

УДК 616-08

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-31-56>

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

©¹С. Ф. Багненко, ^{1,2,3}В. В. Рассохин, ^{1,2,3}Н. А. Беляков, ^{1,3}Е. В. Боева, ^{1,3}Е. Б. Ястребова¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия³ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Представлены основные направления и подходы к реализации мероприятий по профилактике и лечению заболевания, вызванного новым коронавирусом SARS-CoV-2, в условиях дальнейшего распространения эпидемии COVID-19. Опыт показывает, что при инфицировании многих тысяч людей, у части из них заболевание протекает в бессимптомной или малосимптомной форме, до 1/3 пациентов находятся в тяжелой или критической форме, и могут нуждаться в интенсивной терапии. От уровня профессиональной, организационной, материально-технической, психологической подготовки системы здравоохранения, всего сообщества специалистов, включая инфекционистов, реаниматологов, врачей общей практики и др., медицинских работников среднего и младшего звена зависит качество, эффективность и конечный результат медицинской помощи.

Ключевые слова: профилактика и лечение COVID-19, защита медицинских работников, оптимизация работы врачей

Контакт: Рассохин Вадим Владимирович, ras-doc@mail.ru

COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION. TREATMENT AND PREVENTION

©¹S. F. Bagnenko, ^{1,2,3}V. V. Rassokhin, ^{1,2,3}N. A. Belyakov, ^{1,3}E. V. Boeva, ^{1,3}E. B. Yastrebova¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia²Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia³St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

The main directions and approaches to the implementation of measures for the prevention and treatment of the disease caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 against the backdrop of the further spread of the COVID-19 epidemic are presented. Experience shows that in infection of many thousands of people, some of them are asymptomatic and pauci-symptomatic, severe or critical cases are observed in up to 1/3 of the patients that may need intensive care. The quality, effectiveness and final result of medical care depend on the level of professional, organizational, material, technical, psychological preparation of the healthcare system, the entire community of specialists, including infectious disease specialists, resuscitators, general practitioners, etc., middle and junior medical workers.

Key words: prevention and treatment of COVID-19, protection of medical workers, optimization of work of medical workers

Contact: Rassokhin Vadim Vladimirovich, ras-doc@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Беляков Н.А., Боева Е.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Лечение и профилактика // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 12, № 2. С. 31–56, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-31-56>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Boeva E.V., Yastrebova E.B. COVID-19 coronavirus infection. Treatment and prevention // HIV infection and immunosuppression. 2020. Vol. 12, No. 2. P. 31–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-31-56>.

Введение. Общие положения. Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) — заболевание, вызванное новым коронавирусом, который теперь называется тяжелым острым респираторным син-

дромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2; ранее назывался 2019-nCoV), впервые выявленный во время вспышки респираторных заболеваний в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай. Первоначально

об этом было сообщено Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 года, уже 30 января 2020 года ВОЗ объявила вспышку COVID-19 глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, 11 марта 2020 года ВОЗ объявила COVID-19 глобальной пандемией, впервые назвав его таковым с момента объявления пандемии гриппа H1N1 в 2009 году.

Острая необходимость в профилактике распространения инфекции, а также развития тяжелых форм заболевания COVID-19 определяют высокую актуальность назначения адекватного этиопатогенетического лечения, интерпретацию результатов выбранных препаратов. Так, рядом авторов подвергается критике назначение нескольких препаратов из одной группы без одновременной оценки эффективности в контрольной группы, что в конечном итоге не приводит к окончательному заключению об эффективности или безопасности.

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

Также затруднительно тщательно оценить тот поток информации, который появился относительно потенциальных методов лечения COVID-19 в течение нескольких месяцев с начала 2020 года. Сделано несколько системных обзоров применения комплексной терапии, в состав которой входили противовирусные препараты, антибиотики, гидроксихлорохин и другие лекарственные средства, сделаны предварительные очень важные выводы, на основе которых предприняты попытки создания национальных руководств и рекомендаций, так необходимые для практической медицины. По состоянию на 22 июня 2020 года проводится большое количество клинических контролируемых исследований для оценки потенциальной эффективности этих препаратов против инфекции SARS-CoV-2.

В настоящее время не существует единых, одобренных МЗ России, ВОЗ, международными профессиональными сообществами и советами экспертов терапевтических подходов к лечению COVID-19. Принято считать, что основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного комплекса симптомов жизнеугрожающих состояний, а именно пневмония, ОРДС, сепсис, в рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния

пациента для выявления признаков ухудшения его клинического состояния с последующим назначением поддерживающей патогенетической и симптоматической терапии. Рекомендации по лечению коморбидных состояний и осложнений следует осуществлять на персонифицированной основе, в зависимости от наличия основных симптомов тяжелого состояния в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям.

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

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

Тем не менее мероприятия по предупреждению завоза и распространения COVID-19 на территории России регламентированы рядом руководящих документов. Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских организа-

циях проводятся в соответствии с приказом Минздрава России от 19.03.2020 №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (с изменениями и дополнениями).

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

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

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

Знание и учет симптомов заболевания. В принятии решения о тактике ведения пациента необходимо помнить о длительности инкубационного периода вируса COVID-19, который составляет от 2 до 14 дней. В клинической картине осуществляется мониторинг основных клинических проявлений заболевания: лихорадки, кашля,

одышки, миалгий, повышенной утомляемости и чувства усталости. В настоящее время течение лихорадки у больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, до конца не изучено, так как оно может быть длительным или прерывистым. Тем не менее лихорадка при поступлении в стационар пациентов с COVID-19 может наблюдаться в 44% случаев, развиваться в процессе госпитализации — у 89% пациентов. К другим симптомам можно отнести боль в горле, головную боль, кашель с выделением мокроты и/или кровохарканье, а также тошноту и диарею. Некоторые пациенты испытывают желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея и тошнота, прежде чем разовьется лихорадка и симптомы, связанные с поражением нижних дыхательных путей. Кроме того, пациенты, которые, в конечном итоге получили положительный результат на COVID-19, могут испытывать anosmia (потерю обоняния) и дисгевзию (изменение чувства вкуса) при отсутствии других респираторных заболеваний (аллергический ринит, острый риносинусит или хронический риносинусит). Возможно бессимптомное течение инфекции, но до сих пор нет четких обоснований для такого развития заболевания.

Обязательный учет факторов риска. Обобщенные накопленные сведения и клинический опыт указывают на то, что пожилые пациенты и лица с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ожирение могут быть подвержены более высокому риску развития более тяжелых форм заболевания COVID-19. Так, пациенты в возрасте от 30 до 69 лет составили группу наиболее пострадавших лиц — это 77,8% из более чем 44 000 подтвержденных случаев COVID-19 в Китае. Уровень летальности был самым высоким у людей в возрасте 80 лет и старше — 14,8%, в возрасте от 70 до 79 лет он составил 8%, в возрасте от 60 до 69 лет — 3,6%, а самым низким у лиц моложе 60 лет. Пациенты с коморбидными состояниями имели более высокий общий уровень смертности: 10,5% для лиц с ССЗ; 7% — с СД; 6% — с онкологическими заболеваниями, артериальной гипертензией и хронической дыхательной недостаточности по сравнению с 0,9% для лиц без коморбидных состояний. Кроме того, более тяжелое заболевание приводило к летальному исходу почти в 50% случаев у лиц, у которых развилась дыхательная недостаточность, септический шок или полиорганная дисфункция.

