
Сокращение продолжительности инвазивной искусственной вентиляции легких (ИИВЛ)	<ul style="list-style-type: none"> Использование протоколов отлучения от ИВЛ, включающих ежедневную оценку готовности пациента к самостоятельному дыханию¹¹. Использование протоколов седации с подбором доз вводимых препаратов для достижения целевых значений; при этом возможно ежедневное прерывание постоянной инфузии седативных средств или отсутствие перерыва¹¹.
Снижение частоты случаев пневмонии, связанной с ИВЛ	<ul style="list-style-type: none"> Подросткам и взрослым предпочтительно выполнять оротрахеальную, а не назотрахеальную интубацию. Регулярная обработка ротовой полости антисептиками. Нахождение пациента в положении полуположа. Использование закрытой системы для отсасывания секрета из дыхательных путей; обеспечение периодического дренажа системы и удаления конденсата из контура аппарата ИВЛ. Использование нового дыхательного контура для каждого пациента. Во время ИВЛ регулярная замена дыхательного контура не требуется; это необходимо лишь при загрязнении или повреждении контура. Замена теплообменника при его неисправности, загрязнении или каждые 5–7 дней. Сокращение числа дней нахождения пациента на ИИВЛ.
Снижение частоты случаев венозной тромбоэмболии	<ul style="list-style-type: none"> Проведение медикаментозной профилактики (например, подкожное введение гепарина в дозе 5000 МЕ дважды в сутки или введение низкомолекулярного гепарина) подросткам и взрослым, не имеющим противопоказаний¹¹. При наличии противопоказаний можно использовать механические устройства для профилактики венозной тромбоэмболии, такие как устройства для перемежающейся пневматической компрессии.
Снижение частоты связанных с катетеризацией случаев попадания инфекции в кровотоки	<ul style="list-style-type: none"> Использование при установке катетера простого контрольного перечня этапов, обеспечивающих стерильность манипуляций; применение процедуры ежедневного напоминания о необходимости удаления катетера, если он больше не нужен⁵⁶.
Снижение частоты появления пролежней	<ul style="list-style-type: none"> Переворачивание пациента каждые два часа.
Снижение частоты стрессовых язв и желудочных кровотечений	<ul style="list-style-type: none"> Раннее начало энтерального питания (в первые 24–48 часов после госпитализации пациента) и назначение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонного насоса¹¹.
Снижение частоты развития мышечной слабости, связанной с пребыванием в БИТ	<ul style="list-style-type: none"> Расширение двигательного режима на ранних этапах.

8. Экспериментальные препараты для специфической противовирусной терапии

- ❗ **В настоящее время нет убедительных данных из правильно проведенных клинических исследований, на основании которых можно было бы рекомендовать специфическую противовирусную терапию при подозрении на инфицирование БВРС КоВ или при наличии подтвержденной инфекции.**
- ✅ **Лечение экспериментальными лекарственными препаратами необходимо проводить по стандартным протоколам, которые используются в научных исследованиях, и осуществлять систематический сбор клинических и вирусологических данных. Такое лечение допустимо только в рамках контролируемых научных исследований, которые одобрены местным комитетом по этике и проводятся под его надзором.**
- ✅ **Имеющиеся в открытом доступе протоколы сбора данных о ТОРИ и бланки истории болезни представлены на веб-сайте <https://isaric.tghn.org/protocols/sari-bsp/>.**

Исследования показали, что некоторые вещества способны подавлять активность БВРС КоВ в условиях *in vitro*. Наибольшего внимания заслуживают интерфероны (ИНФ) 1-го типа, при этом наиболее выраженный противовирусный эффект отмечается при применении интерферона β^{57} . Активность вируса подавляют также следующие препараты: рибавирин, микофеноловая кислота, циклоспорин, хлорохин, хлорпромазин, лоперамид, лопинавир, 6-меркаптопурин (6-МП) и 6-тиогуанин (6-ТГ). Однако многие из них подавляют вирус в концентрациях, которые небезопасны для человека^{3, 57, 58}. Более того, наличие эффекта в условиях *in vitro* не гарантирует, что препарат будет эффективен в моделях на животных и при применении у людей. При применении ИНФ- $\alpha 2b$ в высоких дозах в комбинации с рибавирином у макаков резус, инфицированных БВРС КоВ, отмечалось умеренное снижение титра вируса и выраженности повреждения легких⁵⁹. Однако в наблюдательных клинических исследованиях были получены неоднозначные результаты (см. далее).

