



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПРИДНЕСТРОВСКОЙ МОЛДАВСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

ПРИКАЗ

20.03.2020г.

№ 196

г. Тирасполь

« Об утверждении Клинических
рекомендаций «Клиническое ведение
тяжёлой острой респираторной
инфекции при подозрении на новую
коронавирусную (2019- nCoV) инфекцию»

В соответствии с Постановлением Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 6 апреля 2017 года № 60 «Об утверждении Положения, структуры и предельной штатной численности Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики» (САЗ 17-15) в действующей редакции, в целях улучшения оказания медицинской помощи пациентам, больным коронавирусной (2019- nCoV) инфекцией и тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ),

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить Клинические рекомендации «Клиническое ведение тяжёлой острой респираторной инфекции при подозрении на новую коронавирусную (2019- nCoV) инфекцию» согласно Приложению к настоящему Приказу.
2. Руководителям лечебно-профилактических учреждений Приднестровской Молдавской Республики принять настоящий Приказ к руководству и довести до сведения медицинского персонала Клинические рекомендации «Клиническое ведение тяжёлой острой респираторной инфекции при подозрении на новую коронавирусную (2019- nCoV) инфекцию», утверждённые настоящим Приказом.
3. Контроль за исполнением настоящего Приказа возложить на первого заместителя министра здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики Албул К.В. и на заместителя министра здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики Кузьмина Е.В.

Заместитель Председателя Правительства
Приднестровской Молдавской Республики –
министр здравоохранения
Приднестровской Молдавской Республики

А.А. Цуркан

Приложение к Приказу
Министерства здравоохранения
Приднестровской Молдавской Республики
от «20» 03 2020 года № 196

Клинические рекомендации

«Клиническое ведение тяжёлой острой респираторной инфекции
при подозрении на новую коронавирусную (2019-nCoV)
инфекцию»

Введение

Документ предназначен для врачей-клиницистов, занимающихся госпитализацией взрослых и детей с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ) при подозрении на инфицирование 2019-nCoV. Он предназначен не для того, чтобы заменить клиническую оценку или консультацию специалиста, а скорее для того, чтобы улучшить клиническое ведение пациентов и предоставить врачам актуальные рекомендации. Распространение передовых методов ведения ТОРИ, включая меры по профилактике инфекций и инфекционному контролю (ПИИК) и методы оптимизированной поддерживающей терапии тяжело больных пациентов, имеют важнейшее значение.

Настоящий документ состоит из следующих разделов:

1. Сортировка пациентов: выявление и сортировка пациентов с ТОРИ
2. Немедленное внедрение надлежащих мер ПИИК
3. Ранняя поддерживающая терапия и наблюдение
4. Забор материала для лабораторной диагностики
5. Ведение пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС)
6. Ведение пациентов с тяжелым сепсисом (септическим шоком)
7. Профилактика осложнений
8. Специфическая противовирусная терапия nCoV
9. Особые рекомендации по ведению беременных

Упомянутые в тексте документа меры отмечены следующими символами:

- ✓ Рекомендуется: вмешательство дает положительный результат (строгая рекомендация) **ИЛИ** вмешательство является примером передовой практики
- ✗ Не рекомендуется: вмешательство наносит вред
- ⓘ Обратите внимание: вмешательство может иметь благоприятные последствия для отдельных пациентов (условная рекомендация) **ИЛИ** требуется проявление осторожности при принятии решения о вмешательстве.

Цель документа — предоставить врачам-клиницистам временные рекомендации по своевременному, эффективному и безопасному поддерживающему ведению пациентов с 2019-nCoV и ТОРИ, особенно в критическом состоянии.

Приведенные в документе рекомендации взяты из ряда публикаций ВОЗ¹⁻⁴. При отсутствии соответствующих данных в рекомендациях ВОЗ мы опирались на руководящие принципы, основанные на фактических сведениях.

1. Сортировка пациентов: раннее выявление пациентов с ТОРИ, ассоциированной с инфекцией 2019-nCoV

Сортировка пациентов: выявлять и сортировать всех пациентов с ТОРИ в первой точке контакта с системой здравоохранения (такой как отделение неотложной помощи). При определенных условиях рассматривать 2019-nCoV как возможную этиологию ТОРИ (см. таблицу 1). Выполнить сортировку пациентов и начать неотложную терапию в зависимости от тяжести заболевания.

Примечание: инфекция 2019-nCoV может иметь легкое, среднее или тяжелое течение; тяжелое течение заболевания включает тяжелую пневмонию, ОРДС, сепсис и септический шок. Раннее выявление пациентов с подозрением на 2019-nCoV позволяет своевременно принимать меры по профилактике и контролю инфекции (см. таблицу 2). Раннее выявление лиц с тяжелыми проявлениями (см. таблицу 2) позволяет немедленно оптимизировать поддерживающую терапию и обеспечить безопасное и быстрое поступление (или направление) в отделение интенсивной терапии в соответствии с институциональными или национальными протоколами. Все выписанные пациенты должны быть проинструктированы о том, что при появлении любых признаков ухудшения состояния необходимо вновь обратиться в больницу.

Никакого специального лечения для COVID-19 в настоящее время не существует.

Клиническое ведение включает в себя быстрое выполнение рекомендованных мер по профилактике и контролю инфекции, а также лечение осложнений.

Таблица 1. Определения пациентов с ТОРИ при подозрении на инфекцию 2019-nCoV*

Тяжелая острая респираторная инфекция (ТОРИ)	Острая респираторная инфекция (ОРИ) с лихорадкой или повышением температуры до 38 °C и выше и кашлем в анамнезе; проявление симптомов в последние 10 дней; требуется госпитализация ⁵ . При этом отсутствие лихорадки НЕ ИСКЛЮЧАЕТ вирусную инфекцию ⁶ .
Определения случаев наблюдения в связи с 2019-nCoV*	<ol style="list-style-type: none">Пациенты с тяжелой острой респираторной инфекцией (лихорадка, кашель и необходимость госпитализации) БЕЗ какой-либо другой этиологии, которая бы полностью объясняла клиническую картину¹, А ТАКЖЕ любое из следующего:<ol style="list-style-type: none">в анамнезе поездка в страны, неблагоприятные по эпидемической обстановке, в течение 14 дней до появления симптомов; илипациентом является медицинский работник, работающий в среде, в которой производится оказание помощи лицам с тяжелыми острыми респираторными инфекциями неустановленной этиологии;Пациенты с любой острой респираторной инфекцией любой степени тяжести, А ТАКЖЕ любое из следующего:<ol style="list-style-type: none">тесный контакт² в течение 14 дней до наступления симптомов с лицом с подтвержденной или вероятной инфекцией 2019-nCoV; илипосещение в течение 14 дней до наступления симптомов мест, неблагоприятных по эпидемической обстановке; илиработа или пребывание в медицинском учреждении, где были зарегистрированы случаи внутрибольничных инфекций 2019-nCoV, в течение 14 дней до наступления симптомов.

*Для получения информации об определении последних случаев инфекции см. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.

¹ Клиницистам следует также учитывать возможность нетипичных проявлений болезни у пациентов с ослабленным иммунитетом.

² Тесный контакт определяется как:

- воздействие, связанное с оказанием медицинской помощи, в том числе оказанием непосредственной помощи пациентам, инфицированным nCoV, совместная работа с медицинскими работниками, инфицированными новым коронавирусом, посещение пациентов или нахождение в той же среде, что и пациент, инфицированный nCoV;
- совместная работа в непосредственной близости или в одном помещении с человеком, инфицированным nCoV;
- совместное путешествие на любом виде транспорта с пациентом, инфицированным nCoV;
- совместное проживание с пациентом, инфицированным nCoV.

В рассматриваемом случае контакт с инфицированным человеком мог произойти в течение 14 дней с момента появления симптомов заболевания.

Таблица 2. Клинические синдромы, связанные с инфекцией 2019-пCoV

Заболевание без осложнений	У пациентов с неосложненной вирусной инфекцией верхних дыхательных путей могут быть неспецифические симптомы, такие как лихорадка, кашель, боль в горле, заложенность носа, недомогание, головная или мышечная боль. У пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом могут наблюдаться атипичные симптомы. У этой группы пациентов могут отсутствовать признаки обезвоживания, сепсиса или одышки.
Пневмония легкой степени	Пациент с пневмонией, без признаков тяжелого течения заболевания. Ребенок с нетяжелой пневмонией, с кашлем или затрудненным и учащенным дыханием (учащенное дыхание (количество вдохов/мин): для возраста < 2 месяцев ≥ 60 ; 2–11 месяцев ≥ 50 ; 1–5 лет ≥ 40), без признаков тяжелого течения заболевания.
Тяжелая пневмония	Подросток или взрослый: лихорадка или подозрение на респираторную инфекцию, с частотой дыхания > 30 вдохов/мин., тяжелое проявление дыхательной недостаточности или уровень SpO_2 в условиях закрытого помещения $< 90\%$ (взято из [1]). Ребенок с кашлем или затрудненным дыханием, наблюдается по крайней мере один из следующих симптомов: центральный цианоз или уровень $SpO_2 < 90\%$; тяжелое проявление дыхательной недостаточности (например, стонущее дыхание, очень сильное западение грудной клетки на вдохе); признаки пневмонии с общим опасным симптомом: ребенок не может сосать грудь или пить, вялость или потеря сознания или судороги. Могут присутствовать другие признаки пневмонии: западение грудной клетки на вдохе, учащенное дыхание (количество вдохов/мин): для возраста < 2 месяцев ≥ 60 ; 2–11 месяцев ≥ 50 ; 1–5 лет ≥ 40 . ² Ставится клинический диагноз; визуализация грудной клетки исключает осложнения.
Острый респираторный дистресс-синдром⁷⁻⁹	<p>Начало заболевания: появление новых или усугубление имевшихся ранее респираторных симптомов в течение одной недели с момента возникновения известных клинических проявлений.</p> <p>Результаты исследования органов грудной клетки (рентгенография, компьютерная томография или УЗИ легких): двустороннее затемнение, которое нельзя полностью объяснить наличием выпота, ателектаза всего легкого или его долей или узелковых образований.</p> <p>Причина отека легких: дыхательная недостаточность, которую нельзя полностью объяснить сердечной недостаточностью или гиперволеимией. При отсутствии факторов риска требуется объективная оценка (например, эхокардиография), чтобы исключить гидростатическую причину отека.</p> <p>Оксигенация (взрослые):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ОРДС легкой степени: $200 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ мм рт. ст.}$ (с PEEP или CPAP $\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}$⁷ или без вентиляции⁸); • ОРДС средней степени: $100 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ мм рт. ст.}$ (с PEEP $\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}$⁷ или без вентиляции⁸); • ОРДС тяжелой степени: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ мм рт. ст.}$ (с PEEP $\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}$⁷ или без вентиляции⁸); • если данные об уровне PaO_2 отсутствуют, о наличии ОРДС можно судить по величине соотношения $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ (в том числе у невентилируемых пациентов). <p>Оксигенация (дети; примечание OI = индекс оксигенации, OSI = сатурационный индекс оксигенации (с использованием показателя SpO_2)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • двухуровневая НИВЛ или уровень CPAP $\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}$ с использованием полнолицевой маски: $PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ мм рт. ст.}$ или $SpO_2/FiO_2 \leq 264$; • ОРДС легкой степени (при инвазивной вентиляции): $4 \leq OI < 8$ или $5 \leq OSI < 7,5$; • ОРДС средней степени (при инвазивной вентиляции): $8 \leq OI < 16$ или $7,5 \leq OSI < 12,3$; • ОРДС тяжелой степени (при инвазивной вентиляции): $OI \geq 16$ или $OSI \geq 12,3$.
Сепсис^{10,11}	<p>Взрослые: опасная для жизни дисфункция органов*, вызванная неуправляемым ответом организма на подозреваемую или подтвержденную инфекцию. Признаки дисфункции органов включают в себя изменение психического состояния, затрудненное или учащенное дыхание, недостаточное насыщение крови кислородом, снижение диуреза, учащенное сердцебиение, слабый пульс, холодные конечности или низкое артериальное давление, сыпь или пятнистое поражение кожи, лабораторные признаки коагулопатии, тромбоцитопении, ацидоза, а также высокий уровень лактата в крови или гипербилирубинемия.</p> <p>Дети: подозреваемая или подтвержденная инфекция и ≥ 2 критериев ССВО, один из которых — аномальная температура или количество лейкоцитов.</p>
Септический шок^{10,12}	<p>Взрослые: гипотония, сохраняющаяся несмотря на восполнение объема циркулирующей крови, и требующая поддержание вазопрессорами СрАД на уровне $\geq 65 \text{ мм рт. ст.}$ и уровня сывороточного лактата $> 2 \text{ ммоль/л}$.</p> <p>Дети (на основании [12]): любая гипотония (систолическое артериальное давление, САД, уровень которого < 5-го центиля или $> 2 \text{ СО}$ (стандартное отклонение) ниже нормы для возраста) или 2–3 из следующих симптомов: изменение психического состояния; тахикардия или брадикардия (ЧСС < 90 или > 160 ударов/мин. у младенцев или ЧСС < 70 или > 150 ударов/мин. у детей); увеличенное время капиллярного наполнения ($> 2 \text{ сек.}$) или тепловая вазодилатация при скачущем частом пульсе; тахипноэ; пятнистое поражение кожи или петехиальная или пурпурная сыпь; повышенное содержание лактата в крови; олигурия; гипертермия или гипотермия.</p>

