



**Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the
Management of Critically Ill Adults with
Coronavirus Disease 2019
(COVID-19)**

**Кампания Выживем При Сепсисе:
Руководство по ведению критически больных
взрослых с коронавирусной болезнью 2019
(COVID-19)**

Перевод В.С. Гороховского, М.Б. Куцего, А.А. Науменко,
В.Д. Охотника, И.Р. Черкашиной



Intensive Care Medicine

GUIDELINES

Un-edited accepted proof*

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Authors

Waleed Alhazzani^{1,2}, Morten Hylander Møller^{3,4}, Yaseen M. Arabi⁵, Mark Loeb^{1,2}, Michelle Ng Gong⁶, Eddy Fan⁷, Simon Oczkowski^{1,2}, Mitchell M. Levy^{8,9}, Lennie Derde^{10,11}, Amy Dzierba¹², Bin Du¹³, Michael Aboodi⁶, Hannah Wunsch^{14,15}, Maurizio Cecconi^{16,17}, Younsuck Koh¹⁸, Daniel S. Chertow¹⁹, Kathryn Maitland²⁰, Faye Alshamsi²¹, Emilie Belley-Cote^{1,22}, Massimiliano Greco^{16,17}, Matthew Laundry²³, Jill S. Morgan²⁴, Jozef Kesecioglu¹⁰, Allison McGeer²⁵, Leonard Mermel⁸, Manoj J. Mammen²⁶, Paul E. Alexander^{2,27}, Amy Arrington²⁸, John Centofanti²⁹, Giuseppe Citerio^{30,31}, Bandar Baw^{1,32}, Ziad A. Memish³³, Naomi Hammond^{34,35}, Frederick G. Hayden³⁶, Laura Evans³⁷, Andrew Rhodes³⁸

1 Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada

2 Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Canada 3 Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Department of Intensive Care 4131, Copenhagen, Denmark

4 Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI)

5 Intensive Care Department, Ministry of National Guard Health Affairs, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

6 Department of Medicine, Montefiore Healthcare System, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

7 Interdepartmental Division of Critical Care Medicine and the Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canada

8 Warren Alpert School of Medicine at Brown University, Providence, Rhode Island

9 Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island

10 Department of Intensive Care Medicine, University medical Center Utrecht, Utrecht University, the Netherlands

11 Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, The Netherlands

12 Department of Pharmacy, NewYork-Presbyterian Hospital, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA

13 Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, 1 Shuai Fu Yuan, Beijing 100730



- 14 Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada
- 15 Department of Anesthesia and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
- 16 Department of Anesthesia and Intensive care, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy.
- 17 Department of Biomedical Science, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy
- 18 Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
- 19 Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center and Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases
- 20 Faculty of Medicine, Imperial College, London
- 21 Department of Internal Medicine, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, PO Box 17666, Al Ain, United Arab Emirates
- 22 Population Health Research Institute, Hamilton, Canada
- 23 Microbiology and Infection control, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, London, UK
- 24 Emory University Hospital, Atlanta, USA
- 25 Division of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Canada
- 26 Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York at Buffalo, Buffalo, USA
- 27 GUIDE Research Methods Group, Hamilton, Canada (<http://guidecanada.org/>)
- 28 Houston Children's Hospital, Baylor college of Medicine, USA
- 29 Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, Canada
- 30 Department of Medicine and Surgery, Milano-Bicocca University, Milano, Italy
- 31 ASST-Monza, Desio and San Gerardo Hospital, Monza, Italy
- 32 Department of Emergency Medicine, King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia
- 33 Director, Research & Innovation Centre, King Saud Medical City, Ministry of Health, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia
- 34 Critical Care Division, The George Institute for Global Health and UNSW Sydney, Australia
- 35 Malcolm Fisher Department of Intensive Care, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia
- 36 Division of Infectious Diseases and International Health, Department of Medicine, University of, Virginia, School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA



37 Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, USA
38 Adult Critical Care, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, London, UK

УВЕДОМЛЕНИЕ

Эта статья прошла рецензирование и была принята для совместного опубликования в журналах Intensive Care Medicine (ICM) и Critical Care Medicine (CCM). Это еще не окончательная версия рукописи, поскольку она будет подвергаться копированию, редактированию и верстке, прежде чем будет опубликована в окончательном виде с DOI.

Абстрактный фон

Новый тяжелый острый коронавирусный респираторный синдром 2 (SARS-CoV-2) является причиной быстро распространяющейся болезни, коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), поражающей тысячи людей во всем мире. Необходимо срочное руководство для врачей, ухаживающих за самыми тяжелыми пациентами.

Методы

Мы сформировали группу из 36 экспертов из 12 стран. Все члены комиссии заполнили форму раскрытия информации о конфликте интересов Всемирной организации здравоохранения. Комиссия предложила 53 вопроса, которые имеют отношение к тактике ведения при COVID-19 в отделении интенсивной терапии. Мы искали литературу для прямых и косвенных доказательств относительно лечения COVID-19 у критически больных пациентов в отделении интенсивной терапии. Мы определили актуальные и недавние систематические обзоры по большинству вопросов, касающихся поддерживающей терапии. Мы оценили достоверность данных, используя подход GRADE, а затем выработали рекомендации, основанные на балансе между выгодами и вредом, последствиями для ресурсов и затрат, справедливостью и осуществимостью. Рекомендации были либо сильными, либо слабыми, либо в форме заявлений о наилучшей практике.

Результаты



Группа экспертов Surviving Sepsis Campaign COVID-19 выпустила 54 заявления, из которых 4 - заявления о наилучшей практике, 9 - сильные рекомендации и 35 - слабые рекомендации. По 6 вопросам не было предоставлено никаких рекомендаций. Тематиками были: 1) инфекционный контроль, 2) лабораторная диагностика и изоляты, 3) гемодинамическая поддержка, 4) вентиляционная поддержка и 5) терапия COVID-19.

Вывод

Surviving Sepsis Campaign COVID-19 выпустила несколько рекомендаций, чтобы помочь медицинским работникам, ухаживающими за критически больными пациентами в ОРИТ с COVID-19. Когда это будет возможно, мы предоставим новые доказательства в следующих выпусках этих руководств.

Введение

В конце 2019 года новый коронавирус, названный тяжелым острым коронавирусным респираторным синдромом 2 (SARSCoV-2), привел к эпидемии острых респираторных заболеваний в Ухане, Китай [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала эту болезнь коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19). К тому времени, когда была собрана эта группа, COVID-19 стал пандемией и охватил более 120 000 человек в более чем 80 странах, что привело к более чем 5000 смертей во всем мире [2]. ВОЗ и Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) выпустили предварительное руководство по контролю над инфекцией, скринингу и диагностике среди населения в целом, однако, рекомендации по терапии критических пациентов с тяжелым заболеванием COVID -19 в настоящее время ограничены.

Область применения

В этом руководстве содержатся рекомендации по оказанию поддержки клиницистам, которые проводят лечение критически больных взрослых пациентов с COVID-19 в ОРИТ. Целевыми пользователями данного руководства являются ведущие клиницисты, смежные медицинские работники и административные работники, занимающиеся лечением пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии. Руководство



применимо как в странах с высокими, так и с низкими уровнями дохода на душу населения.

Руководящие команды и структура

Подкомитет Surviving Sepsis Campaign COVID-19 (SSC COVID-19) выбрал членов группы таким образом, чтобы получить баланс тематических знаний, географического положения и, насколько это возможно, пола.

Группа SSC COVID-19 была собрана и работала в очень сжатые сроки, чтобы своевременно выдавать рекомендации. В состав группы входили эксперты по разработке рекомендаций, инфекционному контролю, инфекционным заболеваниям и микробиологии, интенсивной терапии, неотложной медицинской помощи, сестринскому делу и организации здравоохранения. Группа была разделена на четыре подгруппы: 1) инфекционный контроль и тестирование, 2) гемодинамическая поддержка, 3) вентиляторная поддержка и 4) терапия. Группа по разработке рекомендаций и оценке интенсивной терапии» (GUIDE) оказывала методологическую поддержку на протяжении всего процесса разработки данных рекомендаций.

Управление конфликтом интересов

Все члены группы заполнили форму конфликта интересов до присоединения к группе по разработке рекомендаций [3, 4]. Мы использовали онлайн-программное обеспечение для разработки руководств GRADEpro (GDT) (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>) для предоставления форм раскрытия информации о конфликте интересов ВОЗ участвующим членам группы. Прямые финансовые и отраслевые конфликты интересов не были разрешены и считались дисквалифицирующими. Разработка этого руководства не включала какой-либо вклад отрасли, финансирование или финансовый или нефинансовый вклад. Ни один из членов группы не получил гонораров или вознаграждений за какую-либо роль в процессе разработки этих рекомендаций.

Методы

Процесс разработки руководства представлен на рисунке 1. Все действенные вопросы руководства были структурированы в формате «популяция, вмешательство, контроль и результат (ы)» (PICO) с четкими определениями, тогда как описательные вопросы - нет.



Эксперты по контенту и методам в каждой подгруппе участвовали в разработке вопросов руководства. Формат PICO послужил основой для определения критериев включения и исключения при поиске литературы (где она проводилась) и для определения соответствующих исследований. Чтобы облегчить быструю разработку рекомендаций, мы не проводили новую систематическую приоритизацию результатов, но использовали приоритизацию результатов, основанную на текущей работе по руководству SSC 2020 и экспертном вкладе [5]. Соответственно, мы сосредоточили внимание на смертности в стационаре и серьезных побочных эффектах для большинства вопросов, а для некоторых были включены другие результаты, которые считались критическими для принятия решений.

Поиск литературы

По некоторым вопросам, с помощью профессиональных медицинских библиотекарей, мы провели электронный поиск в основных базах данных, например, Cochrane Central и MEDLINE, чтобы определить соответствующие систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), наблюдательные исследования и серии случаев. Эти электронные поиски проводились с целью поиска исследований, опубликованных на английском языке до марта 2020 года. Для информирования о рекомендациях по гемодинамической и дыхательной поддержке мы использовали недавно опубликованные систематические обзоры и попросили экспертов определить любые новые соответствующие исследования.

Подборка исследований и абстракция данных

По отдельным вопросам PICO пара рецензентов проверяла названия и рефераты, извлеченные из библиографических баз данных; для каждого вопроса PICO все потенциально приемлемые исследования оценивались на соответствие заранее установленным критериям. Экспертам по контенту было предложено указать любые дополнительные исследования, не выявленные в результате поиска. Впоследствии пара рецензентов независимо друг от друга извлекли соответствующие данные по соответствующим вопросам PICO и пункты, относящиеся к риску предвзятости. Мы получали данные о намерениях, когда они были доступны; в противном случае мы использовали полные данные случая, т. е. игнорировали пропущенные данные [6].



Качество доказательств

Мы использовали подход GRADE для оценки качества доказательств [7], т. е. нашу уверенность в оценке эффекта в поддержку рекомендации [8]. Качество доказательств было оценено как высокое, среднее, низкое или очень низкое [9]. Мы использовали онлайн-программное обеспечение GDT (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>) для создания профилей доказательств (резюме доказательств) [10].

Использование косвенных доказательств

Учитывая недавнее появление COVID-19, мы ожидали, что прямых доказательств будет недостаточно, и поэтому использовали предопределенный алгоритм, чтобы решить, могут ли косвенные доказательства обобщить конкретный вопрос (рисунок S1-2). Группа SSC COVID-19 решила, из какой группы населения экстраполировать данные, основываясь на контексте рекомендации и вероятности наличия модификатора эффекта (рисунок S3). Соответственно, мы использовали в качестве источников косвенных данных данные о коронавиральном респираторном синдроме на Ближнем Востоке (MERS-CoV), тяжелом остром респираторном синдроме (SARS) и других коронавирусах; таким же образом, мы рассматривали в качестве косвенного доказательства, опубликованные данные о поддерживающей терапии в отделении интенсивной терапии на основе исследований гриппа и других респираторных вирусных инфекций, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и сепсиса.

Формулировка рекомендации

Мы использовали принципы, изложенные в доказательной базе для принятия решений (EtD), для формулирования рекомендаций, но из-за сжатых сроков мы не заполнили онлайн-таблицы EtD [11]. Структура EtD охватывает следующие области: установление приоритетов, размер выгоды и вреда, достоверность доказательств, ценности пациентов, баланс между желаемым и нежелательным эффектами, ресурсы и стоимость, справедливость, приемлемость и выполнимость. Каждая из четырех подгрупп подготовила предварительные рекомендации. Мы используем формулировку «мы рекомендуем» для сильных рекомендаций и «мы предлагаем» для предложений (то есть слабых рекомендаций). Последствия силы рекомендации представлены в Таблице 1. Окончательный список рекомендаций был разработан путем группового обсуждения и консенсуса; голосование по рекомендациям не требовалось. Мы представляем основные положения и рекомендации в таблице 2.

Обновление рекомендаций



Еженедельно назначенным членам комиссии будут отправляться автоматические поисковые запросы для выявления соответствующих новых доказательств по мере их появления. Соответственно, мы издадим дополнительные выпуски руководств, чтобы обновить рекомендации, если это необходимо, или сформулировать новые.

I. Инфекционный контроль

Риск передачи SARS CoV-2

В недавнем отчете Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний описано 72 314 случаев COVID-19 из Китая, из которых 44 672 были подтверждены лабораторно. Среди лабораторно подтвержденных случаев 1716 (3,8%) были работниками здравоохранения, большинство из которых, 63% (1080 из 1716), заразились в Ухане. В докладе описывается, что 14,8% (247 из 1668) инфицированных работников здравоохранения имели тяжелые или критические заболевания, а 5 умерли [12]. В Италии по состоянию на 15 марта 2020 года зарегистрировано 2026 случаев COVID-19 среди работников здравоохранения [13]. Хотя данные о заболеваемости отсутствуют, эти данные указывают на значительное бремя инфекции среди работников здравоохранения. Риск передачи инфекции от пациента к пациенту в отделении интенсивной терапии в настоящее время неизвестен, поэтому соблюдение мер предосторожности при инфекционном контроле имеет первостепенное значение.

Работники здравоохранения должны соблюдать процедуры инфекционного контроля, которые уже действуют в их медицинских учреждениях. Мы приводим следующие рекомендации и предложения в качестве соображений, а не требований об изменении институциональной политики инфекционного контроля.

Рекомендация: 1.

Медицинским работникам, выполняющим аэрозоль-генерирующие процедуры* у пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии, мы рекомендуем использовать встроенные респираторные маски (респираторы N95, FFP2 или аналогичные), в отличие от хирургических/медицинских масок, в дополнение к другим средствам индивидуальной защиты. (т. е. перчатки, халат и средства защиты глаз, такие как защитная маска или защитные очки) (заявление о наилучшей практике).



**Аэрозоль-генерирующие процедуры в отделении интенсивной терапии включают: эндотрахеальную интубацию, бронхоскопию, аспирацию мокроты, проведение небулайзерной терапии, ручную вентиляцию перед интубацией, физическое проникающее воздействие на пациента, отключение пациента от аппарата ИВЛ, неинвазивную вентиляцию с положительным давлением, трахеостомию, и сердечно-легочную реанимацию.*

Обоснование:

Респираторные маски предназначены для блокирования 95–99% аэрозольных частиц. Тип N95 соответствует стандартам Федерального агентства по лекарственным препаратам США, а FFP2 соответствует европейским стандартам Европейского комитета по стандартам. Персонал должен быть проверен на соответствие каждому типу. Хирургические (также известные как медицинские маски) предназначены для блокирования крупных частиц, капель и брызг, но менее эффективны для блокирования аэрозолей мелких частиц (<5 микрон) [14].

Эта рекомендация основана на консенсусе рекомендаций CDC, ВОЗ и других организаций общественного здравоохранения, а также эпидемиологических данных, демонстрирующих, что процедуры, генерирующие аэрозоль, повышают риск для работников здравоохранения во время эпидемии атипичной пневмонии. Респираторы с очистителем воздуха (PAPR) могут использоваться медицинскими работниками, которые не прошли тестирование на соответствие маски N95 и когда N95 поставляются в ограниченном количестве.

Рекомендация: 2.

Мы рекомендуем выполнять аэрозоль-генерирующие процедуры у пациентов ОРИТ с COVID-19 в помещении с отрицательным давлением (заявление о наилучшей практике).

Обоснование:

Помещения с отрицательным давлением представляют собой технический контроль, предназначенный для предотвращения распространения заразных переносимых воздухом патогенов из помещения в помещение (например, корь и туберкулез). Основная цель состоит в том, чтобы избежать случайного выброса патогенных микроорганизмов в более просторное и открытое помещение, защищая, таким образом, работников здравоохранения и пациентов в условиях стационара. Отрицательное давление воздуха создается в помещении, чтобы удержать патоген внутри и избежать



его распространения. Принимая эту меру предосторожности, когда аэрозоль-генерирующие процедуры, такие как интубация трахеи, бронхоскопия или неинвазивная вентиляция с положительным давлением (NIPPV), выполняются в помещении, снижается риск перекрестного загрязнения между помещениями и инфекции для персонала и пациентов за пределами помещения. Отрицательное давление создается и поддерживается системой вентиляции, которая позволяет дополнительному воздуху поступать в изолированную комнату за счет перепада давления и выводиться непосредственно наружу или фильтроваться через высокоэффективный фильтр твердых частиц (HEPA) непосредственно перед рециркуляцией. Кроме того, следует избегать присутствия ненужного персонала в помещении.

Помещения с отрицательным давлением оказались эффективной мерой, которая помогла избежать перекрестного загрязнения во время эпидемии атипичной пневмонии [15]. Соответственно, для аэрозоль-генерирующих процедур, руководство ВОЗ по COVID-19 рекомендует использовать помещения с отрицательным давлением с минимальной 12-кратной сменой воздуха в час или по меньшей мере с потоком 160 л/сек на пациента в учреждениях с естественной вентиляцией [16]. Бронхоскопии относятся к числу процедур с высоким риском аэрозолизации, и их использование должно быть сведено к минимуму. Неинвазивная вентиляция также подвержена высокому риску аэрозолизации, и были описаны стратегии сдерживания риска [17] распространения вируса, также согласно предыдущему отчету об инфекции SARS [18].

Там, где это невозможно, следует использовать портативный HEPA-фильтр в помещении. HEPA-фильтр – это механический воздушный фильтр, используемый для изоляции, где требуется максимальное уменьшение или удаление субмикронных твердых частиц из воздуха. HEPA-фильтры продемонстрировали снижение передачи вируса в имитируемых условиях [19].

Рекомендации: 3.

Для работников здравоохранения, которые проводят обычное лечение невентилируемых пациентов с COVID-19, мы предлагаем использовать хирургические/медицинские маски, в отличие от респираторных масок, в дополнение к другим средствам индивидуальной защиты (например, перчатки, халат и средства защиты глаз, такие как защитная маска или защитные очки) (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).



Рекомендация 4.

Медицинским работникам, которые выполняют неаэрозоль-генерирующие процедуры у пациентов с COVID-19 с механической вентиляцией (замкнутый контур), мы предлагаем использовать хирургические/медицинские маски, в отличие от респираторных масок, в дополнение к другим средствам индивидуальной защиты (т.е. перчатки, халат и средства защиты глаз (например, защитная маска или защитные очки) (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Обоснование:

Наши рекомендации соответствуют руководящим указаниям ВОЗ и современным данным, согласно которым хирургические/медицинские маски, вероятно, не уступают респираторам N95 для обеспечения защиты от лабораторно подтвержденных сезонных респираторных вирусных инфекций (например, гриппа, но не кори). Мы обновили самый последний систематический обзор и мета-анализ РКИ [20] и идентифицировали одно новое РКИ [21]. В целом 4 РКИ (5549 человек) рандомизировали работников здравоохранения в группу респираторов N95 или медицинских масок [21-25]. Использование медицинских масок, в отличие от респираторов N95, не увеличивало лабораторно подтвержденную респираторную инфекцию (ОШ 1,06, 95% ДИ от 0,90 до 1,25). Хотя точечные оценки показывают, что использование медицинских масок было связано с повышенным риском гриппоподобного заболевания (ОШ 1,31, 95% ДИ 0,94, 1,85) и клинической респираторной инфекции (ОШ 1,49, 95% ДИ 0,98-2,28), различия не являются статистически значимыми. Недавний систематический обзор и мета-анализ пришли к аналогичным выводам [26].

Только одно РКИ сообщило о коронавирусе. При тестировании на сезонный коронавирус (OC43, HKU1, 229E, NL63) с помощью ПЦР в этом некластерном РКИ у 4,3% (9/212) медсестер в группе медицинских масок была подтверждена RT-ПЦР коронавирусная инфекция по сравнению с 5,7 % (12/210) в респираторной группе N95 [22].

При вынесении этих рекомендаций группа экспертов учитывала отсутствие убедительных доказательств того, что респираторы N95 улучшают клинические результаты, стоимость и ресурсы, связанные с использованием маски N95, и необходимость сохранения запаса респираторов N95 для процедур, генерирующих



аэрозоль. Поэтому комиссия выдвинула предложение использовать медицинские маски в этом контексте. Тем не менее, SARS-CoV-2, по-видимому, является более легко передаваемым и смертельным, чем сезонный грипп. В частности, ранняя оценка репродуктивного числа (R_0) SARS-CoV-2, среднего числа людей, которых зараженный человек впоследствии заражает в зависимости от биологических свойств возбудителя в сочетании с социальными факторами и факторами окружающей среды, составляет 2,3 [27]. Для сравнения среднее значение R_0 при пандемии гриппа 1918 года, которая привела к 50 миллионам смертей в мире, составило 1,8, а среднее значение R_0 для сезонного гриппа - 1,28 [28]. Поэтому минимум хирургическая/медицинская маска рекомендуется для медицинских работников, ухаживающих за невентилируемыми пациентами с COVID-19, и для медицинских работников, которые выполняют неаэрозоль-генерирующие процедуры у механически вентилируемых (замкнутый контур) пациентов с COVID-19. Когда нехватка не проблема, использование респиратора и использование подходящей респираторной маски является разумным вариантом.

Рекомендация: 5.

Медицинским работникам, выполняющим эндотрахеальную интубацию у пациентов с COVID-19, мы предлагаем использовать ларингоскопию с видеоконтролем, а не прямую ларингоскопию, если есть такая возможность (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Обоснование:

Прямых доказательств, сравнивающих использование видео-ларингоскопии с прямой ларингоскопией для интубации пациентов с COVID-19, нет. В то время как SARS-CoV-2, по-видимому, в основном распространяется крупными дыхательными каплями, интубация, вероятно, представляет собой процедуру, генерирующую аэрозоль в виде мелких частиц (менее 5 микрометров), что увеличивает риск передачи заражения работникам здравоохранения [29]. Интубация особенно опасна, учитывая тесный контакт медицинских работников с дыхательными путями пациента. Таким образом, методы, которые могут уменьшить количество попыток эндотрахеальной интубации, длительность процедуры и минимизировать близость между оператором и пациентом, должны быть приоритетными, потенциально снижая риск осложнений у пациентов с



гипоксической COVID-19. В систематическом обзоре, включающем 64 исследования и 7044 пациента, видео-ларингоскопия снизила риск неудачной интубации (ОШ 0,35, 95% ДИ от 0,19 до 0,65) без значительного влияния на долю успешных первых попыток (ОШ 0,79, 95 % ДИ от 0,48 до 1,3), гипоксии (ОШ 0,39, 95% ДИ от 0,1 до 1,44) или времени интубации трахеи [30, 31]. У пациентов со сложными дыхательными путями первый успех может быть улучшен с помощью видео-ларингоскопии [32].

Таким образом, в условиях, где доступна видео-ларингоскопия и персонал имеет опыт ее использования, мы предлагаем использовать ее, вместо прямой ларингоскопии, чтобы максимизировать шансы на успех. Признавая, что не все центры будут иметь быстрый доступ к видео-ларингоскопии или опыта ее использования, эта рекомендация является условной.

Рекомендация 6.

Для пациентов с COVID-19, нуждающихся в эндотрахеальной интубации, мы рекомендуем выполнять эндотрахеальную интубацию медицинским работником, который обладает наибольшим опытом работы с дыхательными путями, чтобы свести к минимуму количество попыток и риск передачи (заявление о наилучшей практике).

Обоснование:

Аналогично рассмотренному выше рассуждению, при интубации пациентов с подозрением или подтверждением COVID-19 следует использовать факторы, которые максимизируют шансы первой попытки. Таким образом, мы рекомендуем, чтобы медицинский работник с наибольшим опытом и навыками в управлении дыхательными путями первым попытался провести интубацию.

II. Лабораторная диагностика и изоляты

Показания к тестированию пациентов ОПИТ на наличие SARS CoV-2

Недавно ВОЗ объявила о пандемии COVID-19. Соответственно, каждый тяжело больной пациент, поступающий с признаками респираторной инфекции, должен считаться потенциально инфицированным SARS-CoV-2. Полимеразная цепная реакция в реальном времени (RT-ПЦР) является золотым стандартом для сходных вирусных инфекций, включая SARS [33]. Примечательно, что COVID-19 создает несколько



диагностических проблем из-за длительного инкубационного периода (приблизительно две недели), который включает в себя длительный интервал (приблизительно 5 дней) от выделения вируса до появления симптомов. Кроме того, продолжительность бессимптомного выделения не только варьируется, но также может различаться в зависимости от анатомического уровня (верхние или нижние дыхательные пути) инфекции в дыхательной системе [1, 34]. Соответственно, производительность биомолекулярного анализа может варьироваться в зависимости от места отбора изолятов.

Рекомендации:

7. Для интубированных и находящихся на механической вентиляции взрослых пациентов с подозрением на COVID-19:

7.1. Для диагностических тестов мы полагаем преимущественным получение образцов из нижних дыхательных путей по сравнению с образцами из верхних дыхательных путей (носоглоточными или ротоглоточными) (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

7.2. Что касается образцов из нижних дыхательных путей, мы полагаем получение эндотрахеального аспирата преимущественным перед получением бронхиальных смывов или образцами бронхоальвеолярного лаважа (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

Обоснование:

Диагностика COVID-19 базируется на ПЦР в реальном времени (RT-PCR) образцов, полученных с ротоглоточных или носоглоточных мазков, или из образцов, полученных из нижних дыхательных путей, тогда, когда это возможно. Бронхоальвеолярный лаваж должен быть ограничен, и проводится только по показаниям с адекватными предосторожностями, в связи с риском аэролизации с последующим заражением медицинского персонала. Точно так же, назначение муколитиков должно быть исключено по причине высокого риска аэролизации. Образцы трахеального аспирата позволяют снизить риск аэролизации и могут быть получены без отсоединения пациента от вентилятора.