В доклинических исследованиях показано, что активность БВРС КоВ снижается под воздействием разных препаратов моноклональных и поликлональных антител, обладающих нейтрализующей активностью. Однако на сегодняшний день нет сведений о применении этих препаратов или плазмы реконвалесцентов для лечения инфекции, вызванной БВРС КоВ. Результаты систематического обзора и поискового метаанализа данных о применении плазмы реконвалесцентов у пациентов с ТОРС, вызванным коронавирусом и вирусом гриппа, свидетельствуют о снижении смертности на фоне этого лечения, что позволяет рассматривать его как один из возможных вариантов⁶⁰. Однако возможности получения плазмы реконвалесцентов, особенно с четко определяемым уровнем антител, нейтрализующих БВРС КоВ, и прочих антител, весьма ограничены. Кроме того, есть опасения, что подобные препараты имеют узкий терапевтический диапазон и что у пациентов с ОРДС их введение в применяемых дозах может привести к нежелательной гипертонии.

Начиная с 2013 г. опубликованы данные о нескольких ретроспективных наблюдательных исследованиях, проведенных в Саудовской Аравии и посвященных применению препаратов интерферонов в сочетании с рибавирином при тяжелых формах БВРС^{4, 61}. Это были небольшие нерандомизированные исследования, которые проводились без учета факторов, снижающих достоверность получаемых результатов. Последняя из опубликованных работ, в которой рассмотрены данные 32 пациентов, посвящена сравнению результатов применения ИНФ- $\alpha 2a$ (в дозе 180 мкг подкожно 1 раз в неделю) в сочетании с рибавирином (в нагрузочной дозе 2 г внутрь, далее по 600 мг внутрь каждые 12 ч) ($n = 13$) и ИНФ- $\beta 1a$ (в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в неделю) в сочетании с рибавирином ($n = 11$). Исследователи отметили высокую смертность в обеих группах и отсутствие статистически значимого различия между группами по этому показателю (85 % в сравнении с 64 %; $p = 0,24$)⁴. В более раннем исследовании в группе из 20 пациентов, получавших ИНФ- $\alpha 2a$ в сочетании с рибавирином, было отмечено улучшение выживаемости к 14-му дню лечения, однако к 28-му дню этот положительный эффект исчез: в группе интерферона смертность составляла 70 %, а в группе сравнения (пациенты с подтвержденной инфекцией, вызванной БВРС КоВ, не получавшие лечение) — 83 % ($p = 0,54$)⁶¹. По мнению исследователей, отсутствие эффекта от лечения может объясняться принадлежностью пациентов к более старшей возрастной группе, наличием сопутствующей патологии и несвоевременным началом терапии⁶¹. В настоящее время в литературе описан только один случай применения лопинавира в составе трехкомпонентной схемы, включающей также интерферон и рибавирин, у пациента, инфицированного БВРС КоВ, который впоследствии умер в Греции⁶².

Управление здравоохранения Англии и Международный консорциум организаций, занимающихся проблемой тяжелых острых респираторных и ранее неизвестных инфекций (ISARIC) составили список перспективных препаратов для изучения в клинических исследованиях⁶³. Для оценки препаратов, которые могли бы стать средствами специфической противовирусной терапии БВРС, необходимы дальнейшие исследования. Предпочтительно проводить рандомизированные контролируемые исследования по стандартным протоколам для научных исследований. Такие протоколы необходимы для стандартизации терапевтических вмешательств, в том числе терапии на ранних стадиях, режимов дозирования и процедур сбора клинических и лабораторных данных. В этом случае при обмене информацией между лечебными учреждениями в разных странах можно получить более достоверные данные об эффективности и побочных эффектах терапии.

9. Особые рекомендации по ведению беременных

- ✅ **Беременным, инфицированным БВРС КоВ, необходимо назначать поддерживающую терапию (см. выше) с учетом происходящих при беременности физиологических изменений.**

- !** При рассмотрении вопроса о применении экспериментальных средств специфической противовирусной терапии в каждом конкретном случае необходимо оценивать соотношение риска и пользы, учитывая возможную пользу от лечения для матери и безопасность для плода. Этот вопрос следует решать совместно с акушером-гинекологом и членами этического комитета.

В исследованиях *in vitro* показано, что рибавирин оказывает генотоксическое действие, а в исследованиях на животных отмечен тератогенный эффект этого препарата. Исследования безопасности применения других экспериментальных средств лечения БВРС при беременности не проводились. Назначение этих средств беременным допустимо только в том случае, когда потенциальная польза от их применения превосходит связанный с лечением риск.

- !** Принятие решения об экстренном родоразрешении или прерывании беременности представляет собой сложную задачу и зависит от многих факторов, в том числе срока беременности, состояния женщины и стабильности состояния плода. В подобных случаях обязательны консультации акушера-гинеколога, педиатра и реаниматолога.

