



## **Борьба с COVID-19 в endTB**

Временное руководство для исследовательских центров endTB

**Версия 1.1**

*Обновление: 12 мая 2020 г.*

## Примечание

Настоящее руководство представляет собой предварительный документ для исследовательских центров endTB и содержит рекомендации по борьбе со вспышкой COVID-19. Руководство предназначается для врачей и работников здравоохранения в качестве справочного документа. Были предприняты все возможные усилия, чтобы обеспечить точность, надежность и соответствие всех материалов настоящего документа действующим стандартам. Однако, по мере появления новых исследований и клинической практики, рекомендации по уходу и лечению будут обновляться соответственно полученной информации. Помимо прочего, руководство не прошло испытание в условиях реальной клинической практики и основано на небольшом опыте борьбы с COVID-19 в различных странах мира. Таким образом, решение о наиболее оптимальном уходе за пациентом или его лечении должно приниматься на основании врачебного мнения лечащего врача или других специалистов здравоохранения.

Настоящее руководство представляет собой справочный документ для адаптации к местным условиям. Применение руководства переносится под вашу ответственность; нельзя гарантировать полноту и точность информации, содержащейся в документе. Используя настоящее руководство, вы подтверждаете свое согласие с условиями данной оговорки.

Настоящее руководство будет регулярно обновляться и дополняться. Новые версии будут опубликованы на сайте [www.endTB.org](http://www.endTB.org).

## Оглавление

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	3
ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ.....	5
1. КРАТКИЙ ОБЗОР ВЕДЕНИЯ COVID-19 В ИССЛЕДОВАНИИ ENDTB .....	7
A. ФОРМУЛИРОВКА ПРОБЛЕМЫ .....	7
B. ТУБЕРКУЛЕЗ И COVID-19.....	7
C. КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ РУКОВОДСТВОМ .....	7
2. ТЕСТИРОВАНИЕ НА COVID-19 .....	9
A. Типы тестов .....	9
B. КТО ДОЛЖЕН ПРОХОДИТЬ ТЕСТИРОВАНИЕ?.....	12
C. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЛЮНЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ SARS-CoV-2 .....	14
D. ВИРУСНАЯ ТРАНСПОРТНАЯ СРЕДА .....	14
E. ЗАКУПКИ, ЗАКАЗЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСТАВОК ТЕСТОВ НА COVID-19 .....	15
3. ОТСЛЕЖИВАНИЕ КОНТАКТОВ.....	16
4. ЛЕЧЕНИЕ .....	17
5. ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ.....	24
СТАНДАРТНЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ В ОБЛАСТИ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ .....	24
ОБРАБОТКА .....	29
МИНИМИЗАЦИЯ КОНТАКТА.....	29
ПОСЕТИТЕЛИ.....	30
ПОТОК ПАЦИЕНТОВ.....	30
МЕРЫ АДМИНИСТРАТИВНОГО КОНТРОЛЯ.....	30
КАРАНТИН И ИЗОЛЯЦИЯ.....	30
ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ИНФЕКЦИОННОМУ КОНТРОЛЮ ПРИ СБОРЕ ДАННЫХ .....	30
6. ПОДДЕРЖКА И ПРОСВЕЩЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ .....	32
7. ПЛАНИРОВАНИЕ КАДРОВЫХ РЕСУРСОВ.....	34
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ПЕРЕДАЧА ИНФЕКЦИИ И СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ.....	35
A. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА .....	35
B. МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ.....	36
C. ОБЩАЯ ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА.....	36
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОКРОТЫ/СЛЮНЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ SARS COV-2	38
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ВЗЯТИЕ МАЗКА ИЗ НОСОГЛОТКИ (НА ОСНОВЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ MSF)...	40
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. СПИСОК ЭКСПРЕСС-ТЕСТОВ, ОДОБРЕННЫХ MSF К ПРИМЕНЕНИЮ ТОЛЬКО ПОСЛЕ ВАЛИДАЦИИ В СРАВНЕНИИ С ОТ-ПЦР .....	42
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА НА АНТИГЕН .....	43
ПРИЛОЖЕНИЕ 6. ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД ОТ РАЗВИТИЯ СИМПТОМОВ ДО ПОЯВЛЕНИЯ ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ АНТИТЕЛ .....	44
ПРИЛОЖЕНИЕ 7. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА НА АНТИТЕЛА.....	45

ПРИЛОЖЕНИЕ 8. ПРИМЕР ВОПРОСНИКА ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО СКРИНИНГА (ВНН). 46	
ПРИЛОЖЕНИЕ 9. ПРАВИЛА НАДЕВАНИЯ И СНЯТИЯ СИЗ (CDC) .....	47
ПРИЛОЖЕНИЕ 10. СКРИНИНГ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА.....	49
ПРИЛОЖЕНИЕ 11. СКРИНИНГ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ЗОНАХ ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ БОЛЬНЫХ COVID-19.....	49
ПРИЛОЖЕНИЕ 12. ТЕКУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 .....	50
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	51

## **Выражение признательности**

Проект endTB проводится при поддержке ЮНИТЭЙД. ЮНИТЭЙД — уникальный механизм финансирования, который участвует в инициативах по поиску новых, быстрых, недорогих и эффективных способов профилактики, лечения и диагностики ВИЧ/СПИДа, туберкулеза и малярии.

Вебсайт: [www.unitaid.eu](http://www.unitaid.eu)

### **Авторский коллектив:**

Лоренцо Гульяметти

Узма Кхан

Кэрол Митник

Майкл Рич

Франсис Варэн

Густаво И. Веласкес

## Аббревиатуры

Ab	Антитело
Ag	Антиген
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
АД	Артериальное давление
С	Цельсий
CDC	Центры по контролю и профилактике заболеваний США
COVID-19	Коронавирусная инфекция 2019 г.
DTT	Дитиотреитол
FiO <sub>2</sub>	Содержание кислорода во вдыхаемом воздухе
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ОИТ	Отделение интенсивной терапии
IgG	Иммуноглобулин G
IgM	Иммуноглобулин M
ПИИК	Профилактика инфекций и инфекционный контроль
в/в	Внутривенно
л/мин	Литры в минуту
МЛУ ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
MSF	Организация «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières
NPV	Прогностическая ценность отрицательного результата
O <sub>2</sub>	Кислородная сатурация
ПАНО	Панамериканская организация здравоохранения
PaO <sub>2</sub>	Парциальное давление кислорода
ПДКВ	Положительное давление конца выдоха
PIH	Организация «Партнеры во имя здоровья» / Partners In Health
СИЗ	Средства индивидуальной защиты
PPV	Прогностическая ценность положительного результата
ОВ	Относительная влажность воздуха
ЧДД	Частота дыхательных движений
ОТ-ПЦР	Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
SARS-CoV-2	Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома- 2
САД	Систолическое артериальное давление
СПП	Стандартные рабочие процедуры
СРО	Строгий регуляторный орган
Т	Температура
ООН	Организация Объединенных Наций
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
мкл	Микролитр

## **1. Краткий обзор ведения COVID-19 в исследовании endTB**

### **a. Формулировка проблемы**

- Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) — это инфекционное заболевание, вызванное последним из недавно открытых коронавирусов SARS-CoV-2, которое может привести к острой и тяжелой инфекции дыхательных путей.
- Коронавирусная инфекция COVID-19 появилась недавно и, ввиду отсутствия у населения мира известного иммунитета к SARS-CoV-2, характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности.
- 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию COVID-19.
- Участники клинических исследований endTB и endTB-Q и пациенты, прошедшие скрининг для участия в данных исследованиях, страдают туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) и чрезвычайно подвержены риску заболеваемости COVID-19 и смертности вследствие этой инфекции.
- Вспышка COVID-19 среди пациентов, прошедших скрининг или уже принимающих участие в исследованиях endTB и endTB-Q, может нанести ущерб данным исследованиям ввиду потери ценной информации. Кроме этого, что гораздо важнее, такая вспышка может привести к неэффективному лечению туберкулеза у многих пациентов (по причине прерывания лечения или смерти вследствие COVID-19).

### **b. Туберкулез и COVID-19**

- У больных туберкулезом и COVID-19 наблюдаются схожие симптомы, такие как кашель, жар и затруднение дыхания.
- Инкубационный период с момента заражения до развития болезни у пациентов с туберкулезом более продолжительный и часто характеризуется более медленным дебютом.
- Несмотря на то, что данных по SARS-CoV-2 у больных туберкулезом по-прежнему немного, можно ожидать, что у пациентов с сочетанными инфекциями туберкулеза и COVID-19 присутствует более высокий риск неэффективного лечения,<sup>1</sup> особенно при прерывании лечения туберкулеза.
- Настоящее руководство содержит рекомендации по наиболее эффективному ведению пациентов исследования endTB в свете угрозы коронавирