



МІНІСТЕРСТВО  
ОХОРОНИ  
ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ

# Посібник з профілактики та лікування COVID-19

Укладений базуючись на клінічному досвіді  
The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of  
Medicine (Китай) та доповнений рекомендаціями:

- ✓ Всесвітньої організації охорони здоров'я
- ✓ Center of Evidence-Based Medicine, Oxford, UK
- ✓ King's College Hospital, London, UK
- ✓ Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA
- ✓ SickKids Hospital, Toronto, Canada

**МОЗ України рекомендує даний посібник для використання у закладах охорони здоров'я.**

**МОЗ України висловлює подяку команді лікарів-волонтерів, які взяли участь у перекладі та укладанні цього посібника:**

**Андрій КУЗИК  
Андрій ФУРТАК  
Дарія КОСТЮКОВА  
Зоряна ІВАНЮК  
Іванна ЮЗИЧ  
Катерина СВІДНЯК  
Леся ГАВРИЛОВА  
Марія ПАВЛЮК  
Михайло ЛОВГА  
Олександр СЕМЕНЮК  
Ольга ТИЧКІВСЬКА  
Орест ЛЕШНЕВСЬКИЙ  
Світозар ХАЛАК  
Юрій ЧОМОЛЯК**

## Вступ

З передмови проф. Тінгбо ЛІАНГА, головного редактора Посібника з профілактики та лікування COVID-19, керівника Першої Афілійованої Клініки, Медичної Школи Університету Чжецзяну:

*«Зіткнувшись з невідомим вірусом, обмін інформацією та співпраця є найкращим засобом для усіх. Розпочалася безпрецедентна глобальна війна, в якій люди всюди зустрічаються з однаковим ворогом – новим коронавірусом. І перше поле битви – це лікарня, де наші солдати – медичні працівники. Щоб перемогти у цій війні, ми повинні бути переконані, що наш медичний персонал гарантовано має достатні ресурси, включаючи досвід та технології. Також ми повинні мати впевненість, що лікарня є тим «полем бою», де ми знищуємо вірус, а не вірус перемагає нас.*

*Сьогодні, у зв'язку з поширенням пандемії, обмін інформацією є найціннішим ресурсом і найважливішою зброєю для медичних працівників на полі бою. Це є нове захворювання і Китай став першою країною, яка постраждала від пандемії. Ізоляція, діагностика, лікування, захисні заходи та реабілітація починалися з нічого.*

*Завдяки новаторським розробкам лікарів, постійному вдосконаленні їхніх навичок, і застосуванню новітніх технологій, спеціалісти клініки FAHZU стали свідками чуда: за останні 1.5-2 місяці безперервної боротьби з вірусом ніхто з медичного персоналу не був інфікованим і не було випадків пропущених діагнозів чи смерті пацієнтів».*

Свої рекомендації вони зібрали та опублікували в їхньому «Посібнику, з профілактики та лікування COVID-19», який став основою для розробки цього посібника.

*«Ця пандемія є викликом, з яким зіткнулося все людство в епоху глобалізації. На сьогоднішній день обмін ресурсами, досвідом та знаннями, незалежно від посади, є єдиним шансом на перемогу. Тому що справжнім засобом проти епідемій є не ізоляція, а співпраця.*

*Ця війна лише починається...»*

# Зміст

<b>Частина перша. Профілактика та контроль.....</b>	<b>5</b>
I. Організація зони ізоляції.....	5
II. Організація роботи персоналу.....	8
III. Організація особистого захисту персоналу від COVID-19.....	9
IV. Локальні практичні протоколи під час епідемії COVID-19.....	10
V. Цифрова підтримка для контролю за епідемією.....	19
<b>Частина друга. Діагностика та лікування.....</b>	<b>23</b>
I. Персоналізоване, узгоджене мультидисциплінарне ведення пацієнта.....	23
II. Етіологія та маркери запалення.....	23
III. Радіологічна картина у пацієнтів із COVID-19.....	25
IV. Впровадження бронхоскопії у діагностику і лікування пацієнтів із COVID-19.....	26
V. Діагностика та клінічна класифікація COVID-19.....	27
VI. Протівірусне лікування для якнайшвидшого усунення збудників хвороби.....	28
VII. Лікування шоку та гіпоксемії.....	36
VIII. Раціональне застосування антибіотикотерапії для попередження вторинного інфікування.....	40
IX. Баланс кишкової мікрофлори та нутритивна підтримка.....	42
X. ЕКМО-підтримка у COVID-19 пацієнтів.....	43
XI. Лікування пацієнтів з COVID-19 плазмою реконвалесцентів.....	45
XII. Медикаментозна терапія пацієнтів з COVID-19.....	47
XIII. Психологічна підтримка пацієнтів, хворих на COVID-19.....	51
XIV. Реабілітація пацієнтів з COVID-19.....	52
XV. Трансплантація легень у пацієнтів з COVID-19.....	53
XVI. Критерії виписки та подальшого спостереження для пацієнтів з COVID-19.....	54
<b>Частина третя. Догляд.....</b>	<b>56</b>
I. Догляд за пацієнтами, які отримують високопоточну назальну оксигенотерапію.....	56
II. Догляд за пацієнтами, яким проводять механічну вентиляцію легень.....	56
III. Щоденний догляд та спостереження за ЕКМО.....	57
IV. Догляд при ALSS (система підтримки «Штучна печінка»).....	58
V. Догляд при безперервній нирковозамісній терапії.....	60
VI. Загальний догляд.....	60
<b>Додатки.....</b>	<b>62</b>
<b>Посилання.....</b>	<b>69</b>

# Частина перша

## Профілактика та контроль

### I. Організація зони ізоляції

#### 1. Амбулаторні пункти для пацієнтів з гарячкою

##### 1.1. План

- (1) Заклади охорони здоров'я повинні організувати окремі незалежні амбулаторні пункти для пацієнтів з лихоманкою. Вони мають розташовуватись при вході в лікарню, мати лише односторонній напрям руху та бути означеними видимими вивісками.
- (2) Пересування людей у цих пунктах повинно здійснюватися за принципом «три зони і два коридори»: забруднена (контамінована) зона, потенційно забруднена зона та чиста зона, які чітко між собою розмежовані та позначені попереджувальними знаками. А також дві буферні зони – між забрудненою та потенційно забрудненою зонами.
- (3) Необхідно обладнати окремий коридор для переміщення забруднених речей; потрібно створити візуально видимий односторонній маршрут для доставки речей із службової (потенційно забрудненої) зони до ізоляторів (забруднена зона).
- (4) Необхідно розробити стандартизовані інструкції з одягання та знімання засобів індивідуального захисту для медичного персоналу. Слід скласти карти усіх зон та забезпечити суворе спостереження за усіма коридорами між цими зонами, встановивши дзеркала у повний зріст.
- (5) Персонал, який відповідає за дотримання інфекційного режиму в лікарні, повинен здійснювати контроль за належним використанням (одяганням та зніманням) засобів індивідуального захисту для запобігання подальшої контамінації.
- (6) Будь-які речі із забрудненої зони, які не були продезінфіковані, не можуть залишати межі цієї зони.

##### 1.2. Облаштування зон

- (1) Необхідно облаштувати окреме приміщення для огляду, лабораторію, обсерваційну кімнату та палату інтенсивної терапії.
- (2) Слід облаштувати передоглядову сортувальну зону для проведення попереднього скринінгу пацієнтів.
- (3) Необхідно розділити діагностичну та лікувальну зони: пацієнти з епідеміологічним анамнезом, підвищеною температурою та/або респіраторними симптомами повинні бути скеровані в зону для пацієнтів з підозрою на COVID-19; пацієнтів, котрі не мають чіткого епідеміологічного анамнезу слід скерувати в зону для пацієнтів з лихоманкою.

##### 1.3. Організація роботи з пацієнтами

- (1) Пацієнти з підвищеною температурою зобов'язані одягати хірургічні маски.
- (2) З метою мінімізації кількості людей у приміщенні заходити в зону для очікування дозволено лише пацієнтам!

- (3) Тривалість амбулаторного прийому пацієнта слід звести до мінімуму для уникнення перехресного інфікування.
- (4) Необхідно інформувати пацієнтів та їхні сім'ї щодо ранньої діагностики та виявлення симптомів інфекції, а також про необхідні заходи профілактики.

#### 1.4. Критерії діагностики, госпіталізації та виписки пацієнтів

- (1) Усі медичні працівники повинні добре розуміти епідеміологічні критерії та клінічні прояви COVID-19 та вміти класифікувати пацієнтів згідно з діагностичними критеріями, які описані нижче (Табл. 1).
- (2) Пацієнтам, які відповідають критеріям «ймовірна COVID-19 інфекція» необхідно виконати тест на виявлення нуклеїнових кислот (ТНК). Цей тест є спрощеним варіантом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та дозволяє виявити у біологічних рідинах певну послідовність нуклеїнових кислот (РНК чи ДНК), яка є характерною для того чи іншого виду мікроорганізму (в даному випадку вірусу SARS-CoV-2)\*
- (3) Пацієнти, які не відповідають критеріям наведеним вище, не мають епідеміологічного анамнезу, проте, у них не можна виключити COVID-19 через наявність клінічних симптомів, а особливо – даних КТ-сканувань, повинні пройти повне, комплексне обстеження.
- (4) Кожному пацієнту з негативним результатом ТНК, потрібно повторити обстеження через 24 год. Якщо у пацієнта є два негативних результати ТНК, а також відсутні клінічні ознаки інфекції – COVID-19 може бути виключена, а пацієнт може бути виписаний з лікарні. Якщо COVID-19 не може бути виключена у пацієнта, зважаючи на присутність клінічних проявів – йому необхідно проводити визначення ТНК кожні 24 години, до моменту, поки діагноз не буде підтвердженим або виключеним.
- (5) Пацієнти з позитивними результатами ТНК повинні бути госпіталізовані у загальні ізоляційні палати чи у бокси інтенсивної терапії, враховуючи ступінь важкості їх загального стану.

Таблиця 1. Діагностичні критерії у випадках підозри COVID-19

Епідеміологічні критерії	<p>1) Впродовж 14 днів перед появою клінічних симптомів пацієнт подорожував чи проживав у регіонах чи країнах підвищеного ризику;</p> <p>2) Впродовж 14 днів перед появою клінічних симптомів пацієнт контактував з людьми, інфікованими SARS-CoV-2 (з позитивними ТНК тестами);</p> <p>3) Впродовж 14 днів перед появою клінічних симптомів пацієнт контактував з людьми, які мали лихоманку чи респіраторні симптоми у регіонах чи країнах підвищеного ризику;</p> <p>4) Кластерна інфекція (впродовж останніх 2 тижнів пацієнт перебував у місцях, де 2 або більше людей мали лихоманку та/або респіраторні симптоми).</p>	Пацієнт відповідає 1 епідеміологічному та 2 клінічним критеріям	Пацієнт не відповідає епідеміологічним критеріям, проте відповідає 3 клінічним критеріям	Пацієнт не відповідає епідеміологічним критеріям, відповідає 1-2 клінічним критеріям, проте COVID-19 не може бути виключеним через дані КТ-сканувань
Клінічні критерії	<p>1) Пацієнт мав гарячку та/або респіраторні симптоми</p> <p>2) Пацієнт має наступні КТ - прояви COVID-19: множинні неоднорідні ділянки затемнення та інтерстиціальні зміни, які швидко з'явилися, та локалізуються в більшості по периферії. Ці зміни далі прогресують у множинні затемнення по типу «матового скла» та інфільтрати обох легень. У важких випадках, у пацієнтів може спостерігатись ущільнення тканини легень (консолідація) та плевральний випіт</p> <p>3) Кількість лейкоцитів на ранніх стадіях може бути в межах норми або знижена. Лімфоцити знижуються з часом.</p>			
Ймовірний діагноз COVID-19 інфекції		Так	Так	Консультація експерта

## 2. Зона ізоляційних палат (боксів)

### 2.1. Сфера застосування

Зона ізоляційних палат включає обсерваційну палату, ізольовані бокси, а також ізольовану зону інтенсивної терапії. План будівлі та розпорядок робочого процесу повинні відповідати актуальним вимогам щодо технічних правил ізоляції в лікарні. Медичні працівники повинні дотримуватися стандартизованого регламенту при роботі в приміщеннях з негативним тиском. Необхідно суворо обмежити доступ до зони ізольованих палат.

### 2.2. План

Див. «Амбулаторні пункти для пацієнтів з лихоманкою»

### 2.3. Вимоги до палат

- (1) Пацієнти з підозрою на COVID-19 та з підтвердженим діагнозом повинні бути розмежовані різними палатними зонами.
- (2) Пацієнти з підозрою на COVID-19 повинні бути ізольовані в одномісних палатах з окремим санвузлом. Пацієнт не може виходити за межі цієї палати.

- (3) Пацієнти з підтвердженим діагнозом COVID-19 можуть знаходитись в одній спільній палаті, за умови що відстань між ліжками не менше 1.2 метра. Палата повинна бути обладнана окремим санвузлом. Пацієнти не повинні виходити за межі цієї палати.

#### 2.4. Організація роботи з пацієнтами

- (1) Заборонено відвідування родичами та догляд за пацієнтами медичними сестрами. Дозволено мати електронні засоби комунікації для спілкування з найближчими.
- (2) Необхідно навчати пацієнтів запобіганню подальшого поширення COVID-19, проінструктувати як правильно одягати хірургічні маски, мити руки, правильно кашляти, прикриваючи обличчя, а також надати інформацію про обсерваційні заходи та карантин.

## II. Організація роботи персоналу

### 1. Організація робочого процесу

- (1) Перед тим, як приступити до роботи у амбулаторному пункті для пацієнтів з лихоманкою чи зоні ізоляції, медичний персонал повинен пройти сувору підготовку та здати екзамени щодо правильного одягання та знімання засобів індивідуального захисту.
- (2) Персонал повинен бути поділений на різні команди. Кожна команда має працювати у зоні ізоляції не більше 4 годин. Команди повинні працювати у зоні ізоляції (забрудненій зоні) у різний час.
- (3) Необхідно організувати лікування, діагностику та дезінфекцію для всієї групи з метою зменшення переміщення персоналу із зони ізоляції.
- (4) Перед тим як завершити зміну чергування, персонал повинен прийняти душ, дотримуючись всіх правил особистої гігієни для запобігання контамінації слизових оболонок та дихальних шляхів.

### 2. Збереження здоров'я

- (1) Персонал «першої лінії», який знаходиться у зонах ізоляції, – включаючи медичний, логістичний, технічний та інший персонали – повинні проживати у окремих приміщеннях та не може покидати його без дозволу.
- (2) Медичний персонал повинен бути забезпечений збалансованим харчуванням для покращення імунітету.
- (3) На робочих місцях необхідно проводити моніторинг загального стану працівників, включаючи вимірювання температури тіла та визначатись наявність чи відсутність респіраторних симптомів; також повинна надаватись допомога у вирішенні психологічних чи фізіологічних проблем персоналу.
- (4) Якщо хтось із персоналу має наступні симптоми, такі як, лихоманка – вони повинні бути негайно ізольовані і їм неодмінно слід виконати ТНК.
- (5) Коли персонал «першої лінії», включаючи медичний персонал, техніків та інших, закінчує свою роботу у зонах ізоляції та повертаються до звичного життя, вони повинні спершу пройти ТНК на виявлення SARS-CoV-2. Оскільки ризик інфікування високий, то весь персонал має бути ізольованим під медичним наглядом на 14 днів (Додатки 4, 5).



### III. Організація особистого захисту персоналу від COVID-19

Таблиця 2. Засоби індивідуального захисту пацієнтів та зони їх застосування.

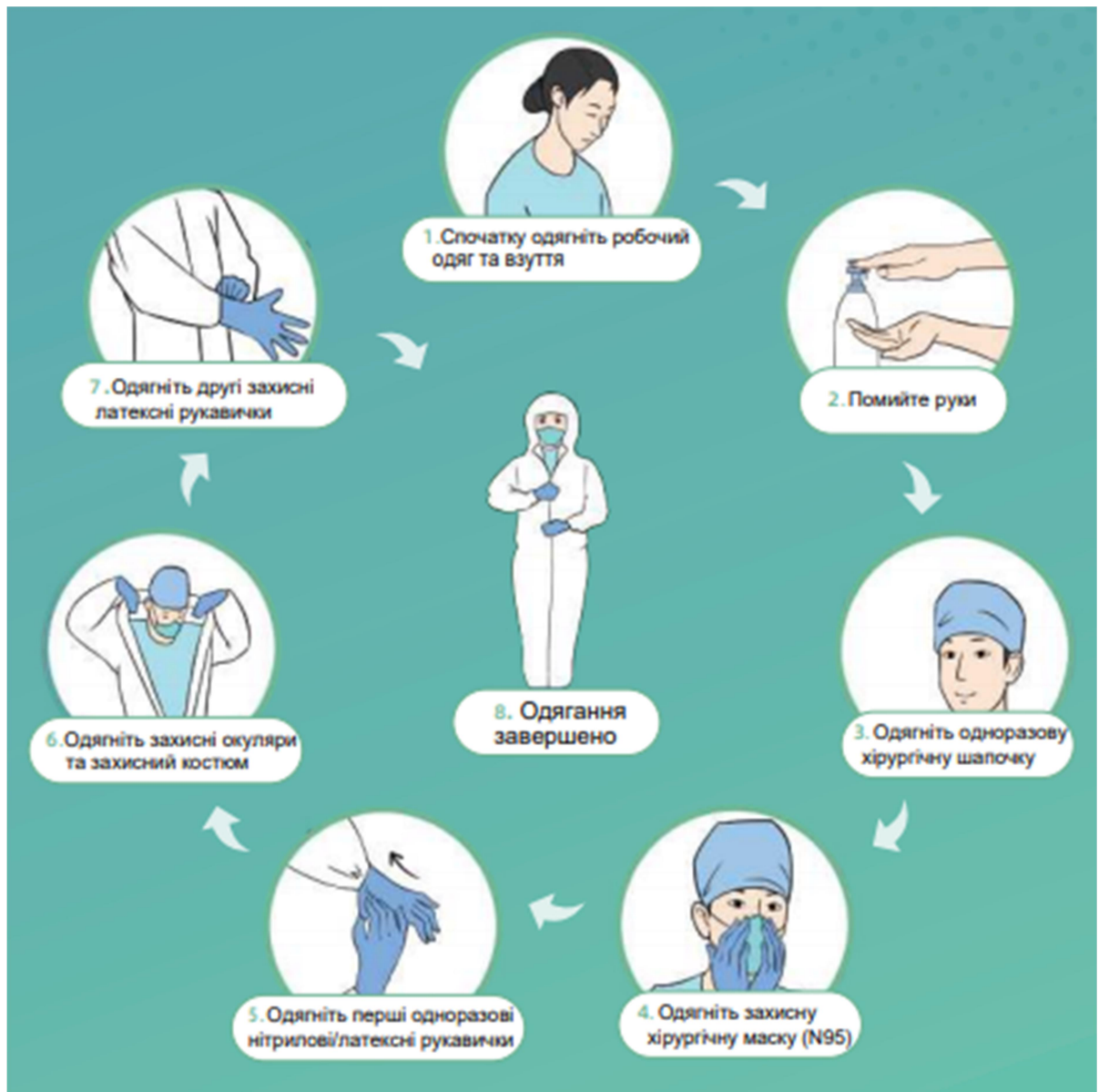
Рівень захисту	Засоби захисту	Зони застосування
I рівень захисту	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одноразова хірургічна шапочка</li> <li>• Одноразова хірургічна маска</li> <li>• Робочий костюм</li> <li>• Одноразові латексні рукавиці та/або одноразовий захисний одяг при потребі</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Передоглядова сортувальна зона</li> <li>• Загальне амбулаторне відділення (приймальне відділення)</li> </ul>
II рівень захисту	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одноразова хірургічна шапочка</li> <li>• Медичний респіратор №95</li> <li>• Робочий костюм</li> <li>• Одноразовий захисний костюм</li> <li>• Одноразові латексні рукавиці</li> <li>• Захисні окуляри</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амбулаторний пункт для пацієнтів з лихоманкою</li> <li>• Зона ізоляційних палат (включаючи зону для інтенсивної терапії)</li> <li>• Забір НЕ респіраторного матеріалу від пацієнтів з підозрою чи підтвердженням COVID-19</li> <li>• Променеві обстеження для пацієнтів з підозрою чи підтвердженням COVID-19</li> <li>• Дезінфекція хірургічних інструментів, які використовувались для пацієнтів з підозрою чи підтвердженням COVID-19</li> </ul>
III рівень захисту	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одноразова хірургічна шапочка</li> <li>• Медичний респіратор №95</li> <li>• Робочий костюм</li> <li>• Одноразовий захисний костюм</li> <li>• Одноразові латексні рукавиці</li> <li>• Захисні респіраторні девайси, що покривають все обличчя або автоматичні повітроочисні респіратори</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При виконанні втручань для пацієнтів з підозрою чи підтвердженням COVID-19, таких, як: інтубація трахеї, трахеотомія, бронхофіброскопія, фіброгастроскопія і т.д., під час якого є ризик потрапляння біологічних рідин/крові/слизу на оточуючих</li> <li>• При виконанні операцій/аутопсії пацієнтам з підозрою чи підтвердженням COVID-19</li> <li>• Під час проведення тесту на виявлення нуклеїнових кислот (ТНК)</li> </ul>

Примітки:

1. Весь персонал медичного закладу зобов'язаний носити хірургічні маски.
2. Весь персонал, що працює у приймальному відділенні, амбулаторному відділенні чи інфекційному відділенні для амбулаторних пацієнтів, стоматологічному відділенні, діагностичному (ендоскопічному) відділенні, де виконуються фіброгастроскопія, бронхоскопія і т.д. повинні носити медичні респіратори №95, окрім засобів I рівня захисту.
3. При заборі респіраторного матеріалу від пацієнтів з підозрою чи підтвердженням діагнозом COVID-19, весь персонал повинен одягнути захист на обличчя, окрім засобів II рівня захисту.

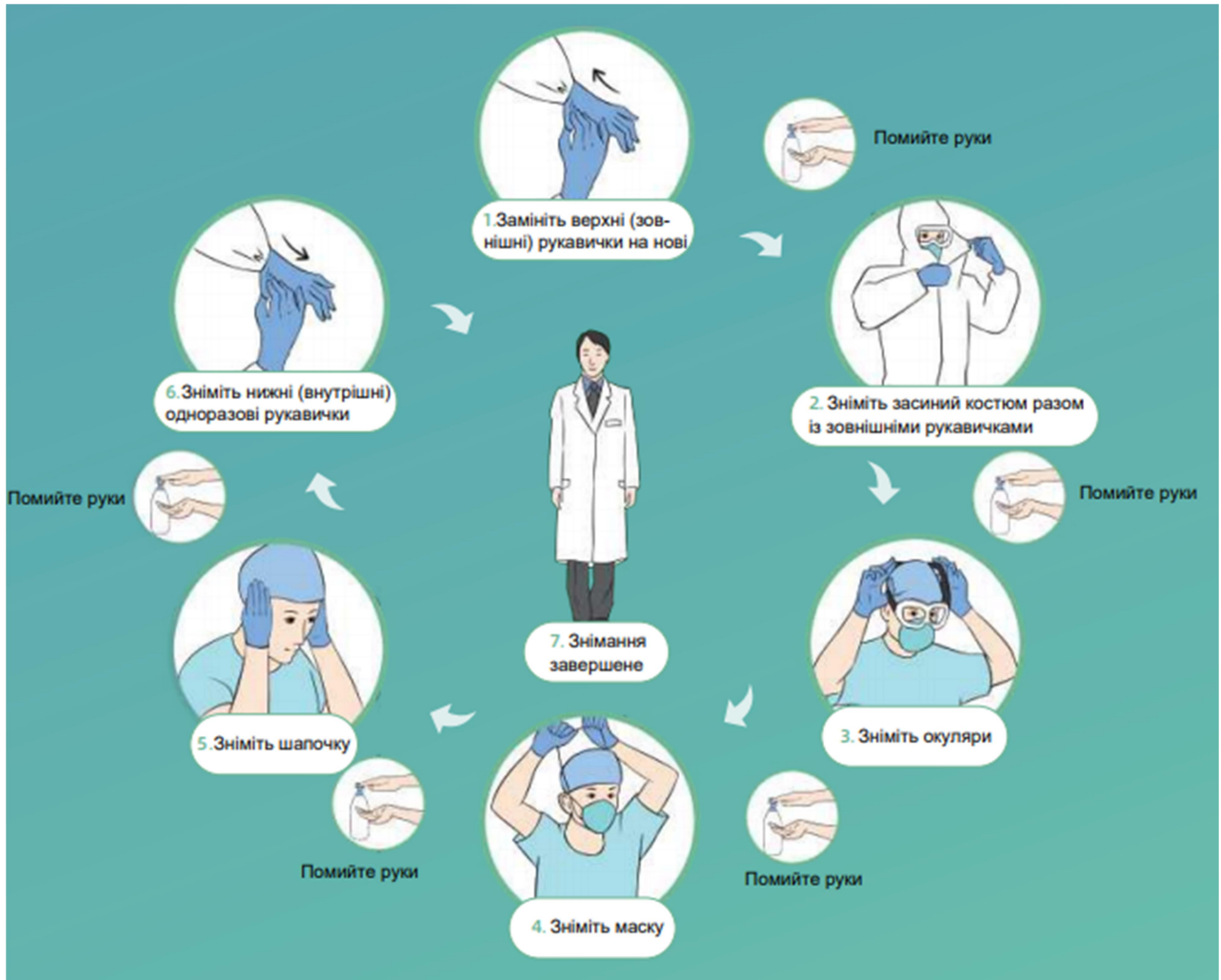
#### IV. Локальні практичні протоколи під час епідемії COVID-19

1. Інструкція щодо правильного використання (одягання та знімання) засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) при роботі з пацієнтами з COVID-19.