10. Выражение благодарности

Настоящий документ был подготовлен при участии Международного форума исследователей проблем оказания неотложной помощи (InFACT), ISARIC и инициативы «Кампания по преодолению последствий сепсиса». ВОЗ благодарит следующих лиц за помощь в подготовке данного документа и проверку первоначальной и пересмотренной версий:

Neill Adhikari, Университет Торонто, Канада; Yaseen Arabi, Университет естественных наук Короля Сауда ибн Абдул-Азиза, Саудовская Аравия; Kenneth Baillie, Эдинбургский университет, Соединенное Королевство; Adeel Butt, Институт повышения качества медицинского обслуживания «Хамад», Доха, Катар; Janet Diaz (консультант) Калифорнийский тихоокеанский медицинский центр, Сан-Франциско, США; William Fischer II, медицинский факультет Университета Северной Каролины, США; Zhancheng Gao, Пекинский университетский госпиталь, Пекин, Китай; Frederick Hayden, Виргинский университет, США; Benoit Guery, Университет Лилля, Франции; David Hui, Китайский университет Гонконга, Гонконг; Paula Lister, Больница «Грейт-Ормонд-Стрит», Лондон, Соединенное Королевство; Andrew Luks, Медицинский центр «Харборвью», Сиэтл, США; John Marshall, Университет Торонто, Канада; David Menon, Кембриджский университет, Соединенное Королевство; Dina Pfeifer, Департамент пандемических и эпидемических болезней, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария; Naoki Shimizu, Центр детской медицины «Метрополитан», Токио, Япония; Tim Uyeki, Центры борьбы с болезнями и профилактики болезней, Атланта, США; Alimuddin Zumla, Университетский колледж, Лондон, Соединенное Королевство.

Библиография

1. Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med* 2013;369: 407-16.
2. Oboho I, Tomczyk S, Al-Asman A, Banjar A, et al. 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah—a link to health care facilities. *N Engl J Med* 2015;372(9):846-54.
3. Zumla A, Hui D, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015; published online
4. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrobial Chemother* 2015. Epub
5. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013; **13**: 752–61.
6. Memish Z, Al-Tawfiq JA, Assiri A, AlRabiah FA, Al Hajja S, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Disease in Children. *The Pediatric Infectious Disease* 2014; **33**: 904–906.
7. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2014; **59**: 160–65.
8. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014; **160**: 389–97.
9. Saad M, Omrani AS, Baig K, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014; **29**: 301–06
10. IMAI District Clinician Manual: Hospital Care for Adolescents and Adults. Geneva: WHO 2012. Available at http://www.who.int/influenza/patient_care/IMAI_DCM/en/index.html
11. Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 Critical Care Medicine 2013;41:580-637. <http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>
12. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. Geneva: WHO 2013. http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standard_s_2014.pdf?ua=1
13. The Pocket Book of Hospital Care for children. Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd edition. Geneva. WHO 2013. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/
14. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 2012;307(23):2526-2533.
15. Rice TW, Wheeler AP, Bernard G, Hayden D, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/Fio₂ Ratio and the PaO₂/Fio₂ Ratio in Patients with Acute Lung Injury or ARDS. *Chest* 2007; **132**: 410
16. Das KM, Lee EY, Jawder SE, Enani MA, Singh R, Skakni L, Al-Nakshabandi N, AlDossari K, Larsson SG. Acute Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Temporal Lung Changes Observed on the Chest Radiographs of 55 Patients. *Am J Roentgenol*. 23:W1-W8, 2015.
17. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38.
18. ACCM/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 2002; **101**: 1644–55.

19. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care settings. Geneva. WHO 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112656/1/9789241507134_eng.pdf?ua=1
20. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012;7:e35797. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0035797>
21. Laboratory Testing for Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus. Interim recommendations. Geneva WHO. September 2014. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/WHO_interim_recommendations_lab_detection_MERSCoV_092014.pdf?ua=1
22. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Makhdoom HQ, et al Respiratory tract samples, viral load, and genome fraction yield in patients with Middle East respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2014 Nov 15;210(10):1590-4
23. Drosten C et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med* 2014;371(9):828-35.
24. WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html
25. Dunser MW, Festic E, Dondorp A, et al. Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. *Intensive Care Medicine* 2012;38:557-74.
26. WHO. Pulse oximetry training manual. http://www.who.int/patient_safety/safesurgery/pulse_oximetry/tr_material/en/
27. Lee N, Leo YS, Cao B, Chan PK, Kyaw WM, Uyeki TM, Tam WW, Cheung CS, Yung IM, Li H, Gu L, Liu Y, Liu Z, Qu J, Hui DS. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J.* 2015 Jun;45(6):1642-52.
28. Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, Tang S, MacIntyre RC, Yang P, Zhang D, Wang Q. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Crit Care.* 2015 Feb 20;19:46
29. Diaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, Vidaur L, Suarez D, Socias L, Estella A, Gil Rueda B, Guerrero JE, Valverdú-Vidal M, Vergara JC, López-Pueyo MJ, Magret M, Recio T, López D, Rello J, Rodriguez A; H1N1 SEMICYUC-CIBERES-REIPI Working Group (GETGAG). Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect.* 2012 Mar;64(3):311-8.
30. Kim SH, Hong SB, Yun SC, Choi WI, Ahn JJ, Lee YJ, Lee HB, Lim CM, Koh Y; Korean Society of Critical Care Medicine H1N1 Collaborative. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 May 1;183(9):1207-14.
31. Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiébaud AC, Brochard L; REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 May 1;183(9):1200-6.
32. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, Moreno RP, Silva E, Sprung C, Chiche JD, Barahona D, Villabon M, Balasini C, Pearse RM, Matos R, Rello J; ESICM H1N1 Registry Contributors. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med.* 2011 Feb;37(2):272-83.
33. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343.
34. Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard JD. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *Journal of Critical Care* 2012;27:324 e9-13.
35. Frat JP, Thille A, Mercat A, Girault C. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *NEJM* 2015; 372:2185-96.
36. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2011;183:E195-214.
37. Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Care* 2011;56:1583-8.
38. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection *Ann Intern Med.* 2014; 160:389-397.
39. ARDS Network. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes For Acute Lung Injury and The Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM*; 342: 1301-1308.
40. NIH NHLBI ARDS Clinical Network's mechanical ventilation protocol card http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf
41. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 2013;368:2159-68.
42. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 2010;36:585-99.
43. Messorole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;165:1359-63.
44. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:1107-16.
45. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower R. Higher Vs Lower Positive End-Expiratory Pressure In Patients With Acute Lung Injury And Acute Respiratory Distress Syndrome Systematic Review And Meta-Analysis. *JAMA* 2010; 303: 865-873.
46. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
47. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Juang DT, et al A randomized trial of protocol based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683-93.
48. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496 -1506
49. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al for the ProMISE trial investigators. Trial of early, goal directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015:
50. Surviving Sepsis Campaign Updated bundles in response to new evidence http://www.survivingsepsis.org/SiteCollection/Documents/SSC_Bundle.pdf
51. Surviving Sepsis Campaign Special considerations for paediatrics <http://www.survivingsepsis.org/Guidelines/Documents/Pediatric%20table.pdf>
52. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM; FEAST Trial Group. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2483-95

53. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:124–34.
54. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:1901–11.
55. Asfar P, Meziani F., Hamel JF, Grelan F, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *The New England Journal of Medicine* 2014; 370:1583-1593
56. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *The New England Journal of Medicine* 2006;355:2725–32.
57. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *Journal of General Virology* 2014;95: 571–577.
58. Cheng KW, Cheng SC, Chen WY, Lin MH, Chuang SJ et al. Thiopurine analogs and mycophenolic acid synergistically inhibit the papain-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Antiviral Research* 2015; 115: 9–16.
59. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* 2013;9: 1313–7.
60. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie K, Cleary P, et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Journal of Infectious Diseases* 2015;211: 80–90.
61. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, et al, Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014 Nov;14(11):1090-5.
62. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans B, Raj VS, Pontikis K, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regime. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014; 44: 528–532.
63. ISARIC and Public Health England. Treatment of MERS-CoV: Information for Clinicians. Clinical decision-making support for treatment of MERS-CoV patients v2.0 14 July 2014 https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/360424/MERS_COV_information_for_clinicians_17_July.pdf

© Всемирная организация здравоохранения 2015

Все права зарезервированы. Публикации Всемирной организации здравоохранения размещены на веб-сайте ВОЗ (www.who.int) либо могут быть приобретены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 2476; факс: +41 22 791 4857; электронная почта: bookorders@who.int).

Запросы для получения разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ – будь то для продажи или для некоммерческого распространения – следует направлять в Отдел прессы ВОЗ через веб-сайт (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Обозначения, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы ни в коем случае не выражают мнения Всемирной организации здравоохранения о юридическом статусе какой-либо страны, территории, города или района, их правительствах или их границах. Пунктирными и прерывистыми линиями на картах показаны приблизительные границы, в отношении которых пока еще не достигнуто полного согласия.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими, которые являются аналогичными, но не упомянуты в тексте. Исключая ошибки и пропуски, наименования патентованной продукции выделяются начальными прописными буквами.

Все разумные меры предосторожности были приняты ВОЗ для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов.