

**Ю. І. Феценко, О. Я. Дзюблик, Я. О. Дзюблик,  
М. М. Пилипенко, О. Л. Боророва**  
**НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ, АСОЦІЙОВАНА З COVID-19:  
ПОГЛЯД НА ЛІКУВАННЯ**

*ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України*

**НЕГОСПИТАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ  
С COVID-19: ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ**

**Ю. И. Феценко, О. Я. Дзюблик, Я. О. Дзюблик,  
М. М. Пилипенко, Е. Л. Боророва**

*Резюме*

Одним из наиболее грозных вызовов современности является пандемия инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, которая у 15 % пациентов приобретает тяжелое течение вследствие поражения легких с развитием дыхательной недостаточности. В статье освещены основные вопросы проведения этиотропной и патогенетической терапии пациентов внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Особое внимание авторы обратили на особенности назначения антибактериальной терапии у данной категории больных.

Системный воспалительный ответ с развитием "цитокинового шторма" имеет чрезвычайно важное значение в возникновении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В связи с этим большое внимание мировой медицинской общественности привлекает возможность эффективного использования блокаторов рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумаба.

Важную роль в комплексной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией играет лечение сопутствующих заболеваний. Основу респираторной поддержки в случае развития дыхательной недостаточности составляет высокопоточная кислородотерапия в сочетании с неинвазивной и инвазивной вентиляцией легких. Перечислены основные показания и противопоказания для проведения этих методов респираторной поддержки.

Представлены основополагающие принципы ведения пациентов с ОРДС и септическим шоком. Регламентированы показания для использования кортикостероидов, а также указано место использования средств симптоматической терапии пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19-ассоциированная пневмония, лечение, антибиотики, тоцилизумаб, респираторная поддержка.

**Укр. пульмонолог. журнал. 2020, № 2, С. 5–12.**

*Феценко Юрій Іванович*

*Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»  
Академік НАМН України, професор  
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,  
Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua*

**COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH COVID-19: THE TREATMENT PERSPECTIVES**

**Y. I. Feshchenko, O. Y. Dziublyk, Y. O. Dziublyk,  
M. M. Pylypenko, O. L. Bororova**

*Abstract*

The pandemic, caused by novel SARS-CoV-2 infection, is one of the greatest challenges of present days, responsible for the development of severe acute respiratory syndrome due to lung injury and respiratory failure in up to 15 % of patients. Current review is dedicated to the use of etiological and pathogenetic therapy in COVID-19 associated community-acquired pneumonia patients. A special attention the authors have paid on antibacterial therapy in this cohort of patients.

A systemic inflammatory response, manifested with "cytokine storm", is extremely important in the development of acute respiratory distress-syndrome (ARDS). This fact attracts the attention of medical scientists due to a possibility of effective use of tocilizumab, which is IL-6 receptor antagonist.

Management of comorbidities plays an important role in the treatment of coronavirus infection patients. In cases when acute respiratory failure occurs the respiratory support should be based on weighted use of both non-invasive and invasive lung ventilation along with high-flow oxygen therapy. Major indications and contraindications for these ventilatory support procedures have been listed.

Basic principles of ARDS and septic shock management have been presented. Administration of systemic corticosteroids and symptomatic relief medicines requires strict justification in COVID-19 associated pneumonia patients.

**Key words:** COVID-19 associated pneumonia, therapy, antibiotics, tocilizumab, respiratory support.

**Ukr. Pulmonol. J. 2020;2: 5–12.**

*Yurii I. Feshchenko*

*Director of National Institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii  
National Academy of medical sciences of Ukraine  
Academician of NAMS of Ukraine, professor  
03038, Kyiv, 10, M. Amosova str.  
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua*

Одним із найбільш вагомих і небезпечних викликів сучасності став спалах інфекції (COVID-19), спричиненої новим коронавірусом SARS-CoV-2. [1–4]. За своїми темпами поширення, шляхами передачі та наслідками ця інфекція набула статусу пандемії, про виникнення якої ВОЗ сповістила 11 березня 2020 р. [5]. При цьому, станом на середину травня 2020 р. кількість хворих у світі перевищила 4 000 000, а кількість летальних випадків сягнула понад 280 000. В Україні на 21 травня 2020 року зареєстровано 19230 випадків коронавірусної хвороби, 564 з яких завершилися смертю пацієнтів.

Більшість хворих має легкій перебіг з симптомами гострої респираторної вірусної інфекції (ГРВІ) і можуть лікуватись в амбулаторних умовах, проте близько 15 % — потребують госпіталізації, а 5 % — проведення різних видів респираторної підтримки в умовах відділення інтенсивної терапії [6, 7]. Серед пацієнтів з COVID-19 у США 19 % були госпіталізовані в стаціонар, а 6 % — у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) [8].

Згідно накопичених даних, високий ризик тяжкого перебігу захворювання притаманний людям старшого віку (65 років і більше), пацієнтам із закладів тривалого медичного перебування та особам із супутніми хронічними захворюваннями різних органів і систем [9, 10]. Національна комісія з питань охорони здоров'я Китаю дійшла висновку, що найбільш вразливою верствою

© Феценко Ю. І., Дзюблик О. Я., Дзюблик Я. О., Пилипенко М. М., Боророва О. Л., 2020

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12

населення є саме пацієнти похилого віку із коморбідною патологією, причому у 8,2 % пацієнтів з COVID-19 має місце поєднання двох та більше хронічних захворювань. Серед супутньої патології у пацієнтів з COVID-19 вікової групи 70 років та старше найчастіше реєструють метаболічні порушення та захворювання серцево-судинної системи. Крім того, рівень смертності у даного контингенту хворих є найвищим [11].

### Лікування хворих на негоспітальну пневмонію середньотяжкого або тяжкого/вкрай тяжкого перебігу, що викликана SARS-CoV-2 чи поєднанням SARS-CoV-2 з бактеріальними збудниками

Лікування хворих на негоспітальну пневмонію (НП), спричинену SARS-CoV-2, повинне здійснюватися згідно положень Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, що була затверджена Президією Національної академії медичних наук України, протокол № 4/7 від 27.03.2019 р. [12] та Наказу МОЗ України № 852 від 10.04.2020 р. [13].

Основним підходом до лікування хворого з НП при COVID-19 має бути попереджувальне призначення терапії до появи симптоматомокомплексу загрозливих для життя пацієнта ускладнень, а саме: гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), сепсису і септичного шоку. У рамках надання медичної допомоги потрібний постійний моніторинг стану пацієнта для виявлення ознак погіршення клінічного перебігу захворювання. У хворих, інфікованих SARS-CoV-2, слід використовувати, окрім етіотропного лікування, підтримуючу патогенетичну і симптоматичну терапію. Лікування коморбідних станів і ускладнень здійснюється відповідно до клінічних рекомендацій та стандартів медичної допомоги при цих захворюваннях. Об'єм та місце проведення лікувальних заходів у пацієнтів з НП залежать від тяжкості перебігу захворювання. Хворі з середньотяжкою НП повинні лікуватися у відділенні терапевтичного профілю, а тяжкою/вкрай тяжкою НП — у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Показаннями до переведу хворого у ВІТ є (достатньо одного з критеріїв) [14]:

- ЧД більше 30/хв.;
- $SpO_2 \leq 92\%$  при  $FiO_2 \geq 0,3$ ;
- $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  мм рт. ст.;
- прогресування пневмонії (збільшення площі інфільтративних змін  $> 25\%$  на протязі 24–48 год.);
- зниження рівню свідомості;
- необхідність респіраторної підтримки (неінвазивної та інвазивної вентиляції легень);
- нестабільна гемодинаміка (систоличний АТ менше 90 мм рт. ст. або діастолічний АТ менше 60 мм рт.ст., потрібність у вазопресорних препаратах, діурез менше 0,5 мл/кг/час);
- синдром поліорганної недостатності;
- qSOFA  $> 2$  балів;
- лактат артеріальної крові  $> 2$  ммоль/л.

### Етіотропна терапія

На сьогоднішній день у світі не існує специфічних етіотропних засобів терапії хворих на COVID-19, затверджених ЕМА (Європа) та FDA (США) [15]. В той же час

запропоновано ряд національних протоколів по лікуванню хворих із цієї інфекцією, в які включені лікарські препарати на основі їх активності проти SARS-CoV-2 або споріднених з ними коронавірусів, що встановлено *in vitro* та на обмеженому клінічному досвіді [16, 17]. Ефективність жодного препарату, що застосовуються при COVID-19, поки не доведена у повноцінних рандомізованих багатоцентрових клінічних випробуваннях. Не дивлячись на це, зараз в практичній медицині використовується значна кількість лікарських засобів, до яких належать препарати або їх комбінації (гідроксихлорохін, хлорохін/хлорохін фосфат, лопінавір/ритонавір, ремдесивір, тоцилізумаб, фавіпіравір), що застосовуються при різних захворюваннях — малярії, ревматизмі, ВІЛ/СНІД, грипі, лихоманці Ебола та ін. [18].

Проведення етіотропної, в першу чергу противірусної, терапії у хворих на COVID-19 здійснюється відповідно до чинної редакції Протоколу, затвердженого наказом МОЗ № 852 від 10.04.2020 р., що діє на момент призначення такої терапії [13]. В той же час при виборі емпіричної антибактеріальної терапії, яка доповнює противірусні засоби, слід дотримуватися рекомендацій Адаптованої клінічної настанови [12].

Не дивлячись на те, що досить часто НП може бути викликана тільки SARS-CoV-2, на сьогоднішній день поки немає надійних способів диференційної діагностики із захворюванням, спричиненим бактеріальними патогенами. Тому антибактеріальні засоби повинні використовуватися в емпіричній терапії хворих на НП будь-якої етіології, в залежності від тяжкості перебігу захворювання, попереднього прийому антибіотику протягом 3-х місяців, наявності супутньої патології та ускладнень [12]. При цьому у пацієнтів із середньотяжким або тяжким перебігом НП, що викликана тільки SARS-CoV-2, при відсутності клініко-лабораторних доказів бактеріальної суперінфекції (сухий кашель або виділення незначної кількості слизової мокротини, лейкопенія, рівень прокальцитоніну  $\leq 0,1$  мкг/л), рекомендовано призначення азитроміцину по 0,5 г один раз на добу протягом 3–5 днів.

Доцільність використання азитроміцину обумовлена в першу чергу його неантибактеріальними ефектами — пригніченням активності вільнорадикального окислення (гальмування окислювального вибуху і утворення NO); інгібіцією синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6, -8, ФНП- $\alpha$ ); посиленням експресії протизапальних цитокінів (ІЛ-2, -4, -10); моделюючим впливом на нейтрофіли (посилюють фагоцитоз, хемотаксис, кілінг, апоптоз); зменшенням продукції і поліпшенням властивостей реології бронхіального секрету; гальмуванням експресії чинників вірулентності *P. aeruginosa* і *P. mirabilis*, а також перешкоджанням їх адгезії до слизової оболонки дихальних шляхів, що знижує колонізацію бронхіального дерева цими мікроорганізмами; стимулюванням моторики шлунково-кишкового тракту [19]. Дані властивості азитроміцину дозволяють суттєво впливати на патогенез COVID-19, що підвищує ефективність комплексної терапії цієї недуги.

При виникненні бактеріальної суперінфекції у хворих з середньотяжким та тяжким/вкрай тяжким перебігом НП коронавірусної етіології емпірична антибактері-

альна терапія здійснюється у відповідності до рекомендацій, наведених у табл. При цьому емпірична антибактеріальна терапія у хворих з тяжким/вкрай тяжким перебігом НП повинна застосовуватися диференційовано в залежності від відсутності/наявності факторів ризику *P. aeruginosa*.

На разі встановлення етіології бактеріальної/грибкової суперінфекції призначається цілеспрямована терапія в залежності від чутливості ідентифікованого збудника до антимікробних препаратів.

Тривалість антибіотикотерапії у хворих з НП середньотяжкого перебігу, як правило, складає не менше 7 днів. Останнім часом з'явилося достатньо переконливих даних, які аргументують скорочення терміну застосування антибіотиків у хворих, у яких вдалося досягнути клінічного ефекту за допомогою початкової антибіотикотерапії. Якщо кілька років тому назад при тяжкій НП існували рекомендації проводити антибіотикотерапію протягом 10 днів і більше, то зараз (за умов отримання клінічного ефекту) цілком достатнім є тривалість курсу в 7 днів. Подовженого курсу лікування (понад 7 днів) потребують хворі з інфекцією, викликаною неферментуючими полірезистентними грамнегативними бактеріями (такими, як *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). У такому разі тривалість терапії теж повинна визначатися досягнутим клінічним ефектом, зокрема зниженням оцінки за шкалою CPIS < 6 балів та рівню прокальцитоніну менше 0,1 мкг/л, радше ніж якимось загальними рекомендаціями (наприклад, 10 чи 14 днів).

**Патогенетична терапія**

Регідратація. При лікуванні хворих на COVID-19 необхідно забезпечувати достатнє надходження рідини в організм. Наповнення добової потреби в рідині слід забезпечувати переважно за рахунок пероральної регідратації.

В середньому достатня кількість рідини (1,5–2 л на добу і більше, якщо немає протипоказань з боку соматичної патології) під контролем гематокриту. У пацієнтів у тяжкому стані (відділення інтенсивної терапії) за наявності показань інфузійну терапію проводять в помірно рестриктивному режимі під контролем показників волемічного статусу, зокрема АТ, гематокриту, лактату тощо.

Необхідно з обережністю підходити до інфузійної терапії, оскільки надмірна трансфузія рідини може погіршити насичення крові киснем, особливо в умовах обмежених можливостей штучної вентиляції легень, а також спровокувати або посилити прояви ГРДС. Об'єм інфузійної терапії повинен складати 10–15 мл/кг/добу. При проведенні інфузійної терапії важливе значення має швидкість введення рідини. Чим менша швидкість введення рідини, тим безпечніше для пацієнта. В умовах проведення інфузійної терапії оцінюються добовий діурез, динаміка артеріального тиску, зміни аускультативної картини в легенях, гематокрит (не нижче 0,35/л). При зниженні об'єму діурезу, підвищенні артеріального тиску, збільшенні кількості хрипів в легенях, зниженні гематокриту об'єм парентеральної рідини, що вводиться, має бути зменшений.

У патогенезі ГРДС, що може виникати у хворих на COVID-19, основну роль грає надмірна відповідь імунної системи з тяжким та небезпечним для життя синдромом вивільнення цитокінів, так званим «цитокіновим штормом», що нестримно розвивається [20]. Проведені дослідження показали, що смертність при такому стані асоційована, у тому числі, з підвищенням рівню інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Потенційна користь інгібіторів рецепторів ІЛ-6 (тоцилізумаб, сарілумаб, сілтуксимаб) для пацієнтів з COVID-19 полягає в пригніченні цитокінового шторму, який може бути важливішим і тривало діючим чинником розвитку враження легень, чим власне вірусна інфекція.

Таблиця

**Антибактеріальна терапія хворих на НП, інфікованих SARS-CoV-2, в умовах стаціонару**

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
Госпіталізовані у терапевтичне відділення з середньотяжким перебігом НП	SARS-CoV-2	Перорально азитроміцин 500 мг 1 раз на добу 3-5 діб	Перорально респіраторний фторхінолон (моксифлоксацин 400 мг, левофлоксацин 500 мг 1 раз на добу)
	SARS-CoV-2+ <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипіві збудники, грамнегативні ентеробактерії, респіраторні віруси	Парентеральне застосування (в/м, в/в): амінопеніцилін (переважно захищений) + макролід ( <i>per os</i> ) або цефалоспорин III покоління + макролід ( <i>per os</i> )	Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III–IV покоління або карбапенем (неактивний щодо синьогнійної палички - ертапенем) + макролід ( <i>per os</i> ), або цефтаролін + макролід ( <i>per os</i> )
Госпіталізовані у ВІТ з тяжким/вкрай тяжким перебігом НП	SARS-CoV-2	Перорально азитроміцин 500 мг 1 раз на добу 3-5 діб	Перорально респіраторний фторхінолон (моксифлоксацин 400 мг, левофлоксацин 500 мг 1 раз на добу)
	SARS-CoV-2 + <i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , грамнегативні ентеробактерії, <i>Pseudomonas spp.</i> , респіраторні віруси, полімікробні асоціації	При відсутності факторів ризику інфікування <i>P. aeruginosa</i> – внутрішньовенне застосування: захищений амінопеніцилін + макролід або цефалоспорин III покоління + макролід, або ертапенем + макролід, або цефтаролін + макролід  При наявності факторів ризику інфікування <i>P. aeruginosa</i> – внутрішньовенне застосування: цефалоспорин III–IV покоління (активний щодо синьогнійної палички) + аміноглікозид або ципрофлоксацин (левофлоксацин)	Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III–IV покоління + β-лактам  Внутрішньовенне застосування: карбапенем (іміпенем або меропенем, або доріпенем) + аміноглікозид, або ципрофлоксацин (левофлоксацин)

В теперішній час найбільш вивчений у хворих з COVID-19 інгібітор рецепторів ІЛ-6 — тоцилізумаб, який застосовувався при тяжкому ГРДС з ознаками тяжкого синдрому вивільнення цитокінів і дозволяє у більшості випадків досягти нормалізації температури тіла, зниження вираженості клінічних симптомів і потреби в кисні вже після одноразового введення препарату (400 мг внутрішньовенно крапельно). У невеликому нерандомізованому дослідженні Xu X. et al. отримали обнадійливі клінічні дані на користь застосування тоцилізумабу у пацієнтів із COVID-19 асоційованою з пневмонією [21]. При застосуванні препарату, блокуючого прозапальні цитокіни, слід враховувати співвідношення користі і ризику для хворого. Аналіз результатів ведення пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 показав, що найбільш ефективно призначення тоцилізумабу в максимально короткі терміни з 8-го по 14-й день від початку захворювання. Значущими клініко-лабораторними ознаками такого стану можуть бути: раптове наростання клінічних проявів через 1–2 тижні від моменту початку захворювання, фебрильна температура, що зберігається або знову з'являється, виражена лімфопенія в загальному аналізі крові, зниження кількості Т- і В-лімфоцитів, значне підвищення рівню Д-дімера ( $> 1500$  мкг/л) або його швидке наростання і/або високі рівні ІЛ-6 ( $> 40$  пг/мл), і/або підвищення рівню С-реактивного білку більше  $75$  мг/л, інтерстиціальні ураження легень. Протипоказаннями для призначення інгібітору рецепторів ІЛ-6 є: сепсис, що підтверджений виділенням патогенів, відмінних від COVID-19; наявність супутніх захворювань з несприятливим прогнозом, згідно з клінічним рішенням; імуносупресивна терапія при трансплантації органів; нейтропенія, що складає менше  $0,5 \times 10^9$ /л; підвищення рівню АСТ або АЛТ більш ніж в 5 разів верхньої межі норми; тромбоцитопенія  $< 50 \times 10^9$ /л.

Для лікування пацієнтів з НП середньотяжкого і тяжкого перебігу рекомендовано застосовувати препарат тоцилізумаб в дозі 4–8 мг/кг (середня доза 400 мг); при частковій або неповній відповіді цю дозу вводять повторно через 12 годин (максимум 4 дози з інтервалом 12 годин).

Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 мають високий ризик розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ) та венозної тромбоемболії. Включення антикоагулянтної терапії, зокрема з використанням низькомолекулярного гепарину, до складу лікувальних заходів у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 поліпшує прогноз у таких хворих [22]. Критерієм призначення препаратів можуть бути сукупні зміни в загальному аналізі крові (тромбоцитопенія) і коагулограмі (підвищення рівня Д-дімера, протромбінового часу).

Бронхолітична інгаляційна терапія за допомогою небулайзера з використанням сальбутамолу, фенотеролу або комбінованих засобів (іпратропія бромід + фенотерол) доцільна при наявності бронхообструктивного синдрому. Але враховуючи міркування безпеки для медичного персоналу проведення будь-яких аерозоль-генеруючих маніпуляцій повинно призначатися зважено та з дотримання усіх правил інфекційного контролю.

### Системні кортикостероїди

Незважаючи на провідну роль дисфункції імунної системи в патогенезі COVID-19 асоційованої НП, особливо на етапі формування інтерстиціального ураження легень, експерти не рекомендують призначати таким хворим системні кортикостероїди, навіть на основі динамічного спостереження за рівнем маркерів системного запалення [23]. Наявні наукові дані свідчать про відсутність позитивного впливу системних кортикостероїдів на результати лікування попри ризик спричиненої стероїдною імуносупресією більш інтенсивної реплікації вірусу та виникнення можливих побічних явищ [24]. Більшість експертних груп не рекомендують рутинне застосування кортикостероїдів у хворих на COVID-19 за винятком тяжкого ГРДС та септичного шоку [25]. Тим не менше, якщо пацієнт отримує кортикостероїди у зв'язку із хронічним захворюванням (ревматологічні захворювання, недостатність наднирників, або інші), припиняти прийом цих препаратів у випадку виникнення коронавірусної хвороби не варто. Щодо інгаляційних кортикостероїдів, як основи базисної терапії при астмі або ХОЗЛ, у випадку виникнення COVID-19 асоційованої пневмонії у цієї когорти пацієнтів, прийом цих препаратів необхідно продовжити [26].

### Оксигенотерапія

У пацієнтів з COVID-19 і насиченням гемоглобіну киснем менше 92 % рекомендовано починати оксигенотерапію до досягнення  $SpO_2$  96–98 % у тих, хто відповідає (респондерів) на інгаляцію кисню з помірним потоком (до 5 л/хв [14]. У тих, хто не відповідає на інгаляцію кисню з помірним потоком через звичайну лицьову маску чи назальні канюлі (не респондерів) використовують більші потоки кисню (до 10 л). При цьому цільовими значеннями може бути вже сатурація  $> 94$  % [15].

У переважної більшості хворих з НП, які потребують госпіталізації до ВІТ, спостерігається більш виражені порушення оксигенації незважаючи на інгаляцію кисню з помірним потоком/концентрацією, що проявляється зниженням сатурації  $\leq 92$  % та індексу консигнації  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ . Такі хворі потребують більш інтенсивної оксигенотерапії з використанням лицьових масок з резервуаром, високопоточною назальною оксигенацією (ВПНО) або респіраторної підтримки (РП). Загалом інтенсивну оксигенотерапію й проводять за правилами, які прийняті для пацієнтів з ГРДС, проте існують і певні суттєві відмінності. Якщо при диханні повітрям порушення оксигенації помірні, наприклад,  $SpO_2 \geq 94$ –96 % у осіб молодого та середнього віку (до 60 років),  $\geq 91$ –93 % у осіб похилого віку (до 75 років), 88–91 % у осіб старечого віку (понад 75 років) і задишка не виражена, то підтримку оксигенації можна розпочинати з оксигенотерапії з помірним потоком кисню. Якщо ж порушення оксигенації більш виражені, або у пацієнтів є задишка чи інші симптоми дихальної недостатності, то спочатку слід спробувати інгаляцію кисню з високим потоком. У разі ж її неефективності та збереженні інтенсивних дихальних зусиль пацієнта, які можуть призводити до ушкодження його легень, слід розпочати респіраторну підтримку. Її проводять в режимі неінвазивної (через лицьову чи носову

маски чи спеціальний шолом) чи інвазивної вентиляції (допоміжної чи контрольованої через інтубаційну трубку). Єдиних показань та критеріїв до оксигенотерапії та неінвазивної вентиляції легень (НІВЛ) не існує ані для вірусних та бактеріальних пневмоній, що супроводжуються ГРДС ані для COVID-19. При COVID-19 порівняно з традиційним ГРДС більш виражені порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень та збільшене шунтування при менш виражених порушеннях механічних властивостей легень. З урахуванням цього, багато авторів вказують на те, що покази до інтенсивної оксигенації на фоні спонтанного дихання можуть бути дещо розширені, порівняно з традиційним ГРДС, а покази до респіраторної підтримки з позитивним тиском — дещо зужені. На основі численних закордонних протоколів, які нерідко суттєво відрізняються один від одного, ми можемо запропонувати умовні рекомендації щодо вибору певних методів залежно від показника  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ :

- 350–250 — оксигенотерапія з низьким потоком кисню через маски без резервуару чи назальні канюлі;
- 300–200 — оксигенотерапія з високим потоком кисню через маски з мішком-резервуаром;
- 200–100 — високопоточкова оксигенація (зігрітого та зволоженого стаціонарним зволожувачем кисню) через спеціальні назальні канюлі (ВПНО) або неінвазивна вентиляція, або високопоточкова CPAP-терапія із застосуванням спеціального шолому;
- < 150 — інвазивна вентиляція з індивідуалізованим підбором рівня ПТКВ;
- < 75 — екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Як бачимо, певні методи оксигенації та респіраторної підтримки перехреснюються — тобто при одному й тому ж  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  можуть застосовуватися відразу декілька методів. Лікар повинен приймати рішення залежно від частоти дихання та інтенсивності дихальних зусиль пацієнта, а також від порушень механічних властивостей легень (підвищення резистивності та зниження комплайнсу). Крім того, ефективність більшості із зазначених методів оксигенації та РП при COVID-19 підвищується при застосуванні проун-позиції (положення на животі, див. нижче).

За ступенем ефективності, а також ступенем інвазивності/складності методи оксигенації розташовуються у наступній послідовності: інгаляція кисню через лицьову маску чи носові канюлі (помірні концентрації кисню) — інгаляція кисню через лицьову маску приєднану до мішка-резервуару (високі концентрації кисню) → ВПНО — інгаляція кисню через спеціальні носові канюлі з високим потоком (високі концентрації добре підігрітого та зволоженого кисню) → неінвазивна вентиляція (через маску) з постійним високим потоком чи безперервним позитивним тиском → неінвазивна вентиляція в режимі підтримки тиском (з інспіраторним та експіраторним тригерами, а також компенсацією витоків) → інвазивна допоміжна чи допоміжно-контрольована вентиляція → інвазивна контрольована вентиляція з максимальною адаптацією пацієнта до респіратору (глибока аналгоседація ± міорелаксація). Арсенал засобів оксигенотерапії та респіраторної підтримки дуже широкий, проте деякі з них потребують сучасного обладнання (канюлі для

ВПНО, маски, кріплення для них, шоломи, респіратори, витратні матеріали, такі як фільтри та ін.), а також відповідних знань та практичних навичок.

Хворі з помірними порушеннями оксигенації  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  від 300 до 200, як правило, не потребують респіраторної підтримки, але звичайна низькопоточкова оксигенотерапія в них вже може бути недостатня. Тому окрім спеціальних масок що забезпечують високі значення  $\text{FiO}_2$  (з мішком-резервуаром) у них можна використати метод ВПНО через спеціальні силіконові носові канюлі. Застосування цього методу продемонструвало свою ефективність навіть у категорії хворих з  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ . ВПНО (з потоком 30–60 л/хв) замість стандартної оксигенотерапії або НІВЛ має переваги в забезпеченні адекватної оксигенації і не збільшує ризик передачі інфекції [27]. Неодмінною умовою використання ВПНО є одівання на хворого хірургічної лицьової маски поверх назальною канюлі. В декількох дослідженнях як у хворих з SARS, так і у хворих на COVID-19 продемонстровано безпечність поєднання ВПНО з одяганням хірургічної маски у зменшенні аерозолізацій збудників.

НІВЛ доцільніше використовувати (в порівнянні з високопоточною оксигенацією) тільки у пацієнтів з супутніми захворюваннями — ХОЗЛ, хронічна серцева недостатність, а також зі зниженим комплайнсом, що потребують застосування ПТКВ. Застосування НІВЛ показано за наступних умов: збереження свідомості, стабільна гемодинаміка, можливості співпрацювати з персоналом, відсутність клаустрофобії (при застосуванні шоломів) і збереження механізму відкашлювання мокроти. Неінвазивна респіраторна підтримка не рекомендується в наступних випадках:

- 1) відсутність самостійного дихання (апное);
- 2) нестабільна гемодинаміка (гіпотензія, ішемія або інфаркт міокарду, життєвоzagрозлива аритмія, неконтрольована артеріальна гіпертензія);
- 3) неможливість забезпечити захист дихальних шляхів (порушення кашлю і ковтання) і високий ризик аспірації;
- 4) надмірна бронхіальна секреція;
- 5) ознак порушення свідомості (збудження або пригноблення свідомості), нездатність пацієнта до співпраці з медичним персоналом;
- 6) лицьова травма, опіки, анатомічні порушення, що перешкоджають установці маски;
- 7) виражене ожиріння;
- 8) нездатність пацієнта прибрати маску з особи у разі блювоти;
- 9) активна кровотеча з шлунково-кишкового тракту;
- 10) обструкція верхніх дихальних шляхів;
- 11) дискомфорт від маски;
- 12) операцій на верхніх дихальних шляхах.