#### Порядок одягання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ)

Одягніть робочий костюм та взуття – Помийте руки – Одягніть одноразову хірургічну шапочку – Одягніть медичну маску-респіратор №95 – Одягніть перші (внутрішні) одноразові нітрилові/латексні рукавички – Одягніть окуляари та захисний костюм (примітка: якщо захисний костюм не покриває взуття, одягніть додатково водонепроникне взуття чи бахіли), одягніть додатковий захисний халат (якщо це вимагається для роботи у специфічній зоні), а також захист на обличчя/посилений респіратор з очисткою повітря (якщо це вимагається для роботи у специфічній зоні) – Одягніть другі (зовнішні) одноразові латексні рукавички.



### Порядок знімання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ)

Помийте руки, для того щоб змити залишки біологічних рідин з поверхні рук – Помийте руки ще раз і замініть зовнішні рукавички новими – Зніміть респіратор чи захист на обличчя, якщо він використовувався – Помийте руки – Зніміть одноразовий халат (якщо він використовувався) та зовнішні рукавички – Помийте руки та одягніть зовнішні рукавички – Зайдіть в зону для роздягання №1 – Помийте руки та зніміть захисний одяг разом з зовнішніми рукавичками (рукавички і захисний костюм вивернути навиворіт і згорнути) (примітка: разом із захисним одягом зніміть також бахіли) – Помийте руки – Зайдіть в зону для роздягання №2 – Помийте руки та зніміть окуляри – Помийте руки і зніміть маску – Помийте руки та зніміть шапочку – Помийте руки та зніміть внутрішні одноразові латексні рукавички – Помийте руки та покиньте зону для роздягання №2 – Помийте руки, прийміть душ, одягніть чистий одяг, тільки тоді виходьте у чисту зону.

## 2. Порядок дезінфекції зони ізоляційних палат COVID-19

### 2.1 Дезінфекція підлоги і стін

- (1) Перед дезінфекцією повинні бути видалені видимі забруднення, у відповідності з процедурами очистки кімнати від крові чи інших біологічних рідин.
- (2) Продезінфікувати підлогу і стіни 0.1% хлорвмісними розчинами (з концентрацією 1000 мг/л), шляхом миття підлоги, розпилення та протирання поверхні стін.
- (3) Тривалість процедури дезінфекції повинна складати щонайменше 30 хв.
- (4) Проводити процедуру дезінфекції тричі на добу, а також повторювати при необхідності після забруднення.

### 2.2 Дезінфекція поверхонь

- (1) Перед проведенням дезінфекції необхідно видалити видимі забруднення, у відповідності з процедурами очистки поверхонь від крові чи інших біологічних рідин.
- (2) Протерти поверхню 0.1% хлорвмісним розчином (з концентрацією 1000 мг/л) або серветками з ефективним вмістом хлору; почекати 30 хв. та змити чистою водою. Проводити процедуру дезінфекції тричі на добу (повторювати при будь-якій підозрі на забруднення).
- (3) Спершу протирати більш забруднені ділянки, потім – менш забруднені: спочатку протирати поверхні, до яких рідко торкаються, далі – ті, які часто використовуються. (Після очистки поверхні слід замінити використану серветку на нову).

### 2.3 Дезінфекція повітря

- (1) Плазмові стерилізатори повітря можна постійно використовувати в місцях, де знаходяться люди.
- (2) У разі відсутності плазмових стерилізаторів повітря можна використовувати ультрафіолетові лампи. Тривалість сеансу – 1 година. Виконувати процедуру тричі на добу.

### 2.4. Утилізація калових мас та стічних вод

- (1) Перед викидом відходів життєдіяльності у загальну каналізаційну систему міста, вони повинні бути знезаражені хлорвмісним розчином (з концентрацією активного хлору не менше, ніж 40 мг/л). Час дезінфекції повинен тривати не менше 1.5 год.
- (2) Концентрація залишкового хлору у дезінфікованих стічних водах повинна сягати 10 мг/л.

### 3. Порядок знезараження біологічних рідин/крові пацієнтів з COVID-19

#### 3.1 Для знезараження біологічних рідин/крові об'ємом <10 мл

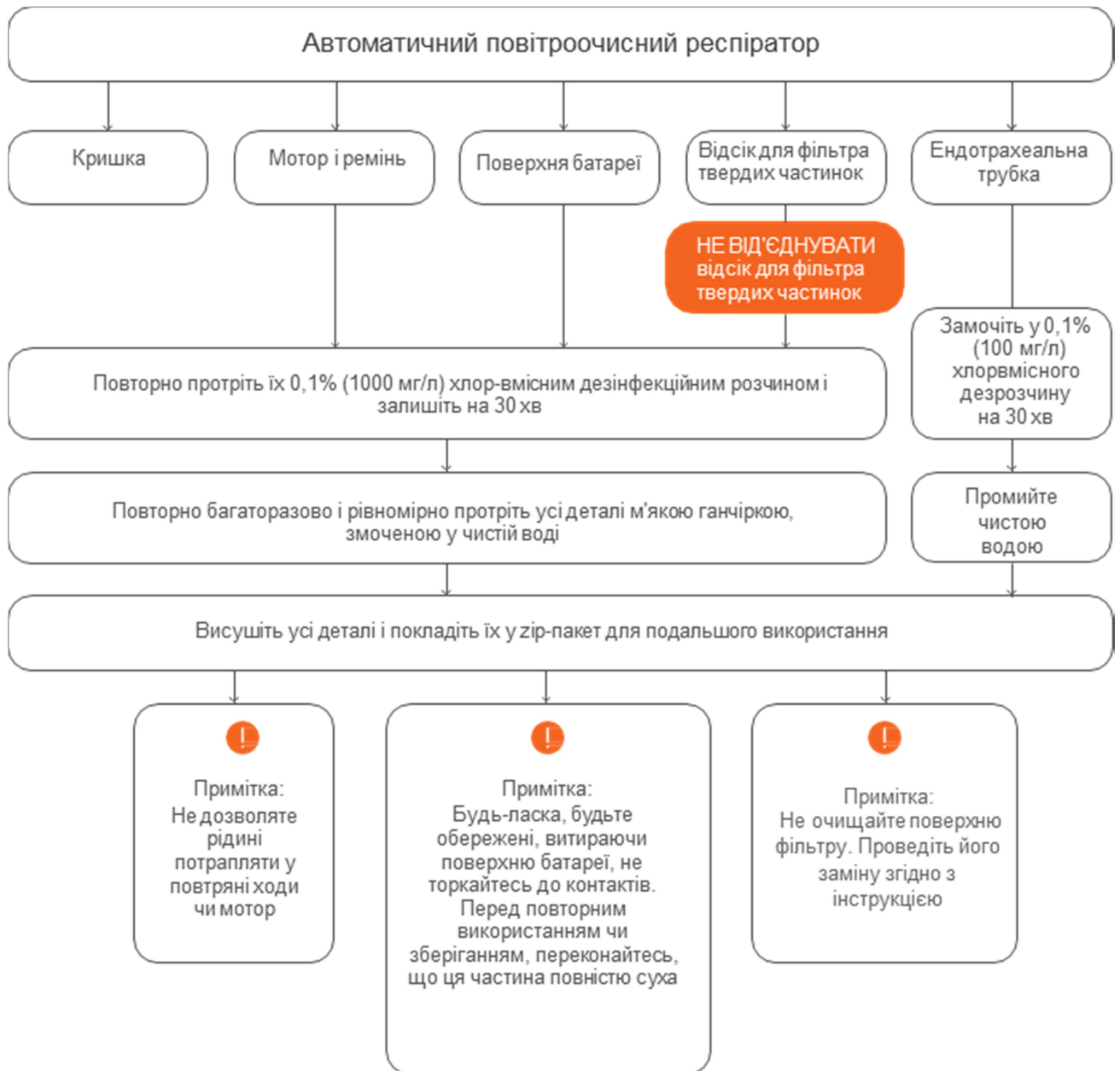
- ✓ Метод 1: Біологічні рідини/кров повинні бути накріті 0.5% хлорвмісними серветками (концентрація активного хлору 5000 мг/л) та обережно ліквідовані. Після цього поверхню об'єкту потрібно двічі витерти 0.05% хлорвмісними серветками (з концентрацією активного хлору 500 мг/л);
- ✓ Метод 2: Обережно ліквідувати забруднення біологічними рідинами/кров'ю з допомогою абсорбуючих матеріалів, таких як: марля, вата, серветки, які були попередньо замочені у 0,5% хлорвмісному розчині (концентрація активного хлору 5000 мг/л).

#### 3.2 Для знезараження біологічних рідин/крові об'ємом >10 мл

- (1) Спершу поставити знак, що показуватиме наявність забруднення;
- (2) Провести ліквідацію забруднення використовуючи один із методів, які описані нижче:
  - ✓ Метод 1: Зібрати біологічну рідину/кров упродовж 30 хв, використовуючи абсорбуючий рушник (який містить пероксиоцтову кислоту та може абсорбувати 1 л рідини). Помити контаміновану зону після ліквідації забруднення.
  - ✓ Метод 2: Повністю засипати біологічну рідину дезінфікуючим порошком або хлорним вапном, який містить водно-абсорбуючі властивості або повністю накріти одноразовими абсорбуючими матеріалами. Потім налити на абсорбуючий матеріал 1% хлорвмісний дезінфектант (концентрація 10 000 мг/л). Залишити на 30 хв перед ліквідацією.
- (3) Калові, блювотні маси та інші біологічні рідини повинні збиратись в окремі контейнери і дезінфікуватись упродовж 2 годин у 2% хлорвмісному розчині (концентрація 20 000 мг/л) у співвідношенні «біологічна рідина : дезінфектант» = 1 : 2.
- (4) Після ліквідації забруднення, продезінфікувати всі поверхні та предмети.
- (5) Контейнери, у яких зберігались калові, блювотні маси тощо повинні бути замочені у 0,5% хлорвмісному розчині (концентрація активного хлору 5 000 мг/л) впродовж щонайменше 30 хв.
- (6) Зібрані забруднення мають бути утилізовані як медичні відходи.
- (7) Використані предмети мають бути покладені в двохшарові мішки для медичних відходів і утилізовані як медичні відходи.

## 4. Дезінфекція багаторазових медичних виробів від COVID-19

### 4.1 Дезінфекція автоматичного повітроочисного респіратора



Примітка: Дезінфекція захисних елементів (кришки) описана вище, використовується лише для захисних елементів багаторазового використання та не стосується одноразових.

### 4.2. Порядок дезінфекції фіброгастроскопів та бронхоскопів

- (1) Замочити ендоскоп та багаторазові клапани у 0.23% розчин пероксиоцтової кислоти (перед використанням перевірити концентрацію дезінфікуючого розчину, щоб переконатися у його ефективності);
- (2) З'єднати перфузійні катетери від кожного каналу ендоскопа, та заповнити їх 0.,23% розчином гідроперекису ацетилу до повного наповнення та почекати 5 хв.;

- (3) Від'єднати перфузійні катетери і промити кожну порожнину та клапан ендоскопу спеціальною одноразовою щіткою;
- (4) Помістити клапани в ультразвуковий осцилятор. З'єднати перфузійні катетери з ендоскопом. Ввести 0,23 % розчин пероксиоцтової кислоти з допомогою 50 мл шприца та промивати катетери безперервно впродовж 5 хв. Висушити їх повітрям, введеним під тиском, впродовж 1 хв.;
- (5) За допомогою 50 мл шприца ввести у катетери чисту воду та промивати їх безперервно впродовж 3 хв. Висушити їх повітрям, введеним під тиском, впродовж 1 хв.;
- (6) Перевірити ендоскоп на герметичність;
- (7) Помістити все у автоматизовані апарати для миття та дезінфекції ендоскопів. Налаштувати програму для максимальної обробки та дезінфекції.
- (8) Відправити прилади у стерилізаційну для подальшої стерилізації етиленоксидом.

#### 4.3 Попередня обробка інших багаторазових медичних пристроїв

- (1) Якщо видимих забруднень немає – замочити пристрій тощо у 0.1 % хлорвмісному розчині (концентрація 1000 мг/л) принаймні на 30 хв.
- (2) Якщо є видимі забруднення – замочити пристрій у 0.5 % хлорвмісному розчині (концентрація 5000 мг/л) принаймні на 30 хв.
- (3) Після висушування, герметично упакувати медичні пристрої і надіслати їх у стерилізаційну.

### 5. Заходи дезінфекції щодо речей пацієнтів з підозрою на COVID-19 або з підтвердженим діагнозом

#### 5.1 Інфіковані тканини

- (1) Одяг, простирадла, ковдри, підодіяльники, наволочки, якими користувалися хворі пацієнти
- (2) Ширми між ліжками, що використовувалися в палаті;
- (3) Ганчірки для підлоги, які використовувалися для миття поверхонь

#### 5.2 Методи збору тканинного матеріалу

- (1) Спершу, спакувати тканини в одноразові, водорозчинні пластикові пакети та опломбувати пластиковими стяжками (хомутами) та промаркувати;
- (2) Після цього помістити цей пакет у наступний пластиковий пакет, опломбувати пластиковими стяжками (хомутами), закрутити та зав'язати міцним вузлом;
- (3) Покласти останній в жовтий тканинний мішок і зав'язати його пластиковими стяжками (хомутами);
- (4) Прикріпити спеціальну етикетку для інфікованих речей з назвою відділення та перенаправити в пральню.

#### 5.3 Зберігання і прання

- (1) Інфіковані тканини від пацієнтів із COVID-19 повинні бути відокремленими від інфікованих тканин інших пацієнтів (не-COVID-19) та випрані в спеціальній пральній машині;
- (2) Прання має бути з додаванням хлорвмісних дезінфікуючих засобів при температурі 90 градусів щонайменше 30 хв.

#### 5.4 Дезінфекція засобів для транспортування

- (1) Для транспортування інфікованих тканин потрібно застосовувати спеціальні транспортні засоби.
- (2) Транспортні засоби мають бути продезінфіковані одразу ж після транспортування інфікованих тканин.

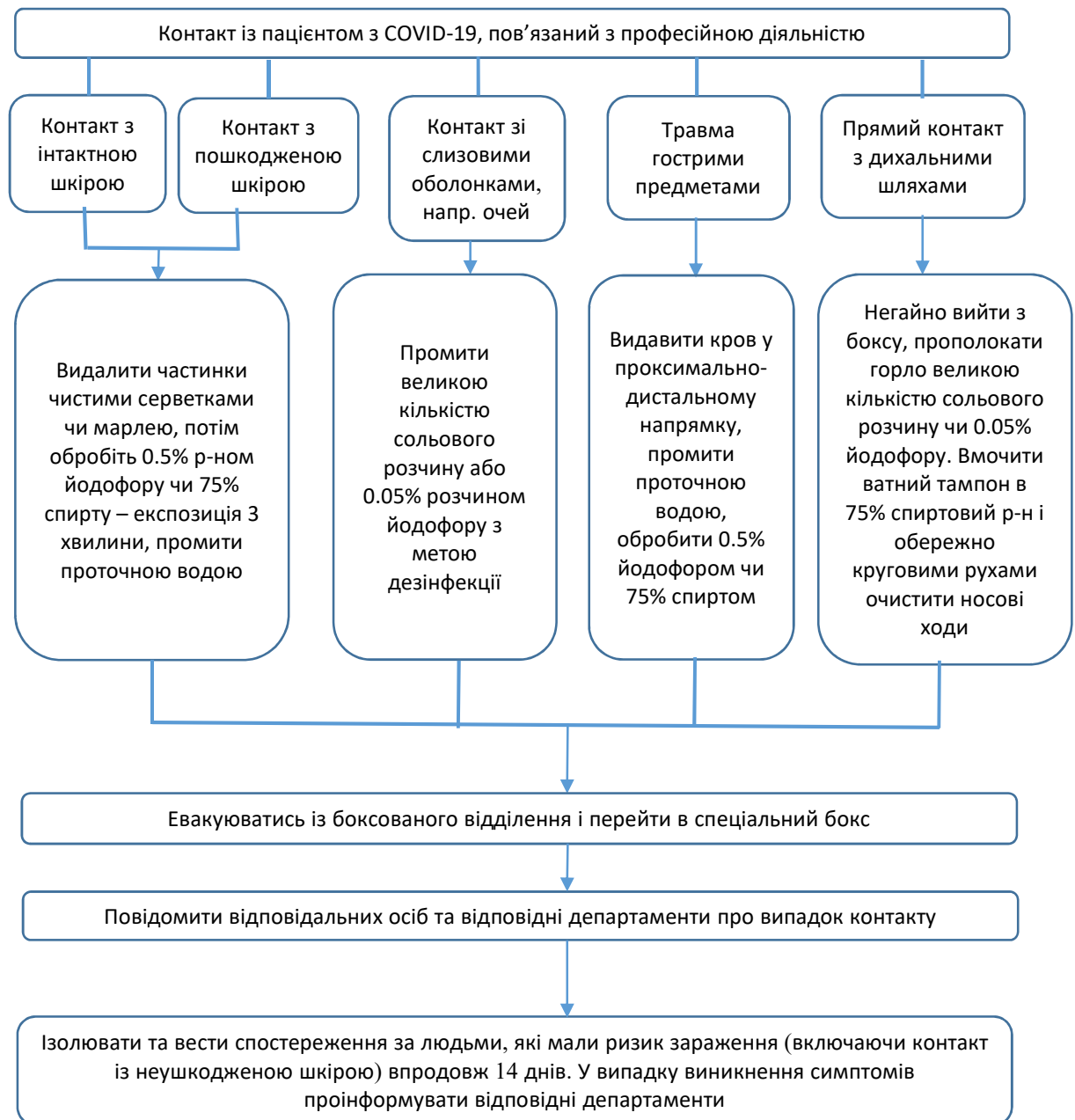
- (3) Транспортні засоби мають бути одразу ж оброблені ганчіркою з дезінфекуючим розчином (із 1000 мг/л активним хлором). Залишити дезінфектант на 30 хв., після чого змити чистою водою.

#### **6. Процедура утилізації медичних відходів від пацієнтів з COVID-19**

- (1) Всі відходи, які зібрані від пацієнтів з підтвердженим діагнозом чи підозрою на COVID-19 мають бути утилізовані як медичні відходи;
- (2) Помістити медичні відходи в подвійний медичний пластиковий пакет, опломбувати пластиковими стяжками (хомутами), скрутити та зав'язати у вузол. Обробити спреєм-дезінфектантом з вмістом активного хлору ( 1000 мг/кг);
- (3) Помістити гострі предмети в спеціальний пластиковий контейнер, опломбувати та обробити хлорвмісним антисептиком ( 1000 мг/мл);
- (4) Помістити відходи в мішках у спеціальний транспортний бокс , прикріпити маркувальну етикетку для інфікованих відходів, повністю закрити його та транспортувати;
- (5) Відвезти інфіковані відходи в пункт тимчасового зберігання за попередньо визначеним маршрутом у визначений час та зберігати їх окремо у спеціально визначеному місці;
- (6) Медичні відходи зберігаються і утилізуються спеціальними ліцензованими службами із знезараження медичних відходів.



## 7. Заходи щодо усунення ризику зараження COVID-19 у медичних працівників.



- (1) Потрапляння на шкіру: шкіра безпосередньо забруднена значною кількістю видимих рідин, крові, слизу чи виділеннями пацієнта, хворого на COVID-19;
- (2) Потрапляння на слизові: слизові оболонки, такі як слизові очей, дихальних шляхів, які безпосередньо контаміновані великою кількістю видимих рідин, крові, виділеннями пацієнта, хворого на COVID-19;
- (3) Механічне пошкодження гострим предметом: пошкодження/проколювання шкіри предметами, які перебували в безпосередньому контакті з кров'ю, слизом чи виділеннями пацієнта, хворого на COVID-19;
- (4) Пряме потрапляння в дихальні шляхи: внаслідок раптового спадання маски, оголення рота/носа безпосередньо біля пацієнта (1 метр), який не носить маску.

## 8. Хірургічні втручання для пацієнтів з підтвердженим чи підозрюваним COVID-19

### 8.1 Вимоги до операційних кімнат та ЗІЗ медичного персоналу:

- (1) Транспортування пацієнта хворого на COVID-19 повинне здійснюватись в операційну кімнату, оснащену вентиляцією з негативним тиском. Необхідно перевірити температуру, вологість та атмосферний тиск повітря.
- (2) Приготувати всі необхідні інструменти і за можливості використовувати одноразовий інструментарій.
- (3) Весь хірургічний персонал (хірурги, анестезіологи, операційні медсестри, анестезистки та медсестри операційної) повинні одягнути засоби індивідуального захисту в приміщенні для переодягання перед тим, як зайти в операційну: одягнути подвійну шапку, медичні захисні маску (N95), медичні захисні окуляри, медичний захисний одяг, бахіли, латексні рукавички, респіратор.
- (4) Хірурги та операційні медсестри повинні носити одноразовий стерильний операційний одяг та стерильні рукавички на додаток до ЗІЗ, які були зазначені в п.3.
- (5) Пацієнти повинні носити одноразову медичну шапочку та маску, відповідно до ситуації.
- (6) Медсестри повинні мати змогу доставляти хірургічний інструментарій з буферної кімнати в операційну кімнату, яка забезпечена вентиляцією з негативним тиском.
- (7) Під час операції буферна кімната та операційна мають бути щільно зачиненими, а сама операція повинна проводитись за умови наявності вентиляції з негативним тиском.
- (8) В операційній не повинно бути стороннього персоналу.

### 8.2 Заходи остаточної дезінфекції

- (1) Медичні відходи утилізуються як медичні відходи COVID-19.
- (2) Медичний інструментарій та медичне обладнання, яке використовується повторно, мають бути обробленими дезінфікуючими засобами згідно з протоколом обробки інструментарію інфікованих COVID-19.
- (3) Тканини медичного призначення підлягають дезінфекції та утилізації відповідно до процедур дезінфекції інфекційних тканин, пов'язаних із SARS-CoV-2.
- (4) Поверхні предметів (апаратура та панелі апаратури, операційні столи, каталки тощо):
  - ✓ Перед дезінфекцією спершу видалити видиму кров та забруднення (керуючись протоколом видалення крові та біологічних рідин);
  - ✓ Протерти всі поверхні дезінфікуючим засобом, який містить 1000мг/кг активного хлору та витримати експозицію 30 хвилин.
- (5) Щодо підлоги та стін:
  - ✓ Спершу видалити видиму кров та забруднення біологічними рідинами перед обробкою дезінфектантом (керуючись протоколом видалення крові та біологічних рідин);
  - ✓ Протерти всі поверхні дезінфікуючим засобом, який містить 1000мг/кг активного хлору та витримати експозицію 30 хвилин.
- (6) Повітря в приміщенні: вимкнути систему притоку повітря, провести дезінфекцію повітря ультрафіолетовою лампою щонайменше 1 годину. Ввімкнути систему притоку повітря щонайменше на 2 години для очищення.

## 9. Засоби захисту при роботі з тілом людини, яка померла внаслідок COVID-19 або з підозрою на COVID-19.

- (1) ЗІЗ медичного персоналу: персонал повинен впевнитись у наявності всіх засобів захисту (робочий одяг, одноразові хірургічні шапочки, одноразові рукавички та товсті гумові рукавички з довгими манжетами, медичний одноразовий захисний одяг, медичні захисні маски (N95) або респіратори, захисний екран для обличчя, робоче взуття або гумові черевики, водонепроникні бахіли для взуття, водонепроникні фартухи або водонепроникні халати тощо).

- (2) Догляд за трупом: виповніть всі відкриті порожнини чи рани, якщо такі є, такі як носові ходи, рот, вуха, анальний отвір, трахеостому ватними кульками чи марлевими серветками, змоченими хлорвмісним антисептиком (3000-5000 мг/л) або 0.5% р-ном перексиоцтової кислоти
- (3) Обгортання трупа: обгорніть труп подвійним тканинним простирадлом, змоченим антисептиком та герметично запакуйте в подвійне непротікаюче простирадло для трупів, змочене хлорвмісним антисептиком.
- (4) Тіло повинно бути транспортоване персоналом у ізольоване відділення лікарні спеціально відведеним ліфтом якомога далі від палат, щоб уникнути контамінації. Тіло зразу ж перевозиться спеціальним транспортом у призначену зону моргу та кремується якнайшвидше.
- (5) Остаточна дезінфекція: забезпечити заключну дезінфекцію палати та ліфта.

## V. Цифрова підтримка для контролю епідемії

### 1. Зменшення ризику перехресної інфекції при звертанні пацієнтів за медичною допомогою

- (1) Необхідно скеровувати пацієнтів з неекстремними станами, хронічними захворюваннями на консультації в Інтернеті, щоб зменшити кількість відвідувачів медичних закладів. Такі дії мінімізують ризик перехресної інфекції.
- (2) Пацієнти, які вимушені відвідати заклади охорони здоров'я, повинні записуватися на прийом іншим шляхами, включно з Інтернет-порталами, які надають необхідні вказівки щодо доїзду, паркування, часу прибуття, заходи захисту, інформацію про медичне сортування, навігацію в приміщенні тощо. Необхідно заздалегідь онлайн зібрати вичерпну інформацію про пацієнтів для підвищення ефективності діагностики і лікування й обмеження тривалості перебування пацієнта у медичному закладі.
- (3) Слід заохочувати пацієнтів повністю використовувати цифрові інструменти самообслуговування, щоб уникнути контакту з іншими і знизити ризик перехресних інфекцій.

### 2. Зниження інтенсивності роботи і ризику зараження медичного персоналу

- (1) Збирати спільні знання та досвід експертів шляхом віддалених консультацій і мультидисциплінарних команд (МДК), щоб вибрати оптимальні терапевтичні засоби для складних і ускладнених випадків.
- (2) Проводити мобільні та дистанційні обговорення, щоб знизити зайві ризики та інтенсивність роботи медичного персоналу, зекономити засоби захисту.
- (3) Отримувати доступ до найновіших даних про стан здоров'я пацієнтів в електронному вигляді за допомогою "QR-кодів здоров'я" (зверніть увагу: для подорожі по місту всі бажані повинні отримати ЗЕЛЕНИЙ код через систему "QR-кодів здоров'я") та епідеміологічних онлайн-опитувальників для надання рекомендацій пацієнтам з медичного сортування, особливо тим, хто має гарячку або випадки підозри для ефективного запобігання ризику інфікування.
- (4) Електронні медичні записи пацієнтів у амбулаторних пунктах для пацієнтів із лихоманкою і візуалізаційні системи КТ зі штучним інтелектом для COVID-19 можуть допомогти знизити інтенсивність роботи, швидко виявити випадки з високим ступенем підозри і уникнути пропущених діагнозів.

### 3. Швидке реагування на невідкладні потреби стримування COVID-19

- (1) Основні цифрові ресурси, що використовуються лікарняною системою для "хмарного" зберігання даних, дозволяють негайно використовувати інформаційні системи, які необхідні для невідкладного реагування на епідемію.

- (2) Використовувати лікарняну інформаційну систему на основі інфраструктури Інтернету для проведення онлайн-навчання для медичних працівників і систему встановлення “в один клік” для полегшення роботи та підтримки інженерів для віддаленого обслуговування й актуального оновлення функцій для медичної допомоги.

### **【FANZU Інтернет + Лікарня - Модель охорони здоров'я онлайн】**

З часу спалаху COVID 19, Інтернет-лікарня FANZU швидко перейшла до онлайн-медичної допомоги через медичну онлайн-платформу Чжецзян із цілодобовим безкоштовним онлайн-консультуванням, надаючи телемедичні послуги пацієнтам у Китаї і у всьому світі.

Пацієнтам надається доступ до першочергових медичних послуг FANZU з дому, що знижує шанси на передачу і перехресну інфекцію внаслідок їх відвідування лікарні.

Станом на 14 березня 2020 року понад 10 000 людей скористалися онлайн-сервісом Інтернет+Лікарня FANZU.

· Інструкція для медичної онлайн-платформи Чжецзян:

1. Завантажте додаток Alipay;
2. Запустіть Alipay (Китайська версія) і знайдіть “Медична онлайн-платформа провінції Чжецзян”;
3. Оберіть лікарню (Перша афілійована лікарня, Медична школа університету Чжецзян);
4. Залиште своє запитання і чекайте відповіді лікаря;
5. Коли лікар відповість, з'явиться сповіщення. Тоді відкрийте Alipay і натисніть Друзі;
6. Натисніть Медична онлайн-платформи Чжецзян, щоб побачити більше деталей та розпочати консультацію.

### **【Створення Міжнародної платформи медичних комунікацій Першої об'єднаної лікарні, Медичної школи університету Чжецзян】**

Через розповсюдження епідемії COVID-19 Перша афілійована лікарня, Медична школа університету Чжецзян (First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, FANZU) та Alibaba спільно створили Платформу комунікацій міжнародних медичних експертів FANZU з метою покращення якості догляду і лікування й сприяння розвитку обміну глобальним інформаційним ресурсом.

Платформа дозволяє медичним експертам у всьому світі підключатись та ділитися своїм безцінним досвідом у роботі з COVID-19 через обмін миттєвими повідомленнями з перекладом в режимі реального часу, проведення віддалених відеоконференції тощо.

Інструкції щодо Міжнародної платформи комунікації медичних експертів Першої афілійованої лікарні, Медичної школи університету Чжецзян.

- I. Зайдіть на [www.dingtalk.com/en](http://www.dingtalk.com/en) і завантажте додаток DingTalk.
- II. Зареєструйтеся зі своїми особистими даними (ім'я і номер телефону) й увійдіть у систему.
- III. Подайте заявку на приєднання до Міжнародної платформи комунікації медичних експертів FANZU:

Спосіб 1. Приєднайтеся за кодом команди. Виберіть "Контакти"> "Приєднатися до команди"> "Приєднатися за кодом команди", а потім введіть ідентифікатор входу: "YQDK1170".

Спосіб 2. Приєднайтеся, відсканувавши QR-код Міжнародної платформи комунікації медичних експертів FANZU.

- IV. Заповніть свою інформацію, щоб приєднатися. Введіть своє ім'я, країну та медичний заклад.
- V. Приєднуйтеся до групового чату FANZU після затвердження адміністратором.
- VI. Після приєднання до групового чату медичні працівники можуть надсилати миттєві повідомлення за допомогою перекладу штучним інтелектом, отримувати віддалені відеонастанови та доступ до настанов з медикаментозного лікування.

## **Ресурси по COVID-19**

**МОЗ України**

<https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennya-koronavirusnoi-infekcii-2019-ncov->

**Випадки у світі коронавірусу COVID-19 за даними Центру системних наук та інженерії (CSSE) при Університеті Джона Хопкінса (JHU)**

<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

**ВООЗ**

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

**Американський центр профілактики та контролю захворювань (CDC)**

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>

**Європейський центр профілактики та контролю захворювань**

<https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>

**Дані по COVID-19 у графіках**

<https://ourworldindata.org/coronavirus>

<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

**BMJ**

<https://www.bmj.com/coronavirus>

**Cambridge University Press**

<https://www.cambridge.org/core/browse-subjects/medicine/coronavirus-free-access-collection>

**Centers for Disease Control and Prevention**

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>

**Cochrane**

<https://www.cochrane.org/news/special-collection-coronavirus-2019-ncov-evidence-relevant-critical-care>

<https://www.cochranelibrary.com/collections/doi/SC000040/full>

<https://www.cochranelibrary.com/collections/doi/SC000039/full>

**Elsevier**

<https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center>

**European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)**

<https://www.ecdc.europa.eu/en>

**JAMA Network**

<https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>

**The Lancet**

<https://www.thelancet.com/coronavirus>

**New England Journal of Medicine**

<https://www.nejm.org/coronavirus>

**Nuffield Council on Bioethics**

<https://www.nuffieldbioethics.org/news/responding-to-the-covid-19-pandemic-ethical-considerations>

**Oxford University Press**

<https://global.oup.com/academic/category/medicine-and-health/coronavirus/?cc=us&lang=en&>

**PLOS**

<https://blogs.plos.org/plos/2020/01/novel-coronavirus-2019-ncov-outbreak/>

**Springer Nature**

<https://www.springernature.com/gp/researchers/campaigns/coronavirus>

**SSRN (Preprints)**

<https://www.ssrn.com/index.cfm/en/coronavirus/>

**Wiley**

<https://novel-coronavirus.onlinelibrary.wiley.com/>

# Частина друга

## Діагностика та Лікування

### I. Персоналізоване, узгоджене мультидисциплінарне ведення пацієнта

FANZU —це спеціальна лікарня для пацієнтів хворих COVID-19, особливо у важкому та вкрай важкому стані, який швидко змінюється, часто із ураженням багатьох органів, що потребує лікування мультидисциплінарною командою (МДК). З моменту спалаху захворювання у FANZU створено експертну групу з лікарів інфекційного, пульмонологічного, реанімаційного відділень, клінічної лабораторії, радіологів, фармакологів, лікарів традиційної китайської медицини, психологів, реабілітологів, дієтологів тощо. Запроваджено комплексний мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування, за допомогою якого лікарі як у боксах, так і поза ними можуть щодня обговорювати стан пацієнтів за допомогою відеоконференції. Це дозволяє їм визначати наукове, комплексне та індивідуальне лікування для кожного пацієнта у важкому та критичному стані.

Раціональне прийняття рішень є ключовим під час обговорення в МДК. Під час дискусії фахівці різних підрозділів зосереджуються на вузькопрофільних та критично важливих проблемах діагностики та лікування. Кінцеве рішення щодо лікування приймається досвідченими фахівцями шляхом різноманітних обговорень різних думок та порад.

Систематичний аналіз лежить в основі обговорення МДК. Пацієнти похилого віку з проблемами зі здоров'ям в анамнезі схильні до вкрай важкого перебігу захворювання. Під час ретельного спостереження за перебігом COVID-19 стан пацієнта, ускладнення та результати щоденного обстеження повинні бути всебічно проаналізовані, щоб зрозуміти динаміку захворювання. Необхідно заздалегідь втрутитися, щоб запобігти погіршенню стану пацієнта, своєчасно застосувавши протівірусні препарати, кисневу та харчову підтримку.

Метою обговорень в МДК є призначення персоналізованого лікування. План лікування повинен бути пристосований до кожного пацієнта, враховуючи відмінності між особами, перебігом захворювання та типами пацієнтів.

Досвід FANZU полягає в тому, що співпраця в рамках МДК може значно підвищити ефективність діагностики та лікування COVID-19.

### II. Етіологія та маркери запалення

#### 1. Виявлення нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2

##### 1.1. Отримання матеріалу для дослідження

Для підвищення чутливості виявлення нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 важливим є правильність вибору матеріалу для дослідження, методів та термінів забору вказаного матеріалу. Типи матеріалу для дослідження включають: матеріал з верхніх дихальних шляхів (глоткові мазки, назальні тампони, виділення з носоглотки), матеріал з нижніх дихальних шляхів (мокротиння, виділення з дихальних шляхів, бронхоальвеолярна промивна рідина), кров, кал, сеча та кон'юнктивальний секрет. Мокротиння та інші зразки нижніх дихальних шляхів мають високу кількість нуклеїнових кислот і їх забір слід проводити в першу чергу. SARS-CoV-2 переважно проліферує в альвеолярних клітинах II типу (AT2), а пік вивільнення вірусів настає через 3 - 5 днів після початку захворювання. Тому, якщо ТНК тест на початку негативний, зразки слід продовжувати забирати та тестувати у наступні дні.

## 1.2. Виявлення нуклеїнових кислот

Тест на виявлення нуклеїнових кислот (ТНК) є найкращим методом діагностики інфекції SARS-CoV-2. Процес тестування згідно інструкцій лабораторного набору полягає в наступному: зразки попередньо обробляються, вірус лізується, а нуклеїнові кислоти вилучаються. Потім три специфічні гени SARS-CoV-2, а саме Відкрита Рамка Читання 1a/b (ORF1a/b), ген нуклеокапсидного білку (N) та ген білку оболонки (E) ампліфікуються методом кількісної ПЛР у реальному часі. Вказані ампліфіковані гени виявляються за інтенсивністю флуоресценції. Критеріями позитивних результатів виявлення нуклеїнової кислоти є: позитивний ген ORF(1a / b) та/або гени N/E позитивні.

Одночасне (комбіноване) виявлення нуклеїнових кислот у різних типах матеріалу для дослідження може підвищити точність діагностики. Так, серед пацієнтів з виявленою в дихальних шляхах вірусною нуклеїновою кислотою в 30% - 40% випадків виявляли вірусну нуклеїнову кислоту в крові, а в 50% - 60% випадків – в калі. При цьому, частота виявлення вірусної нуклеїнової кислоти в пробах сечі була досить низькою. Одночасне (комбіноване) тестування матеріалу з дихальних шляхів, калу, крові та інших тканин є корисним для поліпшення діагностичної чутливості (сенситивності) у підозрюваних випадках, контролю ефективності лікування та управління заходами ізоляції після виписки.

## 2. Виділення вірусу та культивування

Культивування вірусів необхідно проводити в лабораторії з підтвердженим рівнем біобезпеки 3 (BSL-3). Цей процес можна коротко описати наступним чином: отримані свіжі проби мокротиння, крові, калу тощо інокують у клітини Vero-E6 для культивування вірусу. Цитопатичний ефект (CPE) спостерігається через 96 годин. Виявлення вірусної нуклеїнової кислоти в культуральному середовищі свідчить про успішне культивування. Вимірювання титру вірусів: після розведення концентрації вірусного складу в 10 разів послідовно визначають TCID50 мікроцитопатичним методом. В іншому випадку, життєздатність вірусу підтверджується формуванням вірусного блоку/бляшки (plaque forming unit — PFU).

## 3. Виявлення антитіл сироватки крові

Специфічні антитіла виробляються після інфікування SARS-CoV-2. Методи визначення антитіл у сироватці крові включають імунохроматографію з використанням колоїдного золота, ІФА, імуноаналіз на хемілюмінесценцію тощо. Позитивний сироватко-специфічний IgM або титр специфічних IgG у фазі відновлення вищий більш, ніж у 4 рази, ніж у гострій фазі, може використовуватися як діагностичний критерій підозри на інфікування SARS-CoV-2 для пацієнтів з негативним тестом ТНК. Під час подальшого моніторингу IgM виявляються через 10 днів, а IgG – через 12 днів після появи симптомів. Зі збільшенням рівня антитіл у сироватці крові вірусне навантаження поступово зменшується.

## 4. Виявлення індикаторів запальної відповіді

Рекомендується проводити тести на С-реактивний білок, прокальцитонін, феритин, D-димер, загальну кількість та субпопуляції лімфоцитів, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  та інших показників запалення та імунного статусу, які можуть допомогти оцінити клінічний перебіг захворювання, вказувати на виражені та критичні тенденції та забезпечити основу для формування стратегій лікування.



Більшість пацієнтів із COVID-19 мають нормальний рівень прокальцитоніну зі значно підвищеним рівнем С-реактивного білка. Швидко і значно підвищений рівень прокальцитоніну вказує на можливість вторинної інфекції. Рівень D-димеру значно підвищений у важких випадках, що є потенційним фактором ризику поганого прогнозу. У пацієнтів із низькою загальною кількістю лімфоцитів на початку захворювання зазвичай прогноз поганий. У хворих у важкому стані прогресивно зменшується кількість лімфоцитів периферичної крові. Рівні експресії IL-6 та IL-10 у пацієнтів з важким станом значно підвищуються. Тому моніторинг рівнів IL-6 та IL-10 корисний для оцінки ризику погіршення до важкого стану.

## 5. Виявлення вторинної бактеріальної або грибової інфекції

Пацієнти у важкому та критичному стані вразливі до вторинних бактеріальних або грибкових інфекцій. Матеріал для дослідження повинен бути зібраний з місця зараження для культивування бактерій чи грибків. Якщо є підозра на вторинну інфекцію легень, збирають відкашляне мокротиння з глибоких відділів легень, аспірати трахеї, бронхоальвеолярні промивні рідини та мазки для подальшого культивування. Пацієнтам із високою температурою тіла завчасно слід проводити посів крові. Бакпосіви крові, взяті з периферичних вен або катетерів, слід проводити пацієнтам із підозрою на сепсис, у яких тривалий час був катетер. У таких випадках принаймні двічі на тиждень рекомендується виконувати аналіз крові на галактоманан та д-глюкан антигени (G test та GM test) на додаток до посіву на грибкову флору.

## 6. Лабораторна безпека

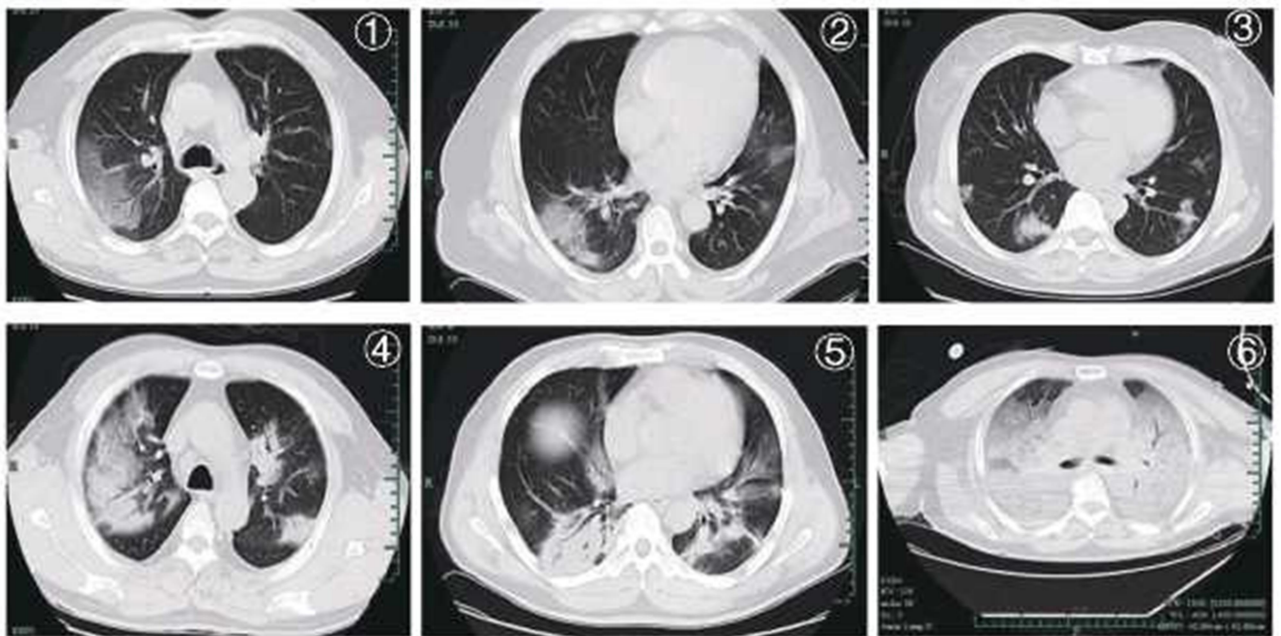
Заходи біобезпеки повинні здійснюватися на основі різних рівнів ризику експериментального процесу. Особистий захист слід використовувати відповідно до вимог лабораторного захисту BSL-3 щодо забору біоматеріалу з дихальних шляхів, виявлення нуклеїнових кислот та операцій з культурою вірусу. Особистий захист відповідно до вимог лабораторного захисту BSL-2 повинен здійснюватися для біохімічних, імунологічних тестів та інших звичайних лабораторних досліджень. Зразки слід транспортувати в спеціальних транспортних цистернах і ящиках, які відповідають вимогам з біобезпеки. Усі лабораторні відходи повинні обов'язково автоклавуватися.

## III. Радіологічна картина у пацієнтів із COVID-19

Візуалізація легень має велике значення в діагностиці COVID-19, моніторингу терапевтичної ефективності та оцінці пацієнтів при виписці. КТ з високою роздільною здатністю є вкрай бажаним. Портативний рентген грудної клітки корисний для пацієнтів у важкому стані, які нерухомі. КТ для базової оцінки пацієнтів із COVID-19 зазвичай проводиться в день прийому, або якщо ідеальна терапевтична ефективність не досягнута, КТ можна повторно проводити через 2 – 3 дні. Якщо симптоми є стабільними або стан пацієнта покращується після лікування, то КТ грудної клітки можна повторити через 5 – 7 днів. Щоденні рутинні рентгенографії грудної клітки рекомендуються пацієнтам у вкрай важкому стані.

COVID-19 на ранній стадії часто проявляється мультифокальними затемненнями (multifocal patchy shadows) або затемненнями типу “матового скла” (ground glass opacities), розташовані на периферії легень, підплевральній ділянці та обох нижніх долях на КТ органів грудної клітки. Довга вісь ураження здебільшого паралельна плеврі. На фоні затемнення по типу “матового скла” інколи має місце потовщення міждолькових перетинків та внутрішньодолькове інтерстиційне потовщення, як прояв

субплеврального склерозу, що дістав назву “божевільне мощення бруківкою” (crazy paving). В невеликій кількості випадків можна виявити солітарні локальні ураження або вузлуваті / плямісті ураження, що розташовані відповідно до певного бронха/сегмента із затемненням по типу “матового скла”. Прогресування хвороби здебільшого відбувається протягом 7-10 днів із розширенням ділянки ураження та збільшенням щільності уражень порівняно з попередніми зображеннями, а також зливними ураженнями з симптомом “повітряної бронхограми” (air bronchogram sign). У критичних випадках може спостерігатися подальше об’єднання вогнищ уражень, при цьому зростає щільність легень обумовлюючи дифузне затемнення, іноді відоме як “біла легень” (white lung). Після покращення стану пацієнта затемнення “матового скла” може повністю зникнути, а деякі об’єднані зливні ураження залишать фіброзні смуги або субплевральний склероз. Пацієнтів із множинним лобулярним ураженням, особливо тих, у кого мають місце об’єднані зливні ураження, слід спостерігати та очікувати погіршення стану. Тих, хто має типові КТ легеневі прояви, слід ізолювати та проводити повторні ТНК-тести, навіть якщо перший ТНК SARS-CoV-2 негативний.



Типові КТ особливості COVID-19:

Малюнок 1, малюнок 2: плямісті затемнення по типу “матового скла”

Малюнок 3: солітарні вузли та вогнища ексудації

Малюнок 4, малюнок 5: об’єднані зливні ураження, “повітряна бронхограма”

Малюнок 6: об’єднання вогнищ ураження, дифузне затемнення, “біла легень”

#### IV. Впровадження бронхоскопії у діагностику і лікування пацієнтів з COVID-19

Гнучка бронхоскопія універсальна, проста у використанні та добре переноситься пацієнтами із COVID-19, яким проводиться штучна вентиляція легень. Застосування бронхоскопії дозволяє:

- (1) Провести забір матеріалу з нижніх дихальних шляхів (тобто мокротиння, ендотрахеальний аспірат, бронхоальвеолярні промивні води) для дослідження SARS-CoV-2 або інших збудників, що в подальшому обумовлює вибір відповідних антимікробних препаратів, та може призвести до клінічної ефективності. Досвід лікарні FAHZU показує, що біоматеріал з нижніх дихальних шляхів має більшу ймовірність виявлення SARS-CoV-2, ніж матеріал з верхніх дихальних шляхів.

- (2) Може використовуватися для локалізації місця кровотечі, припинення кровохаркання, видалення мокротиння або тромбів; якщо виявлено місце кровотечі за допомогою бронхоскопії можна проводити місцеве введення холодного фізіологічного розчину, епінефрину, вазопресину або фібрину, а також лазерну коагуляцію.
- (3) Допомогати при інтубації трахеї або трахеостомії.
- (4) Місцево застосовувати препарати, такі як інфузія  $\alpha$ -інтерферону та N-ацетилцистеїну, які можна вводити через бронхоскоп.

Бронхоскопічний вигляд вираженої гіперемії слизової бронхів, набряки, слизисті виділення в просвіті та желеподібне мокротиння, які блокують дихальні шляхи у пацієнтів у важкому стані. (мал. 7).



Малюнок 7: Бронхоскопічна маніфестація COVID-19: слизова оболонка бронхів набрякла та застійна; велика кількість слизових виділень у просвіті бронха

## V. Діагностика та клінічна класифікація COVID-19

Ранню діагностику, лікування та ізоляцію слід проводити, як тільки це можливо. Динамічний моніторинг візуалізації легень, індекса оксигенації та рівня цитокінів є корисними для ранньої ідентифікації пацієнтів, стан яких може погіршитися до важкого та критичного. Позитивний результат ТНК SARS-CoV-2 є золотим стандартом діагностики COVID-19. Однак, враховуючи можливість помилково негативних тестів при виявленні нуклеїнових кислот, випадки з характерними КТ-проявами можна розглядати як підтверджені, навіть якщо результат ТНК є негативним. У таких випадках слід проводити ізоляцію та постійні дослідження декількох типів біоматеріалу пацієнта.

Діагностичні критерії відповідають протоколам діагностики та лікування COVID-19. Підтвердженням вважається випадок, що базується на епідеміологічному анамнезі (включаючи кластерну передачу), клінічних проявах (лихоманка та респіраторні симптоми), візуалізації легень та результатах ТНК SARS-CoV-2 та специфічних для сироватки антитіл.

### Клінічна класифікація:

#### 1. Легкі випадки

Клінічні симптоми легкі, а проявів пневмонії не виявлено за допомогою візуалізації легень.

#### 2. Помірні випадки

У пацієнтів є такі симптоми, як лихоманка та респіраторні симптоми тощо; прояви пневмонії можна побачити при візуалізації легень.

### 3. Важкі випадки

Дорослі пацієнти, які відповідають будь-якому з наступних критеріїв: частота дихання  $\geq 30$  дихальних рухів / хв; насичення киснем  $\leq 93\%$  у стані спокою; парціальний тиск кисню в артеріальній крові ( $P_{aO_2}$ ) / концентрація кисню ( $F_{iO_2}$ )  $\leq 300$  мм рт. Пацієнти з  $> 50\%$  прогресуванням вогнищ уражень при візуалізації легень протягом 24 – 48 годин повинні розглядатися як важкі випадки.

### 4. Вкрай важкі (критичні) випадки

Досягнення будь-якого з наступних критеріїв: виникнення дихальної недостатності, що потребує ШВЛ; наявність шоку; інша органна недостатність, яка потребує спостереження та лікування в реанімації.

Критичні випадки далі поділяються на ранню, середню та пізню стадії відповідно до індексу оксигенації та легеневого комплайнсу (ЛК).

- Рання стадія: 100 мм рт.ст. <індекс оксигенації  $\leq 150$  мм рт.ст. ЛК  $\geq 30$  мл / см  $H_2O$ ; без поліорганної недостатності, крім легень. Пацієнт має великі шанси на одужання через активну противірусну, антицитокінову бурю та підтримуюче лікування.
- Середня стадія: 60 мм рт.ст. <індекс оксигенації  $\leq 100$  мм рт.ст. 30 мл / см  $H_2O$ > ЛК  $\geq 15$  мл / см  $H_2O$ ; може ускладнюватися іншими легкими або помірними дисфункціями інших органів.
- Пізня стадія: індекс оксигенації  $\leq 60$  мм рт.ст. ЛК  $< 15$  мл / см  $H_2O$ ; дифузне затемнення обох легень рентгенологічно, що вимагає використання ЕСМО; або недостатність інших життєво важливих органів. Ризик смертності значно підвищується.

## VI. Противірусне лікування для якнайшвидшого усунення збудників хвороби

### Противірусна терапія

#### Застереження щодо використання противірусних препаратів

- На сьогодні не існує жодного противірусного препарату, який би доказав свою ефективність проти COVID-19 в людей. Тривають численні рандомізовані контрольовані дослідження.
- Нижче подана інформація про засоби, які за статистикою найбільш часто призначаються різними групами клініцистів у всьому світі при веденні пацієнтів з COVID-19. На сьогодні ці препарати не можуть бути включені в загальні рекомендації чи протоколи лікування через відсутність доказової бази, проте зібрані дані допоможуть лікарям досконаліше зрозуміти механізм дії даних ліків і самостійно прийняти рішення про їх використання в кожному індивідуальному випадку.

Якщо у Вас є власний досвід використання тих чи інших противірусних препаратів, поділіться ним на цьому веб-сайті: <https://emcrit.org/pulmcrit/covid19/>. Тут Ви також зможете знайти погляди спеціалістів з усього світу, які на даний момент борються з даним захворюванням.

### Моно- чи політерапія

- Чи достатньо одного противірусного препарату, щоб подолати COVID-19, чи потрібне призначення комбінації ліків – на це запитання також немає однозначної відповіді на даний момент.
- У випадку ВІЛ-інфекції маємо приклад того, коли ефективною є комбінація ліків (принцип синергізму). Водночас необґрунтована комбінація ліків може підвищити ризик виникнення інтоксикаційного синдрому, зокрема карідотоксичного ефекту.

### Покази до противірусної терапії

#### Коли

Ретроспективний аналіз даних перебігу синдрому тяжких гострих респіраторних порушень (ТГРС, англ. – SARS, severe acute respiratory syndrome) свідчать про те, що раннє втручання (в перші 1-2 дні госпіталізації) ймовірно є більш ефективним, ніж відкладання початку лікування до моменту розвитку поліорганної недостатності (Chan 2003). Рекомендації щодо лікування гострих респіраторних захворювань викликаних вірусом грипу підтверджують це припущення, обмежуючи терапевтичне вікно для антивірусної терапії ранньою стадією розвитку захворювання.

#### Хто

Більшість пацієнтів (близько 80%) не вимагатимуть призначення будь-якого лікування, в тому числі противірусних препаратів.

Водночас, іноді вичікуючи погіршення стану пацієнта, втрачаємо так зване вікно раннього втручання, коли призначене лікування має більші шанси позитивно вплинути на перебіг захворювання. Саме тому важливо визначити групу ризику чи фактори ризику, при наявності яких раннє втручання буде потрібним навіть при легкому перебігу хвороби.

#### Епідеміологічні фактори ризику:

- Старший вік пацієнтів
- Чоловіча стать
- Наявність супутніх захворювань, серед яких слід виділити:
  - ✓ Хронічні захворювання легень;
  - ✓ Серцево-судинні захворювання (включно із гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця);
  - ✓ Цереброваскулярні захворювання;
  - ✓ Цукровий діабет.

Найбільшу кількість достовірної інформації про фактори ризику та причини смерті серед хворих COVID 19 отримуємо від Китайського центру з профілактики та контролю хвороб.

<http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>

#### Лабораторні фактори ризику

- Загальний аналіз крові:
  - ✓ співвідношення нейтрофіли/лімфоцити – один із провідних прогностичних факторів (Liu et al. pre-print), див. Додаток 1.
  - ✓ лімфопенія та її прогресування в динаміці (Chu et al. 2004)

- Підвищений рівень С-реактивного протеїну.
- Підвищені рівні тропоніну (див. Кардіоміопатії).

### **Ремдесівір (Remdesivir)**

- Ремдесівір показав прекрасні результати в дослідженнях на тваринах, інфікованих штамом коронавірусу, що спричиняє *середньосхідний* респіраторний синдром (CPS, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus або MERS-CoV) (e.g. Sheahan 2020).
- На жаль, препарат важкодоступний на ринку, проте його використовують в лікуванні пацієнтів з COVID-19 в США (Holshue 2020) і на сьогодні в США (Додаток 6,7) триває дослідження цього препарату, яке профінансоване Національним інститутом алергічних та інфекційних захворювань (NIAID) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>

### **Лопінавір/Рітонавір/Калетра (Lopinavir/Ritonavir (Kaletra))**

#### *Загальні характеристики*

- Це комбінація противірусних засобів, які використовуються для лікування хворих з ВІЛ (в т.ч. для постконтактної профілактики після поранення гострим інструментом);
- У порівнянні із Ремдесівіром Лопінавір/Рітонавір є широко доступним і побічні ефекти, включно з токсичними проявами, взаємодія з іншими ліками є добре вивченими (препарат має описані побічні ефекти, які зазвичай переносяться пацієнтами);

#### *Механізм дії*

- Лопінавір та Рітонавір є інгібіторами протеаз, які блокують реплікацію вірусу. Лопінавір діє безпосередньо на вірус, Рітонавір є інгібітором СYP3A, сповільнюючи метаболізм Лопінавіру тим самим сприяючи підвищенню його діючої концентрації в крові.

#### *Дані in vitro*

- Лопінавір демонструє противірусну активність щодо ТГРС (SARS) при рівні концентрації 4 мкг/мл.
- Для додаткової інформації: пікова концентрація Лопінавіру і концентрація натще визначені на рівні 10 і 5.5 мкг/мл (Chu et al. 2004).

#### *Дозування*

(1) **Лопінавір/Рітонавір** (дані з веб-сайту Medscape <https://reference.medscape.com/drug/kaletra-lopinavir-ritonavir-342629>)

- ✓ Стандартна доза (і доза для лікування захворювань спричинених коронавірусом) Лопінавіру/Рітонавіру для перорального прийому становить 400 мг / 100 мг двічі на добу (Додатки 6,7);
- ✓ Доза не потребує корекції у хворих із порушеннями функції нирок;
- ✓ Подріблення таблеток і призначення препарату через гастральний зонд може знизити абсорбцію на 50 %, тому в цьому випадку рекомендують призначати вищі дози препарату (Best et al. 2011)

#### *Протипокази і застереження при призначенні Лопінавіру/Рітонавіру:*

- Серед важких побічних ефектів:
  - Анафілактичний шок, набряк Квінке
  - Синдром Стівенса-Джонсона/Токсичний епідермальний некроліз/мультиформна еритема

- Синдром пролонгованого QT інтервалу, вентрикулярна тахіаритмія по типу Torsade de Pointes
  - AV блокада, пролонгація PR інтервалу
  - Гіперглікемія, гіпертригліцеридемія
  - Ниркова недостатність
  - Анемія, лейкопенія, нейтропенія
  - Панкреатит
  - Гепатотоксичність
- Серед поширених побічних ефектів:
    - Нудота/блювота, діарея
    - Інсомнія, тривожні розлади

Симптоми побічних ефектів зазвичай зникають після відміни препарату.

- Протипокази:
  - Хвороби серця (ішемічна хвороба серця, кардіоміопатії, вади серця, синдром пролонгованого QT інтервалу)
  - Захворювання печінки
- Моніторинг: визначення рівня трансаміназ в крові
- Загальна переносимість препарату:
  - За даними Chu et al. 2004, 41 пацієнт із ТГРС (SARS) добре перенесли лікування Лопінавіром/Рітонавіром (лікування було зупинено в одного пацієнта через зростання рівня трансаміназ в крові вдвічі)
  - За даними Chan, 2003 серед 75 хворих із ТГРС (SARS), яким призначали Лопінавір/Рітонавір, не було випадків серйозних побічних ефектів

Для пацієнтів, які мають непереносимість лопінавіру / ритонавіру, альтернативний варіант – **Дарунавір / кобіцистат** (Додатки 6,7), який продемонстрував часткову протівірусну активність у дослідженнях *in vitro*. Із досвіду лікування хворих на СНІД, при лікуванні даним препаратом – побічні явища незначні.

### **Хлорохін (Chloroquine)**

#### *Загальні характеристики*

Хлорохін широко використовують в лікуванні малярії та амебіазу.

Препарат продемонстрував протівірусну активність *in vitro*, але бази даних щодо використання його в лікуванні вірусних захворювань.

Спектр побічних реакцій – допустимий (препарат широко використовується в профілактиці малярії, проте в значно менших дозах від тих, які рекомендовані для боротьби з коронавірусом COVID-19).

#### *Механізм дії*

- Взаємодія з клітинними рецепторами ACE2 (сам цей механізм дії дозволяє припустити потенційну ефективність даного препарату в боротьбі із ТГРС (SARS) and COVID-19)
- Порушення ацидифікації ендосом (підвищення рН ендосом), що впливає на внутрішньоклітинну життєдіяльність вірусу

- Хлорохін також має імуносупресивні властивості, не встановлено чи завдяки здатність викликати імуносупресію (аналогічно себе поводять стероїди) є недоліком чи перевагою даного препарату в лікуванні вірусних інфекцій

#### *Дані in vitro*

- Дослідження in vitro свідчать про те, що Хлорохін може інгібувати COVID-19 вже при досягненні концентрації в крові, що становить 50% від інгібіторної (1 мкм), вказуючи на те, що можна досягнути терапевтичного рівня в людській популяції (Wang, 2020).
- Половинна інгібіторна концентрація Хлорохіну при ТГРС (SARS) становить орієнтовно 9мкмб вказуючи на те, що Хлорохін може бути більш ефективним при COVID-19, ніж при SARS (Al-Bari 2017).

**Дані дослідження на тваринах** свідчать про неефективність даного препарату в мишей інфікованих ТГРС (SARS) (Bernard 2006).

Щодо *людської популяції*, то повідомлення з Китаю та США (Додатки 6,7) свідчать про ефективність даного препарату, проте ці дані ще не опубліковані (Gao 2020). Експертна група фахівців з Китаю рекомендує призначення препарату в дозі 500 мг перорально двічі на добу для пацієнтів, у яких немає протипоказань до його вживання.(Zhi 2020). Надіємось, що незабаром з'являться публікації про ефективність використання хлорохіну.

**Дозування** (дані з веб-сайту Medscape <https://reference.medscape.com/drug/aralen-chloroquine-phosphate-chloroquine-342687>)

- 500 мг хлорохіну фосфату містить 300мг чистого хлорохіну
- 500 мг перорально двічі на добу, курс – 7-10 днів, згідно рекомендацій розроблених китайськими спеціалістами (Zhi 2020).
- Доза може потребувати корекції в хворих з печінковою чи нирковою дисфункцією

#### *Протипокази і застереження*

- Серед важких побічних ефектів:
  - Анафілактичний шок, анафілактоїдна реакція
  - Синдром пролонгованого QT інтервалу, вентрикулярна тахіаритмія по типу Torsade de Pointes
  - Зниження порогу судомної готовності
  - Порушення нервово-м'язової провідності
  - Психіатричні розлади (потенцією делірій)
  - Панцитопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, апластична анемія
  - Гепатит
- Серед поширених побічних ефектів:
  - Нудота/блювота, діарея, абдомінальні болі
  - Зорові розлади, біль голови
  - Екстрапірамідальні симптоми
- Протипокази:
  - Порфірії
  - Г6ФДГ недостатність
  - Епілепсія
  - Серцева недостатність
  - Нещодавно перенесений інфаркт міокарда



Серед відносних проти показів: аритмії (наприклад, блокадою провідності), хвороби сітківки або зниження слуху.

!!!Моніторинг: ЕКГ, загальний аналіз крові

### Осельтамівір та інші інгібітори нейрамінідази

- Ці препарати не продемонстрували свою ефективність при COVID-19 (Tan et al 2004).
- Емпірична терапія інгібіторами нейрамінідаз може бути доцільною в часі сезону грипу в пацієнтів у важкому стані, якщо є підстави вважати, що перебіг вірусу грипу може ускладнитися розвитком пневмонії.
- Слід відмітити, що на даному етапі більшості пацієнтів з вірусними пневмоніями мають частіше позитивний тест на вірус грипу, ніж на COVID-19.

### Моноклональні антитіла (Тоцілізумаб)

- Знижують ступінь вираженості дисрегуляції цитокінів, які запускають фатальний гострий респіраторний дистрес синдром.
- Точка прикладання: розчинні мембранозв'язані рецептори IL-6 (sIL-6R I mL-6R)
- ! Рекомендують виключно при чітких лабораторних показниках, що вказують на високий ризик розвтку ГРДС: **IL-6>40 pg/мл +D-димер >100ng/мл, С-реактивний протеїн>100**
- Препарат використовується при ревматоїдному артриті, системному ювенільному ідіопатичному артриті, ювенільному ідіоматичному поліартриті, гігантоклітинному артеріїті, химерному CAR T –клітинноіндукованому важкому синдромі вивільнення.

### Фавіпіравір

- Інгібітор вірусної РНК-залежної РНК-полімерази; зазвичай використовується в лікуванні захворювань викликаних вірусом грипу, проте інгібує полімеразу інших вірусів in vitro (в т.ч. Ебола, жовтої гарячки, норовірусу, чікунгунья, **COVID-19**).
- З практичних рекомендацій, опублікованих китайськими клініцистами: початкова доза 1600 мг, а потім 600 мг тричі на добу.

*Серед побічних ефектів:*

- підвищення рівня сечової кислоти плазми, діарея, нейтропенія, шок, фульмінантний гепатит, гостре ураження нирок.
- Побічні реакції зазвичай спостерігалися у літніх пацієнтів або пацієнтів з синдромом “цитокінового шторму”.

**Рібавірин** (дані з веб-сайту Medscape <https://reference.medscape.com/drug/rebetol-ribasphere-ribavirin-342625>)

Рібавірин діє синергічно з Лопінавіром. За результатами досліджень проведеними в популяції хворих з ТГРС (SARS) і СРС (MERS), комбінація трьох препаратів Лопінавір/Рітонавір/Рібавірин є більш ефективною, ніж використання будь-якого із цих препаратів для монотерапії (Young 3/3/20). Проте на відміну від китайських клінік, дн цей препарат увійшов протоколи лікувань, клініки США не включили його в основні схеми лікування зворих з COVID-19 (Додатки 6,7)

- ✓ Найбільш ефективною вважається схема запропонована Chu et al. 2004:

4 г пероральна доза навантаження з наступною дачею 1,2г препарату кожні 8 год перорально (чи 8 мг/кг в/в кожні 8 год). Тривалість курсу лікування – 14 днів

### **Арбідол (Уміфенавір)**

- **Не доказав свою ефективність при лікуванні COVID-19 !!!**
- Сумнівна ефективність при лікуванні гострих респіраторних інфекцій, викликаних коронавірусами інших штамів.
- На сьогодні досліджують його ефективність як засобу ранньої постконтактної профілактики при COVID-19.
- Опубліковані повідомлення в Росії та Китаї про його ефективність для постконтактної профілактики вірусу грипу типу А та В та зниження ризику розвитку пневмонії на фоні вірусу грипу

#### *Побічні ефекти:*

- Збільшення сироваткової амінотрансферази і жовтяниця.
- У поєднанні з лопінавіром частота виникнення ще вище.
- Симптоми зникають після відміни ліків.
- Іноді може виникати уповільнення роботи серця; таким чином, слід уникати комбінації арбідолу з інгібіторами β-рецепторів, такими як метопролол і пропранолол.
- Рекомендують припинити прийом препарату, коли частота серцевих скорочень падає нижче 60/хв.

**Інформація про зареєстровані дослідження з визначення ефективності медичних препаратів при COVID-19, які проводяться на даний момент за цим посиланням:**

**<https://www.cebm.net/oxford-covid-19/covid-19-registered-trials-and-analysis/>**  
**COVID-19 Registered Trials – and analysis**

### **Антибактеріальна терапія**

#### *Початкова емпірична антибактеріальна терапія*

- COVID-19 сама по собі не є показом до призначення антибіотикотерапії.
- При підозрі на розвиток бактеріальної пневмонії як ускладнення слід призначити загальний аналіз крові, виконати бактеріологічні дослідження (посіви) та визначити рівень прокальцитоніну в крові до початку антибіотикотерапії. І вже на основі отриманих результатів продовжити або відмінити антибіотикотерапію в період <48 год від її початку (аналогічні рекомендації є в протоколах ведення хворих з пневмонією викликаною вірусом грипу).

#### *Розвиток пізньої бактеріальної суперінфекції*

- Бактеріальна пневмонія може розвинути в часі перебування в лікарні (особливу увагу слід приділити вентилятор-асоційованим пневмоніям).
- Серед пацієнтів, що померли від COVID-19, згідно даних одного з досліджень, 11/68 16% мали вторинні бактеріальні ускладнення (Ruan 3/3/20).
- Пізні бактеріальні ускладнення рекомендують лікувати згідно протоколів ведення інших видів вентилятор-асоційованих чи набутих госпітальних пневмоній.

### Стероїди

- Стероїди не повинні широко використовуватися в лікуванні пацієнтів з COVID-19.
- Стероїди не продемонстрували ефективності в лікуванні хворих із ТГРС (SARS) та СРС (MERS) під час епідемії.
- Стероїди можуть підвищити вірусне навантаження  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653204001957?via%3Dihub>.
- **Практично всі проведені дослідження свідчать проти використання стероїдів при веденні пацієнтів з COVID-19 !!!**

### Аскорбінова кислота

- За результатами мультицентричного дослідження CITRIS-ALI в групі пацієнтів, яким призначили аскорбінову кислоту спостерігались нижчі показники смертності.
- Дуже обмежена кількість повідомлень свідчать про ефективність аскорбінової кислоти у тварин інфікованих коронавірусом (Atherton 1978).
- Рекомендують в/в введення аскорбінової кислоти (1.5 г в/в кожні 6 год + 200 мг тіаміну в/в кожні 12 год). Ця доза вважається безпечною.
- Питання ефективності аскорбінової кислоти при пневмоніях потребує проведення додаткових досліджень.

### Гемодинамічна підтримка

**НАДЗВИЧАЙНО ВАЖЛИВО УНИКАТИ НЕОБГРУНТОВАНОЇ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ ГІДРАТАЦІЇ!**

- Як показує досвід китайських клінік, хворі з COVID-19, вкрай рідко при госпіталізації перебувають в шоківому стані (навіть ті хворі, чий стан при поступленні оцінюють як вкрай важкий), мають нормальні показники артеріального тиску. Рівень лактату в них є нормальним чи коливається в межах від незначного до помірного підвищення (Yang et al 2/21)
- Поширеність сепсису в хворих з COVID-19 є низькою (< 5%). Припускають, що вірус не спричиняє виникнення септичного шоку, проте є категорія хворих, в яких він розвивається на фоні нашарування бактеріальної інфекції.
- Основною причиною смерті серед хворих з COVID-19 є ГОСТРИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС СИНДРОМ (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)), і необґрунтоване призначення інфузійної терапії погіршує перебіг даного синдрому.
- Інфузійна терапія в щадному режимі рекомендована виключно для хворих з ознаками гіперперфузії та для тих, в кого в анамнезі даного захворювання є фактори ризику розвитку гіповолемії (пролонгована нудота/блювота, діарея)

### Кардіоміопатії

- COVID-19 може спричиняти підвищення рівнів тропоніну в крові (що рідко спостерігається при спонтанному інфаркті міокарді (тип 1)
- Ruan 3/3/20 опублікували дані про те, що причиною смерті 7% пацієнтів з діагностованим COVID-19 був фульмінантний міокардит. Підвищення рівнів тропоніну є несприятливим прогностичним фактором перебігу інфекції.
- 33% пацієнтів, які померли мали ознаки міокардиту.
- Wang 2/7 повідомили, що розвиток аритмії став причиною погіршення стану та переведення до реанімаційного відділення 12% пацієнтів.

## VII. Лікування шоку та гіпоксемії

Під час прогресування хвороби від важкої до критичної стадії у пацієнтів може розвинутися важка гіпоксемія, цитокиновий каскад та важкі інфекції, які можуть спричинити шок, розлади перфузії тканин і навіть поліорганну недостатність. Лікування спрямовується на усунення провокуючих чинників та відновлення рідинного балансу. Підтримуюча система «штучна печінка» (ALSS) та очищення крові можуть ефективно знижувати рівень запальних медіаторів і цитокинового каскаду та запобігати розвитку шоку, гіпоксемії та респіраторного дистрес-синдрому.

### 1. Використання системних глюкокортикоїдів – лише при необхідності!

Належне та короткочасне використання кортикостероїдів для інгібування цитокинового каскаду та для запобігання прогресування захворювання слід розглянути у пацієнтів із важкою пневмонією, спричиненою COVID-19 якомога раніше. Однак, високу дозу глюкокортикоїдів потрібно уникати через побічні дії та ускладнення.

#### 1.1 Показання до застосування кортикостероїдів

- (1) пацієнтам у важкому та критичному стані;
- (2) для тих, хто має стійку гарячку (температура вище 39° C);
- (3) для тих, у кого комп'ютерна томографія (КТ) продемонструвала плямисті затемнення за типом «матового скла» або більше 30% площі легень втягнуто в процес;
- (4) для тих, у кого КТ продемонструвала швидке прогресування (більше, ніж 50% тканини втягнуто в процес за даними КТ зображень протягом 48 годин);
- (5) для тих, чий ІЛ-6  $\geq$  5 ВМН (вища межа норма)

#### 1.2 Застосування кортикостероїдів

Рекомендується початкове планове використання метилпреднізолону в дозі 0,75-1,5 мг/кг внутрішньовенно один раз на добу (близько 40 мг один або два рази на добу). Однак, метилпреднізолон у дозі 40 мг кожні 12 годин можна розглянути у пацієнтів зі зниженням температури тіла або для пацієнтів зі значним підвищенням рівня цитокінів після використання рутинних доз стероїдів. Використання метилпреднізолону у дозі 40-80 мг кожні 12 годин може розглядатися у критичних випадках.

Уважно стежте за температурою тіла, сатурацією крові, загальним аналізом крові, рівнем С-реактивного білка, цитокінів, біохімічним аналізом крові та КТ легень кожні 2-3 дні протягом лікування. Дозу метилпреднізолону слід зменшувати вдвічі кожні 3-5 днів, якщо стан пацієнта покращується, температура тіла нормалізується або ураження, що розвинулися значно зменшилися за результатами КТ. Пероральний метилпреднізолон (Медрол) рекомендується один раз на добу, коли внутрішньовенну дозу знижено до 20 мг на день. Подальше використання кортикостероїдів не є визначеним; деякі експерти пропонують зупинити лікування кортикостероїдами, коли пацієнт наближається до одужання.

#### 1.3 Особлива увага під час лікування

- (1) перед початком терапії кортикостероїдами проводиться скринінг на ТБ за допомогою аналізу T-SPOT, а також HBV та HCV шляхом визначення антитіл;
- (2) інгібітори протонної помпи можуть розглядатися для запобігання ускладнень;
- (3) слід контролювати рівень глюкози крові. При високому рівні глюкози крові за необхідності слід використовувати інсулін;
- (4) низький рівень калію в сироватці крові повинен бути скоригований;

- (5) функцію печінки слід ретельно контролювати;
- (6) для пацієнтів, які потіють, може розглядатися традиційна китайська фітотерапія;
- (7) седативні-снодійні засоби можна тимчасово застосовувати пацієнтам із порушенням сну.

## 2. Використання «штучної печінки» для супресії цитокінового каскаду

Підтримуюча система «штучна печінка» (ALSS) може проводити плазмообмін, адсорбцію, перфузію та фільтрацію медіаторів запалення, таких як ендотоксини та шкідливі метаболіти з малою та середньою молекулярною масою. Вона також може забезпечити постачання альбуміну сироватки, факторів згортання, збалансувати об'єм рідини, електролітів та кислотно-лужну рівновагу, і виявляє дію проти «цитокінового шторму», шоку, запалення легень та ін. При цьому система може сприяти покращенню функцій багатьох органів, включаючи печінку та нирки. Таким чином, вона може збільшити успішність лікування та зменшити смертність пацієнтів у важкому стані.

### 2.1 Покази до ALSS

- (1) підвищення рівня медіаторів запалення в сироватці крові (наприклад, ІЛ-6) до  $\geq 5$  ВМН, або їх збільшення на  $\geq 1$  за день;
- (2) втягнення ділянки  $\geq 10\%$  за добу за результатами КТ або рентгенівських знімків;
- (3) Підтримуюча система «штучна печінка» (ALSS) необхідна для лікування основних захворювань.

Пацієнти, у яких виявлено (1) + (2), або пацієнти, у яких виявлено (3).

### 2.2 Протипокази

Абсолютних протипоказів для лікування пацієнтів у важкому стані немає. Однак, ALSS слід уникати в таких випадках:

- (1) Сильна кровотеча або синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання;
- (2) Особи, які мають виражену алергічну реакцію на компоненти крові або препарати, що використовуються при лікуванні, такі як плазма, гепарин та протамін;
- (3) Гострі цереброваскулярні захворювання або важкі травми голови;
- (4) Хронічна серцева недостатність, функціональний клас  $\geq III$ ;
- (5) Неконтрольована гіпотензія та шок;
- (6) Виражена аритмія.

Плазмообмін в поєднанні з плазмосорбцією або подвійною плазмосорбцією молекул, перфузією та фільтрацією рекомендуються використовувати відповідно до клінічної ситуації. Під час проведення ALSS потрібно провести обмін 2000 мл плазми. Деталізовану операційну процедуру можна знайти в «Експертному консенсусі щодо застосування системи очищення крові штучною печінкою при лікуванні важких і критичних випадків нової Коронавірусної пневмонії» (Expert Consensus on the Application of Artificial Liver Blood Purification System in the Treatment of Severe and Critical Novel Coronavirus Pneumonia).

ALSS значно скоротило час перебування критично хворих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії у лікарні FANZU. Зазвичай, рівні таких цитокінів, як ІЛ-2 / ІЛ-4 / ІЛ-6 / TNF- $\alpha$  у сироватці крові помітно знижуються, а сатурація крові значно покращується після ALSS.

## 3. Оксигенотерапія при гіпоксемії

Гіпоксемія може виникнути через порушення функції дихання, викликаного COVID-19. Подача кисню може скоригувати гіпоксемію та зменшити вторинні пошкодження органів, викликані респіраторним дистрес-синдромом та гіпоксемією.

### 3.1 Оксигенотерапія

- (1) Постійний моніторинг сатурації крові під час оксигенотерапії.

Деякі пацієнти не обов'язково мають порушену функцію оксигенації на початку інфекції, але різке погіршення оксигенації може проявлятися з часом. Тому рекомендується постійний моніторинг сатурації крові до та під час оксигенотерапії.

#### (2) Якнайшвидший початок оксигенотерапії.

Оксигенотерапія не потрібна пацієнтам з сатурацією крові ( $SpO_2$ ) більше, ніж 93% та для пацієнтів без явних симптомів респіраторного дистрес-синдрому, які не отримують оксигенотерапії. Наполегливо рекомендується оксигенотерапія пацієнтам із симптомами респіраторного дистрес-синдрому. Слід зазначити, що деякі пацієнти у важкому стані з  $PaO_2/FiO_2 < 300$  не мали явних симптомів респіраторного дистрес-синдрому.

#### (3) Мета оксигенотерапії

Мета оксигенотерапії: підтримка сатурації крові ( $SpO_2$ ) на рівні 93%-96% для пацієнтів без хронічного захворювання легень та на рівні 88%-92% для пацієнтів з хронічною дихальною недостатністю II типу.

Крім того, у пацієнтів у яких сатурація часто падає нижче, ніж 85% під час повсякденної активності, потрібно підтримувати сатурацію на рівні 92-95%.

#### (4) Контроль оксигенотерапії

Співвідношення  $PaO_2/FiO_2$  – це чутливий і точний показник функції оксигенації. Моніторинг та підтримання стабільного  $FiO_2$  дуже важливі для пацієнтів з прогресуванням хвороби та співвідношенням  $PaO_2/FiO_2$  нижче 300 мм рт. ст. Перевага надається контрольованій оксигенотерапії.

Високопоточна назальна оксигенотерапія (HFNC) рекомендується у наступних випадках:  $SpO_2 < 93\%$ ;  $PaO_2/FiO_2 < 300$  мм рт. ст. (1 мм рт. ст. = 0,133 кПа); частота дихання  $> 25$  разів/хв в положенні лежачи на спині; або помітне прогресування захворювання за результатами рентгенографії. Пацієнти повинні носити медичну маску під час високопоточної назальної оксигенотерапії. Високопоточну назальну оксигенотерапію потрібно починати з низького потоку і поступово збільшувати до 40-60 л/хв, якщо  $PaO_2/FiO_2$  знаходиться на рівні 200-300 мм рт. ст., щоб пацієнти не відчували вираженого напруження в грудній клітці і задишки. Початковий потік не менше 60 л/хв слід негайно забезпечити пацієнтам з вираженими ознаками респіраторного дистрес-синдрому.

Потреба в інтубації трахеї у пацієнтів залежить від прогресування захворювання, загального стану та ускладнень у пацієнтів зі стабільним станом, але з низьким індексом оксигенації ( $< 100$  мм рт. ст.). Таким чином детальна оцінка клінічного стану пацієнтів є дуже важливою перед прийняттям рішення. Інтубація трахеї повинна бути проведена якомога раніше у пацієнтів з індексом оксигенації меншим, ніж 150 мм рт. ст., прогресуванням респіраторного дистрес-синдрому або розвитком поліорганної недостатності протягом 1-2 годин після початку високопоточної назальної оксигенотерапії (60 л / хв) з високою концентрацією кисню ( $> 60\%$ )

Пацієнтів літнього віку ( $> 60$  років) з великою кількістю ускладнень або  $PaO_2/FiO_2$  меншим, ніж 200 мм рт. ст. слід лікувати у відділенні інтенсивної терапії.

### 3.2 Штучна вентиляція легень

#### (1) Неінвазивна вентиляція (NIV)

Наполегливо рекомендується уникати NIV пацієнтам із COVID-19, які не отримують HFNC. У деяких пацієнтів у важкому стані спостерігається швидка прогресія до ГРДС. Надмірний тиск може спричинити роздування шлунка і непереносимість NIV, які можуть спричинити аспірацію та погіршувати ураження легень. Короткотривале (менше, ніж 2 години) використання NIV можна застосувати за умови ретельного контролю у пацієнтів з гострою серцевою

недостатністю, хронічним обструктивним захворюванням легень або імуноскомпроментованих пацієнтів. Інтубацію слід проводити якомога раніше, якщо зменшення проявів респіраторного дистрес-синдрому або покращення співвідношення  $PaO_2/FiO_2$  не спостерігається.

Рекомендується використовувати NIV з подвійним контуром. Між маскою і клапаном видиху слід встановити вірусний фільтр при застосуванні NIV з однією трубкою. Маски відповідного розміру повинні бути обрані для зменшення ризику поширення вірусу внаслідок витоку повітря.

## (2) Інвазивна вентиляція легень

### ① Принципи інвазивної ШВЛ в пацієнтів у важкому стані

Важливо збалансувати потреби до вентиляції і оксигенації з ризиком вентилятор-асоційованого пошкодження легень при лікуванні COVID-19.

- Встановити об'єм вдиху суворо на рівні до 4 - 8 мл/кг. В загальному, чим нижча податливість легень, тим менший повинен бути попередньо заданий об'єм вдиху.
- Підтримуйте  $P_{plat} < 30$  см  $H_2O$  (1 см $H_2O$  = 0,098 кПа) та  $\Delta P < 15$  см $H_2O$ .
- Встановіть PEEP відповідно до протоколу ГРДС.
- Частота дихання: 18-25 разів за хвилину, допускається помірна гіперкапнія.
- Призначте седативні засоби, знеболення або міорелаксанти, якщо дихальний об'єм,  $P_{plat}$  та  $\Delta P$  надто високі.

### ② Рекрутмент легень

Рекрутмент легень допомагає при неоднорідному поширенню уражень у пацієнтів із ГРДС. Однак, він може призвести до важких ускладнень з боку дихання та кровообігу, тому рекрутмент-маневр не рекомендується для рутинного застосування. Оцінку рекрутабельності легень слід проводити до застосування маневру.

## (3) Вентиляція у прон-позиції

Більшість хворих у важкому стані з COVID-19 добре реагують на вентиляцію у прон-позиції, з швидким покращенням оксигенації та механіки дихання. Вентиляція у прон-позиції рекомендується як рутинна стратегія для пацієнтів зі співвідношенням  $PaO_2/FiO_2 < 150$  мм рт. ст. або з вираженими рентгенологічними ознаками, без протипоказів. Тривалість вентиляції у прон-позиції складає більше 16 годин на один раз. Вентиляцію у прон-позиції можна припинити, коли співвідношення  $PaO_2/FiO_2$  є вищим, ніж 150 мм рт. ст. протягом більше 4 годин у положенні на спині.

Вентиляцію у прон-позиції пацієнтам в свідомості можна спробувати, якщо вони не були інтубовані або не мають вираженого респіраторного дистрес-синдрому, але мають порушення оксигенації або ущільнення у гравітаційно-залежних зонах легень на рентген-зображеннях. Рекомендується проводити цю процедуру, принаймні, 4 години на один раз. Прон-позицію можна застосовувати декілька разів на добу, залежно від ефекту та переносимості процедури.

## (4) Запобігання регургітації та аспірації

Необхідно регулярно визначати залишковий об'єм шлунка та оцінювати функції шлунково-кишкового тракту. Належне ентеральне харчування рекомендується призначати якомога раніше. Рекомендується проводити назоінтестинальне годування та постійну назогастральну декомпресію. Энтеральне харчування слід призупинити та провести аспірацію шприцом об'ємом 50 мл перед зміною положення. Якщо протипоказань немає, рекомендується напівсидяче положення з підняттям головного кінця ліжка на 30°.

### (5) Інфузійна терапія

Перевантаження рідиною посилює гіпоксемію у пацієнтів із COVID-19. Для зменшення ексудації в легенях та покращення оксигенації кількість рідини слід суворо контролювати, забезпечуючи при цьому адекватну перфузію тканин.

### (6) Стратегії запобігання вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП)

Потрібно суворо дотримуватись стратегій, що запобігають ВАП:

- ① Виберіть відповідний тип ендотрахеальної трубки;
- ② Використовуйте ендотрахеальну трубку з можливістю санації підзв'язкового простору (кожні 2 години, з аспірацією порожнім шприцом об'ємом 20 мл);
- ③ Розмістіть ендотрахеальну трубку у потрібному положенні, на відповідній глибині, надійно зафіксуйте та уникайте «підтягування»;
- ④ Підтримуйте тиск у манжеті на рівні 30 - 35 см H<sub>2</sub>O (1 смH<sub>2</sub>O = 0,098 кПа) та контролюйте його кожні 4 години;
- ⑤ Слідкуйте за тиском у мішку і видаляйте конденсат при зміні положення (двоє людей співпрацюють при видаленні конденсату в ємність з кришкою, яка містить заздалегідь приготовлений дезінфікуючий розчин хлору); приберіть виділення, що накопичились у мішку;
- ⑥ Вчасно очищайте виділення з рота і носа.

### (7) Відлучення від вентиляції.

Подачу седативних засобів зменшують та припиняють перед пробудженням, коли співвідношення PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> у пацієнта становить більше, ніж 150 мм рт. ст. Екстубацію слід проводити якомога раніше, якщо це дозволяється. HFNC або NIV застосовується для послідовної дихальної підтримки після відлучення.

## VIII. Раціональне застосування антибіотикотерапії для попередження вторинного інфікування.

COVID-19 – це є захворювання вірусної природи, яке саме по собі не є показом до призначення антибіотикотерапії

*Питання призначення емпіричної антибактеріальної терапії:*

- виникає при підозрі на розвиток бактеріальної пневмонії як ускладнення;
- при цьому слід призначити загальний аналіз крові, виконати бактеріологічні дослідження (посіви) та визначити рівень прокальцитоніну в крові до початку антибіотикотерапії. І вже на основі отриманих результатів продовжити або відмінити антибіотикотерапію в період <48 год від її початку (аналогічні рекомендації є в протоколах ведення хворих з пневмонією викликаною вірусом грипу).

*Розвиток пізньої бактеріальної суперінфекції*

- Бактеріальна пневмонія може розвинути в часі перебування в лікарні (особливу увагу слід приділити вентилятор-асоційованим пневмоніям)
- Серед пацієнтів, що померли від COVID-19, згідно даних одного з досліджень, 11/68 16% мали вторинні бактеріальні ускладнення (Ruan 3/3/20).



- Пізні бактеріальні ускладнення рекомендують лікувати згідно протоколів ведення інших видів вентилятор-асоційованих чи набутих госпітальних пневмоній.

Антибіотики можуть бути використані на розсуд у пацієнтів, які мають наступні стани:

- Обширне ураження легень;
- Надлишкову бронхіальну секрецію;
- Хронічні захворювання дихальних шляхів у анамнезі із патологічною колонізацією в нижніх дихальних шляхах;
- Пацієнти, які приймають глюкокортикостероїди у дозі >20 мг впродовж 7 днів (по перерахунку на преднізолон).

Варіанти антибіотиків включають хіноліни, цефалоспорини II-III покоління, інгібітори бета-лактамазних сполук, при підозрі на атипичну флору – макроліди.

**Останні дослідження, які проведені у США вказують на безпечність та ефективність комбінації Азитроміцину з Хлорохіном (Гідроксихлорохіном) у лікуванні пацієнтів із COVID-19!**

Антибіотики рекомендовані для запобігання бактерійної інфекції у пацієнтів у критичному стані, особливо які перебувають на інвазивній штучній вентиляції. Антибіотики такі як карбапенеми, інгібітори бета-лактамазних сполук, лінезолід, ванкоміцин можуть бути використані у пацієнтів у критичному стані при наявності показань та індивідуальних факторів ризику.

Симптоми і лабораторні показники, такі як загальний аналіз крові, С-реактивний протеїн, прокальцитонін необхідно ретельно моніторувати протягом лікування. При виявленні змін у стані пацієнта, потрібно зробити комплексне клінічне обговорення. Коли вторинна інфекція не може бути виключена, кваліфікований зразок має бути зібраний для визначення за допомогою мазка, культивування, нуклеїнових кислот, антигенів і антитіл, для визначення інфекційного агента як найшвидше як можливо.

Антибіотики можуть бути емпірично призначені у наступних станах:

- (1) Масивні відхаркування темного кольору, особливо жовтого гнійного мокротиння.
- (2) Підйом температури тіла, який не є пов'язаний із основним захворюванням.
- (3) Значне зростання лейкоцитів і/або нейтрофілів.
- (4) Прокальцитонін >0,5 нг/мл.
- (5) Посилення індексу оксигенації чи циркуляторні розлади, що не є спричинені вірусною інфекцією; і інші стани які ймовірно спричинені бактерійною інфекцією.

Деякі пацієнти, що інфіковані COVID-19 мають ризик вторинної грибової інфекції у зв'язку із ослабленням клітинного імунітету, спричиненого вірусною інфекцією, вживанням глюкокортикостероїдів і/чи антибіотиків широкого спектру дії. Необхідно провести мікробіологічне дослідження секрету з дихальних шляхів за допомогою мазка і культивування (посіву) для пацієнтів у критичному стані; своєчасно провести D-глюкозовий (G-test) і галактомамановий (GM-test) тести крові чи рідини з бронхоальвеолярного лаважу підозрюваних пацієнтів.

Необхідно бути пильним із можливою інвазією кандидозної інфекції і призначення протигрибової терапії. Флуконазол і ехінокандід можуть бути використані у наступних станах:

- (1) Пацієнтам, яким даються антибіотики широкого спектру дії протягом 7 днів і більше;
- (2) Пацієнтам, які отримують парентеральне харчування;
- (3) Пацієнтам, що мали інвазивні обстеження чи лікування;
- (4) Пацієнтам, які мають позитивну культуру кандіди, зразок отриманий із двох чи більше частин тіла;
- (5) Пацієнтам, які мають значно підвищений результат G-test.

Необхідно бути пильним з можливою інвазією аспергільозу в легені. Протигрибкова терапія, така як воріконазол, росаконазол чи ехінокандід, використання може бути розглянуте при наступних станах:

- (1) Пацієнтам, що отримують глюкокортикостероїди протягом 7 днів і більше;
- (2) Пацієнтам з агранулоцитозом;
- (3) Пацієнтам, які мають хронічні обструктивні захворювання легень і позитивну культуру аспергільозу отриману в досліджуваному зразку із дихальних шляхів;
- (4) Пацієнтам, які мають значно підвищені результати GM-test.

## IX. Баланс кишкової мікрофлори і нутритивна підтримка

Деякі пацієнти із COVID-19 мають гастроінтестинальні симптоми, такі як біль живота і діарея, внаслідок прямого впливу на слизову кишківника вірусної інфекції чи противірусних і протимікробних препаратів. Були повідомлення про те, що баланс кишкової мікрофлори у пацієнтів із COVID-19 є порушеним, виявлено значне зниження рівня кишкових пробіотиків, а саме лактобактерій і біфідобактерій. Дисбаланс кишкової мікрофлори може призвести до бактеріальної транслокації і вторинного інфікування, тому важливо підтримувати баланс мікрофлори кишківника за допомоги модуляторів та нутритивної підтримки.

### 1. Підтримка нормальної кишкової мікрофлори

- (1) Здорова кишкова мікрофлора може знижувати бактерійну транслокацію і ризик вторинного інфікування. Це може підвищити домінування кишкових бактерій, зменшити продукцію токсинів та знизити інфекції, які спричинені дисбалансом мікрофлори кишківника.
- (2) Нормальна кишкова мікрофлора може покращити гастроінтестинальні симптоми у пацієнтів. Це може знижувати кількість води у калі, покращити його характер і кратність дефекацій, зменшити діарею завдяки пригніченню атрофії слизової оболонки кишківника.
- (3) Медичні заклади з відповідними ресурсами можуть виконувати аналізи на кишкову флору. Тому порушення останньої може бути виявлено швидко. Завдяки цьому можна швидко налагодити антибіотикотерапію та призначити пробіотики. Це може зменшити шанси транслокації кишкових бактерій та інфікування кишківника.
- (4) Нутритивна підтримка має важливе значення для підтримки балансу кишкової мікрофлори. Її слід застосовувати своєчасно на основі ефективної оцінки нутритивних ризиків, функції шлунково-кишкового тракту і ризиків аспірації.

### 2. Нутритивна підтримка

Пацієнти у важкому та критичному стані із COVID-19, які перебувають у стані важкого стресу, також мають високий нутритивний ризик. Рання оцінка нутритивного ризику, функції шлунково-кишкового тракту та ризику аспірації, а також своєчасна ентеральна нутритивна підтримка є важливими для прогнозу пацієнта.

- (1) Надається перевага пероральному харчуванню. Раннє ентеральне живлення може забезпечити нутритивну підтримку, живити кишківник, покращувати бар'єрну функцію слизової, імунітет, підтримувати кишкову мікрофлору.
- (2) Шляхи ентерального харчування. Пацієнти у важкому і критичному станах часто можуть мати гостре інтестинальне ушкодження, що виявляється здуттям живота, діареєю, парезом шлунка. Інтубованим пацієнтам рекомендовано встановлення зонду для ентерального живлення.

- (3) Вибір нутрітивної суміші. Для пацієнтів із ушкодженим кишківником рекомендуються препарати із попередньо розщепленими короткими пептидами, які є легкі для кишкового всмоктування і утилізації. Для пацієнтів зі збереженою функцією кишківника можуть бути обрані препарати із нерозщепленими білками, із відносно високим калоражем. Для пацієнтів із гіперглікемією рекомендуються нутрітивні препарати, при використанні яких можна здійснювати контроль глікемії.
- (4) Енергетичне забезпечення. 25-30 ккал/кг маси тіла, цільовий вміст білка 1,2-2,0 г/кг/добу.
- (5) Шляхи доставки нутрієнтів. Може бути використана інфузійна помпа для нутрієнтів із рівномірною швидкістю, починаючи із низьких доз і поступово збільшуючи їх. Якщо можливо, суміші можуть бути зігріті перед годуванням для зниження непереносимості.
- (6) Пацієнти похилого віку, які мають високий ризик аспірації або пацієнти з вираженим здуттям живота, можуть бути тимчасово підтримані парентеральним харчуванням. Його можна поступово замінити на спеціальну дієту або ентérale харчування після покращення стану пацієнта.

## Х. ЕКМО-підтримка пацієнтів з COVID-19

COVID-19 – це нове захворювання з високою контагіозністю, першочерговою мішенню якого є альвеоли легень. Це захворювання уражає легені пацієнтів у важкому стані і призводить до важкої легеневої недостатності.

Для застосування ЕКМО у COVID-19 пацієнтів, медичному персоналу потрібно звернути увагу на наступне: час і спосіб втручання, застосування антикоагулянтів і ризик кровотечі, координація зі штучною вентиляцією легень, проведення ЕКМО у свідомості і рання реабілітація, стратегія корекції ускладнень.

### 1. Терміни проведення ЕКМО.

#### 1.1 Рятівна ЕКМО

У разі проведення штучної вентиляції легень вживаються такі заходи, як захисна стратегія штучної вентиляції легень та вентиляція в прон-позиції впродовж 72 годин. При настанні однієї з наступних умов необхідно розглянути питання про застосування процедури ЕКМО:

- (1)  $PaO_2/FiO_2 < 80$  мм рт.ст. (незалежно від рівня PEEP);
- (2)  $Pplat \leq 30$  мм рт.ст.,  $PaCO_2 > 55$  мм рт.ст.;
- (3) розвиток пневмотораксу, витік повітря  $> 1/3$  об'єму вдиху, протягом  $> 48$  год.;
- (4) погіршення кровообігу, доза норепінефрину  $> 1$  мкг/(кг  $\times$  хв);
- (5) серцево-легенева реанімація, підтримка життєдіяльності in vitro – екстракорпоральна серцево-легенева реанімація (ECPR).

#### 1.2 Замінна ЕКМО

Коли пацієнту не можливо провести тривалої штучної вентиляції легень, тобто у пацієнта не можливо досягнути бажаних результатів від її проведення, тоді потрібно проводити замінну ЕКМО не зволікаючи. З настанням однієї з наступних умов необхідно розглянути застосування ЕКМО:

- (1) зниження комплаєнсу легень. Комплаєнс респіраторної системи  $< 10$  мл/см вод.ст. після проведення рекрутмент-маневру.
- (2) посилення пневмомедіастинума чи підшкірної емфіземи. При цьому параметри штучної вентиляції, згідно з розрахунками, не можливо знизити впродовж 48 годин;
- (3)  $PaO_2/FiO_2 < 100$  мм рт. ст., і показник не можливо покращити рутинними методами впродовж 72 год.

### 1.3 Раннє ЕКМО у свідомості

Раннє ЕКМО у свідомості може бути застосоване у пацієнтів, яким проводили штучну вентиляцію з очікувано високими параметрами більше, ніж 7 днів і які відповідають необхідним умовам проведення ЕКМО пацієнтам, які знаходяться у свідомості. Для них це може бути ефективним методом. При цьому повинні виконуватися такі умови:

- (1) пацієнт перебуває у стані ясної свідомості і повністю реагує на подразники. Пацієнти повинні розуміти як працює ЕКМО і відповідні вимоги до його проведення;
- (2) пацієнт не має захворювань нервово-м'язового апарату;
- (3) показник порушення функції легень за шкалою Murry > 2,5;
- (4) незначна легенева секреція. Інтервал між відсмоктуванням із дихальних шляхів >4годин;
- (5) стабільна гемодинаміка. Вазоактивні препарати для підтримки не потрібні.

## 2. Методи катетеризації

Оскільки тривалість проведення ЕКМО у більшості пацієнтів із COVID-19 перевищує 7 днів, метод Сельдінгера під УЗ-контролем слід застосовувати якомога частіше для введення периферичного катетера, що зменшує ризик кровотечі та інфікування, які спричинені внутрішньосудинною катетеризацією шляхом венесекції, особливо у пацієнтів з раннім ЕКМО у свідомості. Внутрішньосудинна катетеризація шляхом венесекції може розглядатися лише для пацієнтів із серйозними захворюваннями судин або пацієнтів, катетеризацію яких неможливо провести під контролем ультразвука, або ж у пацієнтів, у яких була невдала спроба катетеризації за методом Сельдінгера.

## 3. Вибір режиму

- (1) Режимом вибору для пацієнтів із порушеннями дихання є V-V режим. V-A режим не повинен розглядатись першочергово через можливі проблеми із кровообігом.
- (2) Для пацієнтів з дихальною недостатністю, ускладнених серцевою недостатністю,  $PaO_2 / FiO_2 < 100$  мм рт.ст., рекомендується режим V-A-V із загальним потоком > 6 л / хв, а  $V / A = 0,5 / 0,5$  підтримується обмеженням потоку.
- (3) Для пацієнтів із COVID-19 без важкої дихальної недостатності, але ускладнених важкими серцево-судинними порушеннями, які призводить до кардіогенного шоку, слід обрати V-A режим ЕКМО. Однак все ще необхідно є підтримка у вигляді переміжної вентиляції з позитивним тиском (IPPV), і слід уникати раннього застосування ЕКМО в пацієнтів у свідомості.

## 4. Задане значення потоку та цільове забезпечення киснем

- (1) Початковий потік >80% серцевого викиду з коефіцієнтом самоциркуляції <30%.
- (2) Необхідно підтримувати значення  $SPO_2 > 90\%$ .  $FiO_2 < 0,5$  підтримується механічною вентиляцією або іншою кисневою терапією.
- (3) Для забезпечення заданого постійного потоку для пацієнта з масою тіла нижче (вище) 80 кг доступом вибору є венозна канюля розміром 22 Fr (24 Fr).

## 5. Параметри вентиляції

Підтримка нормального рівня вентиляції здійснюється шляхом регулювання рівня суміші газів:

- (1) Початковий потік повітря встановлюється як – «потік : суміш газів = 1 : 1». Основна мета – підтримка  $PaCO_2 < 45$  мм рт. ст. Для пацієнтів, ускладнених хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ), вихідний рівень  $PaCO_2 < 80\%$ .
- (2) Необхідно підтримувати силу спонтанного дихання і частоту дихання (RR) даного пацієнта в межах  $10 < RR < 20$ , без скарг пацієнта на утруднення дихання.

- (3) Встановлення рівня подачі газової суміші в режимі V-A, який повинен забезпечити значення 7,35-7,45 рН крові за межами мембрани оксигенатора.

## 6. Антикоагуляція та профілактика кровотеч

- (1) Для пацієнтів без активної кровотечі, без кровотечі у внутрішні органи та з кількістю тромбоцитів  $> 50 \times 10^9 / \text{л}$  початкова доза гепарину становить 50 ОД / кг.
- (2) Для пацієнтів, що мають ускладнення у вигляді кровотеч або кількістю тромбоцитів  $< 50 \times 10^9 / \text{л}$ , початкова доза гепарину становить 25 ОД / кг.
- (3) Для визначення підтримуючої дози антикоагулянтів рекомендується досягнути цільовий рівень активованого часткового тромбопластинового часу (aPPT) в межах 40-60 сек. Одночасно слід враховувати тенденцію зміни D-димеру.
- (4) Безгепаринову процедуру можна виконати за таких обставин: підтримка ЕКМО повинна продовжуватися, але наявна фатальна або активна кровотеча, яку необхідно контролювати; ціла петля та катетер вкриті гепарином при потоці крові  $> 3 \text{ л / хв}$ . Рекомендований час роботи  $< 24$  години. Необхідно підготувати запасні пристрої та витратні матеріали.
- (5) Резистентність до гепарину. За деяких умов використання гепарину, не можливо досягти норми АЧТЧ і відбувається тромбоутворення. У цьому випадку потрібно контролювати активність антитромбіну III (АТ III) плазми. Якщо ця активність знижується, необхідно додати свіжозамороженої плазми для відновлення чутливості гепарину.
- (6) Гепарин-індукована тромбоцитопенія (НІТ). При виникненні НІТ, рекомендується провести плазмозамінну терапію або замінити гепарин на низькомолекулярні гепарини (аргатробан).

## 7. Відлучення від ЕКМО та штучної вентиляції

- (1) Якщо пацієнт, якому проводиться ЕКМО в режимі V-V у поєднанні зі штучною вентиляцією, відповідає вимогам ЕКМО у свідомості, рекомендується спершу спробувати відлучити його від штучної вентиляції легень, за умови, що у пацієнта немає ускладнень, пов'язаних з ЕКМО, або очікуваний час відлучення від усіх допоміжних апаратів є меншим, ніж 48 годин.
- (2) У пацієнтів із надлишковою секрецією із дихальних шляхів, яким необхідно часто проводити санацію; яким, як очікується, необхідна довготривала штучна вентиляція легень; які утримують показник  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 150 \text{ мм рт.ст.}$  протягом  $> 48$  год; у яких присутня позитивна динаміка радіологічної картини легень; у яких контролюються пошкодження, викликані тиском штучної вентиляції, ЕКМО може бути припинена. В таких випадках не рекомендується продовжувати ЕКМО.

## ХІ. Лікування пацієнтів з COVID-19 плазмою реконвалесцентів

З тих пір, як Behring та Kitasato повідомили про лікувальний ефект плазми з протидифтерійним антитоксином у 1891 р., плазмотерапія стала важливим засобом імунотерапії проти збудників гострих інфекційних захворювань.

При виникненні інфекційного захворювання у пацієнтів у важкому та критичному стані відбувається швидке прогресування хвороби. У ранній фазі збудники прямо пошкоджують органи-мішені, а потім призводять до важкого імунопатологічного ураження. Пасивні імунні антитіла можуть ефективно і прямо нейтралізувати збудників, що зменшує пошкодження органів-мішеней і блокує подальші

імунопатологічні пошкодження. Під час розвитку численних глобальних пандемій ВООЗ також підкреслювала, що "плазма реконвалесцентів є однією з найбільш рекомендованих можливих методів терапії, і її застосовували під час інших спалахів епідемій". З часу спалаху COVID-19 початковий рівень смертності був досить високим через відсутність специфічних та ефективних методів лікування.

Оскільки рівень смертності є важливим показником, який хвилює громадськість, для уникнення паніки у суспільстві ключовим є клінічне лікування, яке може ефективно знизити рівень смертності у критичних випадках.

Як лікарня провінційного рівня в провінції Чжецзян, вона відповідала за лікування пацієнтів з Ханчжоу та хворих у критичному стані з провінції. У лікарні FANZU є велика кількість потенційних донорів плазми реконвалесцентів і хворих у критичному стані, які потребують лікування плазмою реконвалесцентів.

## 1. Забір плазми

Крім загальних вимог і процедури щодо здачі крові, слід зазначити наступні деталі.

### 1.1 Донори

Принаймні через два тижні після одужання та виписки (ТНК зразка, взятого з нижніх дихальних шляхів, залишається негативним  $\geq 14$  днів).  $18 \leq \text{Вік} \leq 55$ . Вага тіла  $> 50$  кг (для чоловіків) чи  $> 45$  кг (для жінок). Принаймні один тиждень з моменту останнього вживання глюкокортикоїдів. Більше двох тижнів з моменту останньої здачі крові.

### 1.2 Методика збору

Плазмаферез, 200-400 мл кожного разу (на основі медичної консультації).

### 1.3 Тестування після збору

В додаток до загального тесту якості і на захворювання, які передаються через кров, зразки крові потрібно перевірити на:

- (1) Тест на виявлення нуклеїнових кислот (ТНК) SARS-CoV-2;
- (2) розведення в 160 разів для якісного тесту SARS-CoV-2 – виявлення специфічних IgG та IgM; або 320-кратне розведення для якісного тесту на виявлення цілих антитіл.

Якщо можливо, зберігайте  $> 3$  мл плазми для дослідження нейтралізації вірусу.

Слід зазначити наступне.

Під час порівняння титру нейтралізації вірусу та кількісного виявлення люмінесцентних антитіл IgG ми виявили, що наявне специфічне виявлення антитіл IgG до SARS-CoV-2 не повністю демонструє фактичну здатність нейтралізації вірусу плазмою.

Тому ми запропонували тест на нейтралізацію вірусу, як метод вибору або визначення загального рівня антитіл при 320-кратному розведенні плазми.

## 2. Клінічне використання плазми реконвалесцентів

### 2.1. Покази

- (1) Пацієнти у важкому та критичному стані з COVID-19, які мали позитивний результат тесту з дихальних шляхів;
- (2) Пацієнти з COVID-19, які не є у важкому або критичному стані, але мають стан імуносупресії; або мають низькі значення порогового циклу (CT-value) при тесті на

виявлення нуклеїнових кислот (ТНК) вірусу, але з різким прогресуванням захворювання в легенях.

Примітка: У принципі, плазму реконвалесцентів не слід застосовувати пацієнтам із COVID-19 із перебігом захворювання понад три тижні.

Але в клінічних випробуваннях ми виявили, що терапія плазмою реконвалесцентів є ефективною для пацієнтів із перебігом захворювання, що перевищує три тижні і чий ТНК вірусу у зразках з дихальних шляхів безперервно демонструють позитивні результати. Це може прискорити очищення від вірусу, збільшити кількість лімфоцитів плазми та НК-клітин, знизити рівень молочної кислоти у плазмі та покращити функції нирок.

## 2.2. Протипокази

- (1) Алергія на плазму, цитрат натрію і метиленовий синій в анамнезі;
- (2) Для пацієнтів із автоімунними захворюваннями або селективним дефіцитом IgA в анамнезі, застосування плазми реконвалесцентів слід супроводжувати тривалим спостереженням клініцистами.

## 2.3 План інфузії

Як правило, доза терапії плазмою реконвалесцентів становить  $\geq 400$  мл для однієї інфузії, або  $\geq 200$  мл за одну інфузію для декількох інфузій.

## XII. Медикаментозна терапія пацієнтів з COVID-19

Детально противірусне лікування та побічні дії препаратів описані в розділі VI «Противірусне лікування для якнайшвидшого усунення збудників хвороби» (стор. 30), та розділі VIII – «Раціональне застосування антибіотикотерапії для попередження вторинного інфікування» (стор. 43).

Пацієнти з COVID-19 часто мають супутні захворювання, з приводу яких отримують декілька типів ліків.

Тому, слід приділяти більше уваги побічним діям лікарських засобів та їх взаємодії, щоб уникнути індукованого медикаментами пошкодження органів і покращити показник успішності лікування.

### 1. Визначення побічної дії ліків.

Було продемонстровано, що частота порушень функції печінки становить 51,9% у пацієнтів із COVID-19, які отримували комбіновану противірусну терапію лопінавір/ритонавір і арбідол.

Багатоваріантний аналіз показав, що противірусні засоби та більшість супутніх ліків – це два незалежних чинники ризику порушення функції печінки. Тому, слід посилити моніторинг побічних дій ліків; зайві комбінації ліків слід зменшити.

Основні побічні дії противірусних засобів включають:

- (1) Лопінавір/ритонавір та дарунавір/кобіцистат: діарея, нудота, блювота, збільшення сироваткової амінотрансферази, жовтяниця, дисліпідемія, підвищення молочної кислоти. Симптоми зникають після відміни ліків.
- (2) Фапілавір: підвищення рівня сечової кислоти плазми, діарея, нейтропенія, шок, фульмінантний гепатит, гостре пошкодження нирок. Побічні реакції зазвичай спостерігалися у літніх пацієнтів або пацієнтів з синдромом “цитокінового шторму”.
- (3) Хлорохіну фосфат: запаморочення, біль голови, нудота, блювота, діарея, різні види шкірних висипань. Найважча побічна реакція – зупинка серця. Основна побічна реакція – офтальмотоксичність. Перед вживанням препарату слід зробити електрокардіограму. Прийом

препарату слід заборонити пацієнтам із аритмією (наприклад, блокадою провідності), хворобами сітківки або втратою слуху.

## 2. Терапевтичний моніторинг лікарських засобів

Деякі протівірусні та антибактеріальні препарати потребують терапевтичного моніторингу лікарських засобів (ТМЛЗ).

У таблиці 3 представлені концентрації таких препаратів у плазмі та їх дозування.

Після настання відхилень концентрації лікарських засобів у плазмі схеми лікування необхідно коригувати, враховуючи клінічні симптоми та супутні препарати.

**Таблиця 3. Діапазон концентрацій і важливі моменти при ТМЛЗ поширених препаратів для пацієнтів із COVID-19**

Назви препаратів	Часові точки забору крові	Діапазон концентрацій	Принципи коригування дози
лопінавір / ритонавір	(піковий рівень) через 30 хв після призначення ліків  (залишковий рівень) за 30 хв до призначення ліків	лопінавір: (залишковий рівень) > 1 мкг/мл  (піковий рівень) < 8.2 мкг/мл	Кореляція з ефективністю ліків і побічною дією.
іміпенем	за 10 хв до призначення ліків	1~8 мкг/мл	Інтерпретація та коригування концентрації препарату в плазмі на основі тестування мінімальної інгібуючої концентрації (MIK) на патоген
меропенем	за 10 хв до призначення ліків	1~16 мкг/мл	
ванкоміцин	за 30 хв до призначення ліків	10~20 мкг/мл (15 ~ 20 мг/л при важкому інфікуванні MRSA - метицилін-резистентним золотистим стафілококом)	Залишкова концентрація корелює зі ступенем неефективності протиінфекційної терапії і нефротоксичністю.  Коли концентрація занадто висока, потрібно зменшити частоту вживання ліків або разову дозу.
лінезолід	за 30 хв до призначення ліків	2~7 мкг/мл	Залишкова концентрація корелює з побічною дією на міелосупресію.  Потрібно ретельно контролювати загальний



			аналіз крові.
воріконазол	за 30 хв до призначення ліків	1~5,5 мкг/мл	Залишкова концентрація корелює з терапевтичною ефективністю і побічною дією, як-от порушення функцій печінки.

### 3. Брати до уваги можливі взаємодії між ліками.

Противірусні препарати, такі як лопінавір/ритонавір, метаболізуються через фермент СYP3A в печінці.

Коли пацієнти отримують супутні ліки, необхідно ретельно перевірити потенційну взаємодію з препаратами.

У таблиці 4 показані взаємодії між противірусними і поширеними препаратами від основних захворювань.

**Таблиця 4. Взаємодія між противірусними препаратами та поширеними ліками, що лежать в основі лікування.**

Назви ліків	Потенційні взаємодії	Протипокази при комбінованому лікуванні
лопінавір / ритонавір	<p>У поєднанні з препаратами, пов'язаними з метаболізмом СYP3A (наприклад, статинами, імуносупресорами, такими як такролімус, воріконазол), плазмова концентрація комбінованого препарату може зростати;</p> <p>до 153%, у 5,9 разів, у 13 разів збільшення АUC (площа під кривою "концентрація-час") рівароксабану, аторвастатину, мідазоламу відповідно.</p> <p>Зверніть увагу на клінічні симптоми і застосуйте ТМЛЗ.</p>	<p>Комбіноване застосування з аміодароном (фатальна аритмія), кветіапіном (глибока кома), симвастатином (рабдоміоліз) заборонено.</p>

дарунавір / кобіцистат	У поєднанні з препаратами, пов'язаними з метаболізмом CYP3A та/або CYP2D6, плазмова концентрація комбінованих препаратів може зростати.  Див. лопінавір/ритонавір.	Див. лопінавір/ритонавір.
арбідол	Він взаємодіє з субстратами CYP3A4, UGT1A9, інгібіторами й індукторами.	-
фапілавір	① Теофілін збільшує біодоступність фапілавіру.  ② Збільшує біодоступність ацетамінофену в 1,79 разів.  ③ Поєднання з піразинамідом підвищує рівень сечової кислоти в плазмі.  ④ Поєднання з репаглінідом підвищує рівень репаглініду в плазмі.	-
хлорохіну фосфат	-	Заборонено комбінувати з препаратами, які можуть призвести до подовження інтервалу Q-T (наприклад, моксифлоксацин, аміодарон тощо).  Комбінація Хлорохіну і Азитроміцину не показана пацієнтам із синдромом подовженого Q-T.

Примітка: "-": немає відповідних даних;

ТМЛЗ: терапевтичний моніторинг лікарських засобів (TDM);

AUC: площа під кривою "концентрація-час";

UGT1A9: уридиндифосфат глюкозидаза 1A9.

#### 4. Запобігання завданню шкоди ліками у спеціальних групах населення

До спеціальних груп населення належать вагітні жінки, пацієнти з печінковою та нирковою недостатністю, пацієнти на ШВЛ, пацієнти, які перебувають на апараті "штучна нирка" або ЕКМО тощо.

Під час вживання ліків необхідно зазначити наступні аспекти.

**(1) Вагітні жінки**

Таблетки лопінавіру/ритонавіру можна використовувати. Фавіпіравір і хлорохіну фосфат заборонені.

**(2) У пацієнтів з печінковою недостатністю перевагу надають препаратам, які виводяться у незміненому вигляді через нирки, такі як пеніцилін та цефалоспорини тощо.****(3) Пацієнти з нирковою недостатністю (включно з пацієнтами на гемодіалізі)**

Перевагу надають препаратам, які метаболізуються через печінку або виводяться через подвійні канали печінки та нирок, такі як лінезолід, моксіфлоксацин, цефтріаксон тощо.

**(4) У пацієнтів, які знаходяться на “штучній нирці” протягом 24 год, рекомендована схема для ванкомицину: ударна доза 1 г та підтримуюча доза 0,5 г кожні 12 год. Для іміпенему максимальна добова доза не повинна перевищувати 2 г.**

### **XIII. Психологічна підтримка пацієнтів, хворих на COVID-19**

#### **1. Психологічний стрес та симптоми хворих на COVID-19**

Пацієнти з підтвердженим COVID-19 часто мають такі симптоми, як жаль і обурення, самотність і безпорадність, депресія, тривожність і фобія, роздратування та недосипання. У деяких пацієнтів можливі напади паніки. Психологічне оцінювання в боксах продемонструвало, що приблизно 48% пацієнтів із підтвердженим COVID-19 при ранній госпіталізації проявляли психологічний стрес, більшість якого був пов'язаний з їх емоційною реакцією на стрес. Відсоток делірію високий серед пацієнтів у важкому стані. Існує навіть повідомлення про енцефаліт, індукований SARS-CoV-2, що призвів до психологічних симптомів, таких як неприємність та дратівливість.

#### **2. Встановлення динамічного механізму оцінки та попередження психологічного кризу**

Психічні стани пацієнтів (індивідуальний психологічний стрес, настрої, якість сну та тиск) слід контролювати щотижня після госпіталізації та перед випискою. До інструментів самооцінки належать: анкета самозвітування 20 (SRQ-20), анкета здоров'я пацієнтів 9 (PHQ-9) та психометричний аналіз шкали генералізованого тривожного розладу (GAD-7). До інструментів рейтингового оцінювання належать: шкала оцінки депресії Гамільтона (HAMD), шкала оцінки тривожності Гамільтона (HAMА), позитивна та негативна шкала синдрому (PANSS). У такому спеціальному середовищі, як бокси, пацієнтам для заповнення анкет слід користуватися своїми мобільними телефонами. Лікарі можуть проводити інтерв'ю та оцінку за шкалою за допомогою обговорення віч-на-віч або у вигляді онлайн-дискусії.

#### **3. Втручання та лікування, що базуються на оцінці**

##### **3.1 Принципи втручання та лікування**

Для пацієнтів з легким перебігом захворювання пропонується психологічний супровід. Психологічна самокорекція включає дихальні вправи для розслаблення та тренування свідомості. Для пацієнтів у стані середньої важкості та у важкому стані пропонується втручання та лікування за допомогою комбінування медикаментів з психотерапією. Для поліпшення настрою та якості сну пацієнтам можуть бути призначені нові антидепресанти, анксиолітики та бензодіазепіни. Антипсихотичні засоби другого покоління, такі як оланзапін та кветіапін, можуть використовуватися для полегшення психотичних симптомів, таких як ілюзії та марення.

### 3.2 Призначення психотропних препаратів у літніх пацієнтів

Медичний стан пацієнтів з COVID-19 середнього та старшого віку часто ускладнюється соматичними захворюваннями, такими як гіпертонія та діабет. Тому при підборі психотропних препаратів слід враховувати взаємодію ліків та їх вплив на дихання. Ми рекомендуємо використовувати циталопрам, есциталопрам, тощо для поліпшення симптомів депресії та тривожності; бензодіазепіни, такі як естазолам, алпразолам тощо, для полегшення тривожності та якості сну; оланзапін, кветіапін тощо для поліпшення психотичних симптомів.

## XIV. Реабілітація пацієнтів з COVID-19

Пацієнти у важкому та критичному стані страждають від різного ступеня дисфункції, особливо, дихальної недостатності, дискінезії та когнітивних порушень як на гострій, так і на стадії одужання.

### 1. Реабілітація пацієнтів у важкому та критичному стані

Мета ранньої реабілітації – зменшити утруднення дихання, зняти симптоми, полегшити тривогу та депресію та знизити частоту ускладнень. Процес раннього реабілітаційного втручання – це: **реабілітаційна оцінка – терапія – повторна оцінка.**

#### 1.1 Оцінка реабілітації

На основі загальної клінічної оцінки слід особливо підкреслити функціональну оцінку, включаючи дихання, стан серцевої функції, рухливість та щоденну активність. Варто зосередитись на оцінці реабілітації функції дихання, яка включає оцінку активності грудної клітини, амплітуди активності діафрагми, паттерну дихання та частоти дихання, тощо.

#### 1.2 Реабілітація

Реабілітація пацієнтів у важкому та критичному стані, хворих на COVID-19 в основному включає позиціонування, дихальні тренування та лікувальну фізкультуру.

- (1) Позиціонування. Постуральний дренаж може зменшити вплив мокротиння на дихальні шляхи, що особливо важливо для поліпшення вентиляційно-перфузійного співвідношення (V/Q) пацієнта. Пацієнти повинні навчитися нахилитися в положення, яке дозволяє сприяти виведенню мокротиння з легеневих долей та сегментів під силою тяжіння. Пацієнтам, які приймають седативні засоби та мають порушення свідомості, можна застосувати ліжко, що підіймається вертикально або підняття голови ліжка (30°-45°-60°), якщо стан хворого дозволяє. Положення стоячи – найкраще положення тіла для дихання у стані спокою, яке може ефективно підвищити ефективність дихання пацієнта та підтримувати об'єм легень. Поки пацієнт почуває себе добре, пацієнт займає положення стоячи і поступово збільшуйте час стояння.
- (2) Дихальні вправи. Вправи можуть повністю розкрити легені, допомогти виділенню мокротиння з легеневих альвеол і дихальних шляхів у великі дихальні шляхи, щоб мокротиння не накопичувалося на дні легень. Це підвищує життєву ємність і посилює роботу легень. Глибоке повільне дихання та розширення грудної клітки у поєднанні з розведенням плечей – це два основні методи дихальних вправ.

1) Глибоке повільне дихання: під час вдиху пацієнт повинен намагатися максимально активно рухати діафрагму. Дихання повинно бути максимально глибоким і повільним, щоб уникнути зниження дихальної ефективності, викликаного швидким неглибоким диханням. У порівнянні з грудним диханням, такий вид дихання потребує меншої сили м'язів, але має кращий

дихальний об'єм та вентиляційно-перфузійне співвідношення, яке можна використовувати для регулювання дихання при задишці.

2) Дихання розширенням грудної клітки у поєднанні з розгинанням плечей призводить до посилення легеневої вентиляції. Роблячи глибокий повільний вдих, людина розширює груди та розводить плечі під час вдиху; і рухається назад, роблячи видих. Через особливі патологічні фактори вірусної пневмонії слід уникати призупинення дихання на тривалий час, щоб не збільшити навантаження на дихальну функцію та серце, та споживання кисню. Тим часом уникайте занадто швидкого темпу руху. Відрегулюйте частоту дихання до 12-15 разів/хв.

- (3) Активний цикл дихальних методик. Може ефективно видаляти екскрецію бронхів і поліпшувати роботу легень без наростання гіпоксемії та обструкції дихальних шляхів. Він складається з трьох етапів (контроль дихання, грудне розширення та видих). Як формувати цикл дихання, слід вирішувати відповідно до стану пацієнта.
- (4) Тренування з позитивним тиском на видиху. Інтерстицій легень пацієнтів із COVID-19 зазнає серйозних пошкоджень. При механічній вентиляції потрібен низький тиск і низький дихальний об'єм, щоб уникнути пошкодження легеневого інтерстицію. Тому, після припинення ШВЛ можна використовувати прилад підтримки позитивного тиску на видиху, що допомагає переміщувати мокротиння з сегментів легень малого об'єму до сегментів великого об'єму, знижуючи труднощі відхаркування. Позитивний тиск на видиху може бути створений за рахунок вібрації потоку повітря в дихальних шляхах для ефективно підтримки функції дихальних шляхів. Потім мокротиння може бути видалено, оскільки швидкий експіраторний потік переміщує мокротиння.
- (5) Фізіотерапія. Сюди входять ультракороткі хвили, генератори, зовнішній діафрагмальний стимулятор, електрична стимуляція м'язів тощо.

## XV. Трансплантація легень у пацієнтів з COVID-19

Трансплантація легень – ефективний метод лікування пацієнтів на останній стадії хронічних захворювань легень. Але є дуже мало публікацій про проведення трансплантації легень для лікування гострих інфекційних захворювань легень. Опираючись на сучасну клінічну практику та результати, FANZU сформуvala цю частину як рекомендації для медичних працівників. Загалом, керуючись принципами дослідження, виконуючи все, щоб врятувати життя, високо селективно і захищено, якщо ураження легень не зменшується не зважаючи на адекватну та повну медикаментозну терапію і пацієнт знаходиться в критичному стані, допускається трансплантація легень з наступною оцінкою.

### 1. Оцінка перед трансплантацією

- (1) Вік: Рекомендується, щоб реципієнт був не старшим 70 років. Пацієнти віком понад 70 років уважно оцінюються на предмет функції інших органів та можливості післяопераційного відновлення.
- (2) Протікання захворювання: Немає прямого зв'язку між тривалістю хвороби та важкістю перебігу. Хоча для пацієнтів з коротким перебігом захворювання (менше ніж 4-6 тиж.) рекомендується повний перегляд лікування з метою оцінки адекватності медикаментозної терапії, вентиляційної підтримки, ЕКМО.
- (3) Стан дихальної функції: Базуючись на параметрах отриманих з КТ легень, вентилятора та ЕКМО необхідно оцінити чи є шанс на відновлення.

- (4) Функціональна оцінка інших основних органів: а. Оцінка стану свідомості у пацієнтів у критичному стані на основі даних КТ мозку та енцефалографії є необхідною, так як більшість з них є під впливом седативних середників протягом тривалого часу; б. Оцінка серцевої функції, включаючи ЕКГ та ЕхоКГ фокусуючись на функції правих відділів серця, тиску в легеневій артерії та функції лівих відділів серця є обов'язковою; в. Рівні сироваткового креатиніну та білірубину також повинні моніторуватися; пацієнти з печінковою на нирковою недостатністю не повинні розглядатися як кандидати для трансплантації легень, поки не відновляться функції печінки та нирок.
- (5) ТНК COVID-19: Пацієнт повинен здати щонайменше два ТНК поспіль з інтервалом більше 24 год з негативним результатом. Отримуючи щораз більшу кількість випадків з повторенням позитивних тестів на COVID-19 після отримання негативних в результаті проведеного лікування спонукає нас до перегляду даних рекомендацій і зміни їх на три негативних ТНК поспіль. В ідеалі, негативні тести мають бути отримані зі всіх зразків рідин організму: крові, мокротиння, виділень з носоглотки, з бронхоальвеолярного лаважу, сечі і калу. Зважаючи на труднощі в проведенні усіх цих досліджень, щонайменше тести мокротиння та бронхоальвеолярного лаважу мусять бути негативними.
- (6) Оцінка інфекційного стану: Зважаючи на тривале перебування в лікарні деякі COVID-19 пацієнти можуть бути інфікованими іншими збудниками, і, саме тому, повне обстеження рекомендується для оцінки ситуації з інфекційним контролем, особливо що стосується мультирезистентної флори. Більше того, післяопераційна антибіотикотерапія мусить бути ретельно підібрана, щоб уникнути ризику післяопераційного інфікування.
- (7) Передопераційна підготовка до трансплантації легень у COVID-19 пацієнтів: план лікування, запропонований командою ВАІТ -> мультидисциплінарне обговорення -> всебічне медичне обстеження -> оцінка та лікування відносних протипоказів -> преабілітація перед трансплантацією легень.

## 2. Протипокази

Слід керуватися Консенсусом Міжнародної Спільноти Трансплантації Серця та Легень 2014 року: Документ про вибір кандидатів для трансплантації (оновлено в 2014 р).

The 2014 ISHLT Consensus: A consensus document for the selection of lung transplantation candidates issued by the International Society for Heart and Lung Transplantation (updated in 2014).

## XVI. Критерії виписки та подальшого спостереження для пацієнтів з COVID-19

### 1. Критерії виписки

- (1) Нормальна температура тіла щонайменше 3 дні (температура у вусі нижча 37,5);
- (2) Суттєве зменшення ознак дихальної недостатності;
- (3) Двічі поспіль негативні ТНК з респіраторного тракту (інтервал більше, ніж 24 год);
- (4) Суттєве покращення рентгенологічної картини;
- (5) Відсутність супутніх захворювань чи ускладнень, які вимагають госпіталізації;
- (6) SpO<sub>2</sub> > 93% без додаткової подачі кисню;
- (7) Виписка погоджена мультидисциплінарною командою.

### 2. Медикаментозна терапія після виписки

Загалом, немає потреби в противірусній терапії після виписки. Симптоматичне лікування може застосовуватися у пацієнтів з легким кашлем, поганим апетитом, вираженим налетом на язичку та ін.

Противірусні препарати можуть приймати пацієнти з важкими ураженнями легень протягом перших трьох днів після негативного ТНК

### **3. Самоізоляція**

Пацієнти повинні залишатися вдома протягом 2 тижнів після виписки. Рекомендовані умови ізоляції вдома:

- Окрема житлова площа з можливістю частого провітрювання та дезінфекції
- Уникання контактів з немовлятами та людьми старшого віку з слабкою імунною системою вдома
- Пацієнти та члени їхніх родин мусять носити маски та часто мити руки
- Вимірювання температури тіла двічі на день (зранку і ввечері), а також прицільний контроль за будь-якими змінами в стані пацієнта

### **4. Подальше спостереження**

Для подальшого спостереження за кожним пацієнтом мусить бути призначений відповідальний лікар. Перший огляд потрібно провести протягом 48 годин після виписки. Огляди необхідно проводити з такою періодичністю: 1 тиждень, 2 тижні, 1 місяць після виписки. Обстеження: функції нирок та печінки, загальний аналіз крові, ПЛР мокротиння та калу, дихальні тести або КТ легень призначаються по потребі, залежно від стану пацієнта. Подальші телефонні консультації потрібно зробити в 3 і 6 міс після виписки.

### **5. Ведення пацієнтів з повторними позитивними результатами тестів після виписки**

У клініці FANZU було впроваджено дуже жорсткі критерії виписки. Не виявлено жодного випадку позитивних тестів мокротиння чи калу під час подальшого обстеження. Хоча, є описано кілька випадків повторних позитивних ТНК після виписки згідно з національними рекомендаціями (негативні тести двічі поспіль з мазків з носоглотки з інтервалом 24 год., нормальна температура тіла протягом 3 днів, суттєве покращення стану, явне зменшення ознак запалення рентгенологічно). Основною причиною такої ситуації є порушення правил забору зразків та хибно негативні тести. Для цих пацієнтів визначені така стратегія ведення:

- (1) Ізоляція згідно зі стандартами для COVID-19 пацієнтів.
- (2) Продовження противірусної терапії, яка була ефективною під час попередньої госпіталізації.
- (3) Виписка лише коли є покращення рентгенологічної картини і тести мокротиння та калу є негативними у 3 зразках поспіль з інтервалом 24 год.
- (4) Ізоляція вдома та подальше спостереження згідно з рекомендаціями, описаними вище.

# Частина третя

## Догляд

### I. Догляд за пацієнтами, які отримують високопоточну назальну оксигенотерапію

#### 1. Оцінка

Надайте детальну інформацію про високопоточну назальну оксигенотерапію (HFNC) пацієнтові для подальших згаджених дій з ним перед застосуванням. Використайте низькі дози седативних засобів під ретельним наглядом, якщо необхідно. Виберіть правильний розмір назальної канюлі на основі розмірів ніздрів у пацієнта. Підлаштуйте фіксатор голови відповідно до її розмірів, та використовуйте декомпресійний пластир, щоб запобігти ушкодженням шкіри обличчя пристроєм. Підтримуйте рівень води в резервуарі зволожувача. Титруйте рівень потоку, фракцію вдихуваного кисню ( $\text{FiO}_2$ ), та температуру води на основі респіраторних потреб та переносимості процедури.

#### 2. Моніторинг

Необхідно звернутись до лікуючого лікаря, щоб отримати медичне рішення щодо заміни назальної канюлі на ШВЛ, якщо виникло наступне: при нестабільності гемодинаміки, при респіраторному дистресі, визначеному очевидним скороченням допоміжних дихальних м'язів, при утриманні персистоючої гіпоксемії, не зважаючи на оксигенотерапію, при погіршенні рівня свідомості, при частоті дихання  $> 40$  вдихів на хвилину, при значній кількості мокротиння.

#### 3. Боротьба з виділеннями

Слина, соплі та мокротиння пацієнта необхідно витирати паперовим рушничком, який необхідно утилізувати в герметичному контейнері з хлорвмісним дезінфікуючим засобом (2500 мг/л). Альтернативно виділення можна санувати пероральним відсмоктувачем або екстрактором слизу, та утилізувати виділення з них у колектор мокротиння з хлорвмісним дезінфікуючим засобом (2500 мг/л).

### II. Догляд за пацієнтами, яким проводять механічну вентиляцію легень

#### 1. Процедура інтубації

Кількість медичного персоналу має бути обмежена до мінімуму, задля забезпечення безпеки пацієнта під час інтубації. Носіть респіратор що очищує повітря, типу PPE. Перед інтубацією виконайте достатнє введення знеболюючих та седативних препаратів, а також міорелаксантів, якщо необхідно. Уважно стежте за гемодинамічною реакцією під час інтубації. Обмежте переміщення персоналу по палаті, очищуйте та дезінфікуйте повітря системою аероочищення плазмою протягом 30 хв після проведеної інтубації.



## 2. Аналгезії, седація та боротьба з делірієм

Необхідно визначити щоденну мету контролю болю пацієнта. Оцінюйте біль кожні чотири години (таблиця оцінки болю в пацієнтів інтенсивної терапії (шкала CCPOT), вимірюйте седацію кожні 2 години (шкали RASS/BISS). Контролюйте швидкість інфузії анальгетиків та седативних засобів для досягнення контролю болю у пацієнта. Для завідомо болючих процедур застосовують преємптивне знеболення. Проводьте методику оцінки делірію CAM-ICU на кожному чергуванні для забезпечення ранньої діагностики у пацієнтів з COVID-19. Запровадьте централізовану стратегію для запобігання делірію, яка б містила в собі знеболення пацієнта, седацію, повноцінний сон та ранню мобілізацію.

## 3. Профілактика вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП)

Комплекс заходів спрямованих на профілактику ВАП: миття рук, підняття головного кінця ліжка пацієнта під кутом 30-45°, якщо немає протипоказів, догляд за ротовою порожниною пацієнта кожні 4-6 годин, з використанням одноразових екстракторів слизу, перевірка тиску в манжеті ендотрахеальної трубки та його підтримка на рівні 30-35 смH<sub>2</sub>O кожні 4 години, забезпечення ентерального харчування пацієнта та контроль залишкового об'єму шлунку кожні 4 години, щоденна оцінка на можливість відлучення від ШВЛ, використання ендотрахеальних трубок, які можна мити, з портом для санації підзв'язкового простору, у поєднанні з санацією шприцом об'ємом 10 мл кожні 1-2 години, а також визначення частоти відсмоктування, зважаючи на кількість слизистих виділень. Утилізуйте шприц з виділеннями з глотки: негайно промийте шприц, який використовувався для відсмоктування, хлорвмісним дезінфікуючим засобом (2500 мг/л), шприц закрити голкою та утилізувати в контейнері для гострих предметів.

## 4. Відсмоктування мокротиння

- (1) Використовуйте закриту систему відсмоктування мокротиння, яка складається з ізолюваного катетера для відсмоктування та ізолюваного змінного збирального мішка, для зменшення утворення аерозолів та крапель.
- (2) Збір зразка мокротиння: використовуйте ізолюваний катетер для відсмоктування з відповідним збірним мішком щоб зменшити розбризкування крапель слизу

## 5. Утилізація конденсату з апарату ШВЛ

Використовуйте одноразові контури з двовузловим нагрівачем та автоматичним зволожувачем повітря для зменшення утворення конденсату. Дві медсестри повинні співпрацювати під час утилізації конденсату в ємність з кришкою що містить хлорвмісний дезінфектант (2500 мг/л). Потім контейнер можна безпосередньо поставити в машину для миття, яка здатна нагріватися до 90 ° C, для автоматичного очищення та дезінфекції.

## 6. Догляд за пацієнтами на ШВЛ у прон-позиції

Перед тим, як змінити положення, зафіксуйте трубку і перевірте всі з'єднання, щоб зменшити ризик розгерметизації. Змінюйте положення пацієнта кожні 2 години

## III. Щоденний догляд та спостереження за ЕКМО

1. Обладнанням ЕКМО повинен керувати перфузіолог, і наступні показники повинні перевірятись та нотуватись щогодини: рівень потоку крові, швидкість обертання помпи, рівень потоку кисню,

- концентрація кисню, переконайтесь в справності регулятора температури, регулювання температури та запис фактичної температури, запобігання утворення згустків в системі, відсутність тиску на канюлі та трубки системи, переконайтесь, що трубки системи ЕКМО не перегинаються і не трясуться, перевіряти колір сечі пацієнта та звертати особливу увагу на появу сечі червоного або темно-коричневого кольору, рівень пре- та постмембранного тиску відповідно до призначеного лікарем рівня.
2. Кожна зміна медпрацівників повинна контролювати та фіксувати наступні пункти: Перевірити глибину та фіксацію канюлі, щоб переконається, що інтерфейси системи ЕКМО міцно фіксовані, лінію рівня води регулятора температури, джерело живлення машини та підключення кисню, місце канюляції на наявність кровотеч і набряків; виміряти окружність ніг і спостерігати, чи не опухла нижня кінцівка з боку проведення процедури; спостерігати за показниками нижніх кінцівок, такими як пульс, температура шкіри, колір шкіри тощо.
  3. Щоденний моніторинг: аналіз газів крові в постмембрані.
  4. Антикоагулянтна терапія: Основна мета антикоагулянтної терапії при ЕКМО полягає в досягненні помірного антикоагуляційного ефекту, що забезпечує помірну антикоагуляційну активність за умови уникнення надмірної активації коагуляції. Тобто для підтримки балансу між антикоагуляцією, коагуляцією та фібринолізом. Пацієнтам слід вводити гепарин натрію (25-50 МО/кг) під час канюляції та підтримувати гепарином натрію (7,5-20 МО/кг/год) протягом періоду проведення ЕКМО. Дозування гепарину натрію повинне бути відрегульована відповідно до результатів АЧТЧ(Активований частковий тромбoplastиновий час), який має складати 40-60 секунд.
  5. Застосуйте стратегію "ультразахисної вентиляції легень" щоб уникнути або зменшити імовірність вентилятор-асоційованої травми легень. Рекомендовано щоб початковий дихальний об'єм був <6 мл/кг на якому інтенсивність спонтанного дихання зберігається (частота дихання повинна бути між 10-20 р/хв).
  6. Уважно спостерігайте за життєвими ознаками пацієнтів, підтримуйте MAP (середній тиск в дихальних шляхах) між 60-65 мм рт.ст. ЦВТ <8 мм рт.ст., SpO<sub>2</sub>> 90% та контролюйте об'єм сечі та рівень електролітів у крові.
  7. Проводьте трансфузію у постмембрану. Уникайте вливання жирових емульсій та пропофолу
  8. Відповідно до записів моніторингу, оцінюйте функцію оксигенатора ЕКМО під час кожної зміни.

#### IV. Догляд при ALSS (система підтримки "штучна печінка")

Догляд при використанні ALSS в основному поділяється на два різні періоди: догляд під час процедури та проміжний догляд. Медичний персонал повинен уважно стежити за станом пацієнтів, стандартизувати маніпуляційні процедури, зосереджуватися на ключових моментах і своєчасно боротися з ускладненнями для успішного завершення лікування ALSS

##### 1. Догляд під час процедури

Це стосується догляду під час кожного етапу ALSS. Загальний процес роботи може бути підсумований наступним: власна підготовка оператора, оцінка пацієнта, постановка обладнання, попереднє промивання, прохідність системи, налаштування параметрів, відлучення та запис. Нижче наведено ключові моменти медичної допомоги на кожному етапі:

###### (1) Підготовка оператора

Повністю дотримуйтесь третього рівня захисту або навіть суворіші захисних мір

**(2) Оцінка пацієнта**

Оцініть основний стан пацієнта, особливо наявність алергії, рівень глюкози в крові, функцію згортання крові, кисневу терапію, рівень седативності (для пацієнтів в свідомості, зверніть увагу на їх психологічний стан) та функціональний стан катетерів.

**(3) Постановка та попереднє промивання**

Використовуйте матеріали із замкненим циклом використання, уникаючи при цьому контакту з кров'ю та рідинами організму. Відповідні інструменти, трубки та інші витратні матеріали слід вибирати відповідно до запланованого режиму лікування. Попередньо ознайомтесь з усіма основними функціями та характеристикою витратних матеріалів.

**(4) Перебіг**

Рекомендується, щоб початкова швидкість забору крові становила  $\leq 35$  мл/хв, щоб уникнути падіння рівня тиску крові, який може бути викликаний високою швидкістю. Також слід контролювати життєві показники пацієнта.

**(5) Налаштування параметрів**

Коли екстракорпоральний кровообіг пацієнта стабільний, всі параметри лікування та параметри тривоги повинні бути відрегульовані відповідно до режиму лікування. На початковому етапі рекомендується належна кількість антикоагулянтів, а їх дозу слід коригувати протягом періоду підтримання, відповідно до тиску.

**(6) Відключення**

Застосувати "комбінований гравітаційний метод інфузії" зі швидкістю  $\leq 35$  мл, після відключення медичні відходи слід утилізувати відповідно до вимог щодо запобігання та контролю інфекції SARS-Cov-2, кабінет для обробки та інструменти повинні бути також очищено та продезінфіковано.

**(7) Записи**

Зробіть точні записи життєвих показників пацієнта, використаних медикаментів, та параметри лікування ALSS, та зробіть нотатки про особливості перебігу лікування окремого пацієнта.

**2. Проміжний догляд****(1) Спостереження та лікування віддалених ускладнень:**

Алергічні реакції, порушення гомеостазу, тощо;

**(2) Догляд при канюляції :**

Медичний персонал під час кожного чергування повинен слідкувати за станом пацієнта та робити записи; запобігати катетер-асоційованому тромбозу; здійснювати професійне обслуговування катетера кожні 48 годин;

**(3) Догляд при канюляції та деканюляції:**

Ультрасонографія судин повинна бути проведена перед деканюляцією. Після деканюляції нижню кінцівку пацієнтів не можна рухати протягом 6 годин, пацієнт повинен знаходитись в ліжку протягом 24 годин. Після деканюляції ранева поверхня потребує спостереження.

## V. Догляд при безперервній нирковозамісній терапії (Continuous renal replacement therapy, CRRT)

### 1. Підготовка до CRRT

Підготовка пацієнта: забезпечте надійний судинний доступ. Як правило, для CRRT виконується катетеризація центральних вен, переважно внутрішньої яремної вени. Пристрій CRRT може бути інтегровано в ЕКМО, якщо вони застосовуються одночасно. Підготуйте обладнання, витратні матеріали та препарати для фільтрації перед CRRT.

### 2. Догляд під час лікування

#### (1) Догляд за судинним доступом:

Проводити професійний догляд за катетером кожні 24 години пацієнтам з катетеризованою центральною веною, правильно фіксувати доступ, щоб уникнути перекручень і перетискання.

Коли CRRT інтегрується в ЕКМО, послідовність і герметичність з'єднання катетера повинні бути підтверджені двома медсестрами. Обидві лінії CRRT, як відтоку, так і притоку рекомендовано з'єднувати за оксигенатором.

#### (2) Ретельно стежте за свідомістю та показниками життєвими функцій пацієнтів; точно обчислюйте баланс рідини. Уважно спостерігайте за показниками згортання крові, ефективно реагуйте на будь-які тривоги та переконайтесь, що апарат працює належним чином. Оцінюйте водно-електролітний та кислотно-лужний баланс пацієнта з допомогою аналізу крові кожні 4 години. Рідину для замісної терапії слід готувати безпосередньо перед використанням та маркувати чітко в суворих стерильних умовах.

### 3. Післяопераційна допомога

- (1) Слід планово контролювати аналіз крові, функцію печінки та нирок, а також згортання крові.
- (2) Протирайте апарат CRRT кожні 24 години, при безперервній його роботі. Витратні матеріали і відпрацьовані рідини слід утилізувати відповідно до вимог лікарні, щоб уникнути нозокоміальної інфекції.

## VI. Загальний догляд

### 1. Моніторинг

Життєві функції пацієнта повинні постійно контролюватися, особливо зміни рівня свідомості, частоти дихання та сатурації. Спостерігайте за такими симптомами як кашель, виділення мокротиння, напруженість грудної клітки, задишка та ціаноз. Уважно стежте за аналізом газу артеріальної крові. Своєчасне виявлення будь-якого погіршення є важливим для корекції стратегії оксигенотерапії або для застосування заходів негайного реагування. Звертайте увагу на вентиляційно-асоційовану травму легені (VALI) яка спричиняється позитивним тиском на кінці видиху (PEEP) та високим тиском підтримки. Уважно стежте за зміною тиску в дихальних шляхах, дихальним об'ємом та частотою дихання.

## 2. Профілактика аспірації

- (1) Контроль застою в шлунку: здійсніть постійне постпілоричне годування харчовим насосом, щоб зменшити гастроєзофагеальний рефлюкс. Оцініть перистальтику шлунку та застій в ньому ультразвуком, якщо є така можливість. Пацієнтам з нормальним спорожненням шлунку не рекомендовано проводити планове обстеження.
- (2) Оцінюйте застій в шлунку кожні 4 години. Повторно влийте аспірат, якщо шлунковий залишковий об'єм шлунка складає <100 мл; в іншому випадку повідомте лікуючого лікаря
- (3) Профілактика аспірації під час транспортування пацієнта: перед транспортуванням припиніть годування через назогастральний зонд, відсмоктуйте шлункові залишки та підключіть шлунковий зонд до системи негативного тиску. Під час транспортування підніміть голову пацієнта до 30 °.
- (4) Профілактика аспірації під час HFNC: кожні 4 години перевіряйте зволожувач повітря, щоб уникнути надмірного або недостатнього зволоження. Негайно видаляйте воду, що накопичилася в трубці, щоб запобігти кашлю та аспірації, що викликані випадковим потраплянням конденсату в дихальні шляхи. Тримайте положення назальної канюлі вище рівня, апарату і трубок. Негайно видаляйте конденсат з системи.

3. Запровадьте стратегію запобігання катетер-асоційованих інфекцій з периферичних та центральних катетерів та катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів.

4. Запобігання травм шкіри, спричинених тиском, травми шкіри обладнанням, ушкодження шкіри пластиром, розвитком атопічного дерматиту. Визначте пацієнтів з високим ризиком за шкалою оцінювання ризику (Risk Assessment Scale) та впровадьте її в стратегію профілактики ушкоджень.

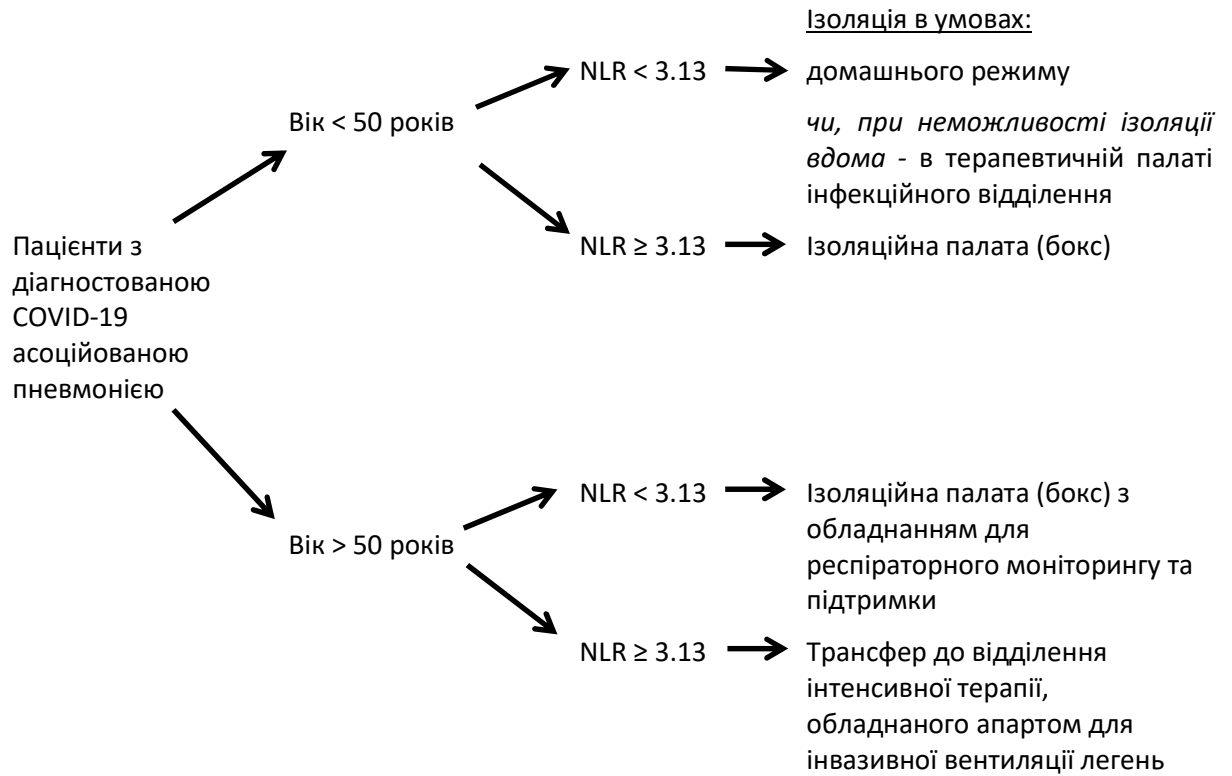
5. Оцініть усіх пацієнтів при поступленні та при зміні їх стану за допомогою оцінки ризику венозної тромбоемболії (VTE), щоб виявити осіб, що мають високий ризик, та щоб застосувати профілактичну стратегію. Контролюйте функцію згортання крові, рівень D-димеру та клінічні прояви, пов'язані з VTE.

6. Допомагайте приймати їжу пацієнтам із загальною слабкістю, задишкою або тим, хто має явно нестабільний індекс оксигенації. Особливу увагу зверніть на індекс оксигенації цих пацієнтів під час вживання їжі. Забезпечте ентеральне харчування на ранніх стадіях тим, хто не може їсти через рот. Під час кожної зміни змініть норму та частоту ентерального харчування відповідно до перенесення пацієнтом ентерального харчування.

## ДОДАТКИ

### Додаток 1

Сортування пацієнтів з діагностованою COVID-19-асоційованою пневмонією за даними нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR)



## Додаток 2

### Пам'ятка-алгоритм для лікаря при госпіталізації пацієнта з ознаками дихальної недостатності при підозрі на інфікування COVID-19

- Ізоляція та виконання вимог інфекційного контролю (невідкладно – маска для хворого та лікаря, рукавички для лікаря, особливо, якщо огляд не проводиться в кімнаті з негативним тиском)
- Анамнез: розпитати, чи пацієнт подорожував за останній місяць
- Оцінка об'єктивного стану: в першу чергу звернути увагу на конституційні ознаки (*наявність гарячки, міалгій, болю голови*), стан верхніх (*нежить, ознаки фарингіту*) та нижніх дихальних шляхів (*задишка, відчуття стиснення грудної клітки, кашель, виділення мокроты, прожилки крові в мокроті*), шлунково-кишкового тракту (*нудота, блювота, пронос*)
- Лабораторні тести:
  - Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою
  - Рівень електролітів в крові
  - Коагулограма
  - Взяття мазка із носоглотки на визначення вірусу грипу та інших ендемічних вірусів (напр. респіраторно-синцитіальний вірус)
  - Взяття мазка із носоглотки на визначення COVID-19 (при можливості)
  - При наявності проявів системної бактеріальної інфекції – бактеріологічні дослідження крові та сечі на легіонеру/пневмокок
  - Визначення С-реактивного протеїну та прокальцитоніну (якщо є така можливість)
- Інструментальні обстеження:
  - Ультразвукове обстеження легень на наявність вогнищевих інфільтратів
  - Рентгенографія ОГК
  - КТ, лише у тому випадку, якщо це є визначальним для тактики лікування
- Лікування
  - Емпіричне призначення антибіотикотерапії, якщо є підстави підозрювати розвиток бактеріальної пневмонії
  - Призначати стероїди лише якщо для цього є чіткі покази (напр. ХОЗЛ)
  - Уникати призначення інфузійної терапії без наявності чітко обгрунтованих показань (особливо слід уникати болюсного внутрішньовенного введення рідин в кількості **≥30 мл/кг**)

## Додаток 3

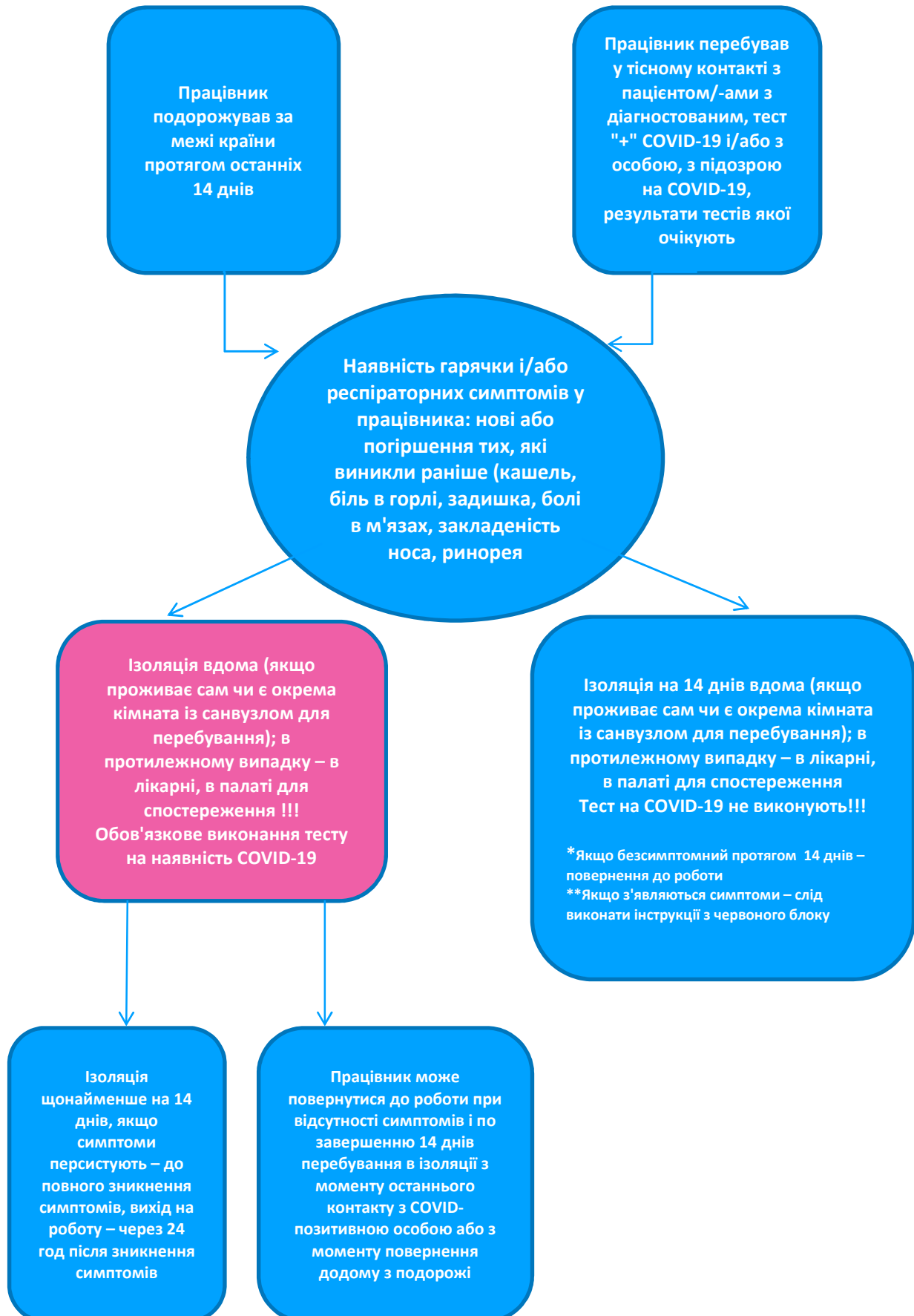
### Розміщення хворих

- ✓ **!!! Уникати непотрібних візитів до відділення невідкладної допомоги чи лікарні на загал !!!**
  - Слід провести роз'яснювальну роботу серед пацієнтів про те, що не варто відвідувати лікувальні заклади для того, щоб виконати тест на COVID-19 (якщо в них легкі прояви гострого захворювання і немає інших супутніх проблем зі здоров'ям)
  - Корея запровадила систему проведення тестувань за принципом "drive thru" (водіїв тестують не виходячи з машини)
  - Тестування на «відкритому повітрі» також зменшує ризики передачі інфекції.
- ✓ Перебування вдома
  - **Більшість пацієнтів із COVID-19 одужають самостійно, спонтанно, не вимагаючи будь-яких медичних втручань (ймовірно, близько 80%)**
  - Пацієнти з легкими проявами можуть перебувати вдома виконуючи всі вказівки щодо ізоляції від співмешканців (важливо при огляді виміряти пульсоксиметром сатурацію крові, пам'ятаючи про «тиху» (безсимптомну) гіпоксемію, яка може бути першим проявом погіршення стану хворого).
  - Стан пацієнтів, які перебувають вдома що 24-48 год. контролюються медичною сестрою чи сімейним лікарем в телефонному режимі.
  - Вдома можуть перебувати хворі:
    - хто свідомо ставиться до потреби в самоізоляції (окрема спальня та ванна кімната),
    - хто знає і може самостійно звернутися до медичних працівників у випадку погіршення стану
    - в кого співмешканці (члени сім'ї) не є в групі ризику щодо розвитку ускладнень внаслідок інфікування COVID19, а це вагітні жінки, люди похилого віку, та ті, в кого є супутні, хронічні захворювання
    - відсутність гіпоксемії, інфільтративних змін на рентгенограмі органів грудної клітки чи інших симптомів, які б вимагали госпіталізації пацієнта
  - Детальну формацію можна знайти за цими посиланнями:
    - <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
    - [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-home-care.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fguidance-home-care.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-home-care.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fguidance-home-care.html)



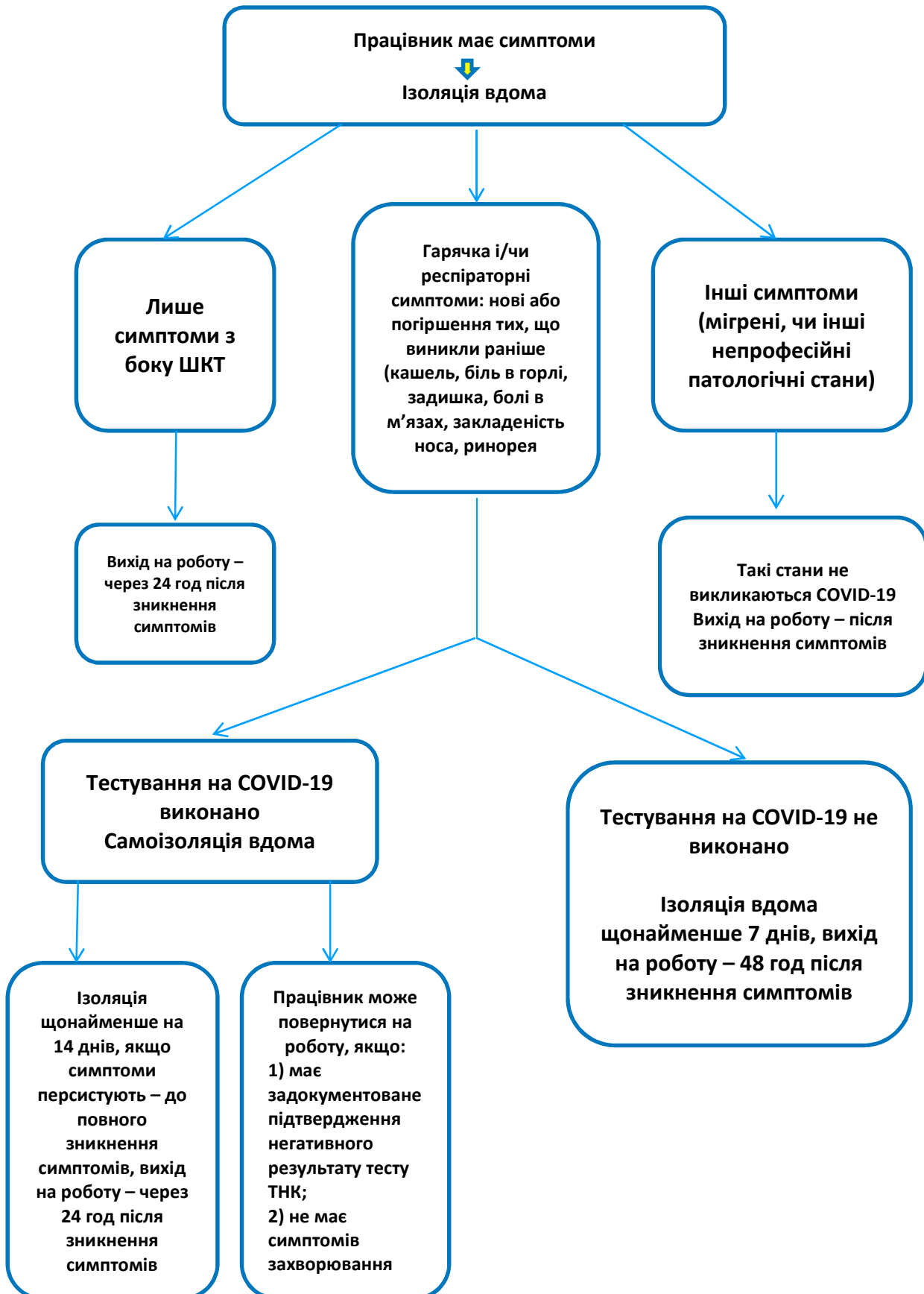
#### Додаток 4

Для працівників, які подорожували протягом останніх 14 днів або перебували в тісному незахищеному контакті з особою/особами з діагнованим COVID-19



## Додаток 5

Для працівників ІЗ СИМПТОМАМИ, які ймовірно НЕ контактували з особою/особами з діагностованим COVID-19, і які НЕ подорожували протягом останніх 14 днів

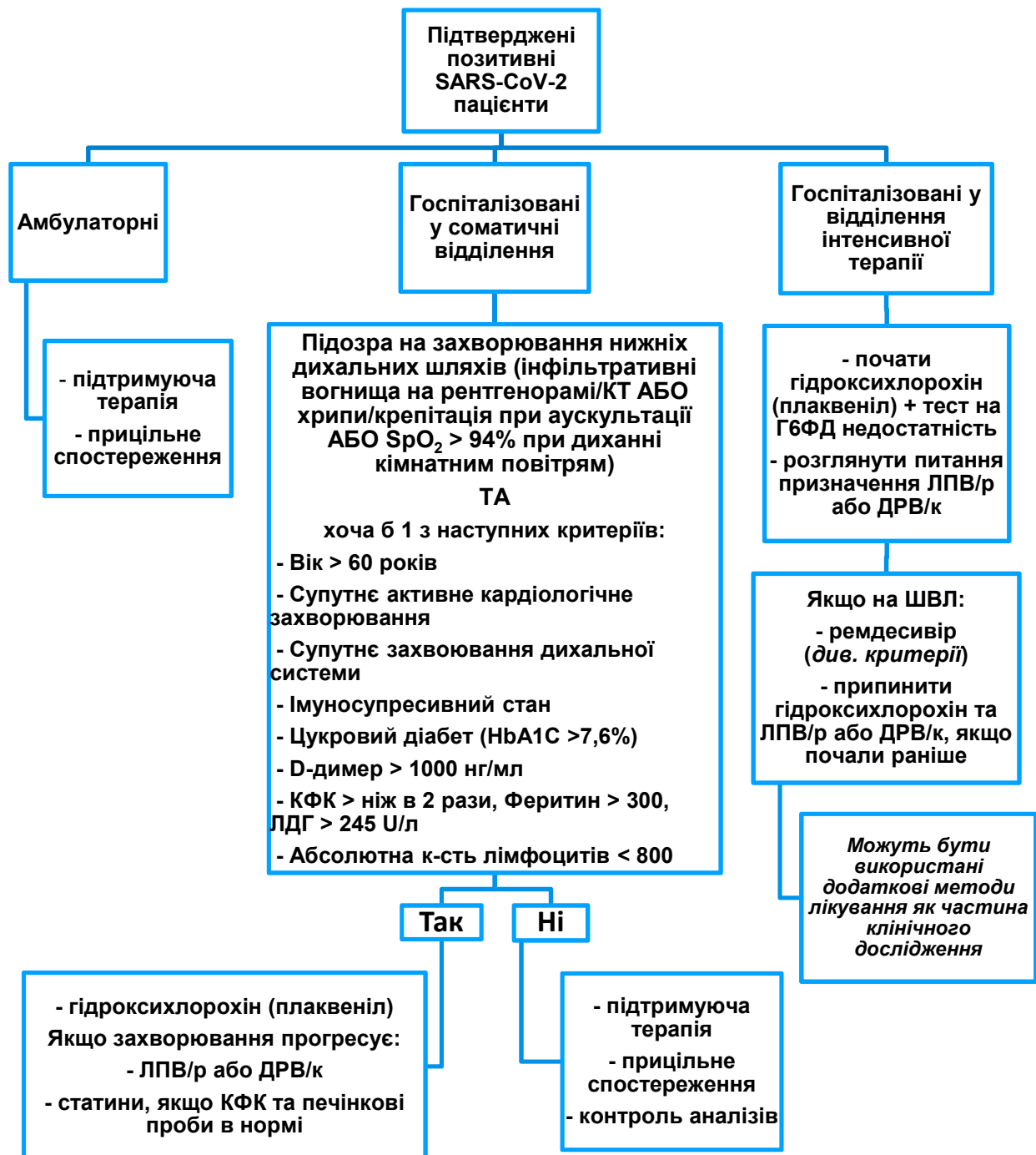


## Додаток 6

Схема ведення хворих опублікована Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School (Boston, USA) включена в протоколи американських клінік для ведення хворих з COVID-19.

- Цей документ створений для допомоги лікарям у лікуванні чи підтвердженні COVID-19 у пацієнтів.
- Стандартизованого лікування COVID-19 Всесвітньою організацією охорони здоров'я чи Центром з контролю та профілактики захворювань в США НЕ ЗАТВЕРДЖЕНО.
- Поки що, усе лікування вважається експериментальним, та засноване на опублікованих випадках та попередніх результатах досліджень, проведених поза межами США.

Узагальнена схема ведення пацієнтів з COVID-19



Примітка: ЛПВ/р – лопінавір/рітонавір; ДРВ/к – дарунавір/кобіцістат

## Додаток 7

Рекомендований алгоритм ведення пацієнтів із COVID-19 в залежності від важкості перебігу захворювання

Клінічна ситуація	Рекомендації	Застереження/Примітки
Всі госпіталізовані пацієнти, не залежно від важкості перебігу	Підтримуюча терапія	Прицільне спостереження
Пацієнти госпіталізовані в терапевтичне відділення з підозрою на: - захворювання нижніх дихальних шляхів (інфільтративні вогнища на рентгенограмі/КТ - АБО з хрипами/крепітацією при аускультативній - АБО з SpO <sub>2</sub> > 94% при диханні кімнатним повітрям)  ТА  хоча б 1 з критеріїв, перелічених в табл.1	Розпочніть з призначення <b>Гідроксихлорохіну</b> (ГХХ, HCQ) 400 мг 2 р/д – 2 дні, з наступним зниженням доз до 400 мг 1 раз на день, курс 5-10 днів <i>*Хлорохін теж може бути використаним в замість гідроксихлорохіну</i>  Якщо хвороба прогресує: <b>Лопінавір/Рітонавір</b> (ЛПВ/р, LPV/r чи Калетра) – 400/100мг 2 р/д – 10 днів. Якщо ЛПВ/р не доступний, то можна використати <b>Дарунавір/Кобісцитат</b> (ДРВ/к, DRV/c) 800/150мг на добу <u>Статини: Аторвастатин 40 мг на добу</u>	Обов'язковий запис ЕКГ перед призначенням ГХХ/HCQ через ризик синдрому пролонгованого Q-T. Уникайте призначення цього препарату у хворих з міастенією, порфірією, патологією сітківки, епілепсією. Вагітність HE є протипоказом!  Слід моніторувати рівні печінкових ферментів!  Не слід призначати статини при підвищенні КФК чи АЛТ (в 2р чи > від норми)
Пацієнти госпіталізовані до відділення реанімації	Розпочніть лікування з рекомендацій поданих вище. Статини у пацієнтів в критичному стані не продемонстрували ефективність, тому не рекомендують призначати.  Якщо пацієнт на ШВЛ: <b>Ремдесівір</b> в дозі навантаження 200 мг в/в з наступним призначенням підтримуючої дози 100 мг в/в 1 р/д, курс – до 10 днів.  <b>!!! Відмініть інші противірусні препарати при призначенні Ремдесівіру</b>	Протипокази: - поліорганна недостатність, - пацієнту призначені вазопресорні препарати, - кліренс креатиніну <30, - рівень трансаміназ – в 5 р > від норми - одночасне призначення інших противірусних препаратів

## ПОСИЛАННЯ

1. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, під редакцією Tingbo LIANG et al.
2. King’s Critical Care – Evidence Summary Clinical Management of COVID-19
3. Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School <https://www.bilh.org/coronavirus>
4. National Health Commission and National Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. Protocols for Diagnosis and Treatment of COVID-19 (7th Trial Version) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-15].  
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml> (in Chinese)
5. National Health Commission of the People's Republic of China. Protocols for Prevention and Control of COVID-19 (6th Version) [EB/OL].(2020-03-09)[2020-03-15].  
<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202003/4856d5b0458141fa9f376853224d41d7.shtml> (in Chinese)
6. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for Epidemiological Investigation of COVID-19 [EB/OL]. (in Chinese) (2020-03-09)[2020-03-15].  
[http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb\\_11803/jszl\\_11815/202003/t20200309\\_214241.html](http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200309_214241.html)
7. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for Investigation and Management of Close Contacts of COVID-19 Patients [EB/OL]. (in Chinese) (2020-03-09)[2020-03-15].  
[http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb\\_11803/jszl\\_11815/202003/t20200309\\_214241.html](http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200309_214241.html)
8. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Technical Guidelines for COVID-19 Laboratory Testing [EB/OL]. (in Chinese) (2020-03-09)[2020-03-15].  
[http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb\\_11803/jszl\\_11815/202003/t20200309\\_214241.html](http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200309_214241.html)
9. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Technical Guidelines for Disinfection of Special Sites [EB/OL]. (in Chinese) (2020-03-09)[2020-03-15].  
[http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb\\_11803/jszl\\_11815/202003/t20200309\\_214241.html](http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200309_214241.html)
10. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for Personal Protection of Specific Groups [EB/OL]. (in Chinese) (2020-03-09)[2020-03-15].  
[http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb\\_11803/jszl\\_11815/202003/t20200309\\_214241.html](http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200309_214241.html)
11. Technical Guidelines for Prevention and Control of COVID-19, Part3: Medical Institutions, Local Standards of Zhejiang Province DB33/T 2241.3 – 2020. Hangzhou, 2020 (in Chinese)
12. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Distribution of Novel Coronavirus Pneumonia [EB/OL]. (in Chinese) [2020-03-15]. <http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>
13. Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. Lancet 2020;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
14. China CDC has Detected Novel Coronavirus in Southern China Seafood Market of Wuhan [EB/OL]. (in Chinese) (2020-01-27)[2020-03-15]. [http://www.chinacdc.cn/yw\\_9324/202001/t20200127\\_211469.html](http://www.chinacdc.cn/yw_9324/202001/t20200127_211469.html)
15. National Health Commission of the People’s Republic of China. Notification of Novel Coronavirus Pneumonia Temporarily Named by the National Health Commission of the People’s Republic of China [EB/OL]. (in Chinese) (2020-02-07)[2020-03-15].  
[http://www.nhc.gov.cn/mohwsbwstjxxzx/s2908/202002/f15dda00f6a46b2a1ea1377cd80434\\_d.shtml](http://www.nhc.gov.cn/mohwsbwstjxxzx/s2908/202002/f15dda00f6a46b2a1ea1377cd80434_d.shtml).
16. WHO. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report–22 [EB/OL].(2020-02-11)[2020-03-15].  
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
17. Bureau of Disease Control and Prevention, National Health Commission of the People’s Republic of China. Novel coronavirus infection pneumonia is included in the management of notifiable infectious diseases [EB/OL]. (in Chinese) (2020-01-20)[2020-02-15].  
[http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7915/202001/e4e2d5e6f01147e0a8d\\_f3f6701d49f33.shtml](http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7915/202001/e4e2d5e6f01147e0a8d_f3f6701d49f33.shtml)

18. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus- The Species and its Viruses, a Statement of the Coronavirus Study Group [J/OL]. BioRxiv 2020. doi:10.1101/2020.02.07.937862.
19. Chen Y, Liang W, Yang S, et al. Human Infections with the Emerging Avian Influenza A H7N9 virus from Wet Market Poultry: Clinical Analysis and Characterisation of Viral Genome [J]. *Lancet* 2013;381(9881):1916-1925. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60903-4.
20. Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection [J]. *N Engl J Med* 2013;368(24):2277-2285. doi:10.1056/NEJMoa1305584.
21. Liu X, Zhang Y, Xu X, et al. Evaluation of Plasma Exchange and Continuous Veno-venous Hemofiltration for the Treatment of Severe Avian Influenza A (H7N9): a Cohort Study [J]. *Ther Apher Dial* 2015;19(2):178-184. doi:10.1111/1744-9987.12240.
22. National Clinical Research Center for Infectious Diseases, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases. Expert Consensus on Novel Coronavirus Pneumonia Treated with Artificial Liver Blood Purification System [J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases* 2020,13. (in Chinese) doi:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.0003.
23. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A Consensus Document for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2014 – An Update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):1-15. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.014.