Процедуры, применявшиеся при лабораторной ПЦР диагностике SARS CoV-2, использовали много лабораторных тестов, используемых по настоящее время и хорошо



описанных [35]. Несмотря на в целом высокую чувствительность и специфичность анализов, основанных на ПЦР в реальном времени [36], их может быть недостаточно для диагностики SARS CoV-2 по изолированным ротоглоточным мазкам в связи с их низким прогностическим уровнем. В текущем исследовании, лишь 9 из 19 (47%) ротоглоточных мазков от пациентов с COVID-19 дали положительный результат при проведении ПЦР в реальном времени [37]. Схожие данные были получены при проведении ПЦР в реальном времени во время эпидемии SARS в 2002-2003 годах [38]. Используя сероконверсию как «золотой стандарт» для диагностики SARS, исследования ПЦР в реальном времени показали, что мазки из носоглотки и из зева давали положительный результат в 65% и 70% случаев соответственно. В то же время, при этом отсутствовали ложноположительные результаты, то есть специфичность достигла 100%. Схожим образом, в исследовании, анализировавшем результаты КТ сканов в случаях предполагаемого заболевания COVID-19, 48% заболевших с негативными результатами ПЦР носоглоточных или ротоглоточных мазков демонстрировали очень похожие результаты КТ, и у 33% выявлялись результаты КТ, допускающие возможность заболевания [39]. Следовательно, единичный негативный мазок из верхних дыхательных путей не исключает инфицирование SARS-CoV-2, и повторяющиеся исследования из различных локусов, включая нижние дыхательные пути, может повысить вероятность диагностики. Кроме того, в связи с описанной возможностью коинфекции с другими вирусными патогенами, положительный тест на иной респираторный вирус не исключает возможности заболевания COVID-19, и не должен задерживать проведение диагностики при высокой вероятности заболевания COVID-19 [40]. С учетом крайне высокой специфичности единственный положительный результат подтверждает диагноз COVID-19 и достаточен для активизации мер инфекционного контроля и соответствующего лечения пациента. Образцы из нижних дыхательных путей демонстрируют лучшие результаты диагностики по сравнению с образцами из верхних дыхательных путей у пациентов с пневмонией, согласуясь с результатами, описанными при SARS [41], и должны обследоваться всегда, когда это возможно.



III. Синдромная терапия

А) Поддержка гемодинамики

Шок и повреждение миокарда у пациентов с COVID-19.

Сообщаемая частота шока у взрослых пациентов с COVID-19 очень вариабельна и колеблется от 1 до 35%, в зависимости от состава пациентов в исследовании, тяжести заболевания и проявлений шока. В исследовании, суммировавшем эпидемиологические характеристики 44415 пациентов с COVID-19 в Китае, у 2087 (5%) были диагностированы критические состояния, проявляющиеся тяжелой гипоксемией и/или наличием иной органной недостаточности, включая шок [12]. В другом китайском исследовании из 1099 пациентов с COVID-19 со схожей тяжестью заболевания, только у 12 (1,1%) имелись признаки шока [1]. У госпитализированных пациентов частота шока более высокая [42] (таблица 3), и может достигать 25-30% у пациентов в РАО [42, 43].

Повреждения сердца (повышение биомаркеров повреждения миокарда выше 99 перцентиля референтных значений) обнаруживалось у пациентов с COVID-19 в китайском Ухане в интервале от 7 до 23% [42-45]. Хотя распространенность кардиального повреждения может коррелировать с распространенностью проявлений шока, отсутствие систематического скрининга признаков повреждения миокарда у гемодинамически стабильных пациентов не позволяет с определенностью утверждать о наличии этой зависимости. (таблица 3).

Прогноз у пациентов с шоком на фоне COVID-19 систематически не изучался. В исследовании у 150 пациентов из 2 госпиталей в Ухане, Китай, шок был основной причиной смерти у 40% умерших, и мог быть, по крайней мере у части пациентов, быть обусловлен фульминантным миокардитом [46].

Исследования факторов риска, ассоциирующихся с развитием шока у пациентов с COVID-19 в настоящее время отсутствуют. Большинство из них присутствуют в доступных сообщениях без оценочных характеристик [12, 42, 46]. Несмотря на методологические ограничения, эти исследования позволяют предположить, что пожилой возраст, сопутствующая патология (особенно диабет и сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертензию), низкий уровень лимфоцитов, повышенный уровень D- димера и возможное кардиальное повреждение являются факторами риска развития шока.



Инфузионная терапия:

Рекомендация:

8. У взрослых пациентов с COVID-19 и шоком, мы предполагаем, что использование динамики параметров кожной температуры, времени наполнения капилляров, и/или сывороточного лактата преимущественнее статических показателей в случае оценки ответа на проведение инфузии (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

Обоснование:

В настоящее время нет прямых доказательств, обосновывающих оптимальную реанимационную стратегию у пациентов с COVID-19 и шоком, поэтому обоснование этой рекомендации базируется на непрямых доказательствах, полученных у критических пациентов в целом.

В систематическом обзоре и мета-анализе 13 РКИ (1652 пациента), исследовавших влияние динамической оценки инфузионной терапии на важные показатели исхода у взрослых реанимационных пациентов, нуждавшихся в проведении инфузионной реанимации [47], использование динамической оценки для определения режима инфузионной терапии продемонстрировало снижение летальности (ОР 0,59, 95% ДИ 0,42 - 0,83), снижение времени пребывания в ОРИТ (среднее значение -1,16 дня, 95% ДИ -1,97 - -0,36), и длительности механической вентиляции (-2,98 часа, 95% ДИ -5,08 - -0,89). Следует отметить, что только одно исследование было сфокусировано на пациентах с септическим шоком. Динамические параметры, использовавшиеся в этих исследованиях, включали в себя вариабельность ударного объема (SVV), вариабельность пульсового давления (PPV), и изменение ударного объема при пассивном поднятии ноги или при инфузионной нагрузке. Среди исследуемых гемодинамических параметров, пассивное поднятие ноги, вслед за PPV и SVV, определяло чувствительность к инфузии с максимальной точностью [48]. Статические показатели включали компоненты ранней целеориентированной терапии, в том числе центральное венозное давление (ЦВД) и среднее артериальное давление (САД).

Использование лактата сыворотки для определения реанимационной стратегии у пациентов с шоком было суммировано в систематическом обзоре и мета-анализе 7 РКИ (1301 пациент). По сравнению с терапией, руководствуемой сатурацией центральной венозной крови (ScVO₂), ранняя терапия, основанная на снижении лактата, ассоциировалась со снижением летальности (ОР 0,68, 95% ДИ 0,56 - 0,82), снижением



времени пребывания в ОРИТ (среднее значение -1,64 дня, 95% ДИ -3,23 - -0,05, и длительности механической вентиляции (-10,22 часа, 95% ДИ -15,94 - -4,50). Однако, высокий уровень лактата не всегда отражает гипоксемию, он может быть обусловлен митохондриальной дисфункцией, печеночной недостаточностью, бета-агонистами, мезентериальной ишемией или адреналином.

В исследовании ANDROMEDA-SHOCK [Early Goal Directed Therapy Using a Physiological Holistic View. The ANDROMEDA-SHOCK Study – Цель-ориентированная терапия с использованием физиологического целостного взгляда. АНДРОМЕДА-ШОК], исследование наполнения капилляров каждые 30 минут ассоциировалось с недостоверным снижением летальности (ОР 0,75, 95% ДИ 0,55 - 1,02) по сравнению с измерением лактата каждые 2 часа [50]. Исследование капиллярного наполнения - простой и легкий тест, который может выполняться в большинстве ситуаций. Учитывая возможные снижения летальности, длительности пребывания в ОРИТ и длительности механической вентиляции, к которым может привести их использование, мы полагаем, что использование динамических параметров кожной температуры, времени наполнения капилляров и/или уровня лактата преимущественнее использования статических параметров при определении потребности и чувствительности к инфузионной терапии у пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация:

9. При проведении инфузионной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком, мы полагаем, что использование консервативной инфузионной стратегии предпочтительнее либеральной (слабая рекомендация, очень низкий уровень рекомендаций).

Обоснование:

Отсутствуют прямые доказательства, полученные у пациентов с COVID-19, поэтому обоснование этой рекомендации базируется на непрямых доказательствах, полученных у критических пациентов с сепсисом и ОРДС.

Систематический обзор 9 РКИ (637 пациентов), сравнивавших рестриктивную и либеральную инфузионные стратегии в начальной реанимации у пациентов с сепсисом, продемонстрировал отсутствие статистических различий в летальности (ОР 0,87, 95% ДИ 0,69 - 1,10) и частоте серьезных осложнений (ОР 0,91, 95% ДИ 0,78 - 1,05) [51].



Однако, все оценивавшиеся результаты показали преимущество консервативной инфузионной терапии (меньших объемов). Важно, что количество и качество доказательств оценивались как очень низкие, и существует потребность в продолжении исследований.

Соответственно, опубликованный в 2017 году мета-анализ 11 РКИ (2051 пациент), продемонстрировал, что взрослые и дети с ОРДС или сепсисом, которые в пост-реанимационной фазе критического заболевания велись в соответствии с консервативной инфузионной стратегией, имели большее число дней без ИВЛ и меньшую длительность пребывания в ОРИТ по сравнению с пациентами, которые велись в соответствии с либеральной инфузионной стратегией [52] (смотрите раздел «Респираторная поддержка» для получения более подробной информации). В 2011, большое РКИ, включившее 3411 африканского ребенка с лихорадкой (FEAST) показало, что дети, получавшие инфузионные болюсы как изотонического раствора хлорида натрия, так и альбумина, продемонстрировали более высокую летальность по сравнению с детьми, не получавшими инфузионных болюсов [53].

В отсутствии данных, демонстрирующих преимущества использования либеральной инфузионной стратегии у критических пациентов с сепсисом или ОРДС, и предположения, что у большинства пациентов с COVID-19 в ОРИТ обнаруживается ОРДС, мы полагаем первоначально консервативный подход к жидкостной реанимации у пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация:

10. Для жидкостной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком мы рекомендуем использовать кристаллоиды, а не коллоиды (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Обоснование:

Поскольку отсутствуют прямые доказательства у пациентов с шоком на фоне COVID-19, обоснование базируется на непрямых доказательствах у критических пациентов в целом.

В систематическом обзоре 69 РКИ (30020 пациентов) по сравнительному применению кристаллоидов и коллоидов у критических пациентов [54], не продемонстрировано ни одного преимущества при использовании коллоидов. Принимая во внимание, что ряд



коллоидов вреден (смотрите ниже), все коллоиды дороже кристаллоидов, а также доступность коллоидов может быть ограничена в некоторых ситуациях (например, в ряде стран с низким или средним уровнем дохода), мы рекомендуем использовать кристаллоиды для жидкостной реанимации у пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация:

11. При инфузионной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком мы полагаем, что использование сбалансированных/забуференных кристаллоидов имеет преимущество перед использованием несбалансированных кристаллоидов (слабая рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Обоснование:

Поскольку отсутствуют прямые доказательства у пациентов с шоком на фоне COVID-19, обоснование базируется на непрямых доказательствах у критических пациентов в целом.

Систематический обзор и мета-анализ 21 РКИ (20213 пациентов), сравнивавших применение сбалансированных кристаллоидных растворов с 0,9% раствором хлорида натрия для жидкостной реанимации у взрослых пациентов и детей в критическом состоянии [55], продемонстрировал отсутствие достоверных различий в госпитальной летальности (ОР 0,91, 95% ДИ 0,83 - 1,01), или острого почечного повреждения (ОР 0,92, 95% ДИ 0,84 - 1,00) между ними. Однако, полученные результаты позволяют предположить о наличии преимуществ применения сбалансированных кристаллоидов. С учетом отсутствия описанного вреда применения, и сопоставимой стоимости применения, мы полагаем, что использование сбалансированных коллоидных растворов предпочтительнее использования несбалансированных кристаллоидов при жидкостной реанимации у пациентов с COVID-19 и шоком. В условиях ограниченной доступности сбалансированных кристаллоидов 0,9% раствор хлорида натрия представляется оправданной альтернативой.

Рекомендация:

12. При проведении жидкостной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком мы рекомендуем не использовать растворы гидроксипропилированного крахмала (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).



Обоснование:

Поскольку отсутствуют прямые доказательства у пациентов с шоком на фоне COVID-19, обоснование базируется на непрямых доказательствах у критических пациентов в целом.

Систематический обзор 69 РКИ (30020 пациентов), сравнивавших применение кристаллоидов и коллоидов у критических пациентов, включал в себя 24 РКИ (11177 пациентов) сравнивавших применение кристаллоидов с применением ГЭК [54]. Когда данные были выделены, не было выявлено достоверных различий летальности ни в конце исследования (ОР 0,97; 95% ДИ от 0,86 до 1,09), ни в течение 90 дней (ОР 1,01; 95% ДИ от 0,90 до 1,14) или в течение 30 дней (ОР 0,99; 95% ДИ от 0,90 до 1,09). Авторы, однако, сообщили о повышенном риске переливания крови (ОР 1,19, 95% ДИ от 1,02 до 1,39) и заместительной почечной терапии (ЗПТ) использовании крахмалов (ОР 1,30, 95% ДИ от 1,14 до 1,48). Учитывая риск клинически значимого вреда и очевидного отсутствия преимуществ от использования ГЭК, мы не рекомендуем их использовать для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация:

13. Для острой реанимации взрослых с COVID-19 и шоком, мы предлагаем не использовать желатины (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Обоснование: так как ни одно исследование не исследовало этот аспект у пациентов с COVID-19 и шоком, группа экспертов основывала эту рекомендацию на косвенных данных от критически больных в целом.

В систематическом обзоре 69 РКИ ($n = 30\,020$ пациентов), сравнивающих использование кристаллоидов и коллоидов у пациентов в критическом состоянии, кристаллоиды сравнивались с желатинами в 6 РКИ ($n = 1\,698$) [54]. В конце периода наблюдения не наблюдалось статистически значимой разницы в смертности от всех причин (ОР 0,89, 95% ДИ от 0,74 до 1,08), в течение 90 дней (ОР 0,89, 95% ДИ от 0,73 до 1,09) или в течение 30 дней (ОР 0,92, 95% ДИ от 0,74 до 1,16), хотя точечные оценки благоприятствовали использованию кристаллоидов. Учитывая отсутствие какой-либо пользы от желатинов и их более высокую стоимость, мы предлагаем не использовать желатины для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.



Рекомендация: 14. Для острой реанимации взрослых с COVID-19 и шоком, мы предлагаем не использовать декстран (слабая рекомендация, доказательства низкого качества)

Обоснование:

Учитывая отсутствие прямых данных о пациентах с COVID-19 и шоком, комиссия основывала эту рекомендацию на косвенных данных от пациентов в критическом состоянии в целом.

Систематический обзор и мета-анализ использования кристаллоидов и коллоидов у критически больных пациентов выявил 19 исследований, в которых сравнивали кристаллоиды с декстранами ($n = 4736$) [54]. Он показал сходные показатели смертности в конце периода наблюдения (0,99 руб., 95% ДИ от 0,88 до 1,11) и в течение 90 дней (0,99 руб., 95% ДИ от 0,87 до 1,12), но, возможно, увеличился риск переливания крови в группе декстранов (ОР 0,92, 95% ДИ от 0,77 до 1,10).

Ввиду возможного повышенного риска переливания крови (кровотечения) и более высоких затрат, связанных с декстранами, мы предлагаем не использовать их для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация: 15. Для острой реанимации взрослых с COVID-19 и шоком, мы предлагаем рутинно не использовать альбумин для начальной реанимации (слабая рекомендация, доказательства среднего качества).

Систематический обзор и метаанализ позволил выявить 20 РКИ ($n = 13,047$), сравнивающих использование альбумина с кристаллоидами [54]. Не было выявлено существенных различий в смертности от всех причин в конце периода наблюдения (ОР 0,98, 95% ДИ от 0,92 до 1,06), в течение 90 дней (ОР 0,98, 95% ДИ от 0,92 до 1,04) или в течение 30 дней. (ОР 0,99, 95% ДИ от 0,93 до 1,06). Риск переливания крови (ОР 1,31, 95% ДИ от 0,95 до 1,80) и проведения ЗПТ (ОР 1,11, 95% ДИ от 0,96 до 1,27) также были аналогичными.

В отсутствие пользы от альбумина и учитывая его стоимость и ограниченную доступность, мы не рекомендуем использовать его для начальной реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.



Вазоактивные препараты

Рекомендация:

16. Для взрослых с COVID-19 и шоком, мы предлагаем использовать норэпинефрин в качестве вазоактивного средства первой линии, по сравнению с другими препаратами (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Обоснование:

Прямых данных о пациентах с COVID-19 и шоком нет, поэтому комиссия основывала эту рекомендацию на косвенных данных от пациентов в критическом состоянии в целом.

Систематический обзор 28 РКИ ($n = 3497$ пациентов) и руководство по клинической практике от 2016 года суммировали имеющиеся данные о лучшем вазопрессоре первой линии для пациентов с шоком [56, 57].

Поскольку норэпинефрин является наиболее широко изученным вазоактивным препаратом с заведомо низким риском нежелательных эффектов, мы предлагаем использовать норэпинефрин в качестве вазоактивного агента первого ряда у пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация: 17. Если норэпинефрина нет в наличии, мы предлагаем использовать вазопрессин или адреналин в качестве вазоактивного средства первой линии по сравнению с другими вазоактивными препаратами для взрослых с COVID-19 и шоком (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Обоснование: В отсутствие прямых данных о пациентах с COVID-19 и шоком, комиссия основывала эту рекомендацию на косвенных данных от больных в критическом состоянии в целом. В систематическом обзоре 28 РКИ ($n = 3497$ пациентов) норэпинефрин сравнивался как с вазопрессином, так и с адреналином, но ни одно из исследований не сравнивало напрямую 2 варианта [57]. Если норэпинефрин недоступен, мы предлагаем использовать либо вазопрессин, либо адреналин, так как оба препарата были оценены в РКИ без явных доказательств вреда. Факторы, определяющие выбор между вазопрессином и адреналином, могут включать доступность и противопоказания к двум препаратам. При использовании вазопрессина надо про ишемию пальцев; при использовании адреналина принимать во внимание тахикардию и избыточную выработку лактата.



Рекомендация:

18. Для взрослых с COVID-19 и шоком, мы рекомендуем не использовать допамин, если есть норадреналин (сильная рекомендация, доказательства высокого качества).

Обоснование:

Поскольку ни одно прямое доказательство не решает этот вопрос у пациентов с COVID-19 и шоком, комиссия основывала эту рекомендацию на косвенных данных от больных в критическом состоянии

В Кокрановском систематическом обзоре 2016 года было найдено 6 РКИ ($n = 1400$), сравнивающих норадреналин и дофамин у пациентов с шоком [57]. При объединении результаты не показали существенных различий в смертности от всех причин, но точечная оценка благоприятствовала норэпинефрину (ОР 1,07, 95% ДИ от 0,99 до 1,16) и повышенному риску аритмий (ОР 2,34, 95% ДИ от 1,46 до 3,78), который был отмечен в группе допамина.

На основании повышенного риска причинения вреда, включая возможный повышенный риск смертности у пациентов, получающих дофамин, мы рекомендуем не использовать дофамин у пациентов с COVID-19 и шоком при наличии норэпинефрина или альтернатив (см. Рекомендацию 17).

Рекомендация: 19. Для взрослых с COVID-19 и шоком, мы предлагаем добавить вазопрессин в качестве агента второго ряда, сверх оттитрованной дозы норэпинефрина, если целевое среднее артериальное давление (САД) не может быть достигнуто одним только норэпинефрином (слабая рекомендация, доказательства среднего качества).

Обоснование: при отсутствии данных о пациентах с COVID-19 и шоком, комиссия основывала эту рекомендацию на косвенных данных, полученных пациентов в критическом состоянии в целом.

В недавнем руководстве по клинической практике было оценено использование аналогов вазопрессина и вазопрессина у критически больных взрослых с дистрибутивным шоком [58]. Анализируя 25 РКИ ($n = 3737$ пациентов), авторы обнаружили низкую достоверность снижения смертности (ОР 0,91, 95% ДИ от 0,85 до 0,99), высокую достоверность снижения фибрилляции предсердий (ОР 0,77, 95% ДИ от 0,67 до 0,88) и умеренное повышение риска ишемии пальцев (ОР 2,56, 95% ДИ от 1,24 до 5,25) при добавлении вазопрессина или его аналогов к катехоламинам. К



аналогичному выводу пришел и другой недавний систематический обзор пришел [59]. Учитывая эти результаты, мы предлагаем добавить вазопрессин в качестве препарата второй линии, дополнительно к оттитрованной дозе норэпинефрина, если целевое САД не может быть достигнуто только одним норэпинефрином у пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация:

20. Для взрослых с COVID-19 и шоком, мы предлагаем титрование вазоактивных препаратов для достижения САД 60-65 мм рт.ст., а не более высоких показателей САД (слабая рекомендация, доказательства низкого качества)

Обоснование:

Нет прямых доказательств, подтверждающих эту рекомендацию; это основано на косвенных данных от больных в критическом состоянии.

Недавний метаанализ данных отдельных пациентов о 2 РКИ ($n = 894$ пациента), сравнивающих более высокие и более низкие показатели артериального давления для терапии вазопрессором у взрослых пациентов с шоком, не выявил существенных различий в 28-дневной смертности (ОШ 1,15, 95% ДИ 0,87 до 1,52), 90-дневная смертности (ОШ 1,08, 95% ДИ от 0,84 до 1,44), повреждении миокарда (ОШ 1,47, 95% ДИ от 0,64 до 3,56) или ишемии конечностей (ОШ 0,92, 95% ДИ от 0,36 до 2,10) [60]. Но риск аритмий был повышен у пациентов, отнесенных к группе более высокого целевого САД (ОШ 2,50, 95% ДИ от 1,35 до 4,77). Соответственно, в недавно опубликованных 65 исследованиях сообщается об абсолютной разнице в смертности на уровне 3% (ОР 0,93, 95% ДИ 0,85-1,03) в пользу целевого САД 60-65 мм рт.ст. (более низкая цель) по сравнению с более высокими показателями [61].

С учетом лучших результатов при более низких показателях САД (и без точных указаний на вред) мы предлагаем титрование вазоактивных препаратов до достижения уровня 60-65 мм рт.

Рекомендация:

21. Для взрослых с COVID-19 и шоком с признаками сердечной дисфункции и персистирующей гипоперфузией, которые сохраняются несмотря на инфузионную реанимацию и норадреналин, мы рекомендуем добавлять добутамин к возрастающей дозе норадреналина (слабая рекомендация, доказательства очень низкого качества).



Обоснование:

В отсутствие прямых доказательств у пациентов с COVID-19 и шоком, группа использовала косвенные данные от пациентов в критическом состоянии, чтобы выработать эту рекомендацию. В руководстве по клинической практике от 2018 года по оценке оптимального инотропного средства у пациентов с острой недостаточностью кровообращения (шоком) не было выявлено РКИ, сравнивающих добутамин с плацебо или отсутствием лечения [62]. Основываясь на физиологическом обосновании, мы предлагаем добавлять добутамин у пациентов с COVID-19 и шоком с признаками сердечной дисфункции и постоянной гипоперфузии, несмотря на инфузионную реанимацию и высокие дозы норэпинефрина. Применение добутамина при шоке, в том числе у пациентов с COVID-19, осложненным шоком является приоритетной задачей исследований.

Рекомендация: 22.

Для взрослых с COVID-19 и рефрактерным шоком мы предлагаем использовать низкие дозы кортикостероидов («обратимый шок»), (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Обоснование:

Поскольку не существует данных об использовании стероидов у пациентов с COVID-19 и шоком, комиссия основывала эту рекомендацию на косвенных данных от больных в критическом состоянии в целом. Как систематический обзор 228 РКИ ($n = 7297$ пациентов), проведенный в 2018 году, сравнивающий низкодозированную терапию кортикостероидами с отсутствием кортикостероидной терапии у взрослых пациентов с септическим шоком [63], так и руководство по клинической практике [64] сообщают об отсутствии значительной разницы в краткосрочной смертности. (ОР 0,96 , 95% ДИ от 0,91 до 1,02), долгосрочная смертность (ОР 0,96, 95% ДИ от 0,90 до 1,02) или серьезные нежелательные явления (ОР 0,98, 95% ДИ от 0,90 до 1,08). Однако время лечения шока и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и в больнице были короче при лечении кортикостероидами.

Поскольку время разрешения шока и длительность пребывания (особенно в отделении интенсивной терапии) являются важными с позиции затратности лечения, мы предлагаем использовать терапию низкими дозами кортикостероидами у пациентов с



COVID-19 и рефрактерным шоком. Ниже мы приводим дальнейшие рекомендации для пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью при отсутствии рефрактерного шока.

Б) Респираторная поддержка

Распространенность гипоксической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 составляет 19% [12]. Недавние сообщения из Китая показали, что от 4% до 13% пациентов с COVID-19 в этих исследованиях получали неинвазивную вентиляцию с положительным давлением (NIPPV), и что от 2,3% до 12% требовалась инвазивная искусственная вентиляция легких (Таблица 3) [1, 12 42, 43, 65]. Хотя истинная частота гипоксической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 не ясна, похоже, что примерно в 14% разовьются тяжелые состояния, требующие кислородной терапии, а 5% больных потребуют госпитализации в ОИТ и искусственной вентиляции легких [12]. В другом исследовании сообщалось о 52 критически больных с COVID-19; 67% из этих пациентов имели ОРДС, 33 (63,5%) получили респираторную поддержку через высокопоточные назальные канюли (HFNC), 56% больным проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких и в 42% случаев неинвазивную ИВЛ (NIPPV) [42].

Факторы риска дыхательной недостаточности

Факторы риска, связанные с дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких, не имеют четкого описания в публикациях, хотя из ограниченных имеющихся данных факторы риска, связанные с критическим заболеванием / госпитализацией в ОИТ, включают пожилой возраст (> 60 лет), мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний, таких как диабет, злокачественные новообразования и состояние с ослабленным иммунитетом [1, 12, 42, 43]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США сообщил, что общий коэффициент летальности (CFR) составил 2,3%, и 14,8% у пациентов в возрасте 80 лет и старше. У пациентов в критическом состоянии CFR составлял 49,0%, а у тех, кто получил инвазивную искусственную вентиляцию легких, он был выше 50%. Наличие ранее существующих сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, хронические респираторные заболевания, гипертония и рак, были связаны с более высоким риском смерти [12].



Рекомендации:

23. У взрослых с COVID-19 мы предлагаем начинать дополнительную подачу кислорода, если периферическое насыщение кислородом (SPO₂) составляет <92% (слабая рекомендация, доказательства низкого качества), и рекомендуем начинать дополнительную подачу кислорода, если SPO₂ <90% (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).

24. У взрослых с COVID-19 и острой гипоксической дыхательной недостаточностью на фоне подачи кислорода кислородом мы рекомендуем поддерживать SPO₂ не выше 96% (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).

Обоснование:

Недавнее исследование описало течение болезни у 1009 пациентов с COVID-19 в Китае и показало, что 41% всех госпитализированных пациентов и более 70% пациентов с тяжелыми заболеваниями нуждаются в дополнительном кислороде [1]. У критически больных пациентов гипоксия может быть вредной и связана с плохими результатами [66]. Не существует рандомизированных или нерандомизированных исследований по использованию кислорода у взрослых с COVID-19. Тем не менее, группа использовала косвенные доказательства полученных от тяжелой популяции больных для формирования рекомендаций.

Систематический обзор и метаанализ 25 РКИ (16 037 пациентов) показал, что либеральная кислородная стратегия связана с повышенным риском госпитальной смертности (ОР 1,21, 95% ДИ от 1,03 до 1,43) у пациентов в критическом состоянии [67].

Кроме того, регрессионный анализ показал линейную связь между риском смерти и более высокими показателями SPO₂ [67]. Среднее значение SPO₂ в группе либерального подхода к использованию кислорода составляло 96% (межквартильный интервал (IQR) от 96 до 98) во всех исследованиях. Недавнее руководство по клинической практике рекомендовало поддерживать уровень SPO₂ не выше 96% [68].

Последующие исследования дали направления по целям оксигенации. В исследовании ICU-ROX (Conservative vs Usual O₂ Therapy During Mechanical Ventilation in the ICU - Консервативная или обычная O₂-терапия O₂ при искусственной вентиляции) 1000 пациентов в критическом состоянии были рандомизированы на две группы, в одной



группе использована консервативная стратегия (на основе достижения низких значений кислорода), либо обычной помощи. Это исследование не выявило различий в смертности в течение 180 дней между двумя группами (ОШ 1,05, 95% ДИ от 0,81 до 1,37) [69]. Исследование ICU-ROX не сравнивало гипероксию с консервативной кислородной стратегией; вместо этого оно сравнило обычную помощь с консервативной кислородной стратегией.

Недавнее исследование LOCO2 (Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome) рандомизировало пациентов с ОРДС на две группы: группа консервативного использования кислорода (целевой SPO₂ от 88% до 92%) и группа либерального использования кислорода (целевой SPO₂ $\geq$ 96%). Исследование было остановлено на раннем этапе из-за бесполезности и возможного вреда после того, как 61 смерть произошла у 205 включенных пациентов с 28-дневной смертностью (разница рисков [RD] 7,8%, 95% ДИ от -4,8 до 20,6) [70]. Через 90 дней в группе консервативного использования кислорода был более высокий риск смерти (RD 14,0%, 95% ДИ 0,7-27,2).

Принимая во внимание связанный с этим вред, причиненный пациенту в крайних случаях целевых показателей SPO₂, а также возросшую стоимость неоправданного потребления кислорода, а также возможное истощение ресурсов кислорода, группа экспертов настоятельно рекомендовала не использовать кислород для достижения целевого значения SPO₂ > 96%, и сильная рекомендация избегать более низких значений (SPO₂ <90%). Следовательно, разумный диапазон SPO₂ для пациентов, получающих кислород, составляет от 92% до 96%.

Рекомендация:

25. Для взрослых с COVID-19 и острой гипоксической дыхательной недостаточностью, несмотря на обычную кислородную терапию, мы предлагаем использовать высокопоточные назальные канюли (HFNC) вместо обычной кислородной терапии (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Обоснование:

Поскольку прямых данных о пациентах с COVID-19 нет, группа экспертов использовала косвенные данные из популяции больных в критическом состоянии для обоснования этой рекомендации. В РКИ, сравнивающем HFNC с обычной кислородной терапией у



пациентов с острой гипоксической дыхательной недостаточностью, HFNC приводил к снижению 90-дневной смертности (ОР 0,42, 95% ДИ от 0,21 до 0,85), но не снижал риск интубации [71]. Систематический обзор и метаанализ 9 РКИ (2093 пациента) показал, что HFNC снижает частоту интубации по сравнению с обычной подачей кислорода (ОР 0,85, 95% ДИ от 0,74 до 0,99), но не влияет на риск смерти или длительность пребывания в ОРИТ [72]. -74].

Несмотря на то, что данные о смертности и продолжительности пребывания были не столь убедительны, снижение потребности в интубации является важным открытием, особенно с точки зрения пандемий, таких как COVID-19, где ресурсы, такие как койки интенсивной терапии и аппараты ИВЛ ограничены. Кроме того, при ОРВИ имеются сообщения об усилении передачи заболевания медицинским работникам, особенно медсестрам, во время эндотрахеальной интубации (ОР 6,6; 95% ДИ от 2,3 до 18,9) [29, 75, 76]. Хотя это открытие основано главным образом на ретроспективных обсервационных исследованиях, HFNC, по-видимому, не несет повышенного риска передачи заболевания. В исследованиях, оценивающих бактериальное загрязнение окружающей среды, риск загрязнения при HFNC сходен с риском обычного использования кислорода [77]. При эпидемии SARS медицинские работники, обеспечивающие HFNC, не подвергались повышенному риску развития заболевания [75]. Наконец, пациенты могут находить HFNC более комфортным или, по крайней мере, таким же удобным, как обычная кислородная терапия [71, 74]. Хотя некоторые авторы рекомендовали избегать использования HFNC у пациентов с COVID-19 из-за боязни передачи заболевания, исследования, поддерживающие этот совет, отсутствуют [78]. Хотя некоторые предлагают, чтобы пациенты носили лицевые маски во время процедуры HFNC, мы не уверены в эффективности и безопасности этого подхода. Этот вопрос может быть рассмотрен в будущих исследованиях.

Рекомендация:

26. У взрослых с COVID-19 и острой гипоксической дыхательной недостаточностью мы предлагаем использовать HFNC вместо NIPPV (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).



Обоснование:

У взрослых с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью мы предлагаем использовать HFNC вместо неинвазивной масочной вентиляции (NIPPV). В РКИ, сравнивающем HFNC с NIPPV у пациентов с острой гипоксической дыхательной недостаточностью, HFNC приводил к снижению смертности через 90 дней (ОР 2,50, 95% ДИ от 1,31 до 4,78), но не оказывал значительного влияния на необходимость интубации (50% частота неудач в NIPPV против 47% обычной ингаляции кислорода и 40% в группах HFNC; $p = 0,18$) [71]. Другой метаанализ, сравнивающий HFNC с NIPPV, показал, что HFNC снижает потребность в интубации пациентов, но без значительного снижения смертности или продолжительности пребывания в ОИТ [72]. Кроме того, пациенты могут находить HFNC более комфортным, чем NIPPV [71]. Принимая во внимание доказательства снижения риска интубации с помощью HFNC по сравнению с NIPPV при острой гипоксической дыхательной недостаточности, а также исследования, предполагающие, что NIPPV может нести больший риск внутрибольничной инфекции среди медицинских работников, мы предлагаем HFNC по сравнению с NIPPV. Тем не менее, любые пациенты, получающие HFNC или NIPPV, должны подвергаться тщательному мониторингу и лечению в условиях, когда при нарастании дыхательной недостаточности интубация трахеи может быть облегчить состояние пациента, поскольку частота неэффективности неинвазивных подходов может быть высокой, а экстренная интубация в неконтролируемой обстановке может увеличить риск внутрибольничной инфекции среди медицинских работников [79, 80].

Рекомендации:

27. У взрослых с COVID-19 и острой гипоксической дыхательной недостаточностью, если HFNC недоступен и нет срочных показаний для эндотрахеальной интубации, мы предлагаем исследование NIPPV с тщательным мониторингом и оценку через небольшие интервалы для выявления ухудшения дыхательной недостаточности. (слабая рекомендация, доказательства очень низкого качества).

28. Мы не смогли дать рекомендации относительно использования шлема НИППВ по сравнению с маской НИППВ. Это вариант, но мы не уверены в его безопасности или эффективности при использовании COVID-19. 29. У взрослых с COVID-19, получающих NIPPV или HFNC, мы рекомендуем внимательно следить за состоянием функции дыхания и выполнять раннюю интубацию в контролируемой обстановке, если ухудшение наступает (заключение о наилучшей практике).



Обоснование:

У взрослых, страдающих гипоксической дыхательной недостаточностью в результате COVID-19, нет прямых доказательств в поддержку использования NIPPV. Более того, некоторые предыдущие исследования показали, что этот метод может быть связан с повышенным риском передачи инфекции медицинским работникам. Мета-анализ РКИ показал снижение риска как интубации, так и смертности при использовании НИППВ при гипоксической дыхательной недостаточности. Тем не менее, эти метаанализы включали исследования, куда вошли пациенты с ослабленным иммунитетом, острым кардиогенным отеком легких или послеоперационные пациенты; поэтому их результаты могут быть в меньшей степени применимы к пациентам с COVID-19, у которых острая гипоксическая дыхательная недостаточность и ОРДС являются более частыми проявлениями. [43, 81-83] При острой гипоксической дыхательной недостаточности с этиологией, отличной от кардиогенного отека легких, NIPPV имеет высокую частоту неудач. В одном из рандомизированных клинических испытаний неэффективность метода была отмечена у 49% пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью, которым проводилась NIPPV; таким пациентам необходима интубация [71]. Кроме того, у пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью, получавших в исследовании NIPPV, была более высокая смертность (28%, 95% ДИ 21–37%), чем у пациентов, получавших обычную кислородную терапию (23%, 95% ДИ 16% -33%) или HFNC (13%, 95% ДИ (7-20%) ($p = 0,02$).

У пациентов с Ближневосточным респираторным синдромом (MERS) NIPPV не ассоциировалась с улучшением показателей летальности или продолжительностью пребывания по на ИВЛ по сравнению с пациентами, которые были интубированы без применения NIPPV [79].

Тем не менее, NIPPV был связан с высокой частотой отсутствия эффекта (92,4%), что привело к интубации. Пациенты, которые получали NIPPV до интубации, имели повышенную потребность в ингаляционном оксиде азота и повышенную смертность [79]. Частота отказов при других пандемиях, таких как грипп, H1N1 и SARS, колеблется от 10% до 70%, в то время как демонстрация эффективности в основном основана на серии случаев и наблюдательных исследованиях, а не на РКИ, что приводит к изменению практики. В Китае широко распространено использование NIPPV при пандемической респираторной инфекции, в то время как рекомендации из Европы,



Гонконга и США не рекомендуют использовать NIPPV в качестве терапии первой линии при H1N1 [84].

Существуют дополнительные опасения по поводу использования NIPPV при респираторных пандемиях, таких как COVID-19: NIPPV может усугублять тяжелые формы повреждения легких в результате повреждающего транспульмонального давления и больших дыхательных объемов [85, 86] и может задерживать начало инвазивной искусственной вентиляции легких, что приводит к экстренной или более проблемной интубации, которая может увеличить риск передачи инфекции медицинским работникам [85]. Кроме того, NIPPV является процедурой, генерирующей аэрозоль, которая может увеличить риск передачи заболевания медицинским работникам [29].

Несколько других исследований и мета-анализов при SARS также выдвинули на первый план риск внутрибольничного распространения заболевания при использовании NIPPV [76, 87]

Баланс между пользой и вредом при использовании NIPPV у взрослых с COVID-19 неясен. Если у некоторых пациентов с COVID-19, как известно, причиной дыхательной недостаточности могут быть другие формы дыхательной недостаточности, такие как острая гиперкапническая дыхательная недостаточность или острый кардиогенный отек легких, NIPPV может быть полезной [88, 89]. Однако, поскольку ограниченный опыт применения NIPPV при пандемиях предполагает высокую частоту неудач, мы рекомендуем тщательно следить за любым пациентом, получающим NIPPV, и лечить его в обстановке, где интубация может быть выполнена без проблем в случае декомпенсации [79, 80]. Однако, когда в условиях ограниченных ресурсов, может быть недостаточно возможностей для обеспечения инвазивной вентиляции, и даже умеренные шансы на успех с NIPPV могут оправдать его использование.

Если используется NIPPV, то шлем для NIPPV является привлекательным вариантом. Одноцентровое РКИ показало снижение интубации и снижение смертности от НИПВ, при использовании шлема, у пациентов с ОРДС [90]. Особую роль в условиях пандемии, такой как COVID-19, играет то, что NIPPV с помощью шлема уменьшает рассеивание выдыхаемого воздуха, тогда как маски для лица были для этого не годились [91]. Однако шлем NIPPV стоит дороже, и без прямых доказательств пользы у пациентов с COVID-19, ресурсы не должны использоваться для приобретения этого оборудования,



если оно еще не доступно. Рисунок 2 суммирует рекомендации по HFNC и NIPPV у пациентов с COVID-19.

Инвазивная механическая вентиляция

Рекомендация 30. У взрослых с механической вентиляцией с COVID-19 и ОРДС мы рекомендуем использовать вентиляцию с низким дыхательным объемом (V_t) (V_t 4-8 мл / кг прогнозируемой массы тела), против более высоких дыхательных объемах ($V_t > 8$). мл / кг) (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).

Обоснование:

В настоящее время нет исследований, посвященных стратегиям искусственной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. Тем не менее, группа экспертов считает, что пациенты с механической вентиляцией с COVID-19 должны вестись также, как и другие пациенты с острой дыхательной недостаточностью в отделении интенсивной терапии.

Хотя искусственная вентиляция легких является потенциально спасительным мероприятием, она может усугубить повреждение легких и, вследствие вентиляторассоциированного повреждения легких (VILI), привести к полиорганной недостаточности у пациентов с ОРДС [86]. Одной из основных стратегий вентиляции для минимизации VILI является вентиляция с низким V_t .

Систематический обзор и метаанализ РКИ выявил обратную связь между большим градиентом V_t и смертностью [92]. Кроме того, авторы обнаружили, что использование протоколированной стратегии низкого V_t с высоким ПДКВ (9 РКИ и 1629 пациентов) снижает риск смерти (ОР, 0,80, 95% ДИ, 0,66–0,98) [92]. Наш анализ 5 РКИ (1181 пациент) показал снижение госпитальной смертности при низкой вентиляции V_t (ОР 0,73, 95% ДИ от 0,63 до 0,85) [93-98]. На основании имеющихся данных несколько руководств рекомендовали использовать низкий V_t (4-8 мл/кг прогнозируемой массы тела) у пациентов с ОРДС [99, 100].

Группа экспертов посчитала умеренную пользу против низкой затратности метода, и признало вмешательство - приемлемым и выполнимым, и поэтому они настоятельно



рекомендовали использовать низкий V_t (прогнозируемая масса тела 4-8 мл / кг) при вентиляции пациентов с ОРДС.

Практические соображения:

Протокол исследования ARDSNet установил начальный V_t на уровне 6 мл / кг, который может быть увеличен до 8 мл / кг, если у пациента давление в дыхательных путях снижается ниже ПДКВ [95].

Строгая приверженность к целевому V_t у пациентов с сохраненным спонтанным дыханием при ОРДС является проблемой; и рассинхронизация с аппаратом не редкость [101].

Рекомендация:

31. Для взрослых с механической вентиляцией с COVID-19 и ОРДС, мы рекомендуем целевое давление плато (P_{plat}) менее <30 см H_2O (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).

Обоснование:

Нет клинических исследований, в которых изучалось бы влияние ограничения давления плато (P_{plat}) на ОРДС, вызванную COVID-19. Тем не менее, существует большое количество косвенных данных у пациентов с ОРДС. Наряду с низкообъемной вентиляцией, ограничение P_{plat} является легочно-протективной стратегией для ограничения VILI. Систематический обзор и мета-анализ РКИ показали, что использование этой стратегии, включающей протоколированные низкие V_t и $P_{plat} <30$ см H_2O (9 РКИ и 1629 пациентов), снижает риск смерти (ОР, 0,80, 95% ДИ, 0,66 до 0,98) [92]. Последующий метаанализ РКИ, сравнивающий дыхательные стратегии с низким и высоким P_{plat} у пациентов с ОРДС (15 исследований), показал, что краткосрочная летальность в отделении интенсивной терапии была выше у пациентов с $P_{plat} > 32$ см H_2O в течение первой недели (день 1: ОР 0,77, 95% ДИ от 0,66 до 0,89, день 3: 0,76; 95% ДИ 0,64-0,90; день 7: 0,78 ; 95% ДИ 0,65-0,93) [102].

На основании имеющихся данных несколько руководств рекомендовали поддерживать $P_{plat} <30$ см H_2O у пациентов с ОРДС [99, 100].

Группа экспертов посчитала величину выгоды умеренной, стоимость - низкой, ценность для пациентов – существенной, а вмешательство - приемлемым и выполнимым для реализации, и поэтому выдвинула сильную рекомендацию поддерживать $P_{plat} <30$ см H_2O при ИВЛ пациентов с ОРДС.



Практические соображения:

Протокол исследования ARDSNet рекомендует установить начальный V_t на уровне 6 мл / кг, а затем измерить P_{plat} (после 0,5-секундной паузы вдоха) [95]. Если $P_{plat} > 30$ см H_2O , V_t может быть уменьшен с шагом 1 мл / кг (до 4 мл / кг), пока P_{plat} не окажется в пределах диапазона до 30 см H_2O .

Рекомендация: 32. Для взрослых с механической вентиляцией легких с COVID-19 и ОРДС от умеренной до тяжелой степени мы предлагаем использовать стратегию более высокого ПДКВ в сравнении со стратегией низкого ПДКВ (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Примечание: При использовании стратегии более высокого ПДКВ (т.е. ПДКВ > 10 см H_2O) клиницисты должны контролировать пациентов на предмет развития баротравмы.

Обоснование:

При ОРДС внешнее ПДКВ используется для предотвращения повторного открытия и закрытия альвеол (т.е. ателектотравмы) и, следовательно, для снижения VILI. Кроме того, ПДКВ увеличивает и поддерживает рекрутирование альвеол, что улучшает оксигенацию и снижает потребность в кислороде.

Нет клинических испытаний, в которых изучалось бы влияние ПДКВ на коронавирусный ОРДС. Тем не менее, существует большое количество косвенных данных у пациентов с ОРДС. Мета-анализ данных отдельных пациентов из 3 крупнейших исследований (2299 пациентов) с высоким уровнем ПДКВ [103-105] не выявил различий в внутрибольничной смертности у всех пациентов (ОР 0,94, 95% ДИ от 0,86 до 1,04) [106]. Однако у пациентов с ОРДС стратегия более высокого ПДКВ привела к снижению смертности в ОИТ (ОР 0,85, 95% ДИ от 0,76 до 0,95), снижению внутрибольничной смертности (ОР 0,90, 95% ДИ от 0,81 до 1,0) и снижению использования терапии спасения (ОР 0,63, 95% ДИ от 0,53 до 0,75) за счет возможного увеличения риска пневмоторакса [106].

Недавний систематический обзор и метаанализ 9 РКИ (3612 пациентов) исследовал влияние стратегии более высокого ПДКВ на важные для пациента результаты [107]. В целом, более эта стратегия не снизила смертность в стационаре (ОР 0,92, 95% ДИ, 0,79–1,07). Однако в подгруппе исследований, в которые были включены пациенты с улучшением оксигенации при ПДКВ (6 РКИ, 1888 пациентов), использование высокого



ПДКВ достоверно снизило внутрибольничную смертность по сравнению со стратегией более низкого ПДКВ (ОР 0,83, 95% ДИ от 0,69 до 0,98). Хотя совокупность данных свидетельствует о благоприятном эффекте более высокого ПДКВ у отдельных пациентов, результаты, вероятно, будут искажены тем фактом, что в контрольных группах этих исследований не использовалась вентиляция с низким V_t [108].

Нет четкого и согласованного определения высшего ПДКВ; кроме того, оптимальный уровень ПДКВ у пациентов с ОРДС неизвестен и, вероятно, будет варьироваться в зависимости от степени заболевания, податливости легких и других факторов.

В вышеупомянутом метаанализе средний уровень ПДКВ в группе высокого ПДКВ составлял 15,3 и 13,3 см H_2O в дни 1 и 3 соответственно, по сравнению со средними значениями 9 и 8,2 см H_2O в дни 1 и 3 в группе низкого ПДКВ [106]. Несмотря на произвольность, врачи могли бы рассматривать уровни ПДКВ > 10 см H_2O как стратегию более высокого ПДКВ, а уровни ПДКВ < 10 см H_2O соответственно, как стратегию более низкого ПДКВ.

Практические рекомендации:

Поскольку данные мета-анализа отдельных пациентов сочетают в себе различные стратегии установления более высокого ПДКВ, разумной отправной точкой было бы внедрение стратегии, использованной в больших рандомизированных исследованиях, которые были включены (ALVEOLI [Assessment of Low tidal Volume and elevated End-expiratory volume to Obviate Lung Injury - Оценка низкого дыхательного объема и повышенного

Объем выдоха для устранения повреждения легких], LOVS [Lung Open Ventilation to Decrease Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome – Концепция открытых легких для снижения летальности при ОРДС] и EXPRESS – [Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults with ALI and ARDS - Установка положительного давления в конце выдоха у взрослых с ОЛП и ОРДС]).[103-105]. После повышения уровня ПДКВ, необходимо мониторировать наличие признаков баротравмы. Важно отметить, что более высокий уровень ПДКВ может привести к повышению P_{plat} , что связано с рисками и преимуществами, при $P_{plat} > 30$ см H_2O . Клиницисты могут использовать критерии протокола ОРДС для определения оптимального уровня ПДКВ. Другие доступные методики включают стратегию уменьшенного ПДКВ, технику баллона



пищевода и электрическую импедансную томографию. Тем не менее, влияние этих методов на клинические результаты неизвестно.

Рекомендации:

33. Для взрослых с COVID-19 и ОРДС находящихся на искусственной вентиляции легких рекомендована консервативная инфузионная терапия, вместо либеральной. (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

Обоснование:

Инфузионная стратегия оптимальная для COVID-19 не известна, однако, вполне вероятно, что такие пациенты будут отвечать на инфузию так же, как и другие пациенты с ОРДС. Имеющиеся ограниченные данные по COVID-19 показывают, что сердечная недостаточность, одна или в сочетании с дыхательной недостаточностью, была причиной 40% смертей COVID-19 [46]. Другое исследование показало, что у 44% пациентов с COVID-19 была аритмия [43]. Данные предполагают наличие повреждения миокарда у некоторых пациентов с COVID-19. Было опубликовано несколько рандомизированных контрольных исследований, в которых сравнивается консервативная стратегия с либеральной инфузионной стратегией при ОРДС. Недавний систематический обзор включал 5 рандомизированных контрольных исследований, в которые были включены 1206 пациентов с ОРДС. Риск смерти был одинаковым в обеих группах: 28% в группе с консервативной стратегией и 31,1% в группе с либеральной стратегией (**ОР 0,91, 95% ДИ от 0,77 до 1,07**). Контрольное рандомизированное исследование включало пациентов в критическом состоянии как с ОРДС, так и без него, авторы обнаружили, что стратегия консервативной инфузионной терапии увеличивала количество дней без ИВЛ (ДИ 0,53–3,10 дня) и сокращала продолжительность пребывания в ОРИТ (ДИ от -0,12 до -3,64 дня), в сравнении с либеральной. Отсутствуют различия в осложнениях, включая почечную недостаточность между двумя группами. Важнейшее исследование у пациентов с ОРДС (FACTT) показало значительное сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких с помощью стратегии консервативной инфузионной терапии [109]. Кроме того, большинство пациентов с COVID-19 в ОРИТ являются пожилыми людьми, с возможностью развития дисфункции миокарда, которая ограничивает возможность применения больших объемов жидкости [46]. Принимая во внимание умеренную пользу, наблюдаемую у



населения с ОРДС, возможное снижение стоимости за счет введения меньшего объема жидкости, доступность, комиссия издала слабую рекомендацию в пользу стратегии консервативного объема инфузии у пациентов с COVID-19 и ОРДС.

Рекомендации:

34. Для взрослых с COVID-19 и ОРДС среднего и тяжелого течения, находящихся на механической вентиляции, мы предлагаем вентиляцию легких в прон- позиции в течение 12-16 часов.

Обоснование:

В группе из 81 пациента в течение 1-2 недель прогрессировали рентгенологические изменения, начиная от проявлений «матового стекла» до преобладания консолидации. Данное исследование может говорить о роли вентиляции в прон-позиции.

Прон-позиция теоретически делает вентиляцию более однородной за счет уменьшения расширения альвеол в вентральной части и дорсального альвеолярного коллапса [111]. Это может уменьшить разницу между дорсальным и вентральным транспульмональным давлением, в дополнение к снижению компрессии легких [112] и улучшению перфузии [113]. Недавнее исследование, в котором описывалось клиническое течение COVID-19 в отделении интенсивной терапии, показало, что искусственная вентиляция легких использовалась у 11,5% пациентов (6 из 52) [42]. Тем не менее, нет доступных исследований, описывающих клиническую картину у пациентов с COVID-19, которые вентилировались в прон-позиции.

Недавний систематический обзор и мета-анализ из 9 контрольных рандомизированных исследований (2129 пациентов) показал, что искусственная вентиляция легких в течение не менее 12 часов у пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени снижала смертность (5 РКИ; ОР 0,74, 95% ДИ от 0,56 до 0,99), однако и не влияло на смертность в исследованиях, в которых использовалась искусственная вентиляция легких в течение <12 часов (3 РКИ; ОР 1,03, 95% ДИ от 0,88 до 1,20). С другой стороны, вентиляция в прон-позиции увеличивала риск пролежней (ОР 1,22, 95% ДИ от 1,06 до 1,41) и обструкции эндотрахеальной трубки (ОР 1,76, 95% ДИ от 1,24 до 2,50) [114]. Другие систематические обзоры пришли к аналогичным выводам [115-117].

Несомненный факт, что вентиляция в прон-позиции более 12 часов у пациентов с ОРДС от средней до тяжелой степени снижает смертность, но может увеличить риск



пролежней и обструкции эндотрахеальной трубки. Медицинский персонал, работающий с пациентами с COVID-19, должны быть обучены правильной методике смены положения и принимать меры инфекционного безопасности в случае случайного отсоединения эндотрахеальной трубки от аппарата ИВЛ. Смена положения в прон-позицию не приводит к значительным затратам, и мы придаем большое значение эффективности данного метода. Кроме того, прон-позиция может быть реализована в местах с низким и средним уровнем дохода, и следует приложить усилия для обеспечения необходимой подготовки и обучения медицинских работников для улучшения практических навыков. (https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs).

Практические рекомендации:

Методика прон-позиции должна использоваться во всех учреждениях, исходя из имеющихся ресурсов и уровня подготовки. Если используется искусственная вентиляция легких в данном положении, медицинский персонал должен знать о таких осложнениях, как пролежни, смещение эндотрахеальной трубки и сосудистого катетера, отек лица, временная гемодинамическая нестабильность, травма роговицы, повреждение плечевого сплетения и нарушения функционирования сосудистого доступа при гемодиализе.

Рекомендации:

35. Для взрослых с COVID-19 и ОРДС средней и тяжелой степени находящихся на искусственной вентиляции легких

35.1 Рекомендовано использовать при необходимости болюсное введение миорелаксантов (NMBA) поверх непрерывной инфузии NMBA, что способствует защите вентилируемых легких (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

35.2 В случае постоянной десинхронизации с аппаратом ИВЛ, необходимости продолжительной глубокой седации, вентиляции в прон-позиции или постоянно высокого Pplat, предлагаем использовать непрерывную инфузию NMBA до 48 часов (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).



Обоснование:

Несколько профессиональных обществ выпустили рекомендации по использованию NMBA при ОРДС [100, 120-123]. Большинство выпущенных рекомендаций в пользу использования инфузии NMBA у пациентов со средней и тяжелой ОРДС. Эти рекомендации основаны главным образом на объединенных показателях трёх контрольных рандомизированных исследованиях (431 пациент) показывающих снижение 90-дневной смертности при инфузии NMBA по сравнению с ее отсутствием. Однако, результаты Переоценки Системной Ранней Нервно-Мышечной Блокады (Re-evaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade (ROSE)) поставили под сомнение результаты предыдущих испытаний. В данном исследовании рандомизировали 1006 пациентов с ОРДС средней или тяжелой степени для проведения либо инфузии NMBA в течение 48 часов, либо болюсного введения NMBA по мере необходимости [125]. Данное испытание показало, что продлённая инфузия цисатракурия не улучшала исходы пациентов.

Из-за различий в дизайне между испытанием ROSE и более ранними исследованиями, не проводился мета-анализ для определения смертности, хотя по результатам возникновения баротравмы преимущество было у непрерывной инфузии NMBA (ОР 0,55, 95% ДИ от 0,35 до 0,85). Участники исследования предлагают, продленную инфузию NMBA оставлять для пациентов, нуждающихся в длительной релаксации, у которых болюсное введение может быть недостаточным, такие пациенты как с постоянной десинхронизацией с аппаратом ИВЛ, длительная седация при вентиляции в prone-позиции или устойчивом высоком Pplat. Влияние NMBA на отдалённые исходы неясно.

Рекомендации:

36. У взрослых с механической вентиляцией при COVID-19 сопровождающееся ОРДС, не рекомендовано регулярно использовать ингаляции оксид азота (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

37. У взрослых с механической вентиляцией легких с COVID-19, тяжелой ОРДС и гипоксемией, несмотря на оптимизацию вентиляции и другие стратегии, предлагаем применить ингаляционный легочный вазодилататор в качестве спасательной терапии; если быстрого улучшения оксигенации не наблюдается, терапию следует прекратить (слабая рекомендация, доказательства очень низкого уровня).



Обоснование:

Нет исследований, описывающих использование легочных вазодилататоров у пациентов с COVID-19. Кокрановский обзор выявил 13 рандомизированных контрольных исследований (1243 пациента) с ингаляцией оксида азота при ОРДС; данная терапия не показала значительного влияния на смертность (ОР 1,04, 95% ДИ от 0,9 до 1,19) и была связана с повышенным риском острого повреждения почек (ОР 1,59, 95% ДИ от 1,17 до 2,16). Подгруппа исследований, в которых сообщалось о значениях PaO_2 / FiO_2 (мм рт. Ст.) до 24 часов после терапии, показала статистически значимое различие в пользу ингаляции оксида азота, не превышающего больше 24 часов. Ни в одном исследовании не оценивалось использование ингаляции оксида азота в качестве терапии спасения [126]. Из-за возможного вреда от ингаляции оксида азота и отсутствия четких данных о смертности, не рекомендовано рутинное использование у пациентов с ОРДС. Однако, отмечено улучшение оксигенации в исследовании с ингаляцией оксида азота в качестве терапии спасения, после попыток применения других методик. Если ингаляции оксида азота не приводят к положительному эффекту в виде улучшения оксигенации, следует уменьшать его применение, чтобы избежать ребаунд-эффекта, который может возникнуть при длительном использовании и внезапном прекращении. Ни в одном рандомизированном исследовании не проводилась оценка ингаляционного простациклина, такого как илопрост, поэтому мы не рекомендуем использовать их при ОРДС тяжелого течения.

Рекомендации:

38. Находящиеся на механической вентиляции, взрослые с COVID-19 и гипоксимией, несмотря на оптимизацию вентиляции, рекомендуем использовать рекрутмент, чем отсутствие его применения (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).

39. Если используются рекрутмент, мы рекомендуем не использовать ступенчатый (инкрементный ПДКВ) маневр (сильная рекомендация, средний уровень доказательности)

Обоснование:

Ни в одном исследовании не была оценена роль рекрутмент маневра (РМ) у пациентов с ОРДС, вторичной по отношению к COVID-19. РМ направлен на улучшение



оксигенации путем повышения транспульмонального давления для открытия ателектазированных альвеол [127]. Однако воздействие высокого ПДКВ может привести к баротравме, а также вызвать кратковременную гипотензию у больных в критическом состоянии и нестабильных пациентов. Мы сравнили 8 контрольных рандомизированных исследований, оценивающих РМ у пациентов с ОРДС, включая пациентов с сепсисом, вызванным бактериальной или вирусной пневмонией. Различные стратегии использовались для рекрутмента ателектазированных легких, однако две методики, в частности, были распространены в 8 контрольных исследований, включенных в этот мета-анализ. Традиционный РМ описывается как продленный вдох в течение установленного промежутка времени на более высоких уровнях СРАР, чаще всего от 35 до 40 см H₂O в течение 40 секунд [93, 104, 128, 129]. Постепенное повышение ПДКВ, описывают как инкрементный рекрутмент, с увеличением ПДКВ с 25 до 35 до 45 см H₂O каждую 1-2 минуты [130-133].

В систематическом обзоре и мета-анализе из 6 исследований (1423 пациента) РМ снизил смертность и терапию спасения, а также улучшил оксигенацию в течение 24 часов без увеличения риска баротравмы [134]. Точно так же мы определили 8 исследований (2544 пациента), которые сообщили о внутрибольничной смертности. В данных исследованиях РМ не был связан со снижением смертности (ОР 0,90, 95% ДИ от 0,78 до 1,04). Тем не менее, анализ подгрупп показал, что традиционные РМ значительно снизили смертность (ОР 0,85, 95% ДИ от 0,75 до 0,97), тогда как инкрементальные ПДКВ, увеличивали смертность (ОР 1,06, 95% ДИ от 0,97 до 1,17). В тоже время влияние РМ на оксигенацию может быть временным, исследования показали значительное улучшение оксигенации через 24 часа. В исследованиях использовались различные стратегии увеличения ПДКВ; РМ лучше всего сочетать с более высоким уровнем последнего.

Пациенты с тяжелой формой ОРДС и гипоксемией могут иметь преимущество при использовании традиционного рекрутмент маневра с более высокими уровнем ПДКВ, но необходимы доказательства, специфичные для COVID-19. Пациентов проводящим РМ необходимо мониторировать на предмет десатурации, гипотонии или баротравмы. Рекрутмент стоит приостановить если это привело к ухудшению состояния.



Рекомендации:

40. Взрослые с COVID-19 находящиеся на механической вентиляции легких сопровождающиеся рефрактерной гипоксемией, несмотря на оптимизацию вентиляции, использование терапии «спасения» и положение пронации, предлагаем использовать веновенозную (VV) ЭКМО, если таковая имеется, или направлять пациента в центр ЭКМО (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности)

Примечание: В связи с ресурсоемким характером ЭКМО, а также необходимостью опытных центров, медицинских работников и инфраструктуры, ЭКМО следует рассматривать только у тщательно отобранных пациентов с COVID-19 и тяжелым течением ОРДС.

Обоснование:

Клинических исследований по применению ЭКМО у пациентов с COVID-19 не существует. В недавнем докладе из Китая сообщалось, что в 11,5% случаев пациенты с COVID-19, находящиеся в ОРИТ, получали ЭКМО [42], однако клиническое течение и исходы заболевания у этих пациентов еще не были сообщены.

Министерство Здравоохранения Саудовской Аравии во время эпидемии MERS-CoV создало программу по подключению тяжело больных к ЭКМО. В ретроспективном когортном исследовании среди 35 пациентов с MERS-CoV и рефрактерной гипоксемией в группе тех, кто получал VV ЭКМО уровень внутрибольничной летальности был ниже (65 vs 100%, $P = 0.02$) [135]. Однако, это когортное исследование подвержено высокому риску погрешности выборки, учитывая его ретроспективный дизайн.

Только в двух РКИ сравнивалась ЭКМО v традиционная искусственная вентиляция легких при тяжелом ОРДС. Руководства, опубликованные в 2017 году, не позволили регламентировать конкретными инструкциями применение ЭКМО в клинической практике и авторами были рекомендованы дальнейшие исследования по данной проблеме [99]. И хотя самое недавнее РКИ (EOLIA) было остановлено рано ввиду безрезультатности [136], его повторный анализ с использованием Байесовского подхода* позволил обеспечить более благоприятную интерпретацию, и предположить, что в случае подключения ЭКМО при тяжелом ОРДС уровень смертности будет ниже [137]. Недавний систематический обзор, включающий два РКИ (429 пациентов)



позволил обнаружить снижение уровня 60-дневной смертности при использовании ЭКМО (RR 0.73, 95% CI 0.58 to 0.92), но и риск серьезных кровотечений с ЭКМО тоже был выше [138].

ЭКМО является ресурсоемкой методикой ограниченно используемой в специализированных центрах и она остается чрезвычайно редкой возможностью терапии. Таким образом, шанс ее использования как терапии спасения должен быть зарезервирован для тщательно отобранной группы пациентов [139]. Дальнейшие исследования описывающие исходы болезни и механизмы летального исхода у пациентов с COVID-19 находящихся на ЭКМО помогут нам продвинуться вперед в понимании проблемы и в практических руководствах.

IV. Терапия COVID-19

В этом разделе мы обсудим возможные варианты терапии SARSCoV-2 и его осложнений, включая противовирусные препараты, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы и другую терапию.

Синдром Цитокинового Шторма

Синдром цитокинового шторма – это состояние гипервоспаления, которое характеризуется фульминантной полиорганной недостаточностью и подъемом уровня цитокинов. Недавнее исследование, выполненное в Китае, показало, что COVID-19 ассоциирован с профилем повышенного уровня цитокинов, что напоминает течение вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH) [44]. Некоторые авторы даже предполагают, что мы должны проверять пациентов с COVID-19 в критическом состоянии на вторичный HLH используя так называемую H-шкалу [140], а также что у пациентов, у которых течение болезни наиболее сильно напоминает HLH, в лечении могут применяться кортикостероиды и другие иммунодепрессанты [141]. Прежде чем мы сможем давать рекомендации по вариантам терапии цитокинового шторма требуется накопление большей доказательной базы.



Рекомендации

41. У взрослых с COVID-19 и дыхательной недостаточностью (без ОРДС), находящихся на искусственной вентиляции легких мы не предполагаем рутинное использование системных кортикостероидов (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

42. У взрослых с COVID-19 и ОРДС, находящихся на искусственной вентиляции легких, мы скорее предполагаем использовать системные кортикостероиды, чем не использовать их совсем (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Примечание: Большинство наших авторов поддерживают слабые рекомендации (т.е. предложения) по применению стероидов у самых тяжелобольных пациентов с COVID-19 и ОРДС. Однако, из-за очень низкого качества доказательств, некоторые эксперты из авторского коллектива предпочли бы не давать такие рекомендации до тех пор, пока не станут доступны прямые доказательства более высокого качества.

Обоснование:

Контролируемых клинических исследований по применению кортикостероидов у пациентов с COVID-19 или другими коронавирусами нет. В опубликованном, но не отрецензированном докладе о 26 пациентах с тяжелым COVID-19 сообщается, что применение метилпреднизолона в дозе 1-2 мг/кг/день в течение 5-7 дней было ассоциировано с более короткой продолжительностью применения дополнительной кислородотерапии (8,2 дней vs 13,5 дней; $P < 0,001$) и улучшением рентгенологической картины [142]. Мы решили, что данные предварительные отчеты, хотя и представляющие интерес, являются недостаточной основой для формулировки рекомендаций, из-за риска введения специалистов в заблуждение. Таким образом, для определения наших рекомендаций мы использовали косвенные доказательства, разработанные на моделях внебольничной пневмонии, ОРДС и других вирусных инфекциях.

Существуют ряд РКИ посвященных использованию системных кортикостероидов у пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией, большинство из них не требовало перевода в ОРИТ, исключая нескольких с сепсисом или септическим шоком. Систематический обзор и мета-анализ РКИ показали, что применение



кортикостероидов может снизить потребность в искусственной вентиляции (5 РКИ; 1060 пациентов; RR 0,45, 95% CI 0,26 to 0,79), частоту развития ОРДС (4 РКИ; 945 пациентов; RR 0,24, 95% CI 0,10 to 0,56) и продолжительность госпитализации (6 РКИ; 1499 пациентов; MD -1,00 день, 95% CI -1,79 to -0,21), но увеличивает риск развития гипергликемии, требующей коррекции [143]. Однако, данные исследования включали в себя различные популяции больных, влияние тактики на летальные исходы оставалось неясным, а также были использованы различные препараты и режимы дозирования. К тому же существуют некоторые опасения по поводу применения кортикостероидов при вирусных пневмониях. Таким образом, полученные результаты не могут быть применимы к популяции зараженных COVID-19.

Существует много опубликованных обсервационных исследований по использованию кортикостероидов при вирусных пневмониях (вызванных вирусом гриппа, коронавирусами и др.), но они способны скорее запутать читателя, так как пациенты, болеющие тяжелее, обычно и так получают кортикостероиды. Мы обновили недавний Кохрановский обзор по применению кортикостероидов при гриппе [144] и искали исследования по иным коронавирусам. Мы остановились в итоге на 15 когортных исследованиях по гриппу и 10 по коронавирусам. Наш мета-анализ со скорректированным отношением шансов показал взаимосвязь между использованием кортикостероидов и увеличившимся уровнем летальности (ОР 2.76, 95% ДИ 2.06 - 3.69), более того, эффект от лечения у пациентов с другими коронавирусами был неясен (ОР 0.83, 95% ДИ 0.32 - 2.17). Также данные исследования были ограничены значительной гетерогенностью выборки пациентов. Мы обнаружили значительную гомогенность выборки сравнивая обсервационные исследования по применению кортикостероидов при ОРДС, вызванном коронавирусами и исследования среди пациентов с ОРДС просто вирусной природы в целом ($I^2=82\%$ и 77% соответственно). Но при этом в обоих случаях статистика в целом в большей степени свидетельствовала о развитии вредных эффектов при использовании стероидов.

Мы обновили недавний Кохрановский обзор [145] и обнаружили новое РКИ [146] посвященное ОРДС. В целом мы остановились на 7 РКИ, включающих 751 пациента с ОРДС. Применение кортикостероидов снизило уровень смертности (ОР 0.75, 95% ДИ 0.59 - 0.95) и продолжительность искусственной вентиляции легких (MD -4.93 дней, 95% ДИ -7.81 - -2.06). Однако, данные исследования не были сфокусированы на вирусном ОРДС, что ограничивает возможность распространения их результатов на



пациентов с COVID-19. Мы также проанализировали заново наблюдательные исследования по использованию кортикостероидов при вирусном ОРДС и обнаружили 4 новых когортных исследования. Хотя точечная оценка показала, что уровень смертности в них увеличился, доверительный интервал (ДИ–confidence interval) включал в себя и значительный вред и значительную пользу (ОШ 1.40, 95% ДИ 0.76 - 2.57). В недавнем РКИ (исследование INTEREST) применение рекомбинантного интерферона $\beta 1b$ (rIFN $\beta 1ba$) не снижало смертность у пациентов с ОРДС, но в подгруппе пациентов, получающих кортикостероиды, использование rIFN $\beta 1ba$ было ассоциировано с увеличением уровня смертности (ОШ, 2.53, 95% ДИ 1.12 - 5.72) [147]. Единственное прямое доказательство пользы стероидов исходит от ретроспективного когортного исследования среди 201 пациента с COVID-19 пневмонией. Это исследование показало взаимосвязь между применением кортикостероидов и снижением уровня смертности у пациентов с COVID-19 и ОРДС (HR 0.38, 95% ДИ 0.20 - 0.72). Однако, такая оценка не была скорректирована с учетом возможных приводящих факторов [148].

Действие кортикостероидов у пациентов с COVID-19 и сепсисом либо септическим шоком может быть другим. Недавние систематические обзоры и мета-анализы РКИ выполненные у больных с сепсисом показали, что при использовании кортикостероидов по сравнению с теми ситуациями, когда от их применения отказывались отмечалось небольшое уменьшение уровня смертности и более быстрое разрешение клиники шока [63, 149, 150] (смотри предыдущий раздел по гемодинамической поддержке).

Является общепризнанным, что у кортикостероидов есть целый ряд побочных эффектов. При течении пневмонии в стенах ОРИТ несколько исследований показали увеличение выделения вируса в окружающую среду при использовании кортикостероидов [151-153], что вероятно может свидетельствовать об усилении репликации вируса, но клиническое значение увеличенного вирусовыделения остается неясным.

Учитывая вышеперечисленное, коллектив авторов опубликовал предложение против рутинного применения системных кортикостероидов при дыхательной недостаточности в случае COVID-19, а также предложение все же использовать кортикостероиды в наиболее тяжело болеющей популяции, когда COVID-19 течет с



ОРДС. Если клиницисты применяют кортикостероиды при ОРДС, они должны использовать более низкие дозы и более короткие курсы лечения.

Рекомендации

43. У больных COVID-19 с дыхательной недостаточностью находящихся на искусственной вентиляции мы предлагаем использовать эмпирически подобранные антимикробные/антибактериальные препараты, нежели чем не использовать их вообще (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Примечание: если лечащие врачи начинают эмпирическую антимикробную терапию, они должны ежедневно оценивать возможность де-эскалации терапии, и повторно оценивать продолжительность терапии, а также спектр активности препаратов, основываясь на микробиологических данных и на клиническом состоянии пациента.

Обоснование:

Контролируемых клинических исследований оценивающих применение эмпирически подобранных антимикробных средств для больных COVID-19 или другими коронавирусами не существует. Эта рекомендация, таким образом, основывается на экстраполяции данных, полученных в отношении других вирусных пневмоний, в частности гриппозной [154]. Определить бактериальную ко-инфекцию или суперинфекцию у пациентов с COVID-19 достаточно непросто, так как симптомы могут быть схожи с теми, что характерны для основного заболевания – вирусной инфекции. Трудности диагностики отражает тот факт, насколько часто назначались внутривенные антибиотики в Ухане: в 53% случаях легкого течения заболевания и в >90% случаев пациентам, госпитализированным в больницу или сразу в ОРИТ [1, 42, 43]. Данные по распространенности бактериальной суперинфекции у пациентов с COVID-19 ограничены, поскольку даже в настолько крупных исследованиях клиницисты зачастую были слишком перегружены объемом работы чтобы систематически отбирать на анализ пробы высокого качества [1].

У пациентов в критическом состоянии с MERS, в 18% случаев были бактериальные и в 5% вирусные ко-инфекции [155]. Ко-инфекция *Staphylococcus aureus* является широко распространенной при гриппозной пневмонии и может быть особенно вирулентной



[154]. Недавние клинические практические руководства рекомендуют начинать эмпирическую антибактериальную терапию у взрослых с внебольничной пневмонией, которые оказались «тест-положительными» по гриппу [154]. Данные, полученные от пациентов в критическом состоянии продемонстрировали присоединение вторичной инфекции в 11% случаев, хотя общие цифры заболевших были маленькими. Изоляты микроорганизмов включали в себя такие Грамотрицательные микроорганизмы как *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *S. Marcescens*. На основе этих ограниченных данных достаточно трудно определить закономерности суперинфекции, включая в себя риск инфекции *S.aureus*, обычно регистрируемой при гриппе.

У пациентов с COVID-19 и гипоксической дыхательной недостаточностью требующей искусственной вентиляции легких, авторский коллектив предлагает эмпирическое антимикробное лечение на том основании, что суперинфекция довольно распространена в таковой популяции и способная привести к значительному увеличению смертности, так же как и при пандемии гриппа [156-158]. Таким образом, пациенты в критическом состоянии с подозрением COVID-19 или подтвержденным заражением должны получать эмпирическую антибактериальную терапию сообразно клинической симптоматике (разной, например, при внебольничной и нозокомиальной пневмонии). Вторичные инфекции встречаются у пациентов с COVID-19, но их частота неизвестна, учитывая, что ограниченные данные [159]. Такие инфекции должны лечиться согласно клиническим и микробиологическим данным.

Рекомендация:

44. Для взрослых с COVID-19 в критическом состоянии у которых развивается лихорадка, мы предлагаем применять ацетаминофен/парацетамол для контроля температуры нежелая чем не использовать ничего (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств).

Обоснование:

У большинства пациентов с COVID-19 лихорадка развивается во время госпитализации (у 92% тяжелых больных). В крупнейшем отчете из Китая средняя температура среди 1 099 пациентов была 38,3 С (IQR 37.8 – 38.9) [1]. Доступны данные по пациентам в критическом состоянии в целом. Мы проанализировали литературу и обнаружили 12 РКИ (1 785 пациентов) в которых оценивалось влияние контроля температуры на



популяцию больных в критическом состоянии, за исключением неврологических показаний к контролю температуры [160-171]; активное управление температурой (фармакологическое или нефармакологическое) не снижало риск смерти (RR 1.03, 95% ДИ 0.81 до 1.31), продолжительность пребывания в ОРИТ (MD -0.07 дней, 95% ДИ - 0.70 до 0.56), но приводило к снижению температуры тела (MD - 0.36 °C, 95% ДИ -0.42 до -0.29). Учитывая безопасность ацетаминофена и минимум вредных эффектов согласно общему объему данных, улучшение комфортного состояния пациента посредством контроля температуры может быть важным моментом. Таким образом, мы опубликовали предложение для клиницистов рассмотреть применение фармакологических средств для контроля лихорадки у пациентов с COVID-19. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для коррекции лихорадки у пациентов с COVID-19 остается дискуссионным вопросом. До тех пор, пока больше доказательств недоступно, мы предлагаем использовать ацетаминофен/парацетамол для коррекции лихорадки.

Рекомендация:

45. Для взрослых с COVID-19 в критическом состоянии мы предлагаем рутинно не использовать стандартные внутривенные иммуноглобулины (IVIG) (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование:

Сообщалось о некотором числе пациентов с COVID-19, которым вводили внутривенный иммуноглобулин (IVIG), но при этом нет никаких данных об эффективности этого [172]. При отсутствии достаточных титров нейтрализующих антител стандартный иммуноглобулин для внутривенного введения вряд ли будет обладать биологическим влиянием на COVID-19. В то время как IVIG обладает иммуномодулирующим действием, его применение редко, но может быть ассоциировано с увеличением риска серьезных побочных эффектов, включающих анафилактические реакции, асептический менингит, почечную недостаточность, тромбоэмболию, гемолитические реакции, посттрансфузионное повреждение легких и другие поздние реакции [173]. Методология приготовления анти-SARS-CoV-2 поликлональных или моноклональных антител разрабатывается в настоящий момент. Однако, данные недавних исследований по



использованию методов лечения на основе антител (иммунной плазмы, гипериммунного глобулина, моноклональных антител к гемагглютининовой последовательности)[173] у госпитализированных пациентов с сезонным гриппом не продемонстрировали улучшений исходов [174-176].

Рекомендация:

46. Для взрослых с COVID-19 в критическом состоянии мы предлагаем рутинно не использовать плазму конвалесцентов (слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств)

Обоснование:

Плазма конвалесцентов, полученная от тех, кто выздоровел от COVID-19, была предложена в качестве возможной терапии, которая способна обеспечить пассивную иммунизацию от SARS-CoV2-специфичных антител [177]. Плазма конвалесцентов была использована для лечения некоторых других вирусных инфекций, включая те, которые были вызваны SARS коронавирусом, вирусом птичьего гриппа А (H5N1) и вирусом А (H1N1) pdm09 [178-182]. Недавний мета-анализ обсервационных исследований по применению пассивной иммунотерапии для лечения тяжелых острых респираторных инфекций вирусной природы позволил предположить, что терапия плазмой конвалесцентов была ассоциирована со снижением смертности (ОШ 0.25, 95% ДИ 0.14 - 0.45)[183]. У некоторых пациентов с COVID-19 во время текущей эпидемии в Китае была использована плазма конвалесцентов [184]. Однако, данные по эффективности и безопасности конвалесцентной плазмы ограничены, и целевой достаточный уровень титров нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 неизвестен. Исследование MERS позволило заключить, что применение плазмы конвалесцентов может быть доступной методикой, но достаточно проблематично, из-за маленького контингента возможных доноров с достаточно высокими титрами антител [185]. РКИ, выполненное у пациентов с подтвержденной лихорадкой Эбола вирусной природы, показало, что применение плазмы конвалесцентов с неизвестным уровнем нейтрализующих антител не было ассоциировано с улучшением выживаемости [186]. Другое РКИ, выполненное у пациентов с сезонным гриппом, которых лечили противогриппозной иммунной плазмой с высокими и низкими титрами антител было прекращено из-за безрезультатности в связи с отсутствием эффекта на основной исход,



который измерялся по линейной шкале из 6 пунктов связанных с клиническим статусом на 7 день [187]. Учитывая дефицит убедительных доказательств из РКИ и сомнения вокруг технологии приготовления плазмы конвалесцентов и касательно безопасности, мы предлагаем, что она не должна использоваться рутинно при лечении пациентов с COVID-19 до тех пор, пока не получена большая доказательная база.

Рекомендация:

47. Для взрослых с COVID-19 в критическом состоянии:

47.1. мы предлагаем не использовать лопинавир/ритонавир рутинно (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

47.2. Не существует достаточных доказательств чтобы опубликовать рекомендацию по применению других противовирусных средств для взрослых с COVID-19 в критическом состоянии.

Обоснование:

Длительное выявление РНК SARS-CoV-2 в респираторном тракте и иногда в других сайтах у тяжело больных пациентов с COVID-19 подтверждает целесообразность назначения противовирусных лекарств для снижения репликации вируса чтобы улучшить клинические исходы [45]. В настоящий момент ни у одного противовирусного препарата прямого действия не было доказано ингибирование репликации вируса или же достижения клинических преимуществ у пациентов с COVID-19 или MERS. Значительное количество препаратов, одобренных по другим показаниям были также предложены для использования, но комментарии ниже рассматривают самые перспективные из них. Некоторые другие проходят тестирование (например, арбидол [умифеновир], фавипиравир, рибавирин, традиционная китайская медицина, ингаляционные интерфероны) поодиночке или же в комбинации в одной или нескольких странах.

Лопинавир является антиретровирусным ингибитором протеаз используемым в комбинации с ритонавиром для обеспечения достаточного действия лопинавира при лечении ВИЧ-инфекции (HIV)[188]. Так как было показано, что данное средство обладает *in vitro* активностью против SARS-CoV, когорте из 41 пациента назначался лопинавир/ритонавир, в комбинации с высокими дозами рибавирина перорально и



курсом системных кортикостероидов в понижающих дозах, и применение такой схемы было ассоциировано со значительно меньшим количеством неблагоприятных клинических исходов (ОРДС или смерть) по сравнению со схемой, когда использовался только рибавирин в 111 ретроспективных случаях у больных, получающих кортикостероиды [189]. В высокопроизводительных скринингах противовирусных соединений лопинавир ингибировал репликацию MERS-CoV *in vitro* [190]. На животной модели инфекции MERS-CoV лечение лопинавиром/ритонавиром или IFN- β 1b vs плацебо было ассоциировано с вирусологическим, гистологическим и клиническим улучшением [191]. Лопинавир/ритонавир в комбинации с интерфероном бета 1-b был протестирован в РКИ у пациентов с MERS-CoV [192]. Эта комбинация была рассмотрена как вторая возможная схема в исследовательском списке приоритетности терапевтических лекарственных средств ВОЗ [183]. Это лекарство обладает в целом хорошим профилем безопасности, но может взаимодействовать с многими другими средствами, обычно применяемыми у пациентов в критическом состоянии (<http://www.covid19-druginteractions.OIIIg/>).

Недавнее РКИ сравнивало применение лопинавира/ритонавира с обычным лечением у 199 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Китае [194]. В этом исследовании лопинавир/ритонавир значительно не снижал 28-дневную летальность (RD, -5.8%; 95% ДИ, -17.3 - 5.7) или время до клинического улучшения (MD 1.31 дней, 95% ДИ 0.95 до 1.80). К тому же использование лопинавира/ритонавира было ассоциировано с более частым развитием побочных эффектов [194]. Данное исследование является единственным доступным прямым доказательством по применению лопинавира/ритонавира у пациентов с COVID-19, однако у него есть некоторые ограничения. Исследование не было слепым и включало небольшое количество пациентов (n=199) с небольшим количеством событий (44 смерти в общем), что ограничивает нашу уверенность в его результатах. Вместе с тем рутинное использование лопинавира/ритонавира у пациентов в критическом состоянии вероятно не обосновано, а слабая рекомендация против рутинного применения лопинавира/ритонавира у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии является разумной.

Лопинавир/ритонавир являются одними из взятых на вооружение препаратов в запланированном ВОЗ ключевом протоколе лечения госпитализированных пациентов с COVID-19, а также в исследовании REMAP-CAP (Рандомизированном



Интегрированном Многофакторном Адаптивном Исследовании, посвященном Внебольничной пневмонии)(NCT02735707). Результаты продолжающихся в настоящий момент исследований помогут увеличить точность оценок и уверенность в доказательной базе.

Ремдесивир является пролекарством, аналогом аденозина, которое встраивается в синтезирующиеся цепочки вирусной РНК и приводит к более раннему уничтожению вируса. Он был рассмотрен как самое многообещающее лекарство в неофициальном консультировании по приоритизации исследований терапевтических средств, проводимом ВОЗ [195]. В настоящий момент есть опубликованные отчеты по отдельным случаям применения, но нет опубликованных исследований по применению ремдесивира при COVID-19. Ремдесивир продемонстрировал эффективное ингибирование SARS-CoV-2, MERS-CoV и SARS-CoV при исследованиях *in vitro* [196]. Более того, исследования на животных моделях MERS-CoV показали, что он был эффективен, чем лекарства в группе контроля и даже превосходил комбинацию лопинавира/ритонавира с системным IFN- β [197, 198]. Хотя введенный внутривенно ремдесивир по-видимому переносится хорошо, недавнее РКИ показало, что он был менее эффективен нежели чем некоторые методики терапии на основе антител, используемых при лихорадке Эбола [199]. В настоящий момент продолжается ряд РКИ, целью которых является оценка эффективности и безопасности вводимого внутривенно ремдесивира при тяжелом COVID-19 (clinicaltrials.gov NCT04257656) и при COVID-19 легкой и средней степеней (clinicaltrials.gov NCT04252664). Еще одно исследование, спонсированное Национальным Институтом Аллергии и Инфекционных Заболеваний, набирает пациентов в США (clinicaltrials.gov NCT04280705). Как только будут появляться новые данные, мы будем обновлять наши руководства.

Рекомендация:

48. Нет достаточных данных для публикации рекомендаций по применению рекомбинантного rIFN, в одиночку или в комбинации с противовирусными средствами у взрослых больных с COVID-19 в критическом состоянии.

Обоснование:

Рекомбинантный интерферон часто в комбинации с терапией рибавирином применялся у пациентов с MERS и SARS [179, 200-202]. Различные препараты рекомбинантного



rIFNs (rIFN- α 2a, rIFN- α 2b, rIFN- β 1a и rIFN- β 1b) показали активность против MERS-CoV в живом организме и в культуре клеток LLC-MK2, а также в животной модели MERS-CoV infection [200, 201, 203]. В самой крупной когорте пациентов в критическом состоянии с MERS было показано, что применение rIFN- α 2a, rIFN- α 2b, rIFN- β 1a и рибавирина не было ассоциированы со снижением смертности (ОИШ 1.03, 95% ДИ 0.73 - 1.44) или со снижением клиренса вируса скорректированного по время-зависимым переменным [204]. Таким образом, на данный момент эффективность различных интерферонов против SARS-CoV-2 остается неизвестной. Данные *in vitro* показывают что rIFN- β проявляет самое сильное ингибирование MERS-CoV среди других rIFN препаратов (rIFN- α 2b, rIFN- γ , rIFN-универсальный и rIFN- α 2a, rIFN- β), в том числе по сравнению с rIFN- α 2b в 41 раз меньшей чем сообщалось ранее 50% ингибиторной концентрации последнего (IC50) [203, 205]. В РКИ для исследования влияния комбинации лопинавира/ритонавира и rIFN- β -1b на смертность у госпитализированных пациентов с MERS в настоящее время набираются пациенты [206]. Неопубликованные данные показывают, что IFN- β ингибирует SARS-CoV-2 в культуре клеток, а IFN-ам ВОЗ было уделено приоритетное внимание для исследований при COVID-19.

Рекомендация:

49. Нет достаточных данных для публикации рекомендации по применению хлорохина или гидрохлорохина у взрослых больных с COVID-19 в критическом состоянии.

Обоснование:

Хлорохин и его метаболит гидрохлорохин являются антималярийными препаратами, которые продемонстрировали противовирусный эффект на SARS-CoV и SARS-CoV-2 *in vitro* [207-209]. Предварительные исследования обнаружили ингибиторные эффекты хлорохина на РНК многих вирусов *in vitro*, но РКИ по лечению лихорадки Денге и вирусной инфекции Чикунгунья и по профилактике гриппа не смогли продемонстрировать его противовирусные свойства или клинические преимущества [210]. В одной модели инфекции чикунгунья на приматах было показано, что иммуномодулирующие эффекты хлорохина были ассоциированы с отсроченными иммунными ответами, более высокими уровнями репликации вируса, и утяжелением заболевания [211]. Обзор новостных сообщений по теме позволяет предположить, что



его применение «превосходило лечение в контрольной группе по сдерживанию обострения пневмонии, приводило к улучшению рентгенологической картины, обеспечивало вирус-негативную конверсию и укорачивало длительность болезни» более чем у 100 пациентов, но эти данные не были еще опубликованы официально [212]. Недавний консенсусный документ рекомендует хлорохин фосфат 500 мг дважды в день минимум 5 дней с подбором дозы в случае развития гастроинтестинальных побочных эффектов [213]. Поскольку хлорохин недоступен в некоторых странах, гидроксихлорохин является его альтернативой. Недавнее исследование в Китае исследовало различные режимы дозирования хлорохина и гидроксихлорохина с использованием основанных на физиологии фармакокинетических моделях [209]. Исследование позволило обнаружить, что гидроксихлорохин является более действенным чем хлорохин при ингибировании SARS-Co-V-2 *in vitro*. Основываясь на этих моделях, была рекомендована нагрузочная доза гидроксихлорохина 400 мг дважды в день с последующим переходом на 200 мг дважды в день на протяжении 4 дней [209]. Недавний систематический обзор не позволил обнаружить исследований среди пациентов с COVID-19 [214]. Ожидая результаты идущих в настоящее время испытаний, мы не могли опубликовать рекомендацию в пользу или против хлорохина.

Рекомендация:

50. Нет достаточных данных для публикации рекомендации по применению тоцилизумаба у взрослых больных с COVID-19 в критическом состоянии.

Обоснование:

Тоцилизумаб является адаптированным для человека иммуноглобулином, который играет роль в иммунном ответе и блокирует рецептор IL-6, связываясь с IL-6. Этот механизм был доказан для CRS и других аутоиммунных состояний, связанных с IL-6, таких как ревматоидный артрит или ювенильный идиопатический артрит [215-218]. Тяжело больные пациенты с COVID-19 могут иметь чрезвычайно активный иммунный ответ, приводящий к тяжелой дыхательной недостаточности. В таких случаях ингибирование IL-6 сможет помочь ослабить синдром выброса цитокинов за счет снижения концентрации цитокинов и продукции веществ остро фазового ответа [219]. Проводимые в настоящее время исследования тоцилизумаба помогут рассмотреть безопасность и эффективность данной терапии при COVID-19.



Из литературы по ревматоидному артриту, систематического обзора и мета-анализа 6 РКИ (3 с дозировкой 8 мг/кг и 3 с дозировкой 4 мг/кг) можно увидеть увеличение риска развития побочных эффектов по сравнению с группой, получавшей контрольное лечение (ОШ 1.53, 95% ДИ 1.26 - 1.86) и увеличение риска инфицирования (ОШ 1.30, 95% ДИ 1.07 - 1.58) [220]. Другой систематический обзор и мета-анализ РКИ по тоцилизумабу при ревматоидном артрите позволил обнаружить увеличение риска развития побочных эффектов со стороны респираторной системы инфекционной природы (RR 1.53, 95% ДИ 1.04 - 2.25) [221]. поскольку у нас нет данных по безопасности или эффективности тоцилизумаба при COVID-19 мы не могли опубликовать рекомендацию.

Другие препараты:

Нафамостат является ингибитором синтетической сериновой протеазы и вероятным ингибитором MERS CoV. Нитазоксанид является антипротозойным препаратом с противовирусным потенциалом против некоторых респираторных вирусов, включая вирус гриппа, парагриппа, респираторный синцитиальный вирус и риновирус. Исследования показали, что и нафамостат и нитазоксанид ингибируют SARS CoV-2 *in vitro* [196]. РКИ, выполненное у пациентов с острым неосложненным гриппом, продемонстрировало, что применение нитазоксанида уменьшает продолжительность симптомов [222]. Однако, у госпитализированных пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией в Мексике, нитазоксанид не обнаружил преимуществ по сравнению с плацебо [223].

Финансирование: для данного руководства не было выделено финансирования.

Благодарности: Мы хотели бы поблагодарить докторов Zainab Al duhailib, Kimberly Lewis, Malik Farooqi и Jessica Ba-szko за их поддержку при синхронизации и систематических обзоров и мета-анализов по некоторым вопросам, отраженным в руководстве.

Конфликт интересов:

Dr. Yaseen Arabi является старшим исследователем в клиническом исследовании по лопинавиру/ритонавиру и интерферону при MERS и он является неоплачиваемым



консультантом по вопросам их противовирусной активности для MERS-коронавируса (CoV) для компании Gilead Sciences and SAB Biotherapeutics. Он является исследователем в исследовании REMAP-CAP и является членом комитета ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium).

Dr. Eddy Fan заявил о получении гонораров за консультации от сообщества ALung Technologies and MC3 Cardiopulmonary.

Dr. Maurizio Cecconi заявил о консультативной работе с Edwards Lifesciences, Directed Systems и Cheetah Medical.

Dr. Lennie Derde является председателем NVIC (Dutch National ICU society) комитета Taskforce Infectious Diseases (standing committee), членом ESICM Coronavirus Taskforce (образованного после нынешней вспышки), председателем ESICM Clinical Training Committee, все должности неоплачиваемые.

Dr. Frederick Hyden является консультантом Gilead Sciences (противовирусные ЛС для RVIS включая ремдесивир), Regeneron (моноклональные АТ для RVI включая MERS) и SAB Biotherapeutics (поликлональные АТ для RVI включая MERS).

Остальные авторы не заявили о конфликте интересов.

Таблица 1. Смысл различных рекомендаций для всех основных заинтересованных сторон

Рекомендация	Значение	Смысл для пациентов	Смысл для клиницистов	Смысл для руководителей
Сильная рекомендация Заявление на основе лучшей практики	Должно быть сделано Необходимо избегать	Почти все люди в этой ситуации предпочтут рекомендованное вмешательство и только небольшая пропорция не захочет этого	Большинство людей должны получить рекомендованный курс лечения или меры лечения	Может быть адаптировано в качестве стратегии в большинстве ситуаций, включая использование в качестве показателей эффективной деятельности
Слабая рекомендация	Рассмотреть выполнение Рассмотреть отказ от выполнения	Большинство людей в данной ситуации предпочтут рекомендованное вмешательство, но многих из них и не захотят этого	Для различных пациентов возможны различные подходящие решения, а рекомендации должны быть адаптированы к конкретной ситуации для каждого отдельного пациента. Т.е. нужно учитывать ценности пациента, его семьи, альтернативный путь решения проблемы и предпочтения пациента	Стратегии вероятно могут быть различными



Таблица 2. Рекомендации и заявления.

	Рекомендация	Сила рекомендаций
	Инфекционный контроль и обследование	
1	Для работников здравоохранения, проводящих процедуры с возможностью образования аэрозоля у пациентов с COVID-19 в ОРИТ, мы рекомендуем использование соответствующих респираторных масок (респираторов класса N95, FFP2, или аналоги) , в противопоставлении к стандартным медицинским (хирургическим) маскам, в дополнении к прочим средствам персональной защиты (таким как перчатки, спецодежда, и защита глаз - лицевые щитки или защитные очки).	Заявление наилучшей практики
2	Мы рекомендуем проведение процедур с возможностью образования аэрозоля у пациентов в ОРИТ с COVID-19 в помещениях с отрицательным давлением.	Заявление наилучшей практики
3	Для работников здравоохранения, осуществляющих повседневную помощь пациентам с COVID-19, не находящимся на ИВЛ, мы полагаем использование стандартных медицинских (хирургических) масок предпочтительным перед использованием респираторных масок, в дополнении к прочим средствам персональной защиты (таким как перчатки, спецодежда, и защита глаз - лицевые щитки или защитные очки).	Слабая
4	Для работников здравоохранения, осуществляющих процедуры без возможности образования аэрозоля, у пациентов с COVID-19 на ИВЛ, мы полагаем использование стандартных медицинских (хирургических) масок предпочтительным перед использованием респираторных масок, в дополнении к прочим средствам персональной защиты (таким как перчатки, спецодежда, и защита глаз - лицевые щитки или защитные очки).	Слабая
5	Для работников здравоохранения, проводящих эндотрахеальную интубацию пациентам с COVID-19, мы полагаем использование видеоларингоскопии более предпочтительным, чем использование прямой ларингоскопии, если таковая доступна	Слабая
6	У пациентов с COVID-19, нуждающихся в эндотрахеальной интубации, мы рекомендуем, чтобы интубация осуществлялась специалистами, наиболее опытными в менеджменте дыхательных путей для минимизации количества попыток и риска передачи инфекции.	Заявление наилучшей практики



7.1	Для диагностических тестов мы полагаем преимущественным получение образцов из нижних дыхательных путей по сравнению с образцами из верхних дыхательных путей (носоглоточными или ротоглоточными) (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).	Слабая
7.2	Что касается образцов из нижних дыхательных путей, мы полагаем получение эндотрахеального аспирата преимущественным перед получением бронхиальных смывов или образцами бронхоальвеолярного лаважа (слабая рекомендация, низкий уровень доказательности).	Слабая
Гемодинамика		
8	У взрослых пациентов с COVID-19 и шоком, мы предполагаем , что использование динамики параметров кожной температуры, времени наполнения капилляров, и/или сывороточного лактата преимущественнее статических показателей в случае оценки ответа на проведение инфузии.	Слабая
9	При проведении инфузионной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком, мы полагаем , что использование консервативной инфузионной стратегии предпочтительнее либеральной.	Слабая
10	Для жидкостной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком мы рекомендуем использовать кристаллоиды, а не коллоиды	Слабая
11	Для жидкостной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком мы полагаем , что использование сбалансированных кристаллоидов предпочтительнее использования несбалансированных кристаллоидов	Слабая
12	При проведении жидкостной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком мы рекомендуем не использовать растворы гидроксипропилированного крахмала	Сильная
13	При проведении жидкостной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком, мы полагаем нецелесообразным использование растворов желатина	Слабая
14	При проведении жидкостной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком, мы полагаем нецелесообразным использование растворов декстрана	Слабая
15	При проведении жидкостной реанимации у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком, мы полагаем нецелесообразным рутинное использование альбумина для стартовой инфузионной реанимации	Слабая



16	У взрослых пациентов с COVID-19 и шоком , мы предлагаем использование норадреналина как вазопрессора первой линии, предпочтительного перед остальными препаратами	Слабая
17	Если норадреналин недоступен, мы полагаем , что использование вазопрессина или адреналина как вазопрессора первой линии равноэффективно у взрослых пациентов с COVID-19 и шоком , и предпочтительнее использования остальных препаратов	Слабая
18	У взрослых пациентов с COVID-19 и шоком , мы рекомендуем не использовать дофамин, если доступен норадреналин	Сильная
19	У взрослых пациентов с COVID-19 и шоком , мы полагаем использование вазопрессина как вазопрессора второй линии, более предпочтительным, чем повышение дозы норадреналина, если целевое среднее артериальное давление не достигается одной лишь инфузией норадреналина.	Слабая
20	У взрослых пациентов с COVID-19 и шоком , мы полагаем титрование вазоактивных препаратов с целевым САД 60-65 мм.рт.ст. более предпочтительным, чем достижение более высоких цифр среднего артериального давления.	Слабая
21	У взрослых пациентов с COVID-19 и шоком при наличии признаков дисфункции миокарда и персистирующей гипотензией , несмотря на использование инфузионной реанимации и норадреналина, мы полагаем добавление добутамина более предпочтительным, чем повышение дозы норадреналина.	Слабая
22	У взрослых пациентов с COVID-19 и рефрактерным шоком , мы полагаем низкодозную кортикостероидную терапию («противошоковую») более предпочтительной, чем отказ от использования кортикостероидов. Примечание: Типичный режим назначения кортикостероидов при септическом шоке - внутривенный гидрокортизон 200 мг/сутки, назначаемый или в виде продленной инфузии, или перемежающихся дозировок.	Слабая
Вентиляция		
23	У взрослых пациентов с COVID-19 мы полагаем целесообразным начинать оксигенотерапию при периферической сатурации (SpO ₂) < 92% и рекомендуем начинать оксигенотерапию при SpO ₂ < 90%	Слабая Сильная
24	У взрослых пациентов с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью на фоне оксигенотерапии мы рекомендуем поддерживать SpO ₂ ≤ 96%	Сильная



25	У взрослых пациентов с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью , несмотря на проводимую дополнительную оксигенотерапию, мы полагаем использование высокопоточных назальных канюль более предпочтительным, чем продолжение оксигенотерапии.	Слабая
26	У взрослых пациентов с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью , мы полагаем использование высокопоточных назальных канюль более предпочтительным, чем неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением.	Слабая
27	У взрослых пациентов с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью , если высокопоточные назальные канюли недоступны и нет неотложных показаний к интубации трахеи, мы предлагаем попытку использования неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением с тщательным мониторингом и возможностью быстрого определения возможного нарастания тяжести дыхательной недостаточности.	Слабая
28	Мы не можем дать рекомендаций в отношении использования шлемов для проведения неинвазивной вентиляции легких по сравнению с масками для проведения неинвазивной вентиляции легких. Они могут использоваться как опция, но мы не уверены в отношении и эффективности при COVID-19.	Нет рекомендаций
29	У взрослых пациентов с COVID-19, которым проводится респираторная поддержка с помощью высокопоточных назальных канюль или неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением, мы рекомендуем тщательный мониторинг ухудшения респираторного статуса и раннюю интубацию в контролируемых условиях, если ухудшение происходит.	Заявление наилучшей практики
30	У взрослых пациентов с COVID-19 и ОРДС, находящихся на механической вентиляции, мы рекомендуем использовать вентиляцию с низким дыхательным объемом (4-8 мл/кг идеальной массы тела), предпочтительно перед ИВЛ с более высокими дыхательными объемами (>8 мл/кг).	Сильная
31	У взрослых пациентов с COVID-19 и ОРДС, находящихся на механической вентиляции, мы рекомендуем использовать целевое давление плато < 30 см H ₂ O.	Сильная



32	У взрослых пациентов с COVID-19 и умеренным или тяжелым ОРДС, находящихся на механической вентиляции, мы полагаем, что использование стратегии с высоким ПДКВ имеет преимущества перед использованием стратегии с более низким ПДКВ. Примечание: Если используется стратегия с высоким ПДКВ (то есть ПДКВ > 10 см H₂O), клиницисты должны осуществлять мониторинг пациентов в отношении баротравмы	Слабая
33	У взрослых пациентов с COVID-19 и ОРДС, находящихся на механической вентиляции, мы полагаем использование консервативной инфузионной стратегии более предпочтительным, чем либеральной.	Слабая
34	У взрослых пациентов с COVID-19 и умеренным или тяжелым ОРДС, находящихся на механической вентиляции, мы полагаем, что использование вентиляции в положении на животе (prone-ventilation) в течение 12-16 часов имеет преимущества перед отсутствием использования вентиляции в положении на животе.	Слабая
35.1	У взрослых пациентов с COVID-19 и умеренным или тяжелым ОРДС, находящихся на механической вентиляции: мы полагаем, что использование, если имеется потребность, периодических болюсов или продленной инфузии мышечных релаксантов более предпочтительно, чем отказ от использования протективной вентиляции легких.	Слабая
35.2	В случае продолжающейся рассинхронизации с аппаратом ИВЛ, потребности в продолжающейся глубокой седации, вентиляции в положении на животе или продолжающейся потребности в высоком давлении плато, мы предлагаем использование продленной инфузии мышечных релаксантов продолжительностью до 48 часов.	Слабая
36	У взрослых пациентов с COVID-19 и ОРДС, находящихся на механической вентиляции, мы не рекомендуем рутинное использование ингалируемого оксида азота.	Слабая
37	У взрослых пациентов с COVID-19, тяжелым ОРДС и гипоксемией, сохраняющейся несмотря на оптимизацию вентиляции ни использование прочих жизнеспасающих стратегий, мы предлагаем попытку использования ингалируемых вазодилататоров как жизнеспасающую терапию, если быстрого повышения оксигенации при этом не происходит, лечение должно быть прекращено	Слабая



38	У взрослых пациентов с COVID-19 и гипоксемией, сохраняющейся несмотря на оптимизацию вентиляции, мы полагаем использование рекрутмент-маневра более предпочтительным, чем отказ от него.	Слабая
39	Если рекрутмент-маневр используется, мы не рекомендуем использование «лестничных» (с дополнительным повышением ПДКВ) вариантов рекрутмент-маневра.	Сильная
40	У взрослых пациентов с COVID-19 и тяжелой гипоксемией, сохраняющейся несмотря на оптимизацию вентиляции, использование жизнеспасующей терапии, и вентиляции на животе, мы предлагаем использование вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), или перевод пациента в ЭКМО центр. Примечание: Несмотря на ресурсную затратность ЭКМО, потребность в подготовленных центрах и работниках здравоохранения, только ЭКМО должна рассматриваться у тщательно отобранных пациентов с COVID-19 и тяжелым ОРДС.	Слабая
Терапия		
41	У взрослых пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью (без ОРДС), мы полагаем нецелесообразным рутинное использование системных кортикостероидов.	Слабая
42	У взрослых пациентов с COVID-19 и ОРДС, мы полагаем, что использование системных кортикостероидов предпочтительнее, чем отказ от их использования. Примечание: большинство наших экспертов поддерживают слабые рекомендации (так называемые суждения) по использованию стероидов у слабейших пациентов с COVID-19 и ОРДС. Однако, по причине очень слабого уровня доказательности, часть экспертов из составителей данных рекомендаций предпочитают не поддерживать данную рекомендацию до появления доказательств более высокого уровня.	Слабая
43	У взрослых пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью, находящихся на механической вентиляции, мы полагаем, что применение эмпирической антимикробной терапии является более предпочтительным, чем отказ от нее. Примечание: если лечащие специалисты начинают эмпирическую антибактериальную терапию, они должны ежедневно оценивать де-эскалацию, и повторно оценивать длительность терапии и спектр антимикробного покрытия, основываясь на микробиологических результатах и клиническом статусе пациента.	Слабая



44	У взрослых пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, у которых имеется лихорадка, мы полагаем , что использование парацетамола для контроля температуры предпочтительнее отказа от лечения лихорадки.	Слабая
45	У взрослых пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, мы полагаем нецелесообразным рутинное использование стандартных внутривенных иммуноглобулинов.	Слабая
46	У взрослых пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, мы полагаем нецелесообразным рутинное использование плазмы реконвалесцентов.	Слабая
47.1	У взрослых пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, мы полагаем нецелесообразным рутинное использование лопинавира/ритонавира.	Слабая
47.2	Недостаточно доказательств для того, чтобы давать рекомендации по использованию иных противовирусных препаратов у критически больных взрослых пациентов с COVID-19.	Нет рекомендаций
48	Недостаточно доказательств для того, чтобы давать рекомендации по использованию рекомбинантных интерферонов, самостоятельно или в комбинации с противовирусными препаратами, у критически больных взрослых пациентов с COVID-19.	Нет рекомендаций
49	Недостаточно доказательств для того, чтобы давать рекомендации по использованию хлорохина или гидроксихлорохина у критически больных взрослых пациентов с COVID-19.	Нет рекомендаций
50	Недостаточно доказательств для того, чтобы давать рекомендации по использованию тоцилизумаба у критически больных взрослых пациентов с COVID-19.	Нет рекомендаций

COVID-19 С
ГИПОКСИЕЙ

Показания к интубации трахеи

Нет

Эффективна подача кислорода
через маску

Да

Нет

⚠️ Рассмотреть: HFNC

Да

Не переносит Нет в наличии

Показания к интубации трахеи

Нет

⚠️ Рассмотреть: HFNC

✓ Делать: тщательный
мониторинг

⊘ Не делать: отсрочка интубации
трахеи при ухудшении

✓ Делать:
Тщательный
мониторинг

✓ Делать:
Целевое SpO2 – 92-
96%

✓ Делать:
Надлежащий
инфекционный
контроль

⊘ Не делать:
Отсрочка интубации
при ухудшении

✓ Делать:
Эндотрахеальная
интубация

✓ Делать:
Самый опытный
интубирующий

✓ Делать:
Использовать N-95/
FFP-2 и другие методы
инфекционного
контроля

✓ Делать:
Ограничить персонал в
палате

⚠️ Рассмотреть если
доступен
видеоларингоскоп

COVID-19 В и ОРДС 1 степени	COVID-19 В и ОРДС 1 степени	Терапия спасения/ Дополнительная терапия
✓ Делать: Vt 4-8 мл/кг и Pp at < 30 см H₂O	⚠ Рассмотреть: Высокое ПДКВ	❓ Не определено Противовирусная терапия, хлорохин, анти-IL-6
✓ Делать: Исследовать на бак. инфекцию	⚠ Рассмотреть: Болюс МР для достижения целей ИВЛ	⚠ Рассмотреть: при прон-позиции, высоком Ppl, рассинхронизации Инфузия МР 24 часа
✓ Делать: Целевое SpO₂ 92-96%	⚠ Рассмотреть: если отвечает на ПДКВ Традиционный рекрутмент-маневр	⚠ Рассмотреть Вентиляция в прон-позиции 12-16 ч
⚠ Рассмотреть: Консервативная инфузионная стратегия	⚠ Рассмотреть Вентиляция в прон-позиции 12-16 ч	⚠ Рассмотреть Стоп, если нет ответа Попытка ингаляции оксида азота
⚠ Рассмотреть: Эмпирическая антибактериальная терапия	⚠ Рассмотреть: при прон-позиции, высоком Ppl, рассинхронизации Инфузия МР 24 часа	⚠ Рассмотреть Следуйте локальным протоколам ЭКМО V-V ЭКМО или направление в ЭКМО-центр
❓ Не определено Консервативная инфузионная стратегия	⊘ Не делать: Резкий рекрутмент-маневр	
	⚠ Рассмотреть: Короткий курс системных кортикостероидов	
	❓ Не определено Противовирусная терапия, хлорохин, анти-IL-6	