Таблица 1

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

Table 1

The algorithm for medical care to patients with COVID-19 depending on the phenotype of the severity of the clinical condition

	Клинические проявления	Объем действий
Фенотип 1	— Температура тела от субфебрильной до фебрильной; нормальная частота дыхания — Отсутствуют или слабые респираторные симптомы, нет гипоксии (пульсоксиметрия)	— Мазок на COVID-19 не проводится (клинически классифицируется как потенциально позитивный) — Запрещается вход в отделение неотложной помощи — Нет необходимости в лучевой визуализации — Выписка через шлюз на домашний карантин с рекомендациями
Фенотип 2	— Лихорадка, одышка; — +/- легкая гипоксия или — Хрипы или иные эквиваленты в легких с обеих сторон	— Тестирование на COVID-19, на грипп (экспресс-тест) А, В, RSV (в зависимости от сезона), ЭКГ (QTc) — Микробиологическая диагностика, антибиотик/противовирусный препарат, терапия O ₂ — Рентгенография грудной клетки; КТ — по показаниям — Госпитализация (отделение для пациентов с подозрением на COVID-19)
Фенотип 3	— Лихорадка, выраженная одышка; повышение частоты дыхания >22/мин; — Значительная гипоксия (pO ₂ арт. BGA (анализ газов в артерии) <60 мм рт.ст внутри помещения обычный воздух), однако увеличение SpO ₂ >90% с терапией O ₂	— Тестирование на COVID-19, на грипп (экспресс-тест) А, В, RSV (в зависимости от сезона), ЭКГ (QTc) — Микробиологическая диагностика, антибиотик/противовирусный препарат, терапия O ₂ — Рентгенография грудной клетки; КТ — по показаниям — Госпитализация (отделение для пациентов с подозрением на COVID-19) — Строгое наблюдение (SpO ₂ >90% удерживать, при необходимости анализ газов артериальной крови)
Фенотип 4	— Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — показание для неинвазивной вентиляции в отделении интенсивной терапии с обязательной респираторной поддержкой	— Тестирование на COVID-19, на грипп (экспресс-тест) А, В, RSV (в зависимости от сезона), ЭКГ (QTc) — Микробиологическая диагностика, антибиотик/противовирусный препарат, терапия O ₂ — Рентгенография грудной клетки; КТ — по показаниям — Необязательно — сонография (УЗИ) легких: «мокрый тип» (четко выраженные линии В) — полезна для неинвазивной вентиляции — Необязательно — сонография (УЗИ) легких: «сухой тип» — бесполезна для неинвазивной вентиляции
Фенотип 5	— Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — показание для интубации в случае без улучшения после 2 часов неинвазивной вентиляции в отделении интенсивной терапии с обязательной респираторной поддержкой (снижена бдительность)	— Тестирование на COVID-19, на грипп (экспресс-тест) А, В, RSV (в зависимости от сезона), ЭКГ (QTc) — Микробиологическая диагностика, антибиотик/противовирусный препарат, терапия O ₂ — Рентгенография грудной клетки; КТ — по показаниям — Необязательно — сонография (УЗИ) легких: «мокрый тип» (четко выраженные линии В) — полезна для неинвазивной вентиляции — Необязательно — сонография (УЗИ) легких: «сухой тип» — бесполезна для неинвазивной вентиляции — Группы высокого риска: возраст >60 лет, чаще мужчины, сопутствующие заболевания — ожирение, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

Тестирование и сортировка пациентов. Теперь уже нет никаких сомнений, что правильно построенная система отбора и тщательная сортировка пациентов с COVID-19 имеет очень большое значение в моменты максимального количества пациентов. И эта работа должна начинаться с момента первого звонка или обращения пациента с акцентом внимания на таких вопросах, как: насколько высокая температура? Есть ли одышка?

Какой возраст и есть ли у пациентов хронические заболевания, такие как СД, ССЗ, онкопатология, избыточный вес или заболевания легких, которые увеличивают риск инфекции и осложнений?

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

При умеренных симптомах необходимо попросить пациентов прийти в медицинское учреждение, четко отметить в медицинской карте, что это «респираторный» пациент, который должен быть направлен в отдельную зону. Если пациент находится в тяжелом состоянии, его немедленно следует направить в отделение неотложной помощи больницы.

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

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

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

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

Рекомендации для учреждений неотложной медицинской помощи. Важным является наличие высокой степени готовности медицинского учреждения к поступлению пациентов с COVID-19,

особенно в случае одномоментного и массового потока инфицированных людей или с подозрением на наличие вирусного заболевания.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. При меньших значениях — поворот пациента на живот.

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

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

5. Если при сатурации 90–92% у пациента наблюдаются учащение частоты дыхательных дви-

жений свыше 26 в минуту, чувство нехватки воздуха, беспокойство, угнетение сознания, показана интубация трахеи.

Любой пациент с лихорадкой, кашлем и одышкой, имеющий историю поездок в страны с высокой продолжающейся передачей инфекции или достоверную историю контакта с инфицированным человеком, перед помещением в отделение стационара должен быть немедленно тестирован на COVID-19 и некоторые другие вирусы респираторной группы методом ПЦР. Вместе с этим рекомендовано получать исходные данные о значениях клинического анализа крови, основных биохимических параметрах сыворотки крови, включая С-реактивный белок (СРБ), Д-димеры и прокальцитонин. Специфическими изменениями для COVID-19 являются лейкопения, наблюдаемая у 30–45% пациентов, лимфопения (85%).

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

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

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

ных состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваний, состояниям и осложнениям.

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

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

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

Ниже представлены основные фармакологические группы лекарственных средств (ЛС), предназначенные для лечения пациентов с COVID-19:

- **Перепрофилированные ЛС:**
 - Chloroquine (CQ) / Hydroxychloroquine (HCQ);
 - Lopinavir/ritonavir;
 - Ribavirin.
- **Другие ЛС** (ИАПФ, БРА, camostat mesylate, интерфероны (ИФН), ivermectin, nitazoxanide, статины и др.):

— **Терапия острый респираторный дистресс-синдром:**

- **Исследуемые ЛС:**
 - Remdesivir;
 - Favipiravir;
 - Arbidol.
- **Вспомогательные ЛС:**
 - Кортикостероиды;
 - Антицитокиновые / иммуномодулирующие ЛС;
 - Иммуноглобулины.

Известно, что большое количество новых и испытанных лекарственных препаратов различных классов проходят испытания или планируется их включение в клинические исследования, что, вероятно, позволит существенно повысить качество, результаты

и безопасность терапии пациентов с COVID-19, особенно с тяжелыми формами заболевания.

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

Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения COVID-19 у взрослых в РФ представлен во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020) [2].

Оказание неотложной медицинской помощи

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

ОРДС — обычное явление при тяжелом заболевании, требующее интенсивного лечения. Клиницисты отделения интенсивной терапии должны использовать рекомендации по лечению ОРДС, подготовленные на фактических данных и клиническом опыте, включая инфузионное пособие, реанимацию, раннее эмпирическое назначение антибиотиков и оптимизацию лечения, основанной на мониторинге показателей лабораторного обследования, легочную защитную вентиляцию и др. В ряде руководств предлагаются клинические алгоритмы по ведению тяжелых пациентов. Так, S. Murthy и соавт. предложили включить в алгоритм несколько обязательных элементов: обычная интенсивная терапия; модифицированная обычная интенсивная терапия; механизмы планирования интенсивной терапии; специфические для COVID-19 рекомендации.

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

Пациенты могут быть выписаны домой, когда это клинически показано, при этом рекомендуется дальнейшая изоляция в домашних условиях.

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

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

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

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

- легкое течение: неосложненная вирусная инфекция верхних дыхательных путей;
- пневмония с легким течением;
- пневмония средней степени тяжести без необходимости дополнительного лечения и поддержки кислородом;
- тяжелая пневмония с одышкой, ОРДС, $SpO_2 \leq 93\%$ при респираторной поддержке, отношение P/F < 300 ;
- критическое течение с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, септическим шоком, полиорганной дисфункцией / недостаточностью.

