

Особенности диагностики и лечения коронавирусной болезни 2019 (COVID-19)

Голубовская О.А., Шкурба А.В, Безродная А.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Украина, Киев

Эпидемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) началась в Китае, а далее в короткие сроки распространилась за его пределы по миру в виде пандемии.

Расчетный показатель базового репродуктивного числа (среднее количество человек, которое непосредственно инфицируются больным на протяжении всего заразного периода болезни при попадании больного в незараженную популяцию) составляет в среднем 2,2–3,3 [1, 2], с колебаниями этого показателя в широких пределах от 1,95 до 6,47 [3]. Такая разница рассчитанного показателя объясняется как использованием различных методов расчета, так и проведением расчета в различные временные отрезки пандемии [4].

Количество новых случаев инфицирования, так же как и количество смертей, за последнее время значительно возросло со смещением эпицентра эпидемии в США и страны Европейского региона (Италия, Испания, Франция, Германия, Великобритания) [5].

До настоящего времени в нескольких исследованиях были описаны демографические, клинические и биологические характеристики пациентов с COVID-19, а также особенности клинико-лабораторной динамики заболевания.

Доступна информация о наиболее часто встречаемых симптомах, продолжительности инкубационного периода, изменения при рентгенографии легких или КТ, результатах проводимой терапии [6-9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Если говорить об особенностях течения коронавирусной болезни 2019, то следует выделить следующие клинические варианты течения заболевания [10]:

- неосложненные случаи с наличием неспецифических симптомов, таких как повышение температуры тела, кашель, боль в горле, заложенность носа, общее недомогание, головная боль, миалгии.
- неосложненная пневмония;
- тяжелая пневмония с признаками дыхательной недостаточности;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- сепсис;
- септический шок.

У пациентов с нетяжелой пневмонией, как правило, нет признаков дыхательной недостаточности.

Основные жалобы не отличаются от тех, которые наблюдаются у пациентов с нетяжелыми формами заболевания.

Крайне редко кашель может носить продуктивный характер, при аускультации выслушиваются влажные хрипы.

Основным в диагностике является выявление при визуализации органов грудной клетки (рентгенография или КТ легких) очагов воспаления в легких, как правило, небольших размеров.

Критериями тяжелого течения пневмонии у подростков и взрослых следует расценивать частоту дыхания > 30 вдохов/мин, наличие выраженной дыхательной недостаточности или $SpO_2 < 90\%$ на спонтанном дыхании в помещении.

У детей следует обратить внимание на появление центрального цианоза или $SpO_2 < 90\%$, признаков выраженной дыхательной недостаточности (например, хрипы, напряжение грудной клетки), а также появление угрожающих симптомов (отказ от грудного кормления и питья, вялость или обморок, судороги).

Дополнительными критериями выступают также участие вспомогательных мышц в дыхании, учащенное дыхание (количество дыханий / мин): при возрасте < 2 месяцев – 60 и более; 2-11 месяцев – 50 и более; 1-5 лет – 40 и более.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – проявляется появлением новых симптомов или ухудшением респираторных симптомов в течение одной недели после появления первых симптомов заболевания. При этом при визуализации органов грудной клетки (рентгенография, КТ или ультразвуковое исследование легких) наблюдается двусторонняя инфильтрация, наличие которой не можно объяснить гидротораксом, коллапсом доли или легкого или очагами, что прогрессировала более чем на 50% в течение 24 - 48 часов. Дыхательная недостаточность не может быть полностью объяснена сердечной недостаточностью или перегрузкой введенной жидкостью.

Сепсис – опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нерегулируемой реакцией хозяина на подозреваемую или доказанную инфекцию, с дисфункцией органов. Признаки такой дисфункции включают в себя: изменение психического состояния, затрудненное или учащенное дыхание, низкое насыщение кислородом, снижение диуреза, учащенное сердцебиение, слабый пульс, холодные конечности или низкое АД, изменения цвета кожных покровов или лабораторные признаки коагулопатии, тромбоцитопении, ацидоза, высокий уровень лактата или гипербилирубинемия.

Оценка развития органной недостаточности органов проводится с помощью использования шкалы SOFA и включает баллы, связанные с 6 системами организма:

- респираторная система (в соответствии с показателя индекса оксигенации PaO_2 / FiO_2)
- свертывания крови (низкий уровень тромбоцитов);
- печень (повышение уровня билирубина);
- сердечно-сосудистая система (артериальная гипотензия);
- центральная нервная система (нарушение сознания, определенное по шкале Глазго);
- почки (снижение диуреза или повышение показателей креатинина сыворотки крови).

Сепсис определяется увеличением последовательной (связанной с сепсисом) оценки SOFA на ≥ 2 балла. В клинической практике также может быть использована шкала Quick SOFA (qSOFA), которая включает следующие критерии: наличие нарушения сознания, систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст. и частоту дыхания ≥ 22 /мин.

У пациентов с септическим шоком сохраняется артериальная гипотензия, несмотря на проводимую инфузионную терапию, что обуславливает настоятельную потребность в введении вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт.ст. Уровень лактата в сыворотке крови при этом превышает 2 ммоль / л [11].

ДИАГНОСТИКА

Под определения случая, подозрительного на COVID-19, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) попадают [5]:

А. Пациенты с тяжелым течением острой респираторной инфекции (повышение температуры тела или хотя бы один из признаков поражения респираторной системы – кашель, одышка) при отсутствии другого этиологического фактора, который полностью мог бы объяснить имеющуюся клиническую картину (необходимо учитывать тот факт, что у пациентов с сопутствующим иммунодефицитом заболевание может характеризоваться атипичным течением) и наличии в анамнезе путешествия в или проживания в стране или регионе

с местной передачей COVID-19 за 14 дней до появления первых симптомов заболевания.

В. Пациент с любым острым респираторным заболеванием, который находился в тесном контакте с пациентом с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19 за последние 14 дней до появления первых симптомов заболевания.

С. Пациент с тяжелым течением острой респираторной инфекции (повышение температуры тела или хотя бы один из признаков поражения респираторной системы – кашель, одышка), который требует госпитализации, при отсутствии другого этиологического фактора, который полностью мог бы объяснить имеющуюся клиническую картину.

Эпидемиологически связанный случай - это подозрительный случай, когда еще не проведено адекватного лабораторного обследования, но имеется контакт с другим лабораторно подтвержденным случаем COVID-19 за 14 дней до появления симптомов.

ВОЗ дает следующее определение понятия тесного контакта, куда относятся:

- оказание прямой медицинской помощи пациентам с коронавирусной болезнью 2019 - медицинский работник или другое лицо, кто оказывал медицинскую помощь или проводил уход за больным нее даже при условии использования соответствующих средств индивидуальной защиты;
- работники лабораторий, которые обрабатывают образцы из дыхательных путей, полученные от больных коронавирусной болезнью 2019 или работники патологоанатомических / судебно-медицинских бюро / отделений, которые непосредственно вскрывали тела, в том числе брали образцы для проведения лабораторного исследования даже при условии использования соответствующих средств индивидуальной защиты;
- совместная работа с медицинскими работниками, зараженными SARS-CoV-2, посещение пациентов или пребывание в одном помещении с пациентом;
- лицо, имевшее прямой физический контакт с больным COVID-19 (в частности, через рукопожатие)

- лицо, имевшее незащищенный контакт без использования средств индивидуальной защиты со слизистыми выделениями из дыхательных путей больного COVID-19 (в частности, пребывание вблизи от такого пациента во время кашля или прикосновения руками к использованным салфеткам)
- лицо, контактировавшее с больным или несколькими больными на расстоянии до одного метра в течение 15 минут и более, без использования соответствующих средств индивидуальной защиты или при подозрении на их неправильное использование (в частности, при нарушении целостности перчаток)
- совместная работа или учеба в непосредственной близости с пациентом с COVID-19;
- путешествие вместе с пациентом с COVID-19 в любом транспорте, при контакте в самолете в пределах двух сидений (в любом направлении) с больным, контактами считаются спутники в путешествии и члены экипажа, обслуживали в салоне самолета, где находился больной, если тяжесть симптомов (например, частый кашель) или перемещения пациента указывают на большую зону риска заражения, пассажиры, сидящие во всей секции, или все пассажиры самолета;
- проживание в одном домохозяйстве с больным коронавирусной болезнью 2019 в течение 14 дней после возникновения симптомов у этого больного.

О вероятном случае инфицирования следует думать при получении неубедительных (сомнительных) результатов тестирования пациента на SARS-CoV-2 или в случае, когда по каким-либо другим причинам тестирование не может быть проведено.

Подтвержденным случаем инфицирования считается случай, при котором имеется лабораторное подтверждение заражения вирусом SARS-CoV-2, независимо от имеющейся клинической симптоматики.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Наиболее частыми лабораторными изменениями, которые наблюдались у пациентов, были снижение общего количества лимфоцитов, тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени, повышение активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы та аспартатаминотрансферазы.

У пациентов, которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии, дополнительно отмечались отклонения в лабораторных показателях, которые могут быть обусловлены развитием клеточного иммунодефицита, активацией коагуляции, повреждением миокарда, нарушением функции печени и почек.

Аналогичные изменения ранее наблюдались у пациентов с инфекцией MERS-CoV и SARS-CoV.

Анализ показателей в динамике у пациентов, требующих лечение в отделении интенсивной терапии, в сравнении с пациентами с неосложненным течением, выявил статистически достоверное увеличение количества нейтрофилов с прогрессивным уменьшением числа лимфоцитов, повышение уровня D-димера, мочевины и креатинина сыворотки крови, прокальцитонина, С реактивного белка и ферритина, интерлейкина 6, 8 и 10 [6,12-14].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для диагностики атипичной пневмонии при коронавирусной болезни 2019 проводится рентгенография легких и компьютерная томография (КТ).

Рентгенография является доступным методом, ведь даже у лежащего пациента ее можно сделать с помощью переносного рентгеновского аппарата. Но она часто не показывает изменения у больных с нетяжелой пневмонией. На рентгенологических снимках в самых тяжелых случаях отмечается двусторонние рентгенологические затмение в обоих легких, демонстрируется появлением светлой окраски на фоне присущей рентгенологической картине нормальной темной паренхимы легких.

КТ грудной клетки показывает двустороннее поражение у большинства пациентов. Отмечаются очаги уплотнения паренхимы по типу «матового стекла».

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Выявление PHK SARS-CoV-2 проводится всем больным с клинической симптоматикой респираторного заболевания, подозрительного на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (согласно критериям определения случая представленного выше).

Материалами для исследования могут служить образцы, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и/или ротоглотки, промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), эндотрахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, цельная кровь, моча.

Отбираются образцы из верхних и нижних дыхательных путей для тестирования на SARS-CoV-2 с помощью ПЦР (в режиме реального времени – rRT-PCR), которая является одной из разновидностей теста амплификации нуклеиновых кислот (Nucleic acid amplification tests или NAAT).

У пациента с пневмонией получение одного образца из верхних дыхательных путей является недостаточным, и рекомендуются взятие дополнительных образцов из нижних дыхательных путей, при этом последнему отдается предпочтение.

Для повышения вероятности обнаружения SARS-CoV-2 отмечается целесообразность тестирования нескольких материалов, взятых из разных мест, например, образцы, взятые из нижних дыхательных путей, верхних дыхательных путей и сыворотка крови.

У госпитализированных пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 после клинического выздоровления, должны собираться повторные образцы из верхних и нижних дыхательных путей, для верификации клиренса вируса каждые 2–4 дня (минимальный интервал – не менее 24 часов), пока не будет получено два последовательных отрицательных результата [15].

Из соображений биобезопасности категорически на сегодняшний день не рекомендуется проводить выделение вируса на культурах клеток.

Разработанные экспресс-тесты на основе иммунохроматографии (ИХГ) позволяют быстрое качественное раздельное выявления анти-SARS-CoV-2 IgG и IgM в образцах цельной крови человека, сыворотки крови или плазме.

Важно отметить, что на ранних стадиях болезни (3 – 7 день) эти антитела могут быть в концентрации ниже предела обнаружения для этого теста; возможно, также получение ложноположительных результатов, поэтому на данный момент результат ИХГ не является основанием для исключения или подтверждения диагноза.

Желательным является обследование для выявления ко-инфекций с другими респираторными вирусами, такими как возбудители гриппа А и В, птичьего гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, аденовирусы, энтеровирусы (в частности, EVD68), метапневмовирус человека, а также другие коронавирусы (штаммы HKU1, OC43, NL63 и 229E).

Образцы следует проверить на бактериальные возбудители, в частности *Legionella pneumophila* (возбудитель легионеллеза), которые вызывают тяжелые респираторные поражения.

Для установления причины пневмонии рекомендовано применение классической (обычной) ПЦР, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), мультиплексной ПЦР на 19 вирусных и 7 бактериальных возбудителей, ПЦР с детекцией продукта амплификации в реальном времени. Это является перспективным для выявления таких возбудителей, как *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, а также респираторных вирусов.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время отсутствуют рекомендации по этиотропной терапии с позиций доказательной медицины для лечения SARS-CoV-2 инфекции.

Среди препаратов, которые назначали пациентам с тяжелым, осложненным течением следуют упомянуть следующие:

1. РЕМДЕСИВИР

Ремдесивир – является противовирусным средством широкого спектра действия. Первоначально был синтезирован и разработан компанией Gilead Sciences в 2017 году для лечения болезни, вызванной вирусом Эбола. Исследования *in vitro* показали, что ремдесивир может ингибировать репликацию коронавирусов, таких как SARS-CoV и MERS-CoV. Также в одном из исследований получены результаты, указывающие, что комбинация ремдесивир и интерферон бета

превосходит по эффективности комбинацию лопинавир / ритонавир и интерферон бета как *in vitro*, так и на модели MERS-CoV на мышах [16].

На сегодняшний день уже есть положительный опыт применения препарата ремдесивир при COVID-19 [17].

Ремдесивир вводили нескольким сотням пациентов с подтвержденной тяжелой пневмонией при COVID-19 в США, Европе и Японии с помощью программ расширенного доступа.

Учитывая широкий спектр анти-CoV активности ремдесивира, которые были продемонстрированы в доклинических исследованиях, были запланированы и уже проводятся рандомизированные контролируемые двойные слепые клинические исследования для оценки эффективности и безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 [18].

Ремдесивир назначают в дозировке 200 мг внутривенно в день 1, затем 100 мг внутривенно один раз в день в течение 9 дней.

2. ЛОПИНАВИР / РИТОНАВИР

Для лечения тяжелых форм предлагается применение антиретровирусных препаратов класса ингибиторов протеаз, их комбинаций (в частности ритонавир + лопинавир) в сочетании с интерфероном бета (который назначается ингаляционно, 5 млн. единиц растворяют в воде для инъекций и используют дважды в день).

Ритонавир / лопинавир назначают перорально взрослым в дозировке 400 / 100 мг два раза в день; детям в возрасте от 14 дней до 6 месяцев расчет по лопинавиру – 16 мг / кг, 2 раза в день; в возрасте 6 месяцев – 18 лет: при массе тела 15-25 кг 200 / 50 мг два раза в день, при массе 26-35 кг – 300 / 75 мг два раза в день, при массе > 35 кг – 400 / 100 мг два раза в день.

Решение о возможности применения в лечении пациентов с COVID-19 данной комбинацией основано на опыте использования этих препаратов для лечения других тяжелых коронавирусных инфекций (SARS и MERS) [19-22].

На сегодня получены противоречивые результаты опыта лечения, что требует дальнейшего исследования эффективности и безопасности применения.

3. ФАВИПИРАВИР

В феврале 2020 препарат фавипиравир, блокатор РНК-зависимой РНК-полимеразы РНК-содержащих вирусов, был применен в Китае для лечения коронавирусной болезни 2019 [23].

Получены предварительные результаты использования, которые указывают на эффективность препарата в лечении пациентов с COVID-19 [24].

4. ХЛОРОХИН И ГИДРОКСИХЛОРОХИН

Получены предварительные обнадеживающие результаты применения противомаларийного препарата хлорохина или близкого к нему гидроксихлорохина, который обнаружили способность блокировать размножение SARS-CoV-2 в культуре клеток [26, 27].

Возможным вариантом дозировки препаратов может быть следующая: хлорохин фосфат при массе тела > 50 кг 500 мг перорально 2 раза в день в течение 7 суток, при массе тела < 50 кг 500 мг 2 раза в день 1-й и 2-й день, в дальнейшем 500 мг 1 раз в день с 3 по 7 день; гидроксихлорохин – 400 мг два раза в день перорально в 1-й день, далее 200 мг два раза в день длительностью 5 дней.

Не рекомендуется сочетанное применение гидроксихлорохина и комбинации ритонавир + лопинавир, что обусловлено высокой частотой побочных эффектов.

5. АЗИТРОМИЦИН

Проводилась оценка эффективности азитромицина в комбинации с гидроксихлорохином у пациентов с COVID-19.

Открытое нерандомизированное исследование, проведенное в Марселе, включало 42 пациента (26 – основная группа, 16 – контрольная) с подтвержденным диагнозом коронавирусной болезни.

Первичной конечной точкой исследования был отрицательный результат ПЦР назофарингеальных мазков на 6 день с момента включения в исследование. Двадцати шести пациентам (в дальнейшем 6 были исключены из анализа) был назначен гидроксихлорохин в дозировке 200 мг 3 раза в сутки 10 дней, из них 6-ти пациентам также назначался азитромицин для предупреждения бактериальной суперинфекции. На 6-й день после включения у 100% пациентов, получавших комбинации гидроксихлорохин и азитромицин, получен

назоферон®

на захисті організму від інфекцій!*



діє у вхідних
воротах інфекції**



ефект розвивається
через 5-10 хвилин
після введення**



дітям
від 1 місяця*



До складу НАЗОФЕРОНУ входить ІНТЕРФЕРОН $\alpha 2b$ *

* Згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу Назоферон краплі та Назоферон спреї

** Интерферонотерапія гострих вірусних інфекцій у дітей» Кузнецов С.В., Актуальна Інфектологія, 2016р.

Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/15653/01/01, від «16» грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від «15» грудня 2016 р. № 1345.), Р.П. № UA/15653/02/01, від «16» грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від «15» грудня 2016 р. № 1345.).

УКР/ПРОМО/04/2020/НАЗ/ДМ/003

Завітай до нас
на сторінку



НАЦІОНАЛЬНИЙ ВИРОБНИК
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЄВРОПЕЙСЬКОГО РІВНЯ

Виробник: АТ «Фармак»
04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63
тел.: +38 (044) 239-19-40
факс: +38 (044) 485-26-86
info@farmak.ua / www.farmak.ua

Фармак



отрицательный результат ПЦР по сравнению с 57,1% среди пациентов, получавших только гидроксихлорохин [27].

Малая выборка исследования и отсутствие рандомизации не позволяет безоговорочно включать данную схему в текущие временные протоколы лечения.

6. ТОЦИЛИЗУМАБ

Рассматривается возможность назначения пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 ингибитора интерлейкина 6 (ИЛ-6) – тоцилизумаба. Показаниями к применению является наличие у пациента обширных, двусторонних инфильтратов в легких, тяжелое течение заболевания в сочетании с повышенным уровнем ИЛ-6.

Начальная доза должна составлять 4-8 мг/кг, рекомендуемая доза составляет 400 мг (разводится в 0,9% физиологическим растворе до 100 мл и вводится в/в в течение 1 часа). Возможно повторное введение через 12 часов. Разовая максимальная доза составляет 800 мг [28].

Есть мнение, что рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН-α2b) в виде раствора для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути (https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf).

Среди других препаратов, которые заслуживают внимание, следует упомянуть барицитиниб, который способен подавлять AP2-ассоциированной протеинкиназу 1 – основной регулятор эндоцитоза. Предполагается, что назначение этого препарата может предотвратить проникновение SARS-CoV-2 в клетку, а также блокировать внутриклеточную сборку вирусных частиц.

Также проводится изучение эффективности при лечении коронавирусной болезни 2019 азудина (нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы), данопревира (ингибитор протеазы NSV / 4A HCV), плитидепсина.

Обсуждается вопрос о возможном положительном эффекте назначения пациентам этой группы внутривенно высоких доз витамина С, поскольку последний способен уменьшать активацию и аккумуляцию в очаге воспаления нейтрофилов, образование внеклеточных ловушек нейтрофилов, что служит субстратом повреждения стенки сосудов, и, как следствие, может снижать альвеолярный отек.

Кроме вышеперечисленных препаратов проводится исследование эффективности назначения таких препаратов, как

- меримиподиб (действует на РНК-зависимые полимеразы),
- никлозамид (противогельминтный препарат),
- ринтатолимод (агонист Toll-подобного рецептора 3 (TLR-3)),
- плитидепсин и ивермектин [29].

Неотложная помощь пациентам включает мероприятия, направленные на борьбу с дыхательной недостаточностью, ОРДС: респираторная поддержка с обеспечением нормального газообмена (PaO_2 в пределах 60-75 мм рт. ст., SaO_2 – 90-93%).

Начинать кислородную терапию следует со скоростью 5 л/мин для достижения целевого значения $SpO_2 \geq 90\%$ у взрослых и $SpO_2 \geq 92-95\%$ у беременных.

Назначение внутривенной дезинтоксикационной терапии следует проводить с осторожностью у пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ) без признаков шока, так как агрессивная внутривенная терапия может ухудшить оксигенацию, особенно в условиях ограниченного доступа для проведения искусственной вентиляции легких.

Пациенты, получающие неинвазивную вентиляцию легких, имеют высокий риск неэффективности лечения, поэтому требуется проведение тщательного мониторинга возможного ухудшения клинического состояния при наличии опытного персонала, способного провести эндотрахеальную интубацию. При этом следует учитывать, что доказательных рекомендаций по неинвазивной вентиляции не существует, а сообщение о результатах применения этого метода у пациентов с SARS и MERS ограничено.

Пациентам с выраженным ОРДС рекомендуется инвазивная вентиляция в положении на животе более 12 часов в день. Тем не менее, следует избегать неоправданного отключения пациента от аппарата искусственной вентиляции, что может привести к нежелательным последствиям, в частности к ателектазу легких.

Необходимо применять встроенные катетеры для отсасывания секрета дыхательных путей и зажимы эндотрахеальной трубки, когда требуется отключение (например, при переводе на транспортную вентиляцию).

Респираторная поддержка проводится с обеспечением нормального газообмена (PaO_2 в пределах 60-75 мм рт. ст., SpO_2 – 90-93%).

Получены достоверные результаты выздоровления больных COVID-19 при применении метода экстракорпоральной мембранной оксигенации (искусственные легкие).

Рекомендовано также назначение эмпирического противомикробного лечения направленного на возможных возбудителей, которые могли стать причиной развития ТОРИ, в течение первого часа после поступления пациента при наличии признаков сепсиса. Также при наличии факторов риска заражения вирусом гриппа эмпирическая терапия должна включать ингибиторы нейраминидазы.

Не рекомендуется рутинное назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС) для лечения вирусной пневмонии или ОРДС, при условии, что их назначение не показано по другим причинам [10].

При развитии у пациентов признаков септического шока в качестве выбора инфузионной терапии предпочтение следует отдавать растворам кристаллоидов как на начальном этапе терапии сепсиса / септического шока (взрослым вводят не менее 30 мл / кг изотонического кристаллоида в первые 3 часа), так и в дальнейшем, для восполнения объема внутрисосудистой жидкости.

В качестве основного дополнения к растворам кристаллоидов могут быть использованы растворы альбумина, в то же время не рекомендуется использовать гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) для замещения объема внутрисосудистой жидкости.

При неэффективности внутривенной дезинтоксикационной терапии (для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст.) к лечению следует добавлять вазоактивные препараты.

Норадреналин является препаратом выбора первой линии вазопрессоров, возможно также добавление как вазопрессина (до 0,03 ед/мин), так и адреналина к норадреналину с целью повышения среднего артериального давления до целевого уровня, а также добавление вазопрессина (до 0,03 ед / мин) с целью уменьшения дозы норадреналина.

В качестве альтернативы норадреналину у определенной категории пациентов (например, у больных с низким риском тахикардии и абсолютной / относительной брадикардией) в качестве вазопрессорного препарата может быть рекомендован дофамин.

Следует отметить, что для стабилизации гемодинамики при достаточно адекватной водной нагрузке и вазопрессорной терапии не показано назначение внутривенно ГКС. Только в случае, когда, несмотря на проводимые мероприятия, стабилизация не наступает, возможно, назначение гидрокортизона в дозе 200 мг / сутки [11].

Для уменьшения частоты пролежней следует переворачивать пациента с тяжелыми проявлениями каждые 2 часа. Для уменьшения гиподинамии следует активно мобилизовать больного в начале болезни, когда это безопасно. Для профилактики стрессовых язв желудочно-кишечного тракта, кровотечений из них следует как можно более рано перейти на энтеральное питание (в течение 24-48 часов после поступления больного в стационар). Применяют блокаторы H₂-рецепторов или ингибиторы протонной помпы у пациентов с факторами риска таких осложнений. Для уменьшения риска венозной

тромбоэмболии следует вводить низкомолекулярный гепарин 5000 единиц подкожно дважды в день у лиц без противопоказаний.

Беременным женщинам с подозрением или подтвержденной COVID-19 проводится терапия с учетом стандартов ведения беременности.

Использование исследуемых терапевтических препаратов вне клинического исследования рассматривается на основе индивидуального анализа риска и пользы по решению консилиума.

Решение об экстренных родах и прерывании беременности рассматривается и основывается на многих факторах: термин гестации, состояние беременной и стабильность плода, на основании решения мультидисциплинарного консилиума в составе акушера, неонатолога и специалиста по интенсивной терапии.

АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с подозрением на COVID-19, с нетяжелым заболеванием или нетяжелой пневмонией, включая ситуации, когда стационарная помощь недоступна, или в случае информированного отказа от госпитализации требуется оказание медицинской помощи в амбулаторных (домашних) условиях. Так могут лечиться только пациенты, не имеющие сопутствующих серьезных хронических заболеваний, такие как болезни легких или сердца, почечная недостаточность, первичные и вторичные иммунодефициты, аллергологическая и аутоиммунная патология, которые ассоциированы с повышенным риском развития осложнений.

В связи с отсутствием доказательного специфического лечения пациентам с подозрением или подтвержденной COVID-19, которым ничто другое (патогенетические средства, кислородная неинвазивная поддержка) не помогло и состояние пациента приближается к критическому, возможно применение нелегализованных методов лечения или препаратов вне прямых их показаний к применению по фармакологической инструкции (off label drug use), по решению консилиума и согласия самого пациента.

02.04.2020 в Украине утвержден протокол оказания медицинской помощи для лечения коронавирусной болезни 2019 [30].

Так как на момент утверждения протокола отсутствует специфическое противовирусное лечение коронавирусной болезни 2019, а в мире проводится более 350 клинических исследований различных лекарственных средств, включая исследования SOLIDARITY, соавтором которого является ВОЗ.