Більшості пацієнтам з COVID-19 показано поєднання оксигенотерапії (стандартною або високопоточною) з положенням пацієнта лежачи на животі не менше 12–16 год. на добу [14]. До недавнього часу вентиляція в положенні на животі (проун-позиція) розглядалася як засіб зменшення набряку нижньо-дорсальних та «залежних» ділянок легень і тим самим сприяє їх розправленню у хворих з тяжким ГРДС. У хворих з ГРДС та  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$

застосування положення на животі продемонструвало достовірне підвищення оксигенації а також покращення результатів лікування. На сьогоднішній день з'являється все більше доказів того, що застосування проун-позиції може бути ефективним і у значно ширшій категорії хворих з COVID-19. Хворим з помірними порушеннями оксигенації ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ) наполегливо рекомендують самостійно перевертатися на живіт (само-пронація, self-proning) та на боки, а також займати положення сидячи чи напів-сидячи. В той же час пацієнти з вираженими порушеннями оксигенації ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ ) для вкладення в проун-позицію потребують значної кількості медичного персоналу, а для утримання їх в ній — глибокої аналгоседації, а іноді ще й міорелаксації.

Якщо у пацієнтів з традиційним ГРДС більшість авторів вважають, що не слід затримуватися з інтубацією трахеї і початком ШВЛ, оскільки відстрочення інтубації при ГРДС погіршує прогноз, то при COVID-19 до вирішення цього питання підходять більш обережно. Слід мати на увазі, що у деяких хворих з COVID-19 прогресування дихальної недостатності може відбуватися надзвичайно швидко, в той час як у інших її наростання відбувається поступово [28].

Показаннями до проведення інтубації та проведення інвазивної вентиляції можуть бути:

- погіршення стану на фоні проведення інгаляції кисню чи неінвазивної вентиляції, а саме: порушення свідомості, наростання задишки та тахіпноє (ЧД понад 35–40/хв), розвиток надмірно інтенсивного респіраторного драйву, що ушкоджує легені або, навпаки, поява симптомів втоми дихальних м'язів (зменшення дихального об'єму і поверхнєве дихання, активна участь в диханні допоміжних дихальних м'язів), наростання кількості мокроти та неспроможність її відкашлювати;

- септичний шок;
- $\text{SpO}_2 < 85\text{--}90\%$  при  $\text{FiO}_2 > 0,5$  чи  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120\text{--}150$ ;
- $\text{PaCO}_2 > 60$  мм рт. ст.

Показами для інтубації та початку ШВЛ повинні слугувати не стільки окремі параметри газообміну та симптоми дихальної недостатності, а передусім негативна їх динаміка.

При виборі параметрів вентиляції слід зважати на показники легеневої механіки. Так у хворих зі збереженим чи помірно зниженим комплайнсом (так-званий L-тип ушкодження), для поліпшення адаптації до ШВЛ та зменшення необхідних доз седативних препаратів допустимо використовувати середні величини дихального об'єму (ДО) — 7–9 мл/кг ідеальної маси тіла (ІМТ). У той час як у хворих зі зниженим комплайнсом та схильністю до консолідації та ателектазування (так-званий H-тип ушкодження), для зменшення ризику баротравми ДО слід обрати близько 6 мл/кг ІМТ. При цьому слід також слід сконцентруватися на підтриманні низького тиску рушійного тиску ( $\text{driving pressure} < 14$  см вод. ст.) та тиску плато ( $< 30\text{--}32$  см вод. ст.). У хворих з ГРДС застосування малих величин ДО нерідко супроводжується відчуттям нехватки повітря і в них виникає посилене бажання вдихнути глибше (інтенсивний респіраторний драйв). Якщо такі посилені зусилля підтримуються респіратором, то це може призводити до значного збільшення ДО та перерозтягнення легень.

Профілактика перерозтягнення легень особливо важлива на початку проведення вентиляції. Якщо ж респіратор не встигає підтримати інтенсивні дихальні зусилля пацієнта («піддихання»), то це супроводжується десинхронізацією пацієнта і респіратора, що призводить до виникнення значного негативного інтраплеврального тиску. Негативний інтраплевральний тиск на фоні високого інтраальвеолярного тиску призводять до значного збільшення транспульмонального тиску ( $\text{driving pressure}$  — рушійного тиску) та погіршення результатів лікування. Таке ушкодження легень, яке викликане надмірно інтенсивним диханням пацієнта, нещодавно отримало свою специфічну назву: Self-inflicted lung injury (SILI — самостійно нанесене ушкодження легень). Його профілактика полягає в зменшенні задишки і попередженні надмірно-глибокого дихання і досягається передусім покращенням адаптації хворого до респіраторної підтримки. Адаптацію хворого з помірним ушкодженням легень до респіратору легше досягнути, коли застосовується сучасна дихальна апаратура, яка спроможна адекватно підтримати спонтанне дихання пацієнта. Разом з тим, у хворих з вираженим ушкодженням легень (ГРДС середнього ступеню тяжкості) слід застосовувати адаптацію до респіраторної підтримки за рахунок глибокої аналгоседації. У більшості хворих для адаптації до респіраторної підтримки цілком достатньо проведення аналгоседації, проте у хворих з тяжким ГРДС на фоні жорстких легень і особливо малих величин ДО навіть цим методом не вдається адаптувати хворого до респіратору. У випадках з класичним ГРДС для попередження «піддихання» на початкових етапах проведення ШВЛ застосування міорелаксації розглядають вже при  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ . В той же час при COVID-19 проведення міорелаксації залишають для пацієнтів з більш тяжкими порушеннями газообміну — при  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ , чи навіть  $< 75$ . При цьому перевагу слід надавати сучасним міорелаксантами, таким як цисатракуріум у поєднанні з глибокою аналгоседацією, а підтримувати таку міорелаксацію бажано до 2 діб.

Високий рівень ПТКВ 12–15 см вод. продемонстрував позитивний вплив на виживання хворих з класичним ГРДС середнього та тяжкого ступеню  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ . В той же час при COVID-19 до застосування ПТКВ  $> 10$  см вод. ст. слід ставитися більш обережно і використовувати його переважно у хворих зі значними порушення механіки легень (H-типом) при  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ .

Екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО) слід застосовувати у хворих з вкрай тяжкою НП, при якій за допомогою традиційних методів респіраторної підтримки та спеціальних засобів (застосування високих рівнів ПТКВ, позиції на животі, маневру, що розкриває легені, міорелаксації) не можливо досягнути прийнятнього газового складу крові. В переважній більшості розвинених країн кандидатами на проведення ЕКМО при COVID-19 були переважно молоді особи з тяжкими але ізольованими та зворотними порушеннями функції легень та  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 75$ . У хворих з поліорганною недостатністю ЕКМО як метод рятування життя розглядався вкрай рідко.

У пацієнта з ГРДС внаслідок COVID-19 респіраторну підтримку слід подовжувати (до 14 діб і більше) навіть

при позитивній динаміці оксигенуючої функції легень, оскільки можливе повторне погіршення перебігу ГРДС. Середня тривалість ШВЛ серед тих, що вижили, складає 14–21 день [14].

Лікування септичного шоку. Тяжка НП є найбільш частою причиною сепсису та септичного шоку. Встановлено, що приблизно третина хворих, госпіталізованих з тяжкою НП, відповідають критеріям сепсису і при коронавірусній пневмонії таких тих, що відповідають цим критеріям не на багато менше. Тому у таких пацієнтів слід проводити ретельний моніторинг гемодинаміки і у разі виникнення артеріальної гіпотензії, резистивної до волемічного навантаження (інфузійної терапії), необхідно вчасно встановлювати діагноз септичного шоку та розпочинати вазопресорну підтримку. Критеріями септичного шоку якраз і є необхідність застосування вазопресорів для підтримки середнього АТ  $\geq 65$  мм рт. ст., а також рівню лактату плазми крові  $\geq 2$  ммоль/л.

Об'єм інфузійної терапії, доза вазопресорів та інотропних засобів за цією стратегією повинні базуватися на регулярній оцінці центрального венозного тиску (ЦВТ) та насиченні центральної венозної крові киснем. Поєднання інфузійної терапії в помірному темпі, вазопресорної підтримки для середнього АТ  $\geq 65$  мм рт. ст., а також ранньої респіраторної підтримки (інвазивна, з достатнім рівнем ПТКВ) слід застосовувати у перші години лікування септичного шоку. Після стабілізації гемодинаміки і зниження доз (темпу інфузії) вазопресорних препаратів темп внутрішньовенного введення розчинів теж необхідно знизити і поступово переходити на рестриктивний тип інфузійної терапії. Серед засобів для інфузії на етапі початкової рідинної ресусцитації застосовують кристаліди (переважно збалансовані), а при необхідності використання колоїдів перевагу надають розчинам альбуміну.

За відсутності ефекту від стартової інфузійної терапії призначають вазопресори (норепінефрин та адреналін (епінефрин)). Застосування дофаміну останнім часом намагаються уникати. Вазопресори необхідно вводити в мінімальних дозах, що забезпечує підтримку перфузії (тобто систолічний артеріальний тиск  $> 90$  мм рт. ст.). Адреналін вводять в дозі від 0,2 до 0,5 мкг/кг/хв. Проте доза адреналіну може бути збільшена до 1 і навіть 1,5 мкг/кг/хв. Введення норадреналіну, дофаміну і добутаміну доцільно при зниженні скоротливості міокарду і розвитку серцевої недостатності. Крім того, більшість експертів в таких ситуаціях рекомендують застосовувати, по можливості, невисокі дози гідрокортизону (біля 200 мг/добу) або преднізолону (до 75 мг/добу) на нетривалий строк [25].

### Симптоматична терапія

Симптоматичне лікування включає:

- припинення лихоманки (жарознижуючі препарати — парацетамол);
- комплексну терапію риніту і/або ринофарингіту (зволожуючі/елімінаційні препарати, назальні деконгестанти);

– комплексну терапію бронхіту (мукоактивні, бронхолітичні та інші засоби).

Жарознижуючі препарати слід призначати лише при температурі тіла вище 38,0–38,5° С. При поганій переносимості гарячкового синдрому, головних болях, підвищенні артеріального тиску і вираженій тахікардії (особливо при наявності ішемічних змін або порушеннях ритму) жарознижуючі препарати іноді використовують і при нижчих цифрах. Разом з тим, це може супроводжуватися подовженням періоду елімінації вірусу з організму. Найбільш безпечним препаратом є парацетамол. Для місцевого лікування риніту, фарингіту, при закладеності і/або виділеннях з носа розпочинати треба з сольових засобів для місцевого застосування на основі морської води (ізотонічних, а при закладеності — гіпертонічних). У разі їх неефективності показані назальні деконгестанти. При неефективності або виражених симптомах слід використовувати різні розчини з антисептичною дією.

### Інші лікувальні стратегії

Пандемія COVID-19 та асоційованої із нею так званої «атипової» негоспітальної пневмонії тяжкого перебігу здійняла величезну хвилю клінічних розробок та досліджень з метою пошуку нових терапевтичних підходів. Так, досліджуються можливості використання біологічних препаратів, зокрема імуноглобулінів, плазми крові реконвалесцентів, мезенхімальних стовбурових клітин та їх продуктів [29, 30]. Нажаль, більшість провідних експертних рад світу поки що не можуть рекомендувати подібні лікувальні опції з огляду на наявні наукові докази, тому виникає потреба в проведенні більш глибоких досліджень в даному напрямку.

Таким чином, безпрецедентна в історії людства проблема коронавірусної інфекції, викликаної вірусом SARS-CoV-2, збуривши величезну кількість фундаментальних питань стосовно патогенезу пневмонії, взаємодії вірусу з легеним мікробіомом та імунною системою людини, гетерогенності та непрогнозованості тяжкості перебігу та можливих наслідків захворювання для пацієнта, вже практично пів-року залишається топ-темою сучасності. Етіотропна та патогенетична терапія пацієнтів з COVID-19 перебуває на стадії розробки. Потребує поглибленого аналізу доцільність та ефективність проведення антибактеріальної терапії у осіб з ураженнями респіраторних відділів легень на фоні коронавірусної інфекції, особливо серед пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання. Серед пріоритетних напрямків наукових досліджень знаходиться розробка дієвої вакцини проти COVID-19. Медико-організаційна криза, спричинена спалахом коронавірусної хвороби, вказує також на необхідність вдосконалення протиепідемічних заходів на рівні шпиталю, країни та світу, модернізації систем охорони здоров'я та перегляду їх фінансування. Очевидно, що ця пандемія невблаганно вносить незворотні зміни в життя всієї людської цивілізації, формуючи обличчя нового світу і визначаючи нові умови існування людства у XXI сторіччі.

## ЛІТЕРАТУРА

- Zhu N, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; (published online Jan 24). DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
- Lu R, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565–574.
- Benvenuto D, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol*. 2020;92:455–459.
- Rothe C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020; doi:10.1056/NEJMc2001468.
- “WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020”. World Health Organization. 11 March 2020. Retrieved 11 March 2020.
- Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062.
- Team NCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–122.
- Team CDC. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:343–346.
- Niu S, et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;89:104058.
- Morley JE, Vellas B. COVID-19 and Older Adult. *J Nutr Health Aging*. 2020; doi:10.1007/s12603-020-1349-9.
- Sun P, et al. Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection. *J Med Virol*. 2020; doi:10.1002/jmv.25735.
- Фещенко ЮІ, та ін. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ. 2019;94 с.
- «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: наказ МОЗ України від 10.04.2020 р. № 852. Режим доступу: [https://moz.gov.ua/uploads/4/20030-dn\\_10042020\\_852\\_protokol.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/4/20030-dn_10042020_852_protokol.pdf).
- Камкин ЕГ, и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 6. (28.04.2020);164 с.
- Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected Interim guidance 13 March 2020. Режим доступу: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- Peng F, et al. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Can J Cardiol*. 2020; doi:10.1016/j.cjca.2020.04.010.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [19 May 2020].
- McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa105. doi:10.1093/ofid/ofaa105.
- Kanoh S, Ruben BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:590–615.
- Coperchini F, et al. The Cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
- Xu X, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS*. 2020; 117(20):10970–10975.
- Tang N, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5):1094–1099. doi:10.1111/jth.14817.
- Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020; 55: 2000607. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>.
- Zha L. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020;212(9):416–420. doi:10.5694/mja2.50577.
- Veronese N, et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front. Med*. 2020; Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170>.
- Halpin D, Singh D, Hadfield R. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Resp J*. 2020; DOI: 10.1183/13993003.01009–2020.
- Ni YN, et al. 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*. 2018;36(2):226–233.
- Meng L, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan’s Experience. *Anesthesiology*. 2020;132(6):1317–1332.
- Wang J, Huang R, Xu Q. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Alleviate Acute Lung Injury Via Transfer of miR-27a-3p. *Crit Care Med*. 2020; doi:10.1097/CCM.0000000000004315.
- Bari E, et al. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use. *Cells*. 2020;9(4):pii:E924. doi: 10.3390/cells9040924.

## REFERENCES

- Zhu N, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; (published online Jan 24). DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
- Lu R, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565–574.
- Benvenuto D, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol*. 2020;92:455–459.
- Rothe C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020; doi:10.1056/NEJMc2001468.
- “WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020”. World Health Organization. 11 March 2020. Retrieved 11 March 2020.
- Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062.
- Team NCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–122.
- Team CDC. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:343–346.
- Niu S, et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;89:104058.
- Morley JE, Vellas B. COVID-19 and Older Adult. *J Nutr Health Aging*. 2020; doi:10.1007/s12603-020-1349-9.
- Sun P, et al. Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection. *J Med Virol*. 2020; doi:10.1002/jmv.25735.
- Feshchenko Yul, et al. *Negospitalna pnevmoniya u doroslykh osib: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka, antimikrobnaya terapiya ta profilaktyka* (Nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention). Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Kyiv. 2019;94 p.
- «Pro vnesennya zmin do protokolu «Nadannya medychnoyi dopomohy dlya likuvannya koronavirusnoyi khvoroby (COVID-19)»: nakaz MOZ Ukrainy vid 10.04.2020 r. № 852 (On Amendments to the Protocol” Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19) “: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 10.04.2020 № 852). Available et: [https://moz.gov.ua/uploads/4/20030-dn\\_10042020\\_852\\_protokol.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/4/20030-dn_10042020_852_protokol.pdf)
- Kamkyn EH, et al. *Vremennyye metodycheskye rekomendatsyy «Profilaktyka, dyagnostyka i lechenye novoy koronavirusnoy infektsyy (COVID-19)»* (Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)). Versiya 6. (28.04.2020);164 p.
- Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected Interim guidance 13 March 2020. Режим доступу: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- Peng F, et al. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Can J Cardiol*. 2020; doi:10.1016/j.cjca.2020.04.010.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [19 May 2020].
- McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa105. doi:10.1093/ofid/ofaa105.
- Kanoh S, Ruben BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:590–615.
- Coperchini F, et al. The Cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
- Xu X, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS*. 2020; 117(20):10970–10975.
- Tang N, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5):1094–1099. doi:10.1111/jth.14817.
- Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020; 55: 2000607. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>.
- Zha L. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020;212(9):416–420. doi:10.5694/mja2.50577.
- Veronese N, et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front. Med*. 2020; Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170>.
- Halpin D, Singh D, Hadfield R. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Resp J*. 2020; DOI: 10.1183/13993003.01009–2020.
- Ni YN, et al. 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*. 2018;36(2):226–233.
- Meng L, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan’s Experience. *Anesthesiology*. 2020;132(6):1317–1332.
- Wang J, Huang R, Xu Q. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Alleviate Acute Lung Injury Via Transfer of miR-27a-3p. *Crit Care Med*. 2020; doi:10.1097/CCM.0000000000004315.
- Bari E, et al. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use. *Cells*. 2020;9(4):pii:E924. doi: 10.3390/cells9040924.