Легкое течение COVID-19. Пациенты с легкой клинической картиной (отсутствие вирусной пневмонии и гипоксии) могут изначально не нуждаться в госпитализации, и многие смогут справиться со своей болезнью в домашних условиях. Решение о наблюдении за пациентом в стационаре или амбулаторных условиях должно приниматься в каждом конкретном случае. Это решение будет зависеть от клинической картины, потребности в поддерживающем уходе, потенциальных факторов риска тяжелого заболевания и способности пациента самостоятельно изолироваться в домашних условиях. Пациенты с факторами риска развития тяжелой болезни должны находиться под пристальным наблюдением с учетом возможного риска прогрессирования тяжелой болезни на второй неделе после появления симптомов.

Таблица 2

Классификация COVID-19 по степени тяжести клинических проявлений

Table 2

Classification of COVID-19 by severity of clinical manifestations

Степень тяжести	Клинические критерии
Легкое течение	— Температура тела ниже 38,5° С, кашель, слабость, боли в горле — Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения
Среднетяжелое течение	— Лихорадка выше 38,5° С — ЧДД более 22/мин — Одышка при физических нагрузках — Пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких) — SpO ₂ < 95 % — СРБ сыворотки крови более 10 мг/л
Тяжелое течение	— ЧДД более 30/мин — SpO ₂ ≤ 93 % — PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 мм рт.ст. — Прогрессирование изменений в легких по данным рентгенографии, КТ, УЗИ (увеличение в объеме изменений в легких более чем на 50 % через 24–48 ч) — Снижение уровня сознания, агитация — Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час) — Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л qSOFA > 2 балла
Крайне тяжелое течение	— ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких) — Септический шок — Полиорганная недостаточность

Основными критериями легкого течения инфекционного заболевания являются:

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

Лечение в амбулаторных условиях необходимо проводить под строгим контролем состояния пациента. В случае появления признаков ухудшения состояния пациента и прогрессирования заболевания следует незамедлительно обеспечить оказание помощи таким пациентам в условиях стационара. В качестве возможных схем лечения легких форм ОРВИ с подозрением на COVID-19 в амбулаторных условиях можно включать комбинации препаратов с доказанной эффективностью в отношении сезонных ОРВИ и препараты, предположительно эффективные в отношении SARS-CoV-2. Особенностью предложенных схем является применение пониженных дозировок гидроксихлорохина и мефлохина, что снижает риск их кардиотоксического действия без значительного снижения эффективности. Применение данных схем возможно до получения лабораторного подтверждения диагноза. После подтверждения диагноза лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОРВИ

или Временными методическими рекомендациями по лечению COVID-19.

Рекомендуется использовать следующие схемы терапии:

1. Рекомбинантный интерферон альфа. Капли или спрей в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная доза — 15 000–18 000 МЕ) + гидроксихлорохин 600 мг в первый день (3 раза по 200 мг), 400 мг во второй день (2 раза по 200 мг), далее по 200 мг в сутки в течение 7 дней.

2. Рекомбинантный интерферон альфа. Капли или спрей в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная доза — 15 000–18 000 МЕ) + мефлохин 500 мг в первый и второй день (2 раза по 250 мг), далее по 250 мг в сутки в течение 7 дней.

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

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

5. Рекомбинантный интерферон альфа. Капли или спрей в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная доза — 15 000–18 000 МЕ) + умифеновир, 200 мг 4 раза в сутки — в течение 5 дней.

Учитывая отсутствие объективных доказательств эффективности применения вышеуказанных препаратов при COVID-19, назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя).

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

и COVID-19), для профилактики неблагоприятного течения инфекции и развития осложнений целесообразным может быть использование комбинированных схем лечения, включающих как препараты для лечения сезонных ОРВИ, так и препараты, активные в отношении SARS-CoV-2. Лечение должно назначаться как можно раньше, при появлении первых симптомов заболевания без ожидания лабораторного подтверждения диагноза.

Пациентам с легким течением COVID-19 лечение может проводиться в амбулаторных условиях. При этом следует подробнее остановиться на группах населения с повышенным риском развития тяжелых заболеваний, к которым нужно отнести пожилых людей и лиц любого возраста, имеющих серьезные сопутствующие заболевания, которые могут подвергаться более высокому риску разви-

Таблица 3

Препараты, используемые при лечении COVID-19

Table 3

Drugs used in the treatment of COVID-19

Наименование лекарственного препарата для медицинского применения	Механизм действия	Схемы назначения
Гидроксихлорохин	Используются для лечения малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани. Блокирует репликацию вируса, подавляет его цитопатическое действие и предотвращает стимуляцию неспецифического воспалительного ответа, которая отмечена у пациентов с COVID19	400 мг 2 раза в первые сутки (утро, вечер), затем 200 мг 2 раза в сутки (утро, вечер) в течение 6 дней
Хлорохин		500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
Мефлохин		1-й день: 250 мг 3 раза в день каждые 8 часов. 2-й день: 250 мг 2 раза в день каждые 12 ч. 3–7-й дни: 250 мг 1 раз в день в одно и то же время
Лопинавир+ Ритонавир	Лопинавир — ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы ВИЧ. Ритонавир — ингибитор аспартилпротеаз ВИЧ1 и ВИЧ-2	400 мг + 100 мг <i>per os</i> каждые 12 часов в течение 14 дней. Может вводиться в виде суспензии 400 мг + 100 мг (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через назогастральный зонд
Рекомбинантный интерферон бета-1b	Применяется для лечения рассеянного склероза, обладает иммуномодулирующим эффектом	0,25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций)
Рекомбинантный интерферон альфа	Обладает местным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием	По 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней

Принимая во внимание особенности клинических проявлений COVID-19 (высокое сходство с клиническими проявлениями сезонных ОРВИ на ранней стадии заболевания), особенности течения данной инфекции (малосимптомное течение в первую неделю заболевания с возможностью развития двусторонней пневмонии), возможность сочетанных форм заболевания (сезонные ОРВИ

тяжелой болезни от COVID-19 (табл. 4), поэтому вне зависимости от тяжести течения заболевания по решению врача помощь им может оказываться в условиях стационара.

В каждом конкретном клиническом случае решение об объеме и характере проводимой терапии должно приниматься на индивидуальной основе, только с учетом национальных рекомендаций

Таблица 4

Группы повышенного риска развития тяжелых заболеваний при COVID-19

Table 4

High-risk groups for severe diseases with COVID-19

№ п/п	Группа	Комментарии
1	Люди от 65 лет и старше	
2	Люди, которые живут в доме престарелых или в учреждении длительного ухода	
3	Люди всех возрастов с сопутствующими заболеваниями, особенно если они плохо контролируются, в том числе: — хронические заболевания легких; — серьезные заболевания сердца; — ослабление функции иммунитета; — тяжелое ожирение; — сахарный диабет; — хроническая болезнь почек; — заболевания печени	ХОБЛ, бронхиальная астма средней и тяжелой степени ИБС, артериальная гипертензия, нарушения ритма Многие заболевания могут привести к нарушению иммунитета человека, включая лечение рака, курение, трансплантацию костного мозга или органов, иммунодефицит, плохо контролируемый ВИЧ или СПИД, а также длительное применение кортикостероидов и других препаратов с иммуносупрессивным действием Индекс массы тела [ИМТ] 40 и выше Особое внимание при проведении диализа

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: CHD — ischaemic heart disease, COPD—chronic obstructive pulmonary disease.

и консультативных заключений специалистов различных направлений после подтверждения диагноза. После подтверждения диагноза лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОРВИ или временными методическими рекомендациями по лечению COVID-19.

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

Тяжелое течение COVID-19. Некоторые пациенты с COVID-19 будут иметь тяжелое течение заболевания, что потребует определенной маршрутизации пациента, строгой сортировки по степе-

ни тяжести и клиническим проявлениям, госпитализации для проведения лечения (табл. 5).

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

Клиническое ведение пациентов с COVID-19 в стационаре. В условиях стационара ведение пациентов заключается в обеспечении комплексной поддержки при развивающихся клинических признаках прогрессирования заболевания или его осложнений (WHO Guidelines 2020, Surviving Sepsis Campaign 2020). Вместе с тем, как правило, продолжается лекарственная терапия по поводу COVID-19, назначенная на амбулаторном этапе, либо принятие решения осуществляется лечащими врачами с учетом тяжести состояния пациента и клинической картины. Схемы этиотропной терапии в зависимости от тяжести течения заболевания, представлены в Приложении 10 Временных методических рекомендаций (табл. 6).

Таблица 5

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

Table 5

The most common severe complications and changes in laboratory tests with COVID-19 (CDC Clinical Guidance 2020)

Признак	Частота встречаемости, %	Примечание
Пневмонии	91	Варьирует частота тяжести, что влияет на потребность в ИВЛ
Критические состояния и заболевания:		
ОРДС	61	
Шок или септический шок	31–67	
Острое повреждение почек / почечная недостаточность	8–29 / 5–19	
Острое повреждение печени	14	
Изменения со стороны сердца:	12–23	
острое повреждение сердца	Частота варьирует	
кардиомиопатии	33	
аритмии	44	
Внутрибольничные инфекции / пневмонии, ассоциированные с ИВЛ	Частота варьирует	В зависимости от профиля стационара, оснащенности, условий содержания пациентов, соблюдения противоэпидемического режима
Лимфопения	83	
Тромбоцитопения	36	
Лейкопения	34	
С-реактивный белок ≥ 10 mg/L	61	
Повышение уровня АСТ, АЛТ	20–39	Высокие уровни ассоциированы с тяжестью течения COVID-19
Прокальцитонин	—	При поступлении обычно в пределах нормальных величин; изменение по мере прогрессирования, присоединения вторичных инфекций, развития шока
Коинфекции:		
респираторные вирусные инфекции	—	Сообщалось о спорадических случаях появления вирусных инфекций (в том числе грипп, парагрипп)
внебольничная вторичная бактериальная инфекция	—	Наблюдения, о которых не сообщалось в опубликованных сериях случаев заболевания (посев крови: отрицательный)

ВАЖНО! При тяжелых формах заболевания наблюдаются тесные ассоциации со следующими изменениями показателей лабораторного обследования:

- ассоциированы с критическими состояниями: лимфопения, нейтрофилия, повышение уровня АСТ, АЛТ, ЛДГ, прокальцитонина, СРБ, ферритина, содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов и хемокинов
- проявления нарушений регуляции иммунной системы: повышение уровня содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6) и хемокинов (IL-8) у тяжелобольных / тяжелобольных в критическом состоянии по сравнению с менее тяжелобольными пациентами
- ассоциированы с повышенной смертностью: повышение уровня Д-димеров в крови, лимфопения (Qin CID 2020; Huang Lancet 2020; Wang JAMA 2020; Yang Lancet 2020; Arentz JAMA 2020)

Основные принципы терапии неотложных состояний

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

- ЧДД более 30/мин;
- SpO₂ $\leq$ 93 %;
- PaO₂/FiO₂ $\leq$ 300 мм рт.ст.;
- прогрессирование пневмонии (нарастание площади инфильтративных изменений более чем на 50 % через 24–48 часов);
- снижение уровня сознания;

- необходимость респираторной поддержки (неинвазивной и инвазивной вентиляции легких);
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., потребность в вазопрессорных препаратах, диурез менее 0,5 мл/кг/час);
- синдром полиорганной недостаточности;
- SOFA > 2 балла;
- лактат артериальной крови > 2 ммоль.

В условиях постоянно быстро изменяющейся ситуации по распространению заболевания, нарастающего количества пациентов в тяжелом состоянии затруднительно предлагать постоянные реко-

Таблица 6

Схемы лекарственной терапии COVID-19 в зависимости от тяжести клинического состояния пациентов

Table 6

Drug regimens for COVID-19 depending on the severity of the clinical condition of patients

Форма заболевания	Возможные варианты схем лечения
Легкие формы (поражение только верхних отделов дыхательных путей)	Схема 1: Гидроксихлорохин* или Схема 2: Мефлохин* или Схема 3: ИФН- α +умифеновир
Среднетяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности)	Схема 1: Фавипиравир +/- барицитиниб или тофацитиниб или Схема 2: Гидроксихлорохин+азитромицин +/- барицитиниб или тофацитиниб или Схема 3: Мефлохин + азитромицин +/- барицитиниб или тофацитиниб или Схема 4: Лопинавир/ритонавир + ИФН- β 1b +/- барицитиниб или тофацитиниб или Схема 5: Фавипиравир +/- олокизумаб или Схема 6: Гидроксихлорохин+азитромицин +/- олокизумаб или Схема 7: Мефлохин + азитромицин +/- олокизумаб или Схема 8: Лопинавир/ритонавир + ИФН- β 1b +/- олокизумаб
Тяжелые формы (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис)	Схема 1: Фавипиравир +/- тоцилизумаб или сарилумаб или Схема 2: Гидроксихлорохин+азитромицин +/- тоцилизумаб или сарилумаб или Схема 3: Мефлохин + азитромицин +/- тоцилизумаб или сарилумаб или Схема 4: Лопинавир/ритонавир + ИФН- β 1b +/- тоцилизумаб или сарилумаб или Схема 5: Лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин +/- тоцилизумаб или сарилумаб
Цитокиновый шторм (COVID-19 индуцированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз)	Схема 1: Метилпреднизолон + тоцилизумаб или сарилумаб или Схема 2: Дексаметазон + тоцилизумаб или сарилумаб или Схема 3: Метилпреднизолон + канакинумаб или Схема 4: Дексаметазон + канакинумаб или (при наличии противопоказаний к применению глюкокортикоидов): Схема 5: Тоцилизумаб или сарилумаб, или канакинумаб

Примечание: * возможно в комбинации с ИФН- α Note: * possible in combination with: IFN- α

мендации, поэтому конкретные данные об оказании помощи в отделении интенсивной терапии для COVID-19 отсутствуют, и текущие рекомендации основаны на существующих данных по другим вирусным респираторным инфекциям, накопленному опыту и общих принципах интенсивного лечения (рис. 1).

Особое внимание следует уделять выполнению компьютерной томографии (КТ) грудной клетки для первичного выявления поражения легких и исследования динамики инфекционно-воспалительного процесса. КТ грудной клетки необходима всем пациентам, вне зависимости от тяжести состояния, поскольку при выявлении типичной для COVID-19 картины на КТ реаниматологу легче перевести на ИВЛ, казалось бы, стабильного пациента. При этом основной задачей раннего перевода на ИВЛ будет являться предупреждение самоповреждения легких во время активного дыхания пациента, использования вспомогательной мускулатуры и возникающего повышения транспульмонального давления. КТ в динамике должна выполняться не реже 1 раза в неделю, у реанимационных пациентов — чаще, при ухудшении

состояния. Расположение КТ в другом корпусе, подключение больного к ИВЛ не может служить веской причиной для отказа от КТ (Федерация анестезиологов и реаниматологов России, 2020; <http://www.far.org.ru/recomendation>).

Лечение пациентов с острой дыхательной недостаточностью, развившейся на фоне острого респираторного дистресс-синдрома. Несмотря на то, что при ОРДС не существует никакой специфической терапии, лечение основного состояния подразумевает проведение разнопланового медикаментозного лечения, неинвазивной вентиляции или механической вентиляции легких, адекватной инфузионной, симптоматической и поддерживающей терапии. Поскольку инфекция часто является основной причиной ОРДС, необходимо раннее назначение соответствующей антибактериальной терапии, достаточно широкой для охвата предполагаемых патогенов, а также тщательная оценка состояния пациента для определения потенциальных источников инфекции. Кроме того, профилактика осложнений, связанных с длительной искусственной вентиляцией легких и пребыванием в отделении интенсивной терапии, может включать

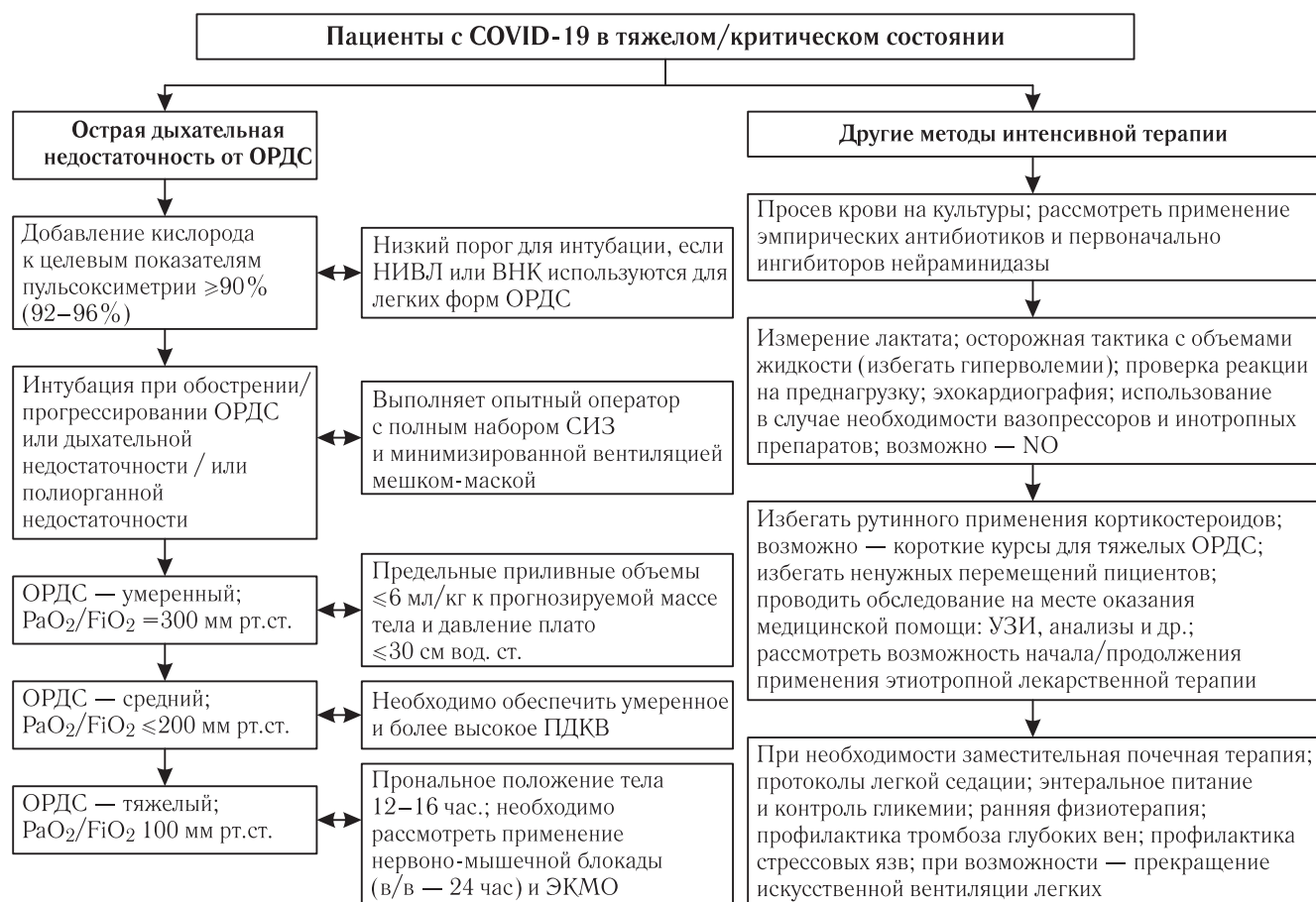


Рис. 1. Алгоритм клинического ведения тяжелобольных пациентов с ОРДС при COVID-19

Примечание: ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; COVID-19 — коронавирусная болезнь 2019 года; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; ВНК — высокоточная носовая канюля; НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — отношение парциального давления артериального кислорода к доле вдыхаемого кислорода; СИЗ — средства индивидуальной защиты; ПДКВ — положительное давление в конце выдоха

Fig. 1. Algorithm for the clinical management of seriously ill patients with ARDS under COVID-19

Note: ARDS — acute respiratory distress syndrome; COVID-19 — coronavirus disease 2019; ECMO — Extracorporeal membrane oxygenation; HFNC — high flow nasal cannula; NIV — noninvasive ventilatory support; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — ratio of partial pressure of arterial oxygen to the proportion of respirable oxygen; PPE — personal protective equipment; PEEP — positive end-expiratory pressure

профилактику глубоких венозных тромбозов (ТГВ), профилактику стрессовых язв, раннюю мобилизацию, минимизацию седации, профилактику пролежней, а также стратегии профилактики пневмонии, вызванной ИВЛ.

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

(ЖКТ), ошибочное расположение катетеров и трубок, а также развитие мышечной слабости.

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

При отсутствии технической возможности проведения высокопоточной оксигенотерапии или ее неэффективности рекомендовано использование неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) аппаратами для стационарного или домашнего использования в режиме CPAP до 15–18 см вод. ст.

(Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России, 2020; «Применение неинвазивной вентиляции легких»). При неэффективности НИВЛ — гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса PaO_2/FiO_2 в течение 2 часов, высокой работе дыхания (десинхронизация с респиратором, участие вспомогательных мышц, «провалы» во время триггирования вдоха на кривой «давление-время») — показана интубация трахеи и переход к традиционной ИВЛ.

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

Частота применения НИВЛ и ВНК при лечении пациентов с COVID-19 в тяжелом состоянии может достигать $1/3$ – $2/3$ пациентов. Существуют минимальные данные, подтверждающие или опровергающие опасения по поводу безопасности, связанные с риском образования аэрозолей при использовании устройств для ИВЛ. Во время борьбы с ТОРС эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что НИВЛ был связан с внутрибольничной передачей инфекции. Вместе с тем, при неоднократных лабораторных тестированиях у пациентов в других исследованиях было показано, что НИВЛ не генерирует инфицированных аэрозолей. Такие же неоднозначные сведения были получены при исследовании о потенциально опасных с точки зрения передачи вирусных инфекций ВНК. Кроме того,

есть данные, что НИВЛ может уменьшить частоту интубаций и смертность при легком течении ОРДС, тем не менее она связана с более высокой смертностью при среднетяжелом ОРДС от множественных причин и высоким риском неудачи, которые наблюдались во время лечения пациентов с БВРС. Несмотря на то, что нет достоверного влияния использования ВНК на снижение частоты выполнения интубаций пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, отсроченная интубация вследствие применения ВНК может увеличить смертность.

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

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Цель ИВЛ при ОРДС состоит в поддержании оксигенации, избегая при этом токсичности кислорода и осложнений НИВЛ. Как правило, это предполагает поддержание насыщения кислородом в диапазоне 85–90% с целью снижения доли вдыхаемого кислорода (FiO_2) до менее чем 65% в течение первых 24–48 часов. Достижение этой цели почти всегда требует использования умеренных или высоких уровней положительного давления в конце выдоха (ПДКВ).

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

Как правило, рекомендуется механическая вентиляция с приливным объемом 6 мл/кг прогнозируемой массы тела, с регулировкой приливного объема до 4 мл/кг, если это необходимо для ограничения давления инспираторного плато

до 30 см вод.ст или менее, для поддержания рН почти нормальном уровне (7,3) можно увеличить частоту ИВЛ и по мере необходимости ввести раствор бикарбоната натрия.