Аббревиатура: ОРП - острая респираторная инфекция; АД - артериальное давление; ППДП (CPAP) - положительное постоянное давление в дыхательных путях; FiO_2 - содержание кислорода во вдыхаемом воздухе; СрАД - среднее артериальное давление; НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких; OI - индекс оксигенации; OSI - сатурационный индекс оксигенации (полученный с использованием показателя SpO_2); PaO_2 - парциальное давление кислорода; ПДКВ (PEEP) - положительное давление в конце выдоха; САД - систолическое артериальное давление; СО - стандартное отклонение; ССВО - синдром системного воспалительного ответа; SpO_2 - насыщение крови кислородом. *Если высота над уровнем моря превышает 1000 м, поправочный коэффициент рассчитывается следующим образом: $PaO_2/FiO_2 \times \text{барометрическое давление}/760$.

* Шкала SOFA (динамическая оценка выраженности органной недостаточности, диапазон баллов варьируется от 0 до 24) учитывает степень дисфункции 6 систем органов: дыхательной системы (гипоксемия определяется низким уровнем PaO_2/FiO_2), системы свертывания крови (низкий уровень тромбоцитов), печени (высокий уровень билирубина), сердечно-сосудистой системы (гипотония), центральной нервной системы (низкий уровень сознания, определенный по шкале комы Глазго) и почек (низкий диурез или высокий уровень креатинина). Клиническим критерием сепсиса является повышение показателя динамической (связанной с сепсисом) оценки выраженности органной недостаточности (SOFA)¹³ на 2 и более баллов. При отсутствии данных можно предположить, что базовый показатель равен нулю.

2. Немедленное внедрение надлежащих мер ПИИК

Меры ПИИК являются критически важной и неотъемлемой частью клинического ведения пациентов и должны применяться с момента поступления пациента в больницу (обычно в отделение неотложной помощи). Во всех медицинских учреждениях должны неизменно применяться стандартные меры предосторожности. Они включают в себя гигиену рук, использование СИЗ во избежание прямого контакта с кровью пациента, биологическими жидкостями, выделениями (включая секрецию из органов дыхания) и поврежденной кожей. Стандартные меры предосторожности также включают в себя предотвращение укола иглой или острыми предметами, безопасную утилизацию отходов, очистку и дезинфекцию оборудования и очистку окружающей среды.

Таблица 2. Способы осуществления мер профилактики инфекций и инфекционного контроля в отношении пациентов с подозрением на инфекцию 2019-нCoV или с подтвержденной инфекцией^{14,15}

Меры предосторожности во время сортировки пациентов	На пациента с подозрением на инфекцию необходимо надеть медицинскую маску и направить его в изолированную зону или бокс (при наличии). Пациенты с подозрением на инфекцию должны находиться на расстоянии не менее 1 метра от других пациентов. Следует указать всем пациентам на необходимость прикрывать нос и рот во время кашля или чихания салфеткой или местом локтевого сгиба. В случае контакта с выделениями из дыхательных путей необходимо соблюдать гигиену рук.
Меры предосторожности для защиты от воздушно-капельных инфекций	Меры предосторожности для защиты от воздушно-капельных инфекций предотвращают передачу респираторных вирусов воздушно-капельным путем. При работе с пациентом на расстоянии 1–2 метров следует пользоваться медицинской маской. Пациентов необходимо размещать в одноместных палатах или в многоместных палатах, но группируя лиц с инфекцией, вызванной одним и тем же возбудителем. При невозможности определить этиологию заболевания группировка пациентов проводится по клиническому диагнозу с учетом эпидемиологических факторов риска, но при этом требуется соблюдать необходимое расстояние между пациентами. Если оказание помощи пациентам, имеющим симптомы поражения органов дыхания (кашель и чихание), предполагает тесный контакт, необходимо использовать средства защиты глаз (лицевую маску с экраном или защитные очки), так как в таких ситуациях возможно разбрызгивание выделений. Необходимо ограничить передвижение пациентов по учреждению и следить за тем, чтобы при нахождении за пределами палаты все пациенты носили медицинские маски.
Меры предосторожности для защиты от контактных инфекций	Меры предосторожности для защиты от воздушно-капельных и контактных инфекций предотвращают прямую или непрямую передачу инфекции вследствие контакта с контаминированными поверхностями и оборудованием (например, контаминированными кислородными трубками и прочими поверхностями оборудования). При входе в палату необходимо надеть СИЗ (медицинскую маску, средства защиты глаз, перчатки и халат), а при выходе из нее — снять их. По возможности следует использовать одноразовые инструменты или инструменты, специально выделенные для инфицированных больных (например, стетоскопы, манжеты для измерения артериального давления и термометры). При необходимости использовать одни и те же инструменты для разных пациентов необходимо каждый раз очищать и дезинфицировать инструмент перед использованием у другого пациента. Медицинские работники не должны касаться глаз, носа и рта руками если есть вероятность контаминирования, независимо от того, используют они перчатки или нет. Необходимо принимать меры по предотвращению загрязнения предметов, которые непосредственно не используются в процессе оказания помощи пациентам (например, дверные ручки и выключатели света). Необходимо обеспечить достаточную вентиляцию помещения. Не следует перемещать и транспортировать пациентов. Необходимо соблюдать гигиену рук.
Меры предосторожности для защиты от воздушно-капельных инфекций при выполнении процедур, сопряженных с риском образования аэрозолей	Все медицинские работники, которые проводят процедуры, сопряженные с риском образования аэрозолей (например, открытая аспирация дыхательных путей, интубация, бронхоскопия, сердечно-легочная реанимация (закрытый массаж сердца и искусственное дыхание)), должны использовать СИЗ, включая перчатки, халаты с длинными рукавами, средства защиты глаз и противоаэрозольные респираторы (N95 или аналогичный, или более высокого класса защиты), прошедшие проверку на плотность прилегания. (Регулярную проверку на плотность прилегания не следует путать с проверкой пользователем на герметичность перед каждым использованием.) По мере возможности процедуры, сопряженные с риском образования аэрозолей, необходимо выполнять в хорошо проветриваемых изолированных помещениях, то есть помещениях, в которых поддерживается отрицательное давление и обеспечивается 12-кратный воздухообмен в час или минимум 160 л/с на пациента в помещениях с естественной вентиляцией. Необходимо максимально ограничить доступ других лиц в эти помещения. После начала искусственной вентиляции легких необходимо обеспечить уход за пациентом в помещении того же типа.

Аббревиатуры: ОРВИ, острая респираторная инфекция; СИЗ, средства индивидуальной защиты

3. Ранняя поддерживающая терапия и наблюдение

☑ При наличии у пациентов с ТОРИ признаков дыхательных нарушений, гипоксемии или шока необходимо незамедлительно начать оксигенотерапию.

Примечание: оксигенотерапию следует начинать со скоростью 5 л/мин., постепенно увеличивая ее до целевого значения $SpO_2 \geq 90\%$ у небеременных взрослых и $SpO_2 \geq 92-95\%$ у беременных.^{1,2} Дети с неотложными состояниями (затрудненное дыхание или отсутствие дыхания, тяжелая дыхательная недостаточность, центральный цианоз, шок, кома или судороги) должны получать оксигенотерапию во время реанимационных мероприятий до достижения целевого значения $SpO_2 \geq 94\%$; в остальных случаях целевое значение SpO_2 должно составлять $\geq 90\%$.⁴ В помещениях всех медицинских учреждений, в которых оказывается медицинская помощь пациентам с ТОРИ, должны быть пульсоксиметры, исправные системы подачи кислорода и одноразовые устройства доставки кислорода (носовые канюли, простые лицевые маски и маски с дыхательным мешком). При работе с загрязненными устройствами доставки кислорода, которые использовались у пациентов, инфицированных нCoV, необходимо соблюдать меры предосторожности.

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

Примечание: у пациентов с ТОРИ внутривенное введение растворов следует проводить очень осторожно, потому что агрессивная инфузионная терапия может привести к ухудшению оксигенации. Это особенно важно в условиях ограниченного доступа к устройствам ИВЛ.¹⁶

- ✔ Необходимо использовать препараты эмпирической противомикробной терапии широкого спектра для лечения всех возможных патогенов, вызывающих ТОРИ. Применение противомикробных препаратов нужно начать в течение одного часа после оценки состояния пациентов с сепсисом.

Примечание: несмотря на подозрение на инфицирование nCoV, препараты эмпирической противомикробной терапии необходимо ввести в течение **ОДНОГО часа** после выявления сепсиса.¹⁷ Эмпирическое лечение антибиотиками должно основываться на клиническом диагнозе (внебольничная пневмония, внутрибольничная пневмония [если инфекция была приобретена в медицинских учреждениях] или сепсис), данных местной эпидемиологической обстановки и восприимчивости, а также руководящих принципов лечения. Эмпирическая терапия должна быть прекращена в соответствии с результатами микробиологического исследования и клинической оценкой.

- ✘ Для лечения вирусной пневмонии или ОРДС не следует применять на регулярной основе системные кортикостероиды, если их применение не назначено в рамках клинических исследований или по другой причине.

Примечание: систематизированный анализ наблюдательных исследований применения кортикостероидов у пациентов с ТОРС указывает на отсутствие преимуществ в отношении выживаемости и наличие потенциального вреда (аваскулярный некроз, психоз, диабет и снижение скорости вирусного клиренса).¹⁹ Систематизированный анализ наблюдательных исследований гриппа указывает на более высокий риск смертности и вторичных инфекций при применении кортикостероидов; качество доказательств было оценено как низкое или очень низкое из-за влияния искажающих факторов, связанных с назначением препаратов.²⁰ В ходе последующего исследования, в котором рассматривалось это ограничение с учетом изменяющихся во времени факторов, не было выявлено влияния на смертность.²¹ Наконец, в недавнем исследовании пациентов, получавших кортикостероиды в связи с MERS, был использован подобный статистический подход и не было обнаружено влияния кортикостероидов на смертность, но было отмечено снижение скорости клиренса от MERS-CoV в нижних дыхательных путях (НДП).²² Из-за недостаточной эффективности и потенциального вреда следует избегать применения кортикостероидов на регулярной основе, если они не назначены по другой причине. Относительно применения кортикостероидов при сепсисе см. раздел 6.

- ✔ Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ТОРИ для выявления признаков ухудшения клинического состояния, таких как быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность и сепсис, а при появлении таких признаков сразу же начинать поддерживающую терапию.

Примечание: применение своевременных, эффективных и безопасных поддерживающих методов лечения является основой терапии для пациентов с тяжелыми проявлениями инфекции 2019-nCoV.

- ✔ Нужно правильно определять сопутствующие состояния пациента, чтобы адаптировать лечение критического состояния и оценить прогноз. Раннее взаимодействие с пациентом и семьей.

Примечание: во время проведения интенсивной терапии при ТОРИ определите, какие методы лечения следует продолжать, а какие временно прекратить. Следует поддерживать активное общение с пациентами и их семьями, оказывать им поддержку и предоставлять информацию о прогнозе. Важно понимать ценности и предпочтения пациента в отношении мер по поддержанию жизненно важных функций организма.

4. Забор материала для лабораторной диагностики

ВОЗ приняты рекомендации по забору, обработке и лабораторным исследованиям материала, включая соответствующие процедуры биобезопасности.²³

- ✔ В идеале перед началом противомикробной терапии нужно собрать образцы крови для исследования на наличие бактерий, вызывающих пневмонию и сепсис. **НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ** откладывать противомикробную терапию до получения результатов исследования образцов крови.

- ✔ Необходимо проводить забор материала как из верхних дыхательных путей (ВДП; слизистый секрет носоглотки и ротоглотки), так и из нижних дыхательных путей (НДП; откашливаемая мокрота, эндотрахеальный аспират или смывы, полученные с поверхности бронхов и альвеол при БАЛ) для исследования на 2019-nCoV методом ОТ-ПЦР. Врачи-клиницисты могут принять решение забирать материал только из НДП, если они легко доступны (например, у пациентов с механической вентиляцией).

- ✔ Серологические исследования для диагностических целей рекомендуются только при отсутствии возможности провести ОТ-ПЦР.²³

Примечание: Необходимо использовать соответствующие СИЗ для забора материала (меры предосторожности для защиты от воздушно-капельных и контактных инфекций для забора материала из ВДП; меры предосторожности для

защиты от воздушно-капельных инфекций для забора материала из НДП). Для забора материалов из ВДП следует использовать вирусные зонд-тампоны (стерильный Дакрон или тампон из вискозы, но не из хлопка) и транспортную среду для вирусного материала. Не следует брать материал из ноздрей или с миндалин. У пациента с подозрением на новый коронавирус, особенно с пневмонией или тяжелым состоянием, нельзя исключить диагноз на основе одного образца из ВДП и рекомендуются собрать дополнительные образцы из ВДП и НДП.²³ Материал из НДП (в отличие от материала из ВДП) с большей вероятностью будут демонстрировать положительный результат и в течение более длительного времени.²³ Врачи-клиницисты могут принять решение собирать материал только из НДП, если они легко доступны (например, у пациентов с механической вентиляцией). Следует избегать индукции мокроты из-за повышенного риска аэрозольной передачи инфекции.

Примечание: микст-инфекции с другими респираторными вирусными инфекциями были обнаружены в случаях ТОРС и MERS. На данном этапе нам нужны подробные микробиологические исследования во всех случаях подозрения на инфекцию nCoV. Можно провести исследование материала как из ВДП, так и из НДП на другие вирусы, которые являются возбудителями респираторных инфекций, такие как вирусы гриппа А и В (включая зоонозный грипп А), респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, энтеровирусы (например, EVD68), метапневмовирус человека и эндемичные коронавирусы человека (т. е. HKU1, OC43, NL63 и 229E). Образцы из нижних дыхательных путей (НДП) также могут быть исследованы на бактериальные патогены, в том числе и *Legionella pneumophila*.

- ✓ При условии отсутствия клинических проявлений у госпитализированных пациентов с подтвержденной 2019-nCoV (новой коронавирусной) инфекцией на 10-12 день следует осуществить повторный забор образцов из верхних дыхательных путей (ВДП).

5. Ведение пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью и ОРДС

Необходимо уметь распознавать случаи тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности при неэффективности стандартной оксигенотерапии у пациентов с респираторным дистресс-синдромом.

Примечание: в некоторых случаях увеличение работы дыхания или гипоксемия сохраняются даже при подаче кислорода через маску с дыхательным мешком (со скоростью 10–15 л/мин., который обычно обеспечивает минимальный поток, необходимый для поддержания надувания мешка; FiO₂ 0,60–0,95). У пациентов с ОРДС гипоксемическая дыхательная недостаточность часто развивается вследствие внутрилегочного несоответствия вентиляции и перфузии или шунтирования. Как правило, в таких ситуациях необходима искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

- ① **Высокоточный назальный кислород (ВНК) или неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) должны использоваться только в отдельных случаях у пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью. Риск неудачного лечения высок у пациентов с MERS, получающих НИВЛ, и пациенты, получающие ВНК или НИВЛ, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет клинического ухудшения.**

Примечание 1: продуктивность систем ВНК может составлять 60 л/мин. газового потока и FiO₂ до 1,0; педиатрические системы обычно обрабатывают только до 15 л/мин., и многим детям потребуется взрослый контур для обеспечения достаточного потока. В сравнении со стандартной оксигенотерапией, применение ВНК снижает необходимость интубации.²⁴ Пациентам с гиперкапнией (обострение обструктивной болезни легких, кардиогенный отек легких), гемодинамической нестабильностью, полиорганной недостаточностью или ненормальным психическим статусом вообще не следует назначать ВНК, хотя вновь появившиеся данные свидетельствуют о том, что применение ВНК может быть безопасным у пациентов со слабо- и умеренно выраженной и не ухудшающейся гиперкапнией.²⁵ Пациенты, получающие ВНК должны находиться под наблюдением и обслуживаться опытным персоналом, владеющим техникой эндотрахеальной интубации, необходимой в случае, если состояние пациента резко ухудшится или не улучшится после короткого (около 1 часа) испытательного периода проведения ВНК. Основанных на доказательствах руководств по ВНК не существует, и отчеты по ВНК у пациентов с MERS ограничены.²⁶

Примечание 2: в руководящих принципах по НИВЛ не содержится рекомендаций по ее применению при гипоксемической дыхательной недостаточности (за исключением кардиогенного отека легких и послеоперационной дыхательной недостаточности) или пандемических вирусных заболеваний (имеются ссылки на исследования ТОРС и пандемического гриппа).²⁷ Риски включают задержку интубации, большие дыхательные объемы и травмирующее транспульмональное давление. Ограниченные данные свидетельствуют о высокой частоте неудач при применении НИВЛ у пациентов с MERS.²⁸ Пациенты, получающие пробную НИВЛ, должны находиться под наблюдением и наблюдением опытного персонала, способного провести эндотрахеальную интубацию, в случае если состояние пациента резко ухудшается или не улучшается после короткой пробной НИВЛ (около 1 часа). Пациенты с гемодинамической нестабильностью, полиорганной недостаточностью или ненормальным психическим статусом не должны получать НИВЛ.

Примечание 3: недавние публикации предполагают, что более новые системы ВНК и НИВЛ с хорошей стыковкой не создают широко распространяющегося рассеяния выдыхаемого воздуха и поэтому создают низкий риск воздушной передачи.²⁹⁻³¹

- ✔ **Эндотрахеальная интубация должна выполняться обученным и опытным врачом, с применением мер предосторожности воздушной трансмиссии.**

Примечание: во время интубации у пациентов с ОРДС, особенно у детей, пациентов с ожирением и беременных, может быстро развиваться десатурация. В связи с этим сначала следует провести оксигенотерапию чистым кислородом (FiO_2 100 %) в течение 5 минут с помощью лицевой маски с дыхательным мешком, мешка Амбу, ВНК или путем НИВЛ. Быстрая последовательная интубация будет подходящей после оценки состояния дыхательных путей, которая не выявит признаков затруднений для интубации³².

Следующие рекомендации в данном разделе относятся к пациентам с ОРДС, подвергаемым ИВЛ.^{17,33} Эти рекомендации ориентированы на взрослых; имеются основанные на консенсусе рекомендации для детей.³⁴

- ✔ **Осуществить ИВЛ используя меньшие дыхательные объемы (4–8 мл/кг с учетом расчетного веса тела, РВТ) и меньшие значения величин давления на вдохе (давление плато < 30 см H_2O).**

Примечание: это является настоятельной рекомендацией из клинического руководства для пациентов с ОРДС,³³ и предлагается для пациентов с сепсис-индуцированной дыхательной недостаточностью, которые не соответствуют критериям ОРДС.¹⁷ Начальный дыхательный объем составляет 6 мл/кг РВТ; увеличение дыхательного объема до 8 мл/кг РВТ допускается при появлении нежелательных побочных эффектов (например, диссинхрония, $\text{pH} < 7,15$). Гиперкапния допускается при достижении целевого значения pH 7,30–7,45. Имеются протоколы проведения ИВЛ.³⁵ Применение глубокой седации может потребоваться для управления активностью дыхательного центра и достижения намеченных показателей дыхательных объемов. Хотя высокое вытесняющее давление (driving pressure, DP; давление плато за вычетом ПДКВ (РЕЕР)) позволяет более точно предсказать увеличение смертности при ОРДС по сравнению с высоким дыхательным объемом или давлением плато,³⁶ в настоящий момент нет в наличии таргетированного РКИ (рандомизированного контролируемого исследования) на DP.

- ✔ **У пациентов с тяжелой формой ОРДС рекомендуется вентиляция легких в течение > 12 часов в день.**

Примечание: применение ИВЛ настоятельно рекомендуется для взрослых пациентов и детей с тяжелой формой ОРДС³³, но для их безопасного выполнения требуются достаточные людские ресурсы и опыт.^{37,38}

- ✔ **Используйте консервативную стратегию инфузионной терапии для пациентов с ОРДС без гипоперфузии тканей.**

Примечание: строгая рекомендация;¹⁷ наиболее важно добиться сокращения продолжительности ИВЛ. См. ссылку [39] для получения подробной информации о примере протокола.

- ⓘ **У пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени, рекомендуется более высокое ПДКВ вместо низкого.**

Примечание: ПДКВ (РЕЕР) «титрование» требует сравнения его преимуществ (снижение ателектавмы и улучшение рекрутинга альвеол) с рисками (чрезмерное расширение конечного вдоха, приводящее к повреждению легких и повышению легочного сосудистого сопротивления). Имеются таблицы для руководства ПДКВ (РЕЕР) «титрованием» на основе величины FiO_2 , необходимой для поддержания SpO_2 .³⁵ Сопутствующее вмешательство в виде рекрутмент-маневра (РМ) осуществляется в виде эпизодических периодов высокого постоянного положительного давления в дыхательных путях [30–40 см H_2O], постепенного увеличения ПДКВ с постоянным DP, или высоким DP; соображения выгод и рисков аналогичны. Более высокие уровни ПДКВ совместно РМ были условно рекомендованы в клиническом руководстве.³³ В отношении ПДКВ в руководящих принципах учитывался мета-анализ⁴⁰ данных отдельных пациентов из 3-х проведенных РКИ. Тем не менее, последующее РКИ с высоким ПДКВ и длительным РМ с высоким давлением показали имевшийся вред, что говорит о том, что не следует применять протокол, использовавшийся в этом РКИ.⁴¹ Предлагается проводить мониторинг пациентов с целью выявления тех, которые отвечают на первоначальное применение более высокого ПДКВ или другого протокола РМ, и прекращать эти вмешательства у лиц, не отвечающих на лечение.⁴²

- ⓘ **У пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени тяжести ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) нейромышечная блокада с непрерывной инфузией не должна регулярно использоваться.**

Примечание: одно исследование показало, что эта стратегия улучшила выживаемость у пациентов с тяжелой формой ОРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$), не вызывая значительной слабости,⁴³ но результаты недавнего более крупного исследования показали, что использование нейромышечной блокады со стратегией высокого ПДКВ не было связано с лучшим выживанием по сравнению со стратегией легкой седации без нервно-мышечной блокады⁴⁴. Непрерывная нервно-мышечная блокада все еще может рассматриваться в качестве возможной к применению у пациентов с ОРДС в определенных ситуациях: диссинхрония ИВЛ, несмотря на седацию, так что ограничение дыхательного объема не может быть надежно обеспечено; или рефрактерная гипоксемия или гиперкапния.

- ✗ Не рекомендуется отключать пациента от аппарата ИВЛ, так как это приводит к потере ПДКВ и ателектазу. Для отсасывания секрета из дыхательных путей следует использовать встроенные катетеры. При необходимости отключения от аппарата ИВЛ (например, переключение на транспортный аппарат ИВЛ) нужно пережать эндотрахеальную трубку.

6. Ведение пациентов с тяжелым сепсисом (септическим шоком)

- ✔ Необходимо уметь распознавать септический шок у взрослых, когда подозревается или подтверждается инфекция; и необходимы вазопрессоры для поддержания среднего артериального давления (СрАД) ≥ 65 мм рт. ст.; и уровень лактата ≥ 2 ммоль/л при отсутствии гиповолемии.
Необходимо уметь распознавать септический шок у детей с любой гипотонией (систолическое артериальное давление [САД] $<$ 5-го центиля или $>$ 2 СО ниже нормы для возраста) или 2–3 из следующих симптомов: изменение психического состояния; тахикардия или брадикардия (ЧСС $<$ 90 или $>$ 160 ударов/мин. у младенцев или ЧСС $<$ 70 или $>$ 150 ударов/мин. у детей); увеличенное время капиллярного наполнения ($>$ 2 сек.) или сердечная вазодилатация при скачущем, частом пульсе; тахипноз; пятнистое поражение кожи или петехиальная или пурпурная сыпь; повышенное содержание лактата в крови; олигурия; гипертермия или гипотермия.

Примечание: при отсутствии возможности измерения уровня лактата используйте СрАД и клинические признаки перфузии для определения шока. Стандартный уход включает раннюю диагностику и следующие процедуры в течение 1 часа после распознавания: противомикробная терапия и струйное введение жидкостей, а также введение вазопрессоров для купирования гипотензии.⁴⁹ Целесообразность применения центральных венозных и артериальных катетеров должна основываться на имеющихся в распоряжении ресурсах и индивидуальных потребностях пациентов. Имеются подробные руководства по лечению септического шока у взрослых¹⁷ и детей.^{2,3,12}

- ✔ При реанимировании от септического шока у взрослых в первые 3 часа вводят не менее 30 мл/кг изотонического кристаллоида. При интенсивной терапии септического шока у детей в условиях с ограниченными ресурсами вводят 20 мл/кг в виде быстрой инфузии и до 40–60 мл/кг в первый 1 час.

- ✗ При проведении инфузионной терапии нельзя использовать гипотонические кристаллоиды, крахмалы/декстран или желатиноль.

- ! Инфузионная терапия может привести к перегрузке объема и, в том числе, дыхательной недостаточности. Если после быстрой инфузии растворов состояние пациента не улучшается и появляются признаки перегрузки объемом (например, набухание шейных вен, хрипы при аускультации легких, отек легких по данным рентгенографии или гепатомегалия у детей), необходимо сократить объем вводимых растворов или прекратить инфузию. Эти рекомендации особенно важны, когда нет доступа к аппаратам ИВЛ. При уходе за детьми в условиях ограниченных ресурсов предлагаются альтернативные режимы введения жидкости⁵⁰

Примечание: кристаллоиды включают в себя физиологический раствор и раствор Рингера-Локка. Потребность в дальнейших быстрых инфузиях (250–1000 мл у взрослых или 10–20 мл/кг у детей) определяют исходя из изменений в клиническом состоянии пациента и степени соответствия показателей перфузии целевым значениям. Целевые показатели перфузии включают: СрАД ($>$ 65 мм рт. ст. или показатели, соответствующие возрастной норме у детей), диурез ($>$ 0,5 мл/кг/ч у взрослых, 1 мл/кг/ч у детей), а также исчезновение пятнистого поражения кожи, повышение наполнения капилляров после надавливания, улучшение уровня сознания и показателей лактата. Следует рассмотреть динамические показатели реагирования объема для правильного проведения мероприятий за пределами первоначальной реанимации с учетом имеющихся возможностей и опыта.¹⁷ Эти показатели включают в себя тест с пассивным подъемом ног, проблемы с жидкостью, отражающиеся в показателях ударного объема сердца, или изменениях систолического давления, пульсового давления, размера нижней полой вены или ударного объема в ответ на изменения внутригрудного давления во время ИВЛ.

Применение декстранов ассоциировано с повышенным риском смерти и острого повреждения почек по сравнению с кристаллоидами. Эффект желатиноля менее очевиден, но он дороже, чем кристаллоиды.^{51,52} Гипотонические

(по сравнению с изотоническими) растворы менее эффективны при увеличении внутрисосудистого объема. Инициатива Surviving Sepsis также предлагает применение альбумина для реанимации, когда пациентам требуется значительное количество кристаллоидов, но эта условная рекомендация основана на доказательствах низкого качества.¹⁷

- ✔ Если септический шок не удается купировать с помощью активной инфузионной терапии, необходимо применять вазопрессоры. Целевое значение артериального давления должно составлять: СрАД \geq 65 мм рт. ст. у взрослых и соответствующие возрастной норме целевые значения СрАД у детей.
- ❗ При отсутствии центральных венозных катетеров вазопрессоры можно вводить через периферический внутривенный катетер, установленный в крупную вену. При этом необходимо внимательно следить за появлением признаков экстравазации и локального некроза тканей. При экстравазации необходимо прекратить инфузию. Вазопрессоры также можно вводить через внутрикостные иглы.
- ❗ Если признаки снижения перфузии и нарушения функции сердца сохраняются даже после достижения целевого СрАД с помощью инфузионной терапии и введения вазопрессоров, следует рассмотреть возможность применения инотропных препаратов, например, добутамина.

Примечание: вазопрессоры (например, норэпинефрин, адреналин, вазопрессин и дофамин) наиболее безопасно вводить через центральный венозный катетер со строго контролируемой скоростью, но также можно безопасно вводить их через периферическую вену⁵³ и внутрикостную иглу. При мониторинге кровяного давления титруйте вазопрессор до минимальной дозы, необходимой для поддержания перфузии и предотвращения побочных эффектов. Норэпинефрин считается препаратом первой линии у взрослых пациентов; эпинефрин или вазопрессин могут быть добавлены для достижения цели СрАД. Из-за риска развития тахикардии, необходимо держать дофамин в резерве для применения у отдельных пациентов с низким риском развития тахикардии или с брадикардией. У детей с холодным шоком (чаще) эпинефрин считается препаратом первого ряда, а норэпинефрин используется у пациентов с сердечным шоком (реже).

РКИ для сравнения добутамина с плацебо по клиническим результатам не проводилось.¹⁷

7. Профилактика осложнений

Для профилактики осложнений, связанных с критическим состоянием, применяются следующие меры (таблица 3). Эти вмешательства основаны на рекомендациях, созданных Surviving Sepsis,¹⁷ или других рекомендациях⁵⁴⁻⁵⁷ и, как правило, ограничиваются выполнимыми рекомендациями, основанными на доказательствах высокого качества.

Таблица 3. Профилактика осложнений

Ожидаемый результат	Меры
Сокращение продолжительности инвазивной искусственной вентиляции легких (ИИВЛ)	<ul style="list-style-type: none"> • Использование протоколов отлучения от ИВЛ, включающих ежедневную оценку готовности пациента к самостоятельному дыханию • Минимизация непрерывной или прерывистой седации, направленной на определенные конечные точки титрования (легкая седация, если она не противопоказана); при этом возможно ежедневное прерывание постоянной инфузии седативных средств
Снижение частоты случаев пневмонии, связанной с ИВЛ	<ul style="list-style-type: none"> • Подросткам и взрослым предпочтительно выполнять оротрахеальную, а не назотрахеальную интубацию • Нахождение пациента в положении полуположа (высота изголовья кровати 30–45°) • Использование закрытой системы для отсасывания секрета из дыхательных путей; обеспечение периодического дренажа системы и удаления конденсата из контура аппарата ИВЛ • Использование нового контура ИВЛ для каждого пациента; во время ИВЛ регулярная замена дыхательного контура не требуется — это необходимо лишь при загрязнении или повреждении контура • Замена теплообменника при его неисправности, загрязнении или каждые 5–7 дней
Снижение частоты случаев венозной тромбоземболии	<ul style="list-style-type: none"> • Проведение медикаментозной профилактики (например, подкожное введение низкомолекулярного гепарина [желательно, если имеется] или гепарина 5 000 МЕ дважды в сутки) подросткам и взрослым, не имеющим противопоказаний. При наличии противопоказаний можно использовать механические устройства для профилактики (например, устройства для перемежающейся пневматической компрессии).
Снижение частоты связанных с катетеризацией случаев попадания инфекции в кровоток	<ul style="list-style-type: none"> • Использование при установке катетера контрольного перечня этапов, проверенного наблюдателем в режиме реального времени, обеспечивающих стерильность манипуляций; применение процедуры ежедневного напоминания о необходимости удаления катетера, если он больше не нужен
Снижение частоты появления пролежней	<ul style="list-style-type: none"> • Переворачивание пациента каждые два часа.
Снижение частоты развития стрессовых язв и желудочно-кишечных кровотечений	<ul style="list-style-type: none"> • Раннее начало энтерального питания (в первые 24–48 часов после госпитализации пациента) • Назначение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонного насоса пациентам с факторами риска желудочно-кишечного кровотечения. Факторы риска желудочно-кишечного кровотечения включают искусственную вентиляцию легких в течение \geq 48 часов, коагулопатию, заместительную почечную терапию, заболевания печени, множественные сопутствующие заболевания и более высокий показатель полиорганной недостаточности
Снижение частоты развития мышечной слабости, связанной с пребыванием в ОИТ (отделение интенсивной терапии)	<ul style="list-style-type: none"> • Расширение двигательного режима на ранних стадиях заболевания, при условии, что это безопасно

8. Специфическая противовирусная терапия nCoV и клинические исследования

- ❗ В настоящее время нет убедительных данных из проведенных РКИ, на основании которых можно было бы рекомендовать специфическую противовирусную терапию nCoV при подозрении на инфицирование 2019-nCoV или при наличии подтвержденной инфекции.

В зависимости от клинической ситуации, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск, на усмотрение врача и с информированного согласия пациента, допускается использование следующих препаратов:

- Лопинавир/Ритонавир 200/50 мг капсулы 2 раза в в день, длительность в зависимости от клинического течения
- Хлорохин (делагил) 500 мг 2 раза в день ИЛИ Гидроксихлорохин (плаквенил, иммард) 200 мг 2 раза в день (длительность в зависимости о клинического течения)

Вышеуказанные схемы являются ориентировочными и корректируются в зависимости от клинической ситуации по усмотрению лечащего врача.

9. Особые рекомендации по ведению беременных

- ✔ Беременным женщинам с подозрением на инфицирование 2019-nCoV или при наличии подтвержденной инфекции необходимо назначать поддерживающую терапию, описанную выше, с учетом происходящих при беременности физиологических изменений.
- ✔ При рассмотрении вопроса о применении экспериментальных средств специфической противовирусной терапии в каждом конкретном случае необходимо оценивать соотношение риска и пользы, учитывая возможную пользу от лечения для матери и безопасность для плода. Этот вопрос следует решать совместно с акушером-гинекологом и членами этического комитета.
- ✔ Принятие решения об экстренном родоразрешении или прерывании беременности представляют собой сложную задачу и зависит от многих факторах, в том числе срока беременности, состоянии женщины и стабильности состояния плода. В подобных случаях обязательны консультации акушера-гинеколога, неонатолога и реаниматолога (в зависимости от состояния матери).

Библиография

1. Rosjo H, Varpula M, Hagve TA, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med* 2011;37:77-85.
2. Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses [http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/]. 2nd ed. Geneva: WHO; 2013.
3. Gunnerson KJ, Shaw AD, Chawla LS, et al. TIMP2*IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80:243-9.
4. Oxygen therapy for children: a manual for health workers [http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/]. Geneva: WHO; 2016.
5. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza [http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/]. Geneva: WHO; 2014.
6. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2129-32.
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
8. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:52-9.
9. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S23-40.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
11. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
12. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017;45:1061-93.
13. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
14. Infection prevention and control of epidemic-and pandemic prone acute respiratory infections in health care [http://www.who.int/csr/bioriskreduction/infection_control/publication/en/]. Geneva: WHO; 2014.
15. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: Interim guidance. Geneva: WHO; 2015.
16. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med* 2017;43:612-24.
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.
18. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/]. Geneva: WHO; 2009.
19. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3:e343.
20. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD010406.
21. Delaney JW, Pinto R, Long J, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care* 2016;20:75.
22. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:757-67.
23. Лабораторное тестирование на коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БРС-КоВ). Временные рекомендации. Обновлено в июне 2015 г. [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/mers-laboratory-testing/en/]. Женева, Всемирная организация здравоохранения; 2018 г.
24. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2017;189:E260-E7.
25. Lee MK, Choi J, Park B, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J* 2018;12:2046-56.
26. Luo Y, Ou R, Ling Y, Qin T. The therapeutic effect of high flow nasal cannula oxygen therapy for the first imported case of Middle East respiratory syndrome to China [Chinese]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015;27:841-4.
27. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50.
28. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014;160:389-97.
29. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 2019;101:84-7.
30. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019;53.
31. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest* 2015;147:1336-43.
32. Detsky ME, Jivraj N, Adhikari NK, et al. Will This Patient Be Difficult to Intubate?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2019;321:493-503.
33. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1253-63.

34. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S51-60.
35. ARDS Network Tools. 2014. (Accessed 25 July, 2018, at <http://www.ardsnet.org/tools.shtml>.)
36. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747-55.
37. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1359-63.
38. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-68.
39. National Heart L, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network,, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
40. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-73.
41. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1335-45.
42. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:70-6.
43. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.
44. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1997-2008.
45. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965-75.
46. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:2251-9.
47. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 2018;8:3.
48. Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:488-96.
49. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018;44:925-8.
50. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016;42:542-50.
51. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015;41:1561-71.
52. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:347-55.
53. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 2015;30:653 e9-17.
54. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, et al. Official Executive Summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:115-9.
55. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care* 2008;23:126-37.
56. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:915-36.
57. Marshall J, Mermel LA, Fakhri M, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:753-71.