В клинический протокол внесена информация о лекарственных препаратах, рекомендованных официальным органом Соединенных Штатов Америки, стран - членов Европейского Союза, Великобритании, Швейцарской Конфедерации, Японии, Австралии, Канады, КНР, государства Израиль для лечения коронавирусной болезни 2019, зарегистрированных с другими показаниями или не зарегистрированных в Украине, но которые применяются для лечения отдельных групп пациентов с коронавирусной болезнью 2019 в этих странах. Это регламентируется Законом Украины от 30 марта 2020 № 539-IX «О внесении изменений в некоторые законы Украины относительно обеспечения лечения коронавирусной болезни (COVID-19)».

Протокол ставит целью реализацию порядка назначения и применения лекарственных средств для лечения групп пациентов с подтвержденной коронавирусной болезнью 2019 при среднетяжелом, тяжелом, критическом клиническом течении.

При госпитализации осуществляется оценка клинического состояния больного и определение возможности применения указанных в протоколе лекарственных средств, учитывая наличие индивидуальных противопоказаний и взаимодействие препаратов. Назначение лекарственных средств осуществляется при условии получения информированного согласия пациента. Назначение этих препаратов не предусмотрено для применения на амбулаторном этапе, без присмотра квалифицированного врача.

В протоколе рассмотрено лечение с применением гидроксихлорохина, хлорохина, лопинавира / ритонавира, и, в крайних случаях, ремдесивира и тоцилизумаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 29. DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
2. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; published online Feb 13. DOI:10.1093/jtm/taaa021.
3. Tang B, Wang X, Li Q, Bragazzi N, Tang S, Xiao Y, et al. Estimation of the Transmission Risk of the 2019-nCoV and Its Implication for Public Health Interventions. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):462.
4. Goodarz Kolifarhood, Mohammad Aghaali, Hossein Mozafar Saadati, Niloufar Taherpour, Sajjad Rahimi, Neda Izadi, Seyed Saeed Hashemi Nazari Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020; 8(1): e41.
5. Team TNCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly* 2020; 2: 113–22.
6. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 71. Geneva: World Health Organization; 2020. (Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200331-sitrep-71-covid-19.pdf?sfvrsn=4360e92b_8, accessed 31 March 2020)
7. D. Wang et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*. Published online February 7, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
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 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; published online Feb 24. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
11. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected (Interim guidance). Geneva: World Health Organization; 2020. (Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected), accessed 13 March 2020)
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2016;315:801-10.

13. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62 Published Online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
14. Tao Chen, Di Wu, Huilong Chen et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091> (Published 26 March 2020)
15. Xi Jin, Jiang-Shan Lian, Jian-Hua Hu, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020;0:1–8. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926
16. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases Geneva: World Health Organization; 2020. (Available at: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>, accessed 19 March 2020)
17. T.P. Sheahan, A.C. Sims, S.R. Leist, A. Schäfer, J. Won, A.J. Brown, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV *Nat Commun*, 11 (2020), 10.1038/s41467-019-13940-6 Google Scholar
18. Holshue, M. L. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191> (2020).
19. B. Cao Mild / moderate 2019-nCoV remdesivir RCT - Full Text View - ClinicalTrials.gov (2020) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>, Accessed 13th Feb 2020
20. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-256.
21. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015;212:1904-1913.
22. Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, Jung S-I, Jang H-C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016;21:455-459
23. Arabi YM, Alotman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:81-81.
24. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 2020 Feb DOI:10.1038/d41573-020-00016-0
25. News. <http://www.szdsyy.com/News/0a6c1e58-e3d0-4cd1-867a-d5524bc59cd6.html> (accessed February 22, 2020). (in Chinese)
26. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G., 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 1–3. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
27. Gao, J., Tian, Z., Yang, X., 2020. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
28. Xiaoling Xu1, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1* (Available at: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>)
29. Scott J Bergman et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Investigational Drugs and Other Therapies. (Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/2500116-overview>)
30. ПРОТОКОЛ «НАДАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» <https://moz.gov.ua/uploads/3/19829-protokol.pdf>