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

Вместе с тем интубация пациентов с COVID-19 также представляет риск передачи вируса медицинским работникам, и опыт специалиста проведения манипуляции имеет решающее значение. В связи с этим предпочтение при проведении интубации трахеи в ОИТ должно отдаваться наиболее квалифицированному врачу, обеспеченному полным набором средств индивидуальной защиты (СИЗ) и необходимой подготовкой к сложным воздушным путям. Количество помощников при этом должно быть ограничено, чтобы уменьшить риск инфицирования. Вентиляция мешком, которая генерирует аэрозоли, должна быть сведена к минимуму длительной предварительной оксигенацией; между клапаном выдоха и маской может быть установлен дополнительный фильтр.

Использование миорелаксантов позволяет сократить время проведения манипуляции и уменьшить у пациента рефлексорный кашель. У пациентов с тяжелым ОРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 120 мм рт.ст. при РЕЕР более 5 мбар) рекомендовано использование нейромышечной блокады только в течение первых 48 часов после интубации трахеи, что может приводить к уменьшению вентилятор-ассоциированного повреждения легких и снижению летальности; рутинное применение миорелаксантов для синхронизации с респиратором противопоказано. Для взрослых пациентов с COVID-19 при среднетяжелом и тяжелом течении ОРДС рекомендовано по мере необходимости использовать прерывистые болюсные введения препаратов поверх непрерывной инфузии НМБА для облегчения защитной вентиляции легких. В случае стойкой диссинхронии ИВЛ, необходимости постоянной глубокой седации, вентиляции легких в прональной позиции может быть предложено

использование непрерывной инфузии НМБА в течение 48 часов.

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

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

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

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

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

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

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

Объем инфузионной терапии должен составлять 10–15 мл/кг/сут. При проведении инфузионной терапии важное значение имеет скорость введения жидкости. Чем меньше скорость введения жидко-

сти, тем безопаснее для пациента. В условиях проведения инфузионной терапии врач оценивает суточный диурез, динамику артериального давления, изменения аускультативной картины в легких, гематокрита (не ниже 0,35/л). При снижении объема диуреза, повышении артериального давления, увеличении количества хрипов в легких, снижении гематокрита объем парентерально вводимой жидкости должен быть уменьшен, могут назначаться диуретики, чтобы облегчить отрицательный баланс жидкости. При олигурии пациентам может потребоваться гемодиализ с ультрафильтрацией или непрерывная веновенозная гемофильтрация/гемодиализ.

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

Опыт коллег показал, что к трансфузиям при COVID-19 следует относиться с осторожностью еще и по той причине, что встречается высокая частота развития дисфункции и повреждений миокарда (за счет связывания белков SARS-CoV-2 с мембраносвязанным рецептором человеческого ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), имеющего решающее значение для проникновения вируса в клетки человека, который экспрессируется в сердце и легких, а также в других органах). Массивные трансфузии, если они требуются, следует проводить после предварительных функциональных и лабораторных проб с оценкой чувствительности к предварительной нагрузке (тест пассивного подъема ноги, измерение концентрации тропонина и бета-натрийуретического пептида, проведение эхокардиографии), при этом предусматривая раннее применение лекарственных средств с вазопрессорным и инотропным действием (см. рис. 1).

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

Симптоматическое лечение включает в себя:

- купирование лихорадки (жаропонижающие препараты — парацетамол);
- комплексную терапию ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/ элиминационные препараты, назальные деконгестанты);

— комплексную терапию бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

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

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

По данным предыдущих эпидемий гриппа (2009–2010 гг.) и вспышек коронавирусной инфекции (2004 г., 2012 г.) было показано увеличение частоты обнаружения инфицирования золотистым стафилококком, в том числе MRSA. Учитывая этот факт, у отдельных категорий пациентов (недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие

постоянного внутривенного катетера, диализ) целесообразно эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин) в комбинации с азитромицином в/в или респираторным фторхинолоном в/в. У пациентов с факторами риска инфицирования *P.aeruginosa* (длительная терапия системными ГК, сопутствующие хронические заболевания, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антибиотиков) рекомендованы комбинация β-лактамоного антибиотика с антисинегнойной активностью (пиперацillin/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем) с цiproфлоксацином или левофлоксацином. Альтернативным вариантом может быть комбинация β-лактамоного препарата с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II–III поколения и макролидами либо респираторным фторхинолоном. В соответствии с алгоритмом назначения антибактериальной терапии при COVID-19, предложенным итальянскими специалистами в начале 2020 года, при наличии перечисленных выше факторов риска инфицирования *P.aeruginosa*, без риска множественной резистентности (MDR) или экстремальной резистентности (XDR), рекомендованы цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефипим), фторхинолоны (например, цiproфлоксацин, левофлоксацин), а при наличии риска MDR/XDR рекомендована карбапенем-сберегающая терапия (цефтолозан/тазобактам). В случае клинической неэффективности, развитии нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализе предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (цефтолозан/тазобактам, пиперацillin/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.).

Большинство пациентов с COVID-19 в Китае получали эмпирические антибиотики широкого спектра действия, а многие — осельтамивир, поскольку лабораторная диагностика COVID-19 требует времени, и отличить это заболевание от других бактериальных и вирусных пневмоний часто бывает затруднительно. Любая эмпирическая антибактериальная и противовирусная терапия должна быть быстро деэскалирована на основе результатов микробиологических тестов и клинического ответа. В первую неделю заболевания

необходимо «лечить» только грамположительную флору, достаточно сочетания защищенного пенициллина с азитромицином или левофлоксацином. Наиболее тяжелым пациентам лучше вводить линезолид. Через неделю пребывания в стационаре, как правило, флора заменяется на нозокомиальную, в связи с этим необходимо назначение антибиотиков, активных против грамотрицательной флоры (в каждом стационаре она своя). Смена антибиотиков проводится по стандартным алгоритмам. Индикатором эффективности могут служить результаты посевов крови на биологические среды, уровень содержания СРБ (обычно уровень СРБ может расти до 200–250, а выраженный рост — повод для коррекции антибиотиков). После применения тоцилизумаба уровень СРБ снижается до 2–5. В этой ситуации бактериальное осложнение можно заметить при небольшом росте значений СРБ до 20–30.

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

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. Показано, что смертность при COVID-19 ассоциирована, в том числе, и с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6). Потенциальная польза ингибиторов рецепторов ИЛ-6 для пациентов с COVID-19 состоит в подавлении избыточной продукции цитокинов, что может быть более важным и длительно действующим фактором развития поражения легких, чем собственно вирусная инфекция. У пациентов с COVID-19 наиболее изучен препарат тоцилизумаб, который применяется при тяжелом ОРДС и позволяет у большинства достичь нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения препарата (400 мг внутривенно капельно). При применении препаратов, блокирующих выработку и действие провоспалительных цитокинов, следует учитывать соотношение пользы и риска для больного. Анализ результатов ведения пациентов с тяжелым течением COVID-19 показал, что наиболее эффективно назначение препаратов из этой группы в максимально короткие сроки с 8-го по 14-й день от момента начала заболевания. Значимыми клинико-лабораторными признаками такого состояния могут быть: внезапное нарас-

тание клинических проявлений через 1–2 недели от момента начала заболевания, сохраняющаяся или вновь появившаяся фебрильная лихорадка, выраженная лимфопения в общем анализе крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, значительное повышение уровня Д-димера (>1500) или его быстрое нарастание и/или высокие уровни интерлейкина-6 (>40 пг/мл) и/или повышение уровня С-реактивного белка более 75 мг/л, интерстициальное поражение легких.

Противопоказаниями к назначению ингибиторов рецепторов ИЛ-6 являются: сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19; наличие сопутствующих заболеваний, связанных, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; нейтропения ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$); повышение уровня АСТ или АЛТ с ≥ 5 раз превышением верхней границы нормы; тромбоцитопения ($<50 \text{ тыс.} \times 10^9/\text{л}$). Для лечения пациентов с COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением рекомендовано включить препарат тоцилизумаб в дозе 4–8 мг/кг (средняя доза 400 мг); при частичном или неполном ответе эту дозу вводят повторно через 12 часов. Максимум 4 дозы с интервалом 12 часов.