Постановка вопроса

Поиск литературы

COVID-19

Суммация данных

Профиль доказательств

Определенность доказательств

Формат PICO*

ОРДС, MERS, SARS

Оценка качества данных

Доказательства, выявленные экспертами

Новые данные

Распространение

Ускоренный обзор и публикация

Рекомендации

Обсуждение в рабочей группе

References

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for C, (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*; doi:10.1056/NEJMoa2002032.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (2020, March 4) Situation update worldwide, 4 March 2020. In: Editor (ed)^(eds) Book Situation update worldwide, 4 March 2020. City, pp.
3. Alhazzani W, Lewis K, Jaeschke R, Rochwerf B, Moller MH, Evans L, Wilson KC, Patel S, Coopersmith CM, Cecconi M, Guyatt G, Akl EA, (2018) Conflicts of interest disclosure forms and management in critical care clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 44: 1691-1698
4. Vandvik PO, Alhazzani W, Moller MH, (2018) Understanding conflicts of interest. *Intensive Care Med* 44: 1738-1740
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64: 395-400
6. Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P, Neumann I, Ebrahim S, Briel M, Cook DJ, Guyatt GH, (2013) Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *PLoS One* 8: e57132
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Group GW, (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336: 924-926
8. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH, (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64: 401-406
9. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R, Brozek J, Vist G, Rind D, Akl EA, Schunemann HJ, (2013) GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 66: 719-725
10. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schunemann HJ, (2013) GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 66: 158-172
11. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W, Santesso N, Zhang Y, Meerpohl JJ, Morgan RL, Rochwerf B, Darzi A, Rojas MX, Carrasco-Labra A, Adi Y, AlRayees Z, Riva J, Bollig C, Moore A, Yepes-Nunez JJ, Cuello C, Waziry R, Akl EA, (2017) GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 81: 101-110
12. Wu Z, McGoogan JM, (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*; doi: 10.1001/jama.2020.2648
13. Livingston E, Bucher K, (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*
14. Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ, (2013) Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog* 9: e1003205
15. Twu SJ, Chen TJ, Chen CJ, Olsen SJ, Lee LT, Fisk T, Hsu KH, Chang SC, Chen KT, Chiang IH, Wu YC, Wu JS, Dowell SF, (2003) Control measures for severe acute respiratory syndrome (SARS) in Taiwan. *Emerg Infect Dis* 9: 718-720

16. World Health Organization (2020, March 14) Clinical management of severe acute respiratory infection (sari) when covid-19 disease is suspected. In: Editor (ed)^(eds) Book Clinical management of severe acute respiratory infection (sari) when covid-19 disease is suspected. City, pp.
17. Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A, (2020) Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet* 395: 685
18. Yam LY, Chen RC, Zhong NS, (2003) SARS: ventilatory and intensive care. *Respirology* 8 Suppl: S31-35
19. Qian H, Li Y, Sun H, Nielsen PV, Huang X, Zheng X, (2010) Particle removal efficiency of the portable HEPA air cleaner in a simulated hospital ward. *Building Simulation* 3: 215-224
20. Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE, (2016) Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 188: 567-574
21. Radonovich LJ, Jr., Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, Los JG, Krosche AE, Gibert CL, Gorse GJ, Nyquist AC, Reich NG, Rodriguez-Barradas MC, Price CS, Perl TM, Res Pi, (2019) N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322: 824-833
22. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, Webby R, Smieja M, Earn DJ, Chong S, Webb A, Walter SD, (2009) Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA* 302: 1865-1871
23. MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, Seale H, Dwyer DE, Yang P, Shi W, Gao Z, Pang X, Zhang Y, Wang X, Duan W, Rahman B, Ferguson N, (2011) A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza Other Respir Viruses* 5: 170-179
24. MacIntyre CR, Wang Q, Rahman B, Seale H, Ridda I, Gao Z, Yang P, Shi W, Pang X, Zhang Y, Moa A, Dwyer DE, (2014) Efficacy of face masks and respirators in preventing upper respiratory tract bacterial colonization and co-infection in hospital healthcare workers. *Prev Med* 62: 1-7
25. MacIntyre CR, Wang Q, Seale H, Yang P, Shi W, Gao Z, Rahman B, Zhang Y, Wang X, Newall AT, Heywood A, Dwyer DE, (2013) A randomized clinical trial of three options for N95 respirators and medical masks in health workers. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 960-966
26. Long Y, Hu T, Liu L, Chen R, Guo Q, Yang L, Cheng Y, Huang J, Du L, (2020) Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*; doi: 10.1111/jebm.12381
27. Tuite AR, Fisman DN, (2020) Reporting, Epidemic Growth, and Reproduction Numbers for the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Epidemic. *Ann Intern Med*; doi: 10.7326/M20-0358
28. Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L, (2014) Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 14: 480
29. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J, (2012) Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 7: e35797
30. Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Schofield-Robinson OJ, Smith AF, (2017) Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth* 119: 369-383
31. Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Smith AF, (2016) Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD011136
32. Russell TM, Hormis A, Rotherham NHSFT, (2018) Should the Glidescope video laryngoscope be used first line for all oral intubations or only in those with a difficult airway? A review of current literature. *J Perioper Pract* 28: 322-333

33. Center of Disease Control (2020, February 14) Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: Editor (ed)^(eds) Book Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). City, pp.
34. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H, (2020) Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*;doi: 10.3390/jcm9020538
35. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, Bleicker T, Brunink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders D, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MPG, Drosten C, (2020) Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*;doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
36. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P, Wang Q, Peiris M, Poon LLM, (2020) Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*; doi: 10.1093/clinchem/hvaa029
37. Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, Ma S, Chen X, Long B, Si G, Yu H, Jiang L, Yang X, Shi Y, Yang Z, (2020) Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis*;doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.050
38. Yam WC, Chan KH, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Seto WH, Peiris JS, (2003) Evaluation of reverse transcription-PCR assays for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus. *J Clin Microbiol* 41: 4521-4524
39. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L, (2020) Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*;doi: 10.1148/radiol.2020200642
40. Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, Li Q, Gu S, Xu T, Li Y, Lu B, Zhan Q, (2020) Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis*;doi: 10.3201/eid2606.200299
41. Chan PK, To WK, Ng KC, Lam RK, Ng TK, Chan RC, Wu A, Yu WC, Lee N, Hui DS, Lai ST, Hon EK, Li CK, Sung JJ, Tam JS, (2004) Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis* 10: 825-831
42. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y, (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*;doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
43. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z, (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.1585
44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B, (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497-506
45. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B, (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*;doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
46. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J, (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*;doi: 10.1007/s00134-020-05991-x

47. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R, (2017) Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 45: 1538-1545
48. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT, (2016) Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA* 316: 1298-1309
49. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X, (2019) Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98: e14453
50. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria L, Teboul JL, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernandez P, Barahona D, Granda-Luna V, Cavalcanti AB, Bakker J, The ASI, the Latin America Intensive Care N, Hernandez G, Ospina-Tascon G, Petri Damiani L, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria L, Teboul JL, Cecconi M, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernandez P, Barahona D, Cavalcanti AB, Bakker J, Hernandez G, Alegria L, Ferri G, Rodriguez N, Holger P, Soto N, Pozo M, Bakker J, Cook D, Vincent JL, Rhodes A, Kavanagh BP, Dellinger P, Rietdijk W, Carpio D, Pavez N, Henriquez E, Bravo S, Valenzuela ED, Vera M, Dreyse J, Oviedo V, Cid MA, Larroulet M, Petruska E, Sarabia C, Gallardo D, Sanchez JE, Gonzalez H, Arancibia JM, Munoz A, Ramirez G, Aravena F, Aquevedo A, Zambrano F, Bozinovic M, Valle F, Ramirez M, Rossel V, Munoz P, Ceballos C, Esveile C, Carmona C, Candia E, Mendoza D, Sanchez A, Ponce D, Ponce D, Lastra J, Nahuelpan B, Fasce F, Luengo C, Medel N, Cortes C, Campassi L, Rubatto P, Horna N, Furche M, Pendino JC, Bettini L, Lovesio C, Gonzalez MC, Rodriguez J, Canales H, Caminos F, Galletti C, Minoldo E, Aramburu MJ, Olmos D, Nin N, Tenzi J, Quiroga C, Lacuesta P, Gaudin A, Pais R, Silvestre A, Olivera G, Rieppi G, Berrutti D, Ochoa M, Cobos P, Vintimilla F, Ramirez V, Tobar M, Garcia F, Picoita F, Remache N, Granda V, Paredes F, Barzallo E, Garces P, Guerrero F, Salazar S, Torres G, Tana C, Calahorrano J, Solis F, Torres P, Herrera L, Ornes A, Perez V, Delgado G, Lopez A, Espinosa E, Moreira J, Salcedo B, Villacres I, Suing J, Lopez M, Gomez L, Toctaquiza G, Cadena Zapata M, Orazabal MA, Pardo Espejo R, Jimenez J, Calderon A, Paredes G, Barberan JL, Moya T, Atehortua H, Sabogal R, Ortiz G, Lara A, Sanchez F, Hernan Portilla A, Davila H, Mora JA, Calderon LE, Alvarez I, Escobar E, Bejarano A, Bustamante LA, Aldana JL, (2019) Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321: 654-664
51. Meyhoff TS, Moller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J, (2020) Lower versus higher fluid volumes during initial management of sepsis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Chest*;doi: 10.1016/j.chest.2019.11.050
52. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E, (2017) Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 43: 155-170
53. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM, Group FT, (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364: 2483-2495
54. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I, (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD000567
55. Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, Saez I, Chico-Fernandez M, Estrada-Lorenzo JM, Plana MN, (2019) Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD012247

56. Moller MH, Claudius C, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Perner A, (2016) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 60: 1347-1366
57. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Mullner M, Herkner H, (2016) Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003709
58. Honarmand K, Um KJ, Belley-Cote EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, Fiest K, Grey D, Hajdini E, Herridge M, Hrymak C, Moller MH, Kanji S, Lamontagne F, Lauzier F, Mehta S, Paunovic B, Singal R, Tsang JL, Wynne C, Rochwerg B, (2020) Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth* 67: 369-376
59. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP, (2018) Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 319: 1889-1900
60. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, Radermacher P, Chretien JM, Beaudoin N, Hebert P, D'Aragon F, Meziani F, Asfar P, (2018) Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 44: 12-21
61. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Camsooksai J, Darnell R, Gordon AC, Henry D, Hudson N, Mason AJ, Saull M, Whitman C, Young JD, Rowan KM, Mouncey PR, trial i, (2020) Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.0930
62. Moller MH, Granholm A, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Laake JH, Wilkman E, Sverrisson KO, Perner A, (2018) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 62: 420-450
63. Rygard SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, Perner A, Myburgh J, Venkatesh B, Delaney A, (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44: 1003-1016
64. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Moller MH, Annane D, Kho ME, Adhikari NKJ, Machado F, Vandvik PO, Dodek P, Leboeuf R, Briel M, Hashmi M, Camsooksai J, Shankar-Hari M, Baraki MK, Fugate K, Chua S, Marti C, Cohen D, Botton E, Agoritsas T, Siemieniuk RAC, (2018) Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 362: k3284
65. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L, (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395: 507-513
66. van den Boom W, Hoy M, Sankaran J, Liu M, Chahed H, Feng M, See KC, (2020) The Search for Optimal Oxygen Saturation Targets in Critically Ill Patients: Observational Data From Large ICU Databases. *Chest* 157: 566-573
67. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, Szczeklik W, Schunemann HJ, Neary JD, Alhazzani W, (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391: 1693-1705
68. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, Guell-Rous MR, Alhazzani W, Soccia PM, Karanickolas PJ, Farhoumand PD, Siemieniuk JLK, Satia I, Irusen EM, Refaat MM, Mikita JS, Smith M, Cohen DN, Vandvik PO, Agoritsas T, Lytvyn L, Guyatt GH, (2018) Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 363: k4169
69. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, Eastwood G, Finfer S, Freebairn R, King V, Linke N, Litton E, McArthur C, McGuinness S, Panwar R, Young P, (2019) Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*

70. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, Quenot JP, Pili-Floury S, Bouhemad B, Louis G, Souweine B, Collange O, Pottecher J, Levy B, Puyraveau M, Vettoretti L, Constantin JM, Capellier G, Investigators L, Network RR, Investigators L, Network RR, (2020) Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 382: 999
71. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herblant A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R, Group FS, Network R, (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372: 2185-2196
72. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA, (2018) The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 36: 226-233
73. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W, (2017) Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 189: E260-E267
74. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, Mekontso-Dessap A, Schreiber A, Azoulay E, Mercat A, Demoule A, Lemiale V, Pesenti A, Riviello ED, Mauri T, Mancebo J, Brochard L, Burns K, (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45: 563-572
75. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, Henry B, Lapinsky S, Loeb M, McDonald LC, Ofner M, Paton S, Reynolds D, Scales D, Shen S, Simor A, Stewart T, Vearncombe M, Zoutman D, Green K, (2010) Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 5: e10717
76. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, Simor AE, Stewart TE, (2004) Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 1198-1202
77. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, Chan PKS, Lui PCW, Tsoi PCY, Ling CM, Hui M, (2019) 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* 101: 84-87
78. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN, (2020) Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*;doi: 10.1016/S2213-2600(20)30084-9
79. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Jose J, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Shalhoub S, Abdumomen A, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Sadat M, Tlayjeh H, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Arabi YM, Saudi Critical Care Trials G, (2019) Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses* 13: 382-390
80. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, Hawa H, Alothman A, Khaldi A, Al Raiy B, (2014) Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 160: 389-397
81. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M, Kheiri B, Chahine A, Rashdan L, Haykal T, Samji V, Armstrong E, Bachuwa G, Al-Sanouri I, Seedahmed E, Hernandez DA, (2019) Noninvasive Oxygenation Strategies in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med*: 885066619844713

82. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, Liu L, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB, (2017) Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 45: e727-e733
83. Wang T, Zhang L, Luo K, He J, Ma Y, Li Z, Zhao N, Xu Q, Li Y, Yu X, (2016) Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 16: 129
84. Esquinas AM, Egbert Pravinkumar S, Scala R, Gay P, Soroksky A, Girault C, Han F, Hui DS, Papadakos PJ, Ambrosino N, International NIVN, (2014) Noninvasive mechanical ventilation in high-risk pulmonary infections: a clinical review. *Eur Respir Rev* 23: 427-438
85. Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL, Akoumianaki E, Richard JC, (2014) Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med* 35: 492-500
86. Slutsky AS, Ranieri VM, (2013) Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 369: 2126-2136
87. Hui DSC, Zumla A, (2019) Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am* 33: 869-889
88. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al., (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333: 817-822
89. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi PMOTSC, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raoof SMOTTF, (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*; doi: 10.1183/13993003.02426-2016
90. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP, (2016) Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315: 2435-2441
91. Hui DS, Chow BK, Lo T, Ng SS, Ko FW, Gin T, Chan MTV, (2015) Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest* 147: 1336-1343
92. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Hess D, Talmor DS, Thompson BT, Brower RG, Fan E, (2017) Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S271-S279
93. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR, (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338: 347-354
94. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A, (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34: 1311-1318
95. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301-1308
96. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S, (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27: 1492-1498
97. Orme J, Jr., Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, Crapo RO, Weaver LK, (2003) Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 690-694
98. Wu G, Lu B, (1998) [The application of low tidal volume pressure-controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 23: 57-58

99. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ, American Thoracic Society ESoICM, Society of Critical Care M, (2017) 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* 195: 1253-1263
100. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP, (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43: 304-377
101. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L, (2006) Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32: 1515-1522
102. Yasuda H, Nishimura T, Kamo T, Sanui M, Nango E, Abe T, Takebayashi T, Lefor AK, Hashimoto S, (2017) Optimal plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *BMJ Open* 7: e015091
103. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart L, Blood Institute ACTN, (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351: 327-336
104. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study I, (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 637-645
105. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, Expiratory Pressure Study G, (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 646-655
106. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G, (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303: 865-873
107. Guo L, Xie J, Huang Y, Pan C, Yang Y, Qiu H, Liu L, (2018) Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 18: 172
108. Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Hess D, Talmor DS, Thompson BT, Brower RG, Fan E, (2017) Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S297-S303
109. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF,

- Jr., Hite RD, Harabin AL, (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354: 2564-2575
110. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C, (2020) Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*;doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
111. Cornejo RA, Diaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, Gonzalez RA, Repetto CA, Romero CM, Galvez LR, Llanos O, Arellano DH, Neira WR, Diaz GA, Zamorano AJ, Pereira GL, (2013) Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 440-448
112. Albert RK, Hubmayr RD, (2000) The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1660-1665
113. Nyren S, Radell P, Lindahl SG, Mure M, Petersson J, Larsson SA, Jacobsson H, Sanchez-Crespo A, (2010) Lung ventilation and perfusion in prone and supine postures with reference to anesthetized and mechanically ventilated healthy volunteers. *Anesthesiology* 112: 682-687
114. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Mancebo J, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E, (2017) Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S280-S288
115. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A, (2015) Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008095
116. Mora-Arteaga JA, Bernal-Ramirez OJ, Rodriguez SJ, (2015) The effects of prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and metaanalysis. *Med Intensiva* 39: 359-372
117. Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho YJ, (2014) The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med* 42: 1252-1262
118. van der Voort PH, Zandstra DF, (2001) Enteral feeding in the critically ill: comparison between the supine and prone positions: a prospective crossover study in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 5: 216-220
119. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, Fruhwald S, Hiesmayr M, Ichai C, Jakob SM, Loudet CI, Malbrain ML, Montejo Gonzalez JC, Paugam-Burtz C, Poeze M, Preiser JC, Singer P, van Zanten AR, De Waele J, Wendon J, Wernerman J, Whitehouse T, Wilmer A, Oudemans-van Straaten HM, Function EWGoG, (2017) Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 43: 380-398
120. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, McGee W, McManus C, Meade M, Nix S, Patterson A, Sands MK, Pino R, Tescher A, Arbour R, Rochweg B, Murray CF, Mehta S, (2016) Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med* 44: 2079-2103
121. Griffiths M, Fan E, Baudouin SV, (2019) New UK guidelines for the management of adult patients with ARDS. *Thorax* 74: 931-933
122. Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I, Laake JH, Moller MH, Vandvik PO, Varpula T, Aasmundstad TA, (2016) Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 60: 697-709
123. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, Forel JM, Guerin C, Jaber S, Mekontso-Dessap A, Mercat A, Richard JC, Roux D, Vieillard-Baron A, Faure H, (2019) Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*;9: 69
124. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO, (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17: R43
125. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ,

- Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC, (2019) Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 380: 1997-2008
126. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A, (2016) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002787
127. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugeo G, (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354: 1775-1786
128. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, Koh Y, Soler JA, Martinez D, Hernandez M, Tucci M, Borges JB, Lubillo S, Santos A, Araujo JB, Amato MB, Suarez-Sipmann F, Open Lung Approach N, (2016) Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 44: 32-42
129. Xi XM, Jiang L, Zhu B, group RM, (2010) Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 123: 3100-3105
130. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimaraes HP, Romano ER, Regenga MM, Taniguchi LNT, Teixeira C, Pinheiro de Oliveira R, Machado FR, Diaz-Quijano FA, Filho MSA, Maia IS, Caser EB, Filho WO, Borges MC, Martins PA, Matsui M, Ospina-Tascon GA, Giancursi TS, Giraldo-Ramirez ND, Vieira SRR, Assef M, Hasan MS, Szczeklik W, Rios F, Amato MBP, Berwanger O, Ribeiro de Carvalho CR, (2017) 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* 318: 1335-1345
131. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, Keating JL, Pilcher DV, Westbrook AJ, Cooper DJ, Nichol AD, (2011) A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 15: R133
132. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, Brickell K, Davies A, Fahey C, Fraser J, McGuinness S, Murray L, Parke R, Paul E, Tuxen D, Vallance S, Young M, Nichol A, (2019) Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200: 1363-1372
133. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong SB, Lim CM, Koh Y, (2009) Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 13: R22
134. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, Uleryk E, Gajic O, Amato MPB, Ferguson ND, Rubenfeld GD, Fan E, (2017) Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S304-S311
135. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, Zein A, Khatani N, Al-Hameed F, Alamri S, Abdelzaher M, Alghamdi A, Alfousan F, Tash A, Tashkandi W, Alraddadi R, Lewis K, Badawee M, Arabi YM, Fan E, Alhazzani W, (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 8: 3
136. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, Eolia Trial Group R, Ecmonet, (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 378: 1965-1975
137. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Juni P, Brodie D, Slutsky AS, Combes A, (2018) 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* 320: 2251-2259
138. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E, (2019) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 7: 163-172
 139. MacLaren G, Fisher D, Brodie D, (2020) Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.2342
 140. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, Coppo P, Hejblum G, (2014) Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 66: 2613-2620
 141. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*; DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 142. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Dong N, Tong Q, (2020) Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv: 2020.2003.2006.20032342
 143. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, Alexander PE, Fei Y, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH, (2015) Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 163: 519-528
 144. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS, (2019) Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD010406
 145. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF, (2019) Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD004477
 146. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, Gonzalez-Higueras E, Conesa LA, Martin-Rodriguez C, Diaz-Dominguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Anon JM, Fernandez RL, Gonzalez-Martin JM, dexamethasone in An, (2020) Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 8: 267-276
 147. Ranieri VM, Pettita V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, Mancebo J, Ferrer R, Mercat A, Patroniti N, Quintel M, Vincent JL, Okkonen M, Meziani F, Bellani G, MacCallum N, Creteur J, Kluge S, Artigas-Raventos A, Maksimow M, Piippo I, Elima K, Jalkanen S, Jalkanen M, Bellington G, Group IS, (2020) Effect of Intravenous Interferon beta-1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2019.22525
 148. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y, (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*;doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
 149. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, Duan E, English S, Gossack-Keenan K, Alghuroba M, Szczeklik W, Menon K, Alhazzani W, Sevransky J, Vandvik PO, Annane D, Guyatt G, (2018) Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 46: 1411-1420
 150. Lian XJ, Huang DZ, Cao YS, Wei YX, Lian ZZ, Qin TH, He PC, Liu YH, Wang SH, (2019) Reevaluating the Role of Corticosteroids in Septic Shock: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* 2019: 3175047
 151. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A,

- Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Saudi Critical Care Trial G, (2018) Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 757-767
152. Hui DS, (2018) Systemic Corticosteroid Therapy May Delay Viral Clearance in Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 700-701
153. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK, Wong KT, Wong E, Cockram CS, Tam JS, Sung JJ, Lo YM, (2004) Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 31: 304-309
154. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT, (2019) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 68: 895-902
155. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, Shalhoub S, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Al Harthy A, Kharaba A, Ahmadi MA, Sadat M, Mutairi HA, Qasim EA, Jose J, Nasim M, Al-Dawood A, Merson L, Fowler R, Hayden FG, Balkhy HH, Saudi Critical Care Trial G, (2017) Critically Ill Patients With the Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med* 45: 1683-1695
156. Rice TW, Robinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, 3rd, Higgs E, Randolph AG, Smoot BE, Thompson BT, Network NA, (2012) Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 40: 1487-1498
157. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, Deleon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, Sumner J, Liu L, Patel M, Batten B, Greer P, Jones T, Smith C, Bartlett J, Montague J, White E, Rollin D, Gao R, Seales C, Jost H, Metcalfe M, Goldsmith CS, Humphrey C, Schmitz A, Drew C, Paddock C, Uyeki TM, Zaki SR, (2010) 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 177: 166-175
158. McCullers JA, (2013) Do specific virus-bacteria pairings drive clinical outcomes of pneumonia? *Clin Microbiol Infect* 19: 113-118
159. Alfonso J. Rodriguez-Morales, Jaime A. Cardona-Ospina, Estefanía Gutiérrez-Ocampo, Rhuvi Villamizar-Peña, Yeimer Holguin-Rivera, Juan Pablo Escalera-Antezana, Lucia Elena Alvarado-Arnez, D. Katterine Bonilla-Aldana, Carlos Franco-Paredes, Andrés F. Henao-Martinez, Alberto Paniz-Mondolfi, Guillermo J. Lagos-Grisales, Eduardo Ramírez-Vallejo, Jose A. Suárez, Lysien I. Zambrano, Wilmer E. Villamil-Gómez, Graciela J. Balbin-Ramon, Ali A. Rabaan, Harapan Harapan, Kuldeep Dhama, Hiroshi Nishiura, Hiromitsu Kataoka, Tauseef Ahmad, Ranjit Sah, Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis, *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893920300910?via%3Dihub>
160. Schulman CI, Namias N, Doherty J, Manning RJ, Li P, Elhaddad A, Lasko D, Amortegui J, Dy CJ, Dlugasch L, Baracco G, Cohn SM, (2005) The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 6: 369-375
161. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, Holliday M, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Weatherall M, Webb S, Beasley R, Investigators H, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, (2015) Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 373: 2215-2224
162. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB, (1991) Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med* 19: 1339-1347

163. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD, Higgins SB, Swindell BB, (1997) The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 336: 912-918
164. Gozzoli V, Schottker P, Suter PM, Ricou B, (2001) Is it worth treating fever in intensive care unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med* 161: 121-123
165. Memis D, Karamanlioglu B, Turan A, Koyuncu O, Pamukcu Z, (2004) Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis. *Crit Care* 8: R474-482
166. Honarmand H, Abdollahi M, Ahmadi A, Javadi MR, Khoshayand MR, Tabeeifar H, Mousavi S, Mahmoudi L, Radfar M, Najafi A, Mojtahedzadeh M, (2012) Randomized trial of the effect of intravenous paracetamol on inflammatory biomarkers and outcome in febrile critically ill adults. *Daru* 20: 12
167. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, Dellamonica J, Bouadma L, Cook F, Beji O, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L, (2012) Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 1088-1095
168. Niven DJ, Stelfox HT, Leger C, Kubes P, Laupland KB, (2013) Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: a pilot randomized clinical trial. *J Crit Care* 28: 296-302
169. Yang YL, Liu DW, Wang XT, Long Y, Zhou X, Chai WZ, (2013) Body temperature control in patients with refractory septic shock: too much may be harmful. *Chin Med J (Engl)* 126: 1809-1813
170. Janz DR, Bastarache JA, Rice TW, Bernard GR, Warren MA, Wickersham N, Sills G, Oates JA, Roberts LJ, 2nd, Ware LB, Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis Study G, (2015) Randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: the Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis trial. *Crit Care Med* 43: 534-541
171. Schortgen F, Charles-Nelson A, Bouadma L, Bizouard G, Brochard L, Katsahian S, (2015) Respective impact of lowering body temperature and heart rate on mortality in septic shock: mediation analysis of a randomized trial. *Intensive Care Med* 41: 1800-1808
172. Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, Xu W, Zhang C, Yu J, Jiang B, Cao H, Li L, (2020) Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical Infectious Diseases*;doi: 10.1093/cid/ciaa199
173. Stiehm ER, (2013) Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 27: 171-178
174. Davey RT, Jr., Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, Khurana S, Engen N, Gordin F, Jain MK, Kan V, Polizzotto MN, Riska P, Ruxrungtham K, Temesgen Z, Lundgren J, Beigel JH, Lane HC, Neaton JD, Davey RT, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, Khurana S, Engen N, Gordin F, Jain MK, Kan V, Polizzotto MN, Riska P, Ruxrungtham K, Temesgen Z, Lundgren J, Beigel JH, Lane HC, Neaton JD, Butts J, Denning E, DuChene A, Krum E, Harrison M, Meger S, Peterson R, Quan K, Shaughnessy M, Thompson G, Vock D, Metcalf J, Dewar R, Rehman T, Natarajan V, McConnell R, Flowers E, Smith K, Hoover M, Coyle EM, Munroe D, Agaard B, Pearson M, Cursley A, Webb H, Hudson F, Russell C, Sy A, Purvis C, Jackson B, Collaco-Moraes Y, Carey D, Robson R, Sánchez A, Finley E, Conwell D, Losso MH, Gambardella L, Abela C, Lopez P, Alonso H, Touloumi G, Gioukari V, Anagnostou O, Avihingsanon A, Pussadee K, Ubolyam S, Omotosho B, Solórzano C, Petersen T, Vysyrajy K, Rizza SA, Whitaker JA, Nahra R, Baxter J, Coburn P, Gardner EM, Scott JA, Faber L, Pastor E, Makohon L, MacArthur RA, Hillman LM, Farrough MJ, Polenakovik HM, Clark LA, Colon RJ, Kunisaki KM, DeConcini M, Johnson SA, Wolfe CR, Mkumba L, Carbonneau JY, Morris A, Fitzpatrick ME, Kessinger CJ, Salata RA, Arters KA, Tasi CM, Panos RJ, Lach LA, Glesby MJ, Ham KA, Hughes VG, Schooley RT, Crouch D, Muttera L, Novak RM, Bleasdale SC, Zuckerman AE, Manosuthi W,

- Thaonyen S, Chiewcharn T, Suwanpimolkul G, Gatechumpol S, Bunpasang S, Angus BJ, Anderson M, Morgan M, Minton J, Gkamaletsou MN, Hambleton J, Price DA, Llewelyn MJ, Sweetman J, Carbone J, Arribas JR, Montejano R, Lobo Beristain JL, Martinez IZ, Barberan J, Hernandez P, Dwyer DE, Kok J, Borges A, Brandt CT, Knudsen LS, Sypas N, Constantinou C, Markogiannakis A, Zakynthinos S, Katsaounou P, Kalomenidis I, Mykietiuk A, Alzogaray MF, Obed M, Macias LM, Ebensrtejin J, Burgoa P, Nannini E, Lahitte M, Perez-Patrigion S, Martínez-Orozco JA, Ramírez-Hinojosa JP, Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*;7:951-963
175. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, Krafft A, Ince WL, El-Kamary SS, Sims AC, (2019) Advances in respiratory virus therapeutics - A meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference. *Antiviral research* 167: 45-67
 176. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG, (2020) Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med* 46: 315-328
 177. Casadevall A, Pirofski L-a, (2020) The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of clinical investigation*;doi: 10.1172/JCI138003
 178. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, Chan WM, Ngai CW, Law KI, Chow FL, Liu R, Lai KY, Lau CC, Liu SH, Chan KH, Lin CK, Yuen KY, (2013) Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 144: 464-473
 179. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P, (2006) SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 3: e343
 180. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, Liu R, Watt CL, Chan WM, Lai KY, Koo CK, Buckley T, Chow FL, Wong KK, Chan HS, Ching CK, Tang BS, Lau CC, Li IW, Liu SH, Chan KH, Lin CK, Yuen KY, (2011) Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52: 447-456
 181. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL, (2006) Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Annals of internal medicine* 145: 599-609
 182. Kong LK, Zhou BP, (2006) Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 12: 489
 183. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie K, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR, (2014) The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral aetiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*; 211:80-90
 184. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. News release. Xinhua. February 28, 2020. Accessed March 13, 2020. http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm.
 185. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, Al-Dawood A, Al-Qahtani S, Al-Omari A, Al-Hameed F, Hayden FG, Fowler R, Bouchama A, Shindo N, Al-Khairy K, Carson G, Taha Y, Sadat M, Alahmadi M, (2016) Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases* 22: 1554-1561
 186. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, Horby PW, Raoul H, Magassouba N, Antierens A, Lomas C, Faye O, Sall AA, Fransen K, Buyze J, Ravinetto R, Tiberghien P, Claeys Y, De Crop M, Lynen L, Bah EI, Smith PG, Delamou A, De Weggheleire A, Haba N, Ebola-Tx C, (2016) Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *The New England journal of medicine* 374: 33-42
 187. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne M-C, Cho J, Tebas P, Clark CL, Metcalf JP, Ozment C, Raviprakash K, Beeler J, Holley HP, Jr., Warner S, Chorley C, Lane HC, Hughes MD, Davey RT, Jr., Beigel JH,

- Aga E, Elie-Turenne M-C, Cho J, Tebas P, Clark CL, Metcalf JP, Ozment C, Raviprakash K, Beeler J, Holley HP, Jr., Warner S, Chorley C, Lane HC, Hughes MD, Davey RT, Barron M, Bastani A, Bauer P, Borkowsky W, Cairns C, Deville J, Elie M-C, Fichtenbaum C, Finberg R, Jain M, Kaufman D, Lin M, Lin J, Maves R, Morrow L, Nguyen M-H, Park P, Polk C, Randolph A, Rao S, Robinson L, Schofield C, Shoham S, Stalets E, Stapleton RD, Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*;doi: 10.1016/S2213-2600(19)30199-7
188. Huang X, Xu Y, Yang Q, Chen J, Zhang T, Li Z, Guo C, Chen H, Wu H, Li N, (2015) Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports* 5: 8528
 189. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY, Group HUSS, (2004) Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 59: 252-256
 190. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, van den Hoogen BG, Neyts J, Snijder EJ, (2014) Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 4875-4884
 191. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai JP, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen KY, (2015) Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of infectious diseases* 212: 1904-1913
 192. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alothman A, Balkhy HH, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Memish ZA, Ghazal S, Al Faraj S, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Al Mekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Almotairi A, Al Bshabshe A, Kharaba A, Jose J, Al Harthy A, Al Sulaiman M, Mady A, Fowler RA, Hayden FG, Al-Dawood A, Abdelzaher M, Bajhmom W, Hussein MA, and the Saudi Critical Care Trials g, (2020) Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 21: 8
 193. World Health Organization Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. In: Editor (ed)^(eds) Book Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. City, pp.
 194. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C, (2020) A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*;doi: 10.1056/NEJMoa2001282
 195. World Health Organization. Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. Jan 24 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf> (accessed March 10 2020).
 196. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G, (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* 30: 269-271
 197. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS, (2020) Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications* 11: 222

198. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H, (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*;doi: 10.1073/pnas.1922083117
199. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum JJ, Group PW, Sivahera B, Camara M, Kojan R, Walker R, Digheo-Kemp B, Cao H, Mukumbayi P, Mbala-Kingebeni P, Ahuka S, Albert S, Bonnett T, Crozier I, Duvenhage M, Proffitt C, Teitelbaum M, Moench T, Aboulhab J, Barrett K, Cahill K, Cone K, Eckes R, Hensley L, Herpin B, Higgs E, Ledgerwood J, Pierson J, Smolskis M, Sow Y, Tierney J, Sivapalasingam S, Holman W, Gettlinger N, Vallee D, Nordwall J, Team PCS, (2019) A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *The New England journal of medicine* 381: 2293-2303
200. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H, (2013) Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin. *Scientific reports* 3: 1686
201. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, Brining D, Bushmaker T, Martellaro C, Baseler L, Benecke AG, Katze MG, Munster VJ, Feldmann H, (2013) Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nature medicine* 19: 1313-1317
202. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA, (2013) Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)--possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 17: e792-798
203. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG, Jr., Frieman MB, Holbrook MR, Jahrling PB, Hensley L, (2014) Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *The Journal of general virology* 95: 571-577
204. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, Jose J, Alraddadi B, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Sindi AA, Mady A, Solaiman O, Al-Raddadi R, Maghrabi K, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Balkhy HH, Al Harthy A, Kharaba A, Gramish JA, Al-Aithan AM, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler R, (2019) Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clinical infectious diseases*;doi: 10.1093/cid/ciz544
205. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, Li PT, Dai J, Mok FK, Chen H, Hayden FG, Yuen KY, (2013) Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of infection* 67: 606-616
206. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Assiri AM, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Memon J, Taha Y, Almotairi A, Maghrabi KA, Qushmaq I, Al Bshabshe A, Kharaba A, Shalhoub S, Jose J, Fowler RA, Hayden FG, Hussein MA, And the Mtg. (2018) Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19: 81
207. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST, (2005) Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2: 69
208. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G, (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*;30:269-271
209. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D, (2020) In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of

- Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*;doi: 10.1093/cid/ciaa237
210. Touret F, de Lamballerie X, (2020) Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 177: 104762
 211. Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, Gras G, Lebon P, Ng LFP, de Lamballerie X, Le Grand R, (2018) Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses*;doi: 10.3390/v10050268
 212. Gao J, Tian Z, Yang X, (2020) Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*; 4:72-73
 213. multicenter collaboration group of Department of S, Technology of Guangdong P, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus p, (2020) [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43: E019
 214. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S, (2020) A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*;doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
 215. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Perez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gamir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation P, Pediatric Rheumatology Collaborative Study G, (2015) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 74: 1110-1117
 216. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, Mangan EK, Spindler A, Huizinga TWJ, van der Heijde D, investigators Es, (2018) Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 57: 1423-1431
 217. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T, (2008) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 371: 998-1006
 218. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, Przepiorka D, Farrell AT, Pazdur R, (2018) FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *The oncologist* 23: 943
 219. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, Men D, Huang Q, Liu Y, Yang B, Ding J, Li F, (2020) Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv*: 2020.2002.2029.20029520
 220. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ, (2011) Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 50: 552-562
 221. Geng Z, Yu Y, Hu S, Dong L, Ye C, (2019) Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical and experimental rheumatology* 37: 318-323
 222. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, Bardin M, Rossignol JF, Group USNICS, (2014) Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *The Lancet Infectious diseases* 14: 609-618
 223. Gamino-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, Ramirez-Venegas A, Llamas-Gallardo B, Galindo-Fraga A, Moreno-Espinosa S, Roldan-Aragon Y, Araujo-Melendez J, Hunsberger S, Ibarra-

Gonzalez V, Martinez-Lopez J, Garcia-Andrade LA, Kapushoc H, Holley HP, Jr., Smolskis MC, Ruiz-Palacios GM, Beigel JH, Mexico Emerging Infectious Diseases Clinical Research N, (2019) Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 69:1903-1911



Дополнительные материалы

Методология

Рисунок S1 Алгоритм использования не прямых данных

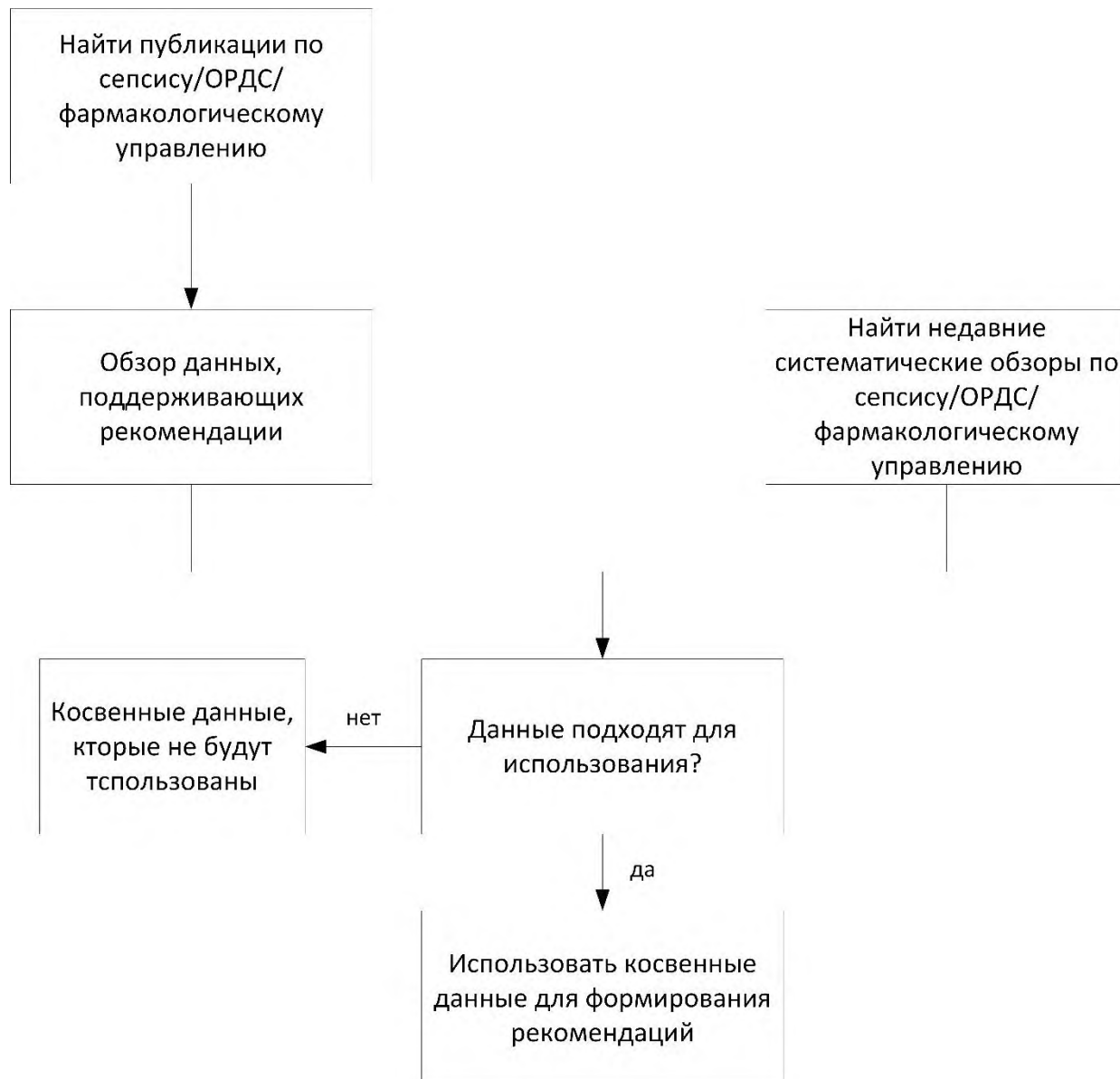


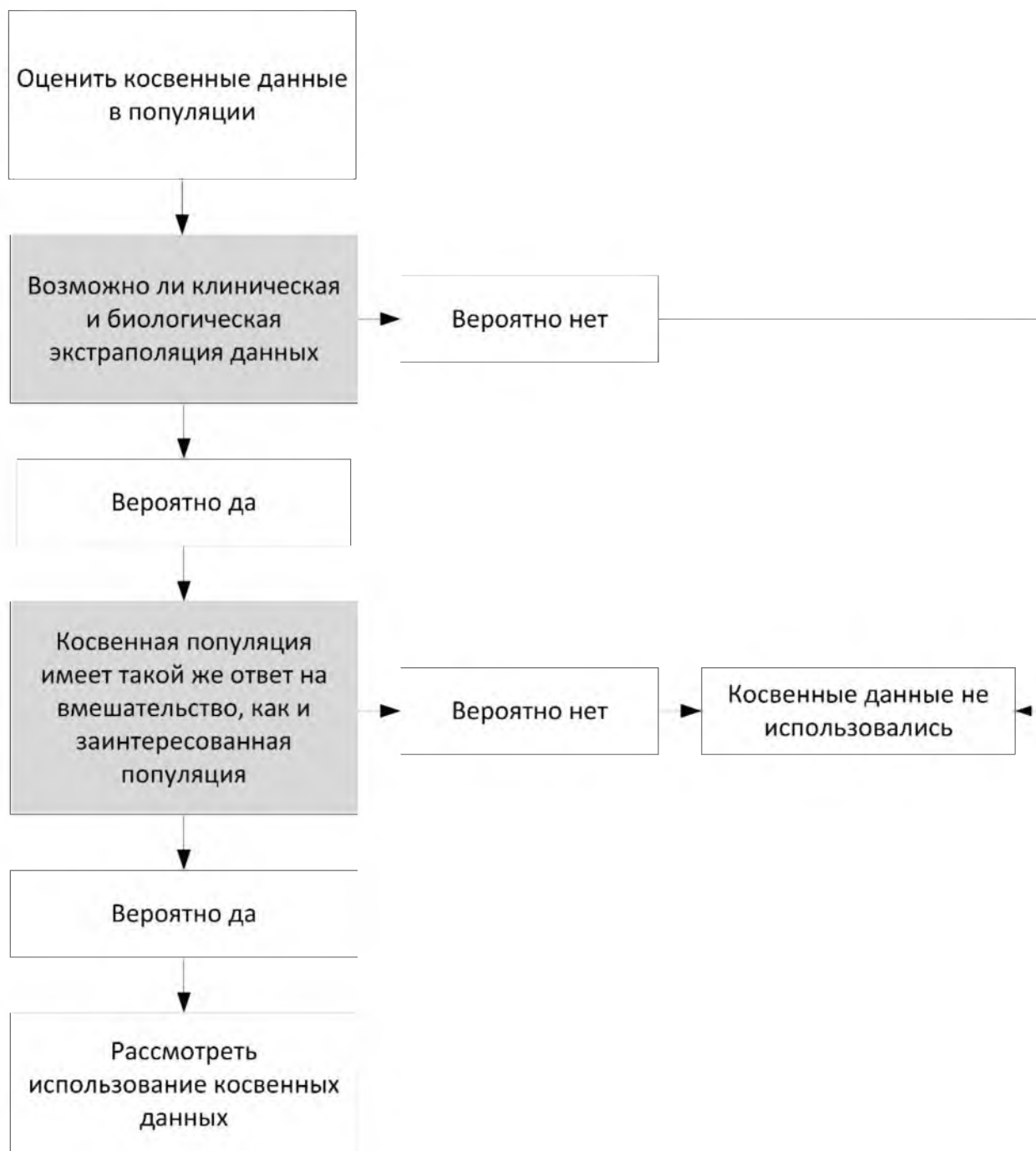


Рисунок S2 Алгоритм взаимодействия косвенности и качества доказательств





Рисунок S3 Алгоритм взаимодействия косвенности и качества доказательств





Вопросы инфекционного контроля

Таблица S1. PICO алгоритм: Рекомендация 1

Следует ли нам рекомендовать использовать респираторную маску вместо хирургических / медицинских масок медицинским работникам, выполняющим процедуры, генерирующие аэрозоль, у пациентов с COVID-19,?			
Популяция	Вмешательство	Сравнимые объекты	Исходы
Медицинские работники, выполняющие процедуры, генерирующие аэрозоль	респираторы (N-95, FFP2, или эквиваленты)	Хирургические/медицинские маски	1. передача инфекции

Таблица S2. PICO алгоритм: Рекомендация 2

Следует ли нам рекомендовать использовать палаты с отрицательным давлением вместо обычных палат медицинским работникам, выполняющим процедуры, генерирующие аэрозоль, у пациентов с COVID-19,?			
Популяция	Вмешательство	Сравнимые объекты	Исходы
Медицинские работники, выполняющие процедуры, генерирующие аэрозоль	Палаты с отрицательным давлением	Хирургические/медицинские маски	1. передача инфекции

Таблица S3. PICO алгоритм: Рекомендация 3

Следует ли нам рекомендовать использовать респираторную маску вместо хирургических / медицинских масок медицинским работникам, оказывающим помощь пациентам с COVID-19, которые не находятся на вентиляции?			
Популяция	Вмешательство	Сравнимые объекты	Исходы
Медицинские работники, выполняющие процедуры, генерирующие аэрозоль	респираторы (N-95, FFP2, или эквиваленты)	Хирургические/медицинские маски	1. передача инфекции



Таблица S4. PICO алгоритм: Рекомендация 4

Следует ли нам рекомендовать использовать респираторную маску вместо хирургических / медицинских масок медицинским работникам, выполняющим неаэрозоль-генерирующие процедуры пациентам с COVID-19, которые находятся на искусственной вентиляции?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Медицинские работники, выполняющие процедуры, генерирующие аэрозоль	респираторы (N-95, FFP2, или эквиваленты)	Хирургические/медицинские маски	1. передача инфекции

Таблица S5. PICO алгоритм: Рекомендация 4

Следует ли нам рекомендовать использовать видеоларингоскопию вместо прямой ларингоскопии медицинским работникам, выполняющим интубацию трахеи пациентам с COVID-19?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Медицинские работники, выполняющие процедуры, генерирующие аэрозоль	видеоларингоскоп	прямой ларингоскоп	1. передача инфекции



Рисунок S4. Рекомендация 3: N-95 vs хирургическая маска- лабораторно подтвержденная гриппозная инфекция

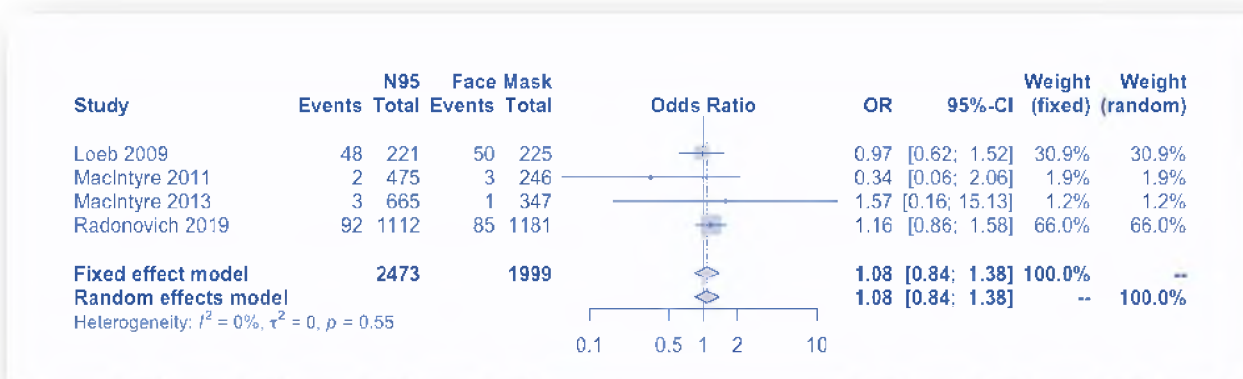


Рисунок S5. Рекомендация 3: N-95 vs хирургическая маска- лабораторно подтвержденная респираторная инфекция

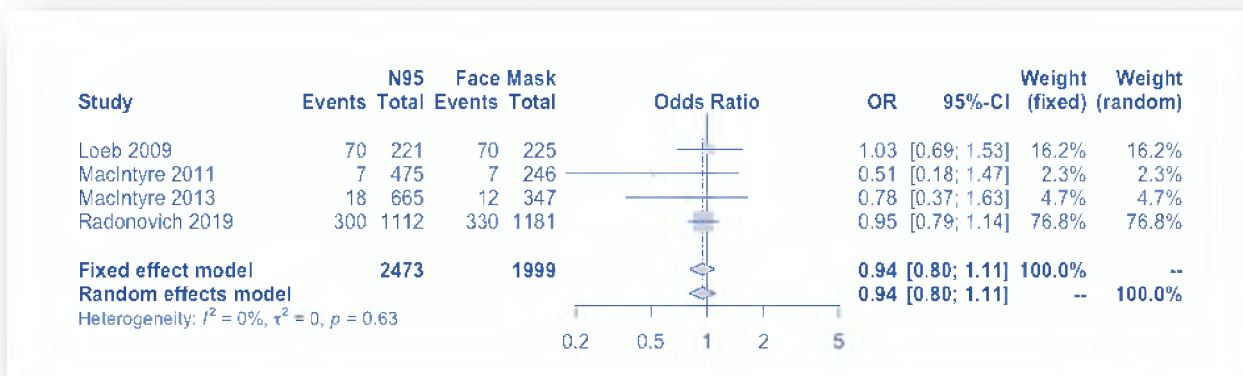


Рисунок S6. Рекомендация 3: N-95 vs хирургическая маска- лабораторно подтвержденная гриппо-подобная инфекция

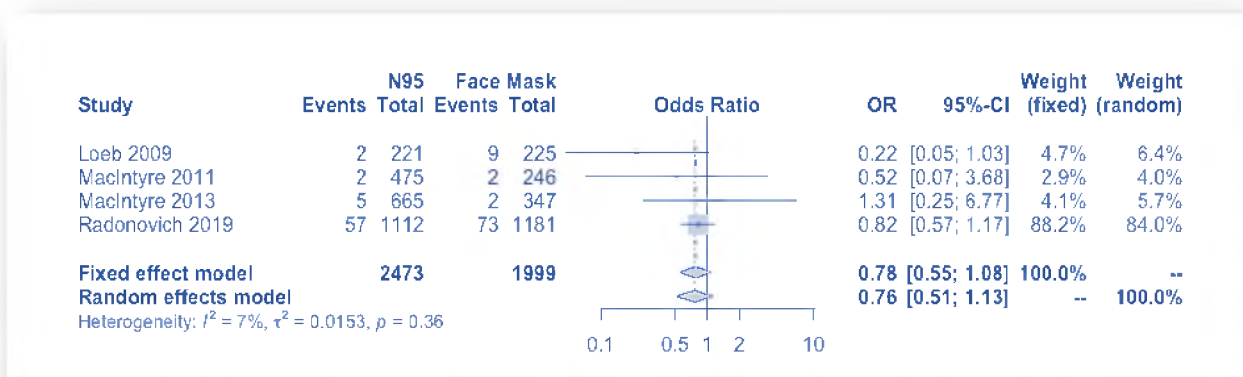




Таблица S6. Рекомендация 3: Профиль доказательств

Исходы	Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Убедительность доказательств (GRADE)
лабораторно подтвержденная гриппозная инфекция	(4 РКИ)	ОШ 1.08 (0.84 - 1.38)	Низкий
лабораторно подтвержденная респираторная инфекция	(4 РКИ)	ОШ 0.94 (0.80 - 1.11)	Низкий
лабораторно подтвержденная гриппо-подобная инфекция	(4 РКИ)	ОШ 0.76 (0.51 - 1.13)	Низкий
клиническая респираторная инфекция	(3 РКИ)	ОШ 0.67 (0.44 - 1.02)	Очень низкий



Вопросы диагностики и взятия проб

Таблица S7. PICO алгоритм: Рекомендация 7.1.

Следует ли рекомендовать отправлять пробы из верхних дыхательных путей по сравнению с пробами из нижних дыхательных путей у пациентов с механической вентиляцией и подозрением на COVID-19?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с подозрением на COVID-19, находящиеся на ИВЛ	Пробы из верхних дыхательных путей	Пробы из нижних дыхательных путей	1. точность диагностики 2. вред больному 3. Инфекционный риск для медицинских работников

Таблица S8. PICO алгоритм: Рекомендация 7.2.

Следует ли рекомендовать отправлять пробы эндотрахеального аспирата по сравнению с пробами бронхоскопического аспирата у пациентов с механической вентиляцией и подозрением на COVID-19?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с подозрением на COVID-19, находящиеся на ИВЛ	Эндотрахеальный аспират	Бронхоскопический аспират	1. точность диагностики 2. вред больному 3. Инфекционный риск для медицинских работников



Вопросы управления гемодинамикой

Таблица S9. PICO алгоритм: Рекомендация 8.

По каким параметрам мы должны оценивать чувствительность к инфузии у взрослых с COVID-19 и шоком динамическим или статическим?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	Динамические параметры	Статические параметры	1. Летальность 2. Длительность пребывания в ОРИТ 3. Длительность ИВЛ

Таблица S10. PICO алгоритм: Рекомендация 9.

У взрослых с COVID-19 и шоком мы должны использовать консервативную или либеральную инфузионную стратегию?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	Консервативная стратегия	Либеральная стратегия	1. Летальность 2. Серьезные побочные эффекты 3. Длительность пребывания в ОРИТ 4. Длительность ИВЛ

Таблица S11. PICO алгоритм: Рекомендация 10.

У взрослых с COVID-19 и шоком мы должны использовать внутривенные кристаллоиды или внутривенные коллоиды при инфузионной реанимации?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	внутривенные кристаллоиды	внутривенные коллоиды	1. Летальность 2. Серьезные побочные эффекты



Таблица S12. PICO алгоритм: Рекомендация 11.

У взрослых с COVID-19 и шоком мы должны использовать буферированные/сбалансированные кристаллоиды или несбалансированные кристаллоиды при инфузионной реанимации?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	буферированные/сбалансированные кристаллоиды	несбалансированные кристаллоиды	1. Летальность 2. Серьезные побочные эффекты

Таблица S13. PICO алгоритм: Рекомендация 12.

У взрослых с COVID-19 и шоком должны ли использовать препараты гидроксипропилированного крахмала для инфузионной реанимации?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	препараты гидроксипропилированного крахмала	кристаллоиды	1. Летальность 2. Заместительная почечная терапия 3. Гемотрансфузии

Таблица S14. PICO алгоритм: Рекомендация 13.

У взрослых с COVID-19 и шоком должны ли использовать препараты желатина для инфузионной реанимации?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	препараты желатина	кристаллоиды	1. Летальность



Таблица S15. PICO алгоритм: Рекомендация 14.

У взрослых с COVID-19 и шоком должны ли использовать препараты декстрана для инфузионной реанимации?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	препараты декстрана	кристаллоиды	1. Летальность 2. Гемотрансфузии

Таблица S16. PICO алгоритм: Рекомендация 15.

У взрослых с COVID-19 и шоком должны ли использовать альбумин для инфузионной реанимации?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	альбумин	кристаллоиды	1. Летальность 2. Заместительная почечная терапия 3. Гемотрансфузии

Таблица S17. PICO алгоритм: Рекомендация 16.

У взрослых с COVID-19 и шоком должны ли мы использовать норадреналин или другие вазоактивные препараты как препараты первой линии терапии?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	норадреналин	другие вазоактивные препараты	1. Летальность 2. Серьезные побочные эффекты



Таблица S18. PICO алгоритм: Рекомендация 17.

У взрослых с COVID-19 и шоком должны ли мы использовать вазопрессин или адреналин при отсутствии норадреналина?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	вазопрессин	адреналин	1. Летальность 2. Серьезные побочные эффекты

Таблица S19. PICO алгоритм: Рекомендация 18.

У взрослых с COVID-19 и шоком должны ли мы использовать допамин или норадреналин при отсутствии норадреналина?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	допамин	норадреналин	1. Летальность 2. Аритмии

Таблица S20. PICO алгоритм: Рекомендация 19.

У взрослых с COVID-19 и шоком должны ли мы добавить вазопрессин в качестве препарата второй линии или мы должны титровать норэпинефрин, если норэпинефрин не позволяет достичь целевого среднего артериального давления?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	вазопрессин	норадреналин	1. Летальность 2. Фибрилляция предсердий 3. Ишемия пальцев



Таблица S21. PICO алгоритм: Рекомендация 20.

У взрослых с COVID-19 и шоком должны ли мы титровать вазоактивные препараты для достижения целевого среднего артериального давления (САД) 60-65 мм рт.ст. или добиваться более высокого целевого давления			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Взрослые больные с COVID-19 и шоком	САД 60-65 мм рт.ст.	САД > 65 мм рт.ст.	1. Летальность 2. Фибрилляция предсердий 3. Ишемия пальцев

Таблица S22. PICO алгоритм: Рекомендация 21.

У взрослых с COVID-19 и шоком признаками кардиальной дисфункцией и гипоперфузией, сохраняющейся несмотря на инфузию и норадреналин, должны ли мы добавлять добутамин или увеличивать дозу норадреналина			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
У взрослых с COVID-19 и шоком признаками кардиальной дисфункцией и гипоперфузией	Добутамин	Без добутамина	1. Летальность 2. Серьезные побочные эффекты

Таблица S23. PICO алгоритм: Рекомендация 22.

У взрослых с COVID-19 и рефрактерным шоком должны ли мы добавлять низкие дозы кортикостероидов?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
У взрослых с COVID-19 и с рефрактерным шоком	Низкие дозы кортикостероидов	Без низких доз кортикостероидов	1. Летальность 2. Серьезные побочные эффекты



Таблица S23. Рекомендация 9: Профиль доказательств: консервативная или либеральная инфузионная терапия

Исходы	Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Убедительность доказательств (GRADE)
Все случаи летальности	637 (9 РКИ)	ОР 0.87 (0.69-1.10)	Очень низкая
Серьезные побочные эффекты	637 (9 РКИ)	ОР 0.91 (0.78-1.05)	Очень низкая

**Таблица S24. Рекомендация 11: Профиль доказательств:
буферированные/сбалансированные кристаллоиды или несбалансированные
кристаллоиды**

Исходы	Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Убедительность доказательств (GRADE)
Больничная летальность	19664 (14 РКИ)	ОР 0.91 (0.83-1.01)	Высокая
Острое почечное повреждение	18701 (9 РКИ)	ОР 0.91 (0.78-1.05)	Низкая



Таблица S25. Рекомендация 12: Профиль доказательств: кристаллоиды или гидроксипропилированные крахмалы

Исходы	Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Убедительность доказательств (GRADE)
Летальность общая	11,177 (24 РКИ)	ОР 0.97 (0.86-1.09)	УМЕРЕННАЯ
Летальность 90-дней	10,415 (15 РКИ)	ОР 1.01 (0.90-1.14)	УМЕРЕННАЯ
Летальность 30-дней	10,135 (11 РКИ)	ОР 0.99 (0.90-1.09)	УМЕРЕННАЯ
Заместительная почечная терапия	8,527 (9 РКИ)	ОР 1.30 (1.14-1.48)	УМЕРЕННАЯ
Гемотрансфузии	1,917 (8 РКИ)	ОР 1.19 (1.02-1.39)	УМЕРЕННАЯ

Таблица S26. Рекомендация 13: Профиль доказательств: кристаллоиды или желатин

Исходы	Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Убедительность доказательств (GRADE)
Летальность общая	1,698 (6 РКИ)	ОР 0.89 (0.74-1.08)	Низкая
Летальность 90-дней	1,388 (1 РКИ)	ОР 0.89 (0.73-1.09)	Низкая
Летальность 30-дней	1,388 (1РКИ)	ОР 0.92 (0.74-1.16)	Низкая

**Таблица S27. Рекомендация 14: Профиль доказательств: кристаллоиды или декстраны**

Исходы	Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Убедительность доказательств (GRADE)
Летальность общая	4,736 (19 РКИ)	ОР 0.99 (0.88-1.11)	Умеренная
Летальность 90-дней	3,353 (10 РКИ)	ОР 0.99 (0.87-1.12)	Умеренная
Гемотрансфузии	1,272 (3 РКИ)	ОР 0.92 (0.7-1.10)	Очень низкая

Таблица S28. Рекомендация 15: Профиль доказательств: кристаллоиды или альбумин

Исходы	Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Убедительность доказательств (GRADE)
Летальность общая	13,047 (20 РКИ)	ОР 0.98 (0.92-1.06)	Умеренная
Летальность 90-дней	12,492 (10 РКИ)	ОР 0.98 (0.92-1.04)	Умеренная
Летальность 30-дней	12,506 (10 РКИ)	ОР 0.99 (0.93-1.06)	Умеренная
Заместительная почечная терапия	290 (2 РКИ)	ОР 1.11 (0.96-1.27)	Очень низкая
Гемотрансфузии	1,917 (3 РКИ)	ОР 1.31 (0.95-1.80)	Очень низкая



Таблица S29. Рекомендация 18: Профиль доказательств: норадреналин или допамин

Исходы	Число участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Убедительность доказательств (GRADE)
Летальность общая	1,400 (6 RCTs)	ОР 1.07 (0.99-1.16)	Высокая
Аритмии	1,931 (2 РКИ)	ОР 2.34 (1,46 – 3,78)	Высокая

Таблица S30. Характеристика доказательств: Рекомендация 19 дополнение вазопрессина vs. норадреналин

Исходы	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% CI)	Качество доказательств
Летальный исход по всем причинам (конец наблюдения)	3 430 (18 РКИ)	ОР 0.91 (0.85–0.99)	НИЗКОЕ
Фибрилляция Предсердий	1358 (13 РКИ)	ОР 0.91 (0.85–0.99)	ВЫСОКОЕ
Ишемия конечностей	2489 (10 РКИ)	ОР 0.91 (0.85–0.99)	УМЕРЕННОЕ

Таблица S31. Характеристика доказательств: Рекомендация 20 целевое MAP выше vs ниже

Исходы	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% CI)	Качество доказательств
28-дневная Смертность	894 (2 РКИ)	ОР 1.15 (0.87 to 1.52)	НИЗКОЕ
90-дневная Смертность	894 (2 РКИ)	ОР 1.08 (0.84 to 1.44)	НИЗКОЕ
Суправентрикулярная Аритмия	894 (2 РКИ)	ОР 2.50 (1.35–4.77)	УМЕРЕННОЕ
Миокардиальное повреждение	894 (2 РКИ)	ОР 1.47 (0.64–3.56)	НИЗКОЕ
Ишемия конечностей	894 (2 РКИ)	ОР 0.92 (0.36–2.10)	НИЗКОЕ



Таблица S32. Характеристика доказательств: Рекомендация 22 кортикостероиды vs. кортикостероиды при шоке

Исходы	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% CI)	Качество доказательств
Краткосрочная летальность (< 90 дней)	7297 (22 РКИ)	ОР 0.96 (0.91–1.02)	ВЫСОКОЕ
Долгосрочная Летальность (> 90 дней)	7297 (22 РКИ)	ОР 0.96 (0.90–1.02)	УМЕРЕННОЕ
Серьезные побочные эффекты	5908 (10 РКИ)	ОР 0.98 (0.90–1.08)	НИЗКОЕ

Вопросы респираторной поддержки:

Таблица S33. Вопросы PICO: Рекомендации 23-24

Какие целевые значения оксигенации мы должны порекомендовать у взрослых с COVID-19 и дыхательной недостаточностью?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Взрослые с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью	Консервативные значения оксигенации	Либеральные цифры оксигенации	1. Смертность

Таблица S34. Вопросы PICO: Рекомендация 25

Должны ли мы рекомендовать использовать высокопоточные назальные канюли (HFNC) или же традиционную подачу кислорода у взрослых с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Взрослые с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью	HFNC	Традиционная подача кислорода	1. Смертность 2. Инвазивная ИВЛ 3. Комфорт пациента

Таблица S35. Вопросы PICO: Рекомендация 26

Должны ли мы рекомендовать использовать не-инвазивную вентиляцию с положительным давлением (NIPPV) или же высокопоточные назальные канюли (HFNC) у взрослых с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Взрослые с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью	NIPPV	HFNC	1. Смертность 2. Инвазивная ИВЛ 3. Комфорт пациента

**Таблица S36. Вопросы PICO: Рекомендации 30-31**

Должны ли мы рекомендовать вентиляцию с использованием стратегии протективной вентиляции легких или же более высокий дыхательный объем у взрослых с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Взрослые с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью	Низкий дыхательный объем (протективная вентиляция легких)	Более высокий дыхательный объем	1. Смертность 2. Баротравма

Таблица S37. Вопросы PICO: Рекомендация 32

Должны ли мы рекомендовать вентиляцию с использованием стратегии высокого РЕЕР или же с использованием стратегии низкого РЕЕР у взрослых с COVID-19 и ОРДС от умеренной до тяжелой степени тяжести?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Взрослые с COVID-19 и ОРДС от умеренной до тяжелой степени тяжести	Стратегия высокого РЕЕР	Стратегия низкого РЕЕР	1. Смертность 2. Баротравма

Таблица S38. Вопросы PICO: Рекомендация 34

Должны ли мы рекомендовать вентиляцию с использованием прон-позиции у взрослых с COVID-19 и ОРДС тяжелой степени тяжести или же мы не должны этого делать?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Взрослые с COVID-19 и ОРДС тяжелой степени тяжести	Вентиляция в прон-позиции	Обычная вентиляция без прон-позиции	1. Смертность 2. Побочные эффекты

Таблица S39. Вопросы PICO: Рекомендация 35

Должны ли мы рекомендовать продленную инфузию блокаторов нервномышечной передачи (миорелаксантов - NMBA) или же болюсы NMBA (без продленной инфузии) у взрослых с COVID-19 и ОРДС от умеренной до тяжелой степени тяжести?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Взрослые с COVID-19 и ОРДС от умеренной до тяжелой степени тяжести	Продленная инфузия NMBA	Болюсы NMBA по требованию	1. Смертность 2. Баротравма 3. ICUAW (синдром мышечной слабости в палате ОРИТ)

**Таблица S40. Вопросы PICO: Рекомендации 36-37**

Должны ли мы рекомендовать использование ингаляционных вазодилататоров (Окиси азота) у взрослых с COVID-19 ОРДС и гипоксией, сохраняющейся несмотря на оптимизацию вентиляции или же не должны этого делать?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Взрослые с COVID-19 ОРДС и гипоксией, сохраняющейся несмотря на оптимизацию вентиляции	Ингаляционные вазодилататоры (Окись азота)	Обычный меры ухода	1. Смертность 2. Оксигенация 3. Компромисс по уровню гемодинамики

Таблица S41. Вопросы PICO: Рекомендации 38-39

Должны ли мы рекомендовать использование рекрутмент-маневра у взрослых с COVID-19 ОРДС и гипоксией, сохраняющейся несмотря на оптимизацию вентиляции или же не должны этого делать?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Взрослые с COVID-19 ОРДС и гипоксией, сохраняющейся несмотря на оптимизацию вентиляции	Рекрутмент-маневр	Без рекрутмент-маневров	1. Смертность 2. Оксигенация 3. Компромисс по уровню гемодинамики

Таблица S42. Вопросы PICO: Рекомендация 40

Должны ли мы рекомендовать использование ЭКМО у взрослых с COVID-19 ОРДС и гипоксией, сохраняющейся несмотря на оптимизацию вентиляции и терапию спасения или же не должны этого делать?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Взрослые с COVID-19 ОРДС и гипоксией, сохраняющейся несмотря на оптимизацию вентиляции и терапию спасения	V-V ЭКМО	Без ЭКМО	1. Смертность 2. Почечная недостаточность



Резюме доказательной базы по вентиляции:

Таблица S43. Характеристика доказательств: Рекомендация 32 высокое РЕЕР или низкое РЕЕР при ОРДС

Исходы	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% CI)	Качество доказательств
Внутрибольничная летальность – С улучшением оксигенации благодаря РЕЕР	2031 (6 РКИ)	ОР 0.87 (0.78 to 0.97)	УМЕРЕННОЕ
Внутрибольничная летальность – С улучшением оксигенации благодаря РЕЕР	1557 (2 РКИ)	ОР 1.08 (0.98 to 1.18)	УМЕРЕННОЕ
Баротравма – С улучшением оксигенации благодаря РЕЕР	2089 (7 РКИ)	ОР 0.80 (0.48 to 1.35)	УМЕРЕННОЕ
Баротравма – С улучшением оксигенации благодаря РЕЕР	1559 (2 РКИ)	1559 (2 RCTs)	УМЕРЕННОЕ

Таблица S44. Характеристика доказательств: Рекомендация 34 вентиляция в prone-позиции или вентиляция на спине

Исходы	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% CI)	Качество доказательств
Летальность >12 часов в prone-позиции	1,002 (5 РКИ)	ОР 0.71 (0.52 to 0.97)	УМЕРЕННОЕ
Летальность <12 часов в prone-позиции	1,135 (3 РКИ)	ОР 1.04 (0.89 to 1.21)	УМЕРЕННОЕ
Летальность – Умеренное до тяжелого ОРДС	1,002 (5 РКИ)	ОР 0.71 (0.52 to 0.97)	УМЕРЕННОЕ
Летальность – все ОРДС	1,135 (3 РКИ)	ОР 1.04 (0.89 to 1.21)	УМЕРЕННОЕ
Случайное удаление ЦВК	635 (2 РКИ)	ОР 1.72 (0.43 to 6.84)	ОЧЕНЬ НИЗКОЕ
Развитие пролежней	635 (2 РКИ)	ОР 1.22 (1.06 to 1.41)	ВЫСОКОЕ
Осложнения со стороны дыхательных путей – незапланированная экстубация	2067 (6 РКИ)	ОР 1.14 (0.78 to 1.67)	НИЗКОЕ



Осложнения со стороны дыхательных путей – обструкция ЭТТ	1594 (3 РКИ)	ОР 1.76 (1.24 to 2.50)	УМЕРЕННОЕ
--	-----------------	---------------------------	-----------

Таблица S45. Характеристика доказательств: Рекомендация 35 продлённая инфузия NMBA vs. введение NMBA по требованию при ОРДС

Исходы	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% CI)	Качество доказательств
Внутрибольничная летальность – (глубокая седация в контрольной группе)	431 (3 РКИ)	ОР 0.72 (0.58 to 0.91)	НИЗКОЕ
Внутрибольничная летальность – (легкая седация в контрольной группе)	1006 (1 РКИ)	ОР 0.99 (0.86 to 1.15)	УМЕРЕННОЕ
Баротравма	1437 (4 РКИ)	ОР 0.55 (0.35 to 0.85)	УМЕРЕННОЕ
ICUAW	885 (4 РКИ)	ОР 1.16 (0.98 to 1.37)	УМЕРЕННОЕ

Таблица S46. Характеристика доказательств: Рекомендации 36-39: рекрутмент-маневр vs. без рекрутмента при ОРДС

Исходы	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% CI)	Качество доказательств
Госпитальная Летальность	2544 (8 РКИ)	ОР 0.90 (0.78 to 1.04)	УМЕРЕННОЕ
Госпитальная Летальность – Традиционный рекрутмент-маневр	1345 (4 РКИ)	ОР 0.85 (0.75 to 0.97)	УМЕРЕННОЕ
Госпитальная Летальность – Маневр с постепенным увеличением РЕЕР	1199 (4 РКИ)	ОР 1.06 (0.97 to 1.17)	УМЕРЕННОЕ
Летальность на 28 день – Традиционный рекрутмент-маневр	1346 (4 РКИ)	ОР 0.79 (0.64 to 0.96)	УМЕРЕННОЕ
Летальность на 28 день – Маневр с постепенным увеличением РЕЕР	1200 (4 РКИ)	ОР 1.12 (1.00 to 1.25)	УМЕРЕННОЕ
Баротравма	1407 (5 РКИ)	ОР 0.79 (0.46 to 1.37)	НИЗКОЕ

Таблица S47. Характеристика доказательств: Рекомендация 40 VV ЭКМО vs отсутствие ЭКМО при ОРДС

Исходы	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% CI)	Качество доказательств
60 дневная летальность	429	ОР 0.73	НИЗКОЕ



	(2 РКИ)	(0.57 to 0.92)	
Кровотечение – массивная трансфузия	249 (1 РКИ)	ОР 3.02 (0.32 to 28.68)	НИЗКОЕ
Кровотечение – приводящее к трансфузии	249 (1 РКИ)	ОР 1.64 (1.17 to 2.31)	НИЗКОЕ

Вопросы по группам препаратов:

Таблица S48. Вопросы PICO: Рекомендация 41

Должны ли мы рекомендовать применение системных кортикостероидов у взрослых с COVID-19 и дыхательной недостаточностью (без ОРДС), находящихся на искусственной вентиляции легких или же мы не должны этого делать?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Пациенты с COVID-19 и дыхательной недостаточностью (без ОРДС) на искусственной вентиляции легких	Системные кортикостероиды	Без кортикостероидов	1. Смертность 2. Органная недостаточность 3. Инфекции 4. Нейромышечная слабость 5. Желудочно-кишечные кровотечения 6. Гипергликемия 7. Вирусная нагрузка

Таблица S49. Вопросы PICO: Рекомендация 42

Должны ли мы рекомендовать применение системных кортикостероидов у взрослых с COVID-19 и ОРДС, находящихся на искусственной вентиляции легких или же мы не должны этого делать?			
Популяция	Мероприятие	Сравнение	Исходы
Пациенты с COVID-19 и ОРДС на искусственной вентиляции легких	Системные кортикостероиды	Без кортикостероидов	1. Смертность 2. Органная недостаточность 3. Инфекции 4. Нейромышечная слабость 5. Желудочно-кишечные кровотечения 6. Гипергликемия 7. Вирусная нагрузка

Таблица S50. PICO алгоритм: Рекомендация 43

Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Пациенты на механической вентиляции легких с COVID-19 и дыхательной недостаточностью.	Эмпирическая антибактериальная терапия	Без антибактериальной терапии	1. Смертность 2. Неблагоприятные события

**Таблица S51. PICO алгоритм: Рекомендация 44**

Следует ли рекомендовать пациентам с COVID-19 находящимся в критическом состоянии корригировать повышение температуры?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Пациенты с COVID-19 в критическом состоянии и лихорадкой.	Корригировать	Без коррекции	1. Смертность 2. Неблагоприятные события 3. Комфорт для пациента 4. Шок

Таблица S53. PICO алгоритм: Рекомендация 45

Следует ли пациентам с COVID-19 находящимся на механической вентиляции легких, назначать внутривенный иммуноглобулин?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Пациенты с COVID-19 на механической вентиляции легких	Внутривенный иммуноглобулин	Без введения иммуноглобулина	1. Смертность 2. Неблагоприятные события

Таблица S54. PICO алгоритм: Рекомендация 46

Следует ли пациентам с COVID-19 находящимся на механической вентиляции легких, применять гипериммунную плазму?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Пациенты с COVID-19 на механической вентиляции легких	Гипериммунная плазма	Отсутствие использования гипериммунной плазмы.	1. Смертность 2. Неблагоприятные события

Таблица S55. PICO алгоритм: Рекомендация 47

Следует ли пациентам в критическом состоянии с COVID-19, назначать противовирусные препараты?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Пациенты в критическом состоянии с COVID-	Противовирусные препараты	Отсутствие противовирусных препаратов	1. Смертность 2. Неблагоприятные события



Рисунок S7. Летальные исходы: рекомендация 41: наблюдательные исследования вирусной пневмонии

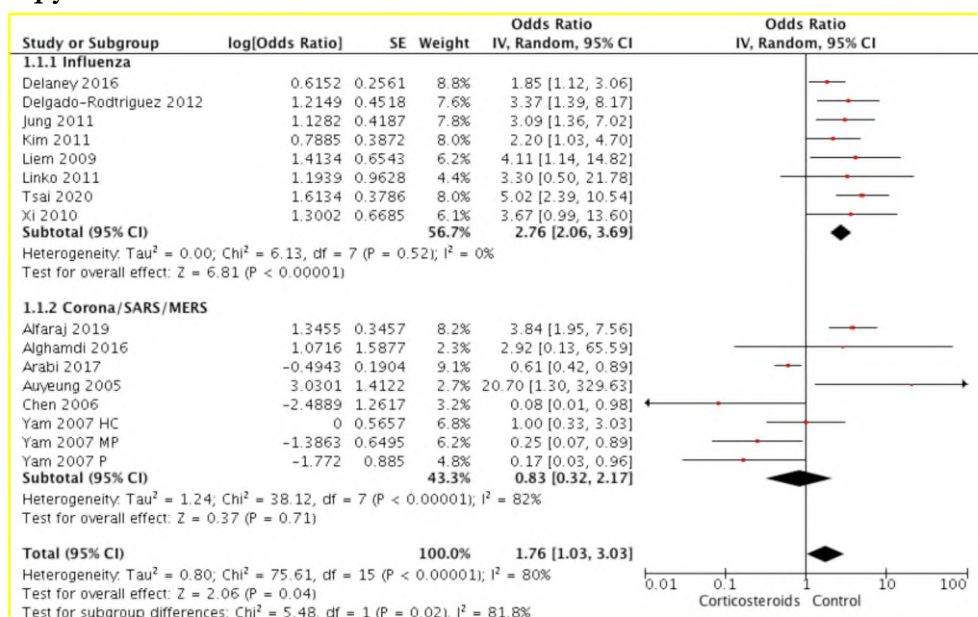


Таблица S56. PICO алгоритм: Рекомендация 48

Следует ли пациентам с COVID-19 находящимся на механической вентиляции легких, назначать терапию интерфероном?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Пациенты с COVID-19 на механической вентиляции легких	интерферон	Отсутствие терапии интерфероном	1.Смертность 2.Неблагоприятные события

Таблица S57. PICO алгоритм: Рекомендация 49

Должны ли мы рекомендовать использование хлорохина, а не противовирусных препаратов, у больных в критическом состоянии с инфекцией COVID-19?			
Популяция	Вмешательство	Сравниваемые объекты	Исходы
Больные в критическом состоянии с COVID-19	Хлорохин	Противовирусные препараты	1.Смертность 2.Неблагоприятные события

Таблица S58. Данные профиля: Рекомендация 41 Кортикостероидная терапия в сравнении с ее отсутствием при COVID-19 без ОРДС

Исходы	№ участников (исследования)	Относительный результат (95%)	Уровень доказательности
Смертность (косвенные наблюдательные исследования гриппа)	8 наблюдательных исследований	ОР 2.76 (от 2.06 до 3.69)	Очень низкий
Смертность (косвенные наблюдательные исследования)	8 наблюдательных исследований	ОР 0.83 (от 0.32 до 2.17)	Очень низкий



коронавируса)			
---------------	--	--	--

Таблица S59. Данные профиля: Рекомендация 42: Кортикостероидная терапия в сравнении с ее отсутствием при COVID-19 без ОРДС

Исходы	№ участников (исследования)	Относительный результат (95%)	Уровень доказательности
Смертность (Косвенные доказательства от ОРДС РКИ)	7 РКИ	ОР 0.75 (0.59 до 0.95)	Низкий
Смертность (косвенные данные от наблюдательных исследований ОРДС при гриппе)	5 наблюдательных исследований	ОР 1.40 (0.76 до 2.57)	Очень низкий
Смертность (прямые доказательства от Ву и др.).	1 наблюдательное исследование	ОР 0.38 (0.20 до 0.72)	Очень низкий

Таблица S60. Данные профиля: Рекомендация 47: отсутствие/наличие лопинавира/ритонавира в лечении тяжелобольных пациентов с COVID-19.

Исходы	№ участников (исследования)	Относительный результат (95%)	Уровень доказательности
28-дневная смертность	1 РКИ	RD -5.8% (-17.3 до 5.7)	Низкий
Сроки улучшения клинической картины	1 РКИ	Мд 1.31 дней (0.95 до 1.80)	Низкий

Рисунок S8. Смертность: рекомендация 41: наблюдательные исследования вирусного ОРДС

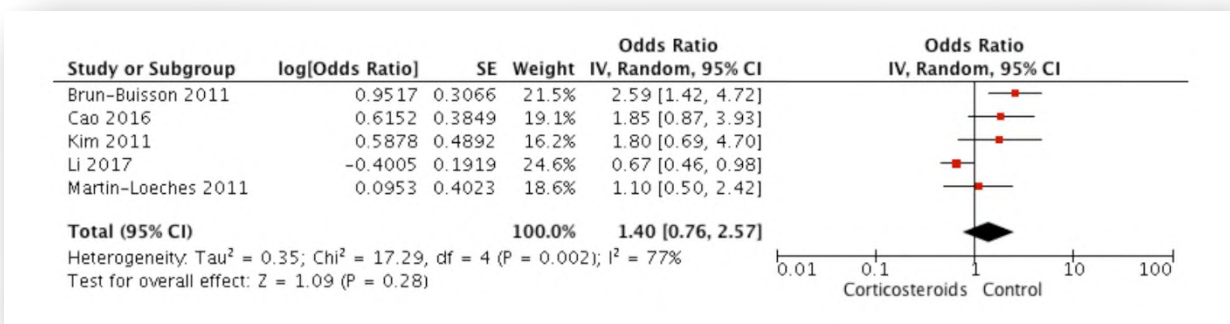




Рисунок S9. Смертность: рекомендация 41: РКИ по ОРДС (не относится к вирусному ОРДС)