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

В исследованиях показано, что применение низкомолекулярного гепарина приводило к снижению числа летальных случаев: 28-дневная летальность пациентов, получавших гепарин, была ниже, чем у не получавших, в группе пациентов, имеющих риск по шкале СИК ≥ 4 (40,0% против 64,2%, $P=0,029$) или уровень Д-димера в 6 раз выше верхней границы нормы (32,8% против 52,4%, $P=0,017$). Алгоритм назначения пациентам с тяжелым течением COVID-19 тоцилизумаба и других противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов представлен в Приложении 8 Временных методических рекомендаций. С целью

Таблица 7
Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии

Table 7

Diagnostic criteria for sepsis-induced coagulopathy

Параметр	Баллы	Диапазон значений
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	2	<100
	1	$\geq 100 < 150$
МНО	2	>1,4
	1	$> 1,2 \leq 1,4$
Шкала SOFA	2	≥ 2
	1	1
Общее количество баллов для СИК		≥ 4

профилактики отека головного мозга и отека легких пациентам целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза (фуросемид 1% 2–4 мл в/м или в/в болюсно). С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин).

Ни один препарат не доказал своей эффективности в профилактике или лечении ОРДС. Раннее назначение кортикостероидов септическим больным не препятствует развитию ОРДС. В многочисленных исследованиях было показано, что раннее применение кортикостероидов было неэффективно у пациентов с ОРДС, которые развивались во время пандемической инфекции гриппа А H1N1, а также на фоне постгриппозной пневмонии, приводило к повышенному риску суперинфекций.

Многочисленные фармакологические методы лечения: использование ингаляционного синтетического сурфактанта, внутривенного (внутривенного) антитела к эндотоксину, интерферона-бета-1a, внутривенного простагландина E1, ингибиторов нейтрофильной эластазы, кетоконазола, симвастина и ибупрофена не привели к положительному результату. Предполагалось, что ингаляционный оксид азота (NO), мощный легочный вазодилатор, позволит улучшить результаты лечения ОРДС, однако в крупных контролируемых исследованиях он не изменял показатели смертности у взрослых пациентов с ОРДС. Систематический обзор, мета-анализ и последовательный анализ 14 рандомизированных контролируемых исследований, включая 1303 пациента, показали, что вдыхаемый оксид азота не снижает смертность и приводит лишь к временному улучшению оксигенации.

На опыте Китая показано, что системные кортикостероиды были назначены примерно половине пациентов с COVID-19 с тяжелым или критиче-

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

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

Прекращение изоляции и перевод пациентов из ОИТ согласно рекомендациям ВОЗ должны быть основаны на клиническом выздоровлении

и двух отрицательных анализах на SARS-CoV-2, выполненных методом ПЦР с интервалом 24 часа. Тем не менее в верхних дыхательных путях вирусная активность может сохраняться и после 10 дней после появления симптомов в случаях с тяжелым течением COVID-19, и этот факт необходимо учитывать при планировании мероприятий и использовании средств защиты.

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

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

Формирование культуры безопасности, обучение и поощрение персонала к соблюдению всех требований и правил могут быть существенным вкладом в снижение передачи респираторных

вирусов, включая SARS-CoV-2, внутрибольничным путем. Обеззараживание поверхности также является ключом к профилактике инфекций. Жизнеспособный SARS-CoV-2 сохраняется на поверхностях, таких как пластик и нержавеющей сталь, в течение 72 часов. Поскольку более трети мобильных телефонов медицинских работников могут быть заражены распространенными вирусными патогенами, их следует регулярно чистить или заворачивать в пластиковые пакеты, которые выбрасываются ежедневно и после каждого контакта с пациентами.

Загрязнение окружающей среды SARS-CoV-2 может быть обнаружено на мебели и оборудовании в палате пациента и туалете, а во время вспышки БВРС в Южной Корее жизнеспособный коронавирус был обнаружен на дверных ручках, ограждениях кроватей, вентиляционных заслонках и лифтах (табл. 8).

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

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

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

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

Если изоляторы отсутствуют, то пациенты могут быть помещены в хорошо проветриваемые одноместные палаты с закрытыми дверями, как это рекомендовано ВОЗ. В том же анализе ОИТ в Азиатском регионе показано, что только 37% палат интенсивной терапии были одноместными,

Таблица 8

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

Table 8

ICU problems and strategies to overcome them in working with patients with COVID-19

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

Окончание таблицы 8

1	2	3	4
5	Сортировка в ОИТ	ОИТ может быть перегружена, поскольку предпринятые меры в условиях массового поступления пациентов могут оказаться недостаточными в такой развивающейся пандемии, как COVID-19	и физического здоровья; организация питания; материальное поощрение Продумать алгоритм действий и стратегию деятельности ОИТ на основе внедрения политики сортировки, которая отдает приоритет пациентам для интенсивной терапии и рациональному расходованию дефицитных ресурсов
6	Исследования	Объем исследований традиционный темп проведения исследований в ОИТ может не соответствовать темпам вспышки заболевания Многие результаты получены в результате проведения одноцентровых, неконтролируемых и несравнительных исследований, что может повлиять на качество, достоверность и этическую целостность результатов	Использовать, оптимизировать и адаптировать предварительно утвержденные протоколы и порядки проведения исследований, применяемых методик и тест-систем Ориентироваться на будущие контролируемые рандомизированные исследования; руководствоваться национальными и международными рекомендациями и др.; с осторожностью анализировать методологию исследования при интерпретации литературы

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

Note: COVID-19 is a 2019 coronavirus disease. ICU-intensive care unit. PPE-personal protective equipment.

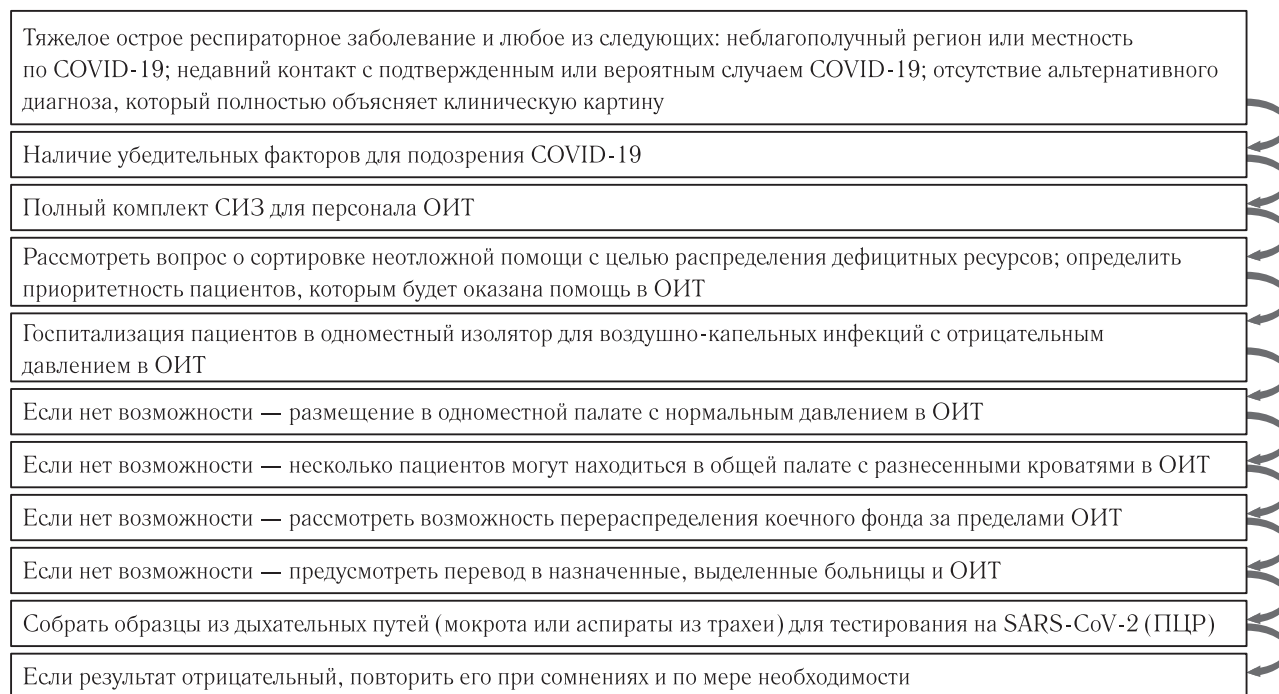


Рис. 2. Подход к тяжелобольным пациентам с подозрением на COVID-19.

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

Fig. 2. Approach to seriously ill patients with suspected COVID-19.

Note: COVID-19 — coronavirus disease 2019; ICU — intensive care unit; PPE — personal protective equipment.

а 13% ОИТ не имели одноместных палат, при этом число одноместных палат и изоляторов, как правило, было самым низким в странах с низким уровнем дохода. Там, где нет одноместных палат интенсивной терапии, альтернативой может являться размещение пациентов в общих палатах с выделенным персоналом, где кровати расположены на необходимом расстоянии друг от друга. Хотя

имеющиеся в настоящее время данные указывают на капельную, а не воздушно-капельную передачу COVID-19, сохраняются опасения по поводу внутрибольничной передачи в общих помещениях, особенно при проведении аэрозольных процедур. Таким образом, для пациентов, находящихся в общих палатах, также следует предусматривать СИЗ, а кислородные маски с НЕРА-фильтрами

могут обеспечить дополнительную защиту для неинтубированных пациентов.

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

Линейные отделения:

- Насыщение крови кислородом на оксигенотерапии не менее 92%;

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

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

ОРИТ:

- насыщение крови на оксигенотерапии должно быть не менее 90%;

- при меньших значениях — поворот пациента на живот;

- если сатурация в положении больного на животе ниже 90% — показана интубация трахеи;

- один раз каждые два часа нужно лишать больного кислорода; если насыщение крови опускается ниже 80%, показана интубация трахеи;

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

Емкость ОИТ. Большое значение имеет осуществление внутрибольничных, ведомственных, региональных и национальных расчетов и моделирования потребностей в интенсивной терапии. Во многих странах вообще может не хватать коек реанимации, не говоря уже об изолированных или одноместных палатах. Анализ расчета количества коек интенсивной терапии показал, что среднее число коек интенсивной терапии на 100 000 населения в Азии составило 2,3 в десяти странах с низким и средним уровнем дохода, 4,6 в пяти странах с высоким уровнем дохода и 12,3 в восьми странах с высоким уровнем дохода и 9,6 в 28 странах с высоким уровнем дохода в Европе в отчете за 2012 год. Китай, страна с доходом выше среднего, имел 3,6 коек интенсивной терапии на 100 000 населения на то момент, когда Ухань на первых этапах эпидемии был перегружен пациентами с COVID-19.

Италия, страна с высоким доходом, имеет 12,5 коек в ОИТ на 100 000 населения, и в настоящее время продолжает бороться со вспышкой болезни. Наоборот, в такой стране с низким уровнем дохода, как Уганда, на 100 000 населения приходится только 0,1 койка для оказания неотложной медицинской помощи, что может быть причиной ограниченных возможностей медицинских учреждений оказывать помощь тяжелобольным пациентам с COVID-19.

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

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

Штатное расписание ОИТ. Высокое соотношение рабочей нагрузки на ОИТ к недостатку в штатном расписании может быть связано с увеличением смертности пациентов, что в конечном итоге потребует увеличить штат сотрудников ОИТ

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

Сортировка в ОИТ. ОИТ может быть перегружено, поскольку предпринятые меры в условиях массового поступления пациентов могут оказаться

недостаточными в такой развивающейся пандемии, как COVID-19 (см. табл. 8).

Это относится к пациентам с COVID-19 и без него, поскольку обе группы будут конкурировать за одни и те же ресурсы ОРИТ. Сортировка пациентов в критическом состоянии сложна с этической точки зрения и может быть эмоционально истощающей. В идеале она должна координироваться на региональном или национальном уровне систем здравоохранения, и в настоящее время во многих странах уже разработаны руководящие документы и рекомендации для COVID-19. Правильно организованная сортировка пациентов, осуществляемая клиницистами, прошедшими специальную подготовку, дополненная систематизированными рекомендациями для принятия клинических решений, может выявить пациентов, нуждающихся в лечении в условиях ОИТ, а также, что не менее важно, таких, кому интенсивная терапия не показана. При этом при дифференцировке пациентов необходимо учитывать и известные факторы плохого прогноза, такие как пожилой возраст, сопутствующие заболевания, более высокие концентрации Д-димера и С-реактивного белка, низкие показатели лимфоцитов и др. Целесообразно продумывать алгоритм действий и стратегию деятельности ОИТ на основе внедрения политики сортировки, которая отдает приоритет пациентам для интенсивной терапии и рациональному расходованию дефицитных ресурсов. В том случае, когда объем исследований традиционный темп проведения исследований в ОИТ может не соответствовать темпам вспышки заболевания, необходимо использовать, оптимизировать и адаптировать предварительно утвержденные протоколы и порядки проведения исследований, применяемых методик и тест-систем приближенно к кровати пациентов.

Заключение. По мере того как страны наращивают усилия по предотвращению или задержке распространения COVID-19, мир должен готовиться к тому, что меры по сдерживанию и смягчению последствий могут потерпеть неудачу. Даже если COVID-19 заразит небольшую часть из 7–8 миллиардов людей на Земле, многие тысячи людей все равно станут тяжело больными и будут нуждаться в интенсивной терапии. Сообщество реаниматологов должно подготовиться к этому потенциально ошеломляющему наплыву пациентов и заранее оптимизировать рабочие процессы для быстрой диагностики и изоляции, клинического ведения и профилактики инфекций. Администрация меди-

цинских учреждений, органы здравоохранения должны работать с медицинским персоналом, оказывающем помощь пациентам в тяжелом состоянии, чтобы подготовиться к существенному увеличению числа коек в ОИТ. Должны приниматься меры по защите медицинских работников от внутрибольничной передачи инфекции, физических и психических переутомлений, расстройств, «синдрома выгорания», которые могут усугубляться в связи

с необходимостью принятия этически трудных решений о нормировании интенсивной терапии. Сотрудничество на местном, региональном, национальном и международном уровнях с акцентом на высококачественные исследования, научно обоснованную практику, обмен данными и ресурсами и соблюдение всех этических норм перед лицом беспрецедентных вызовов будут залогом успеха этих усилий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. *Начало эпидемии COVID-19*. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 360 с.: илл. [Bagnenko S.F., Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. The Beginning of the COVID-19 epidemic. Saint Petersburg: Baltic medical educational center, 2020. 360 p. (In Russ.)] <http://www.bmoc-spb.ru/>.
2. Временные методические рекомендации: *Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19*. Версия 7 (03.06.2020). [The provisional guidelines. *Prevention, diagnosis and treatment of new COVID-19 coronavirus infection*. Version 7 (03.06.2020) (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 21.06.2020 г.

Сведения об авторах:

Багненко Сергей Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: rector@1spbgmu.ru;

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела экологической физиологии федерального бюджетного учреждения науки «Институт экспериментальной медицины» РАН; ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID 0000–0001–6384–2772; e-mail: ras-doc@mail.ru;

Беляков Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID 0000–0002–2006–2255; e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru;

Боева Екатерина Валериевна — ассистент кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России; зав. отделением хронических вирусных инфекций Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: kathrine.boeva@gmail.com;

Ястребова Елена Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России; врач — педиатр Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: elena_yastrebova@inbox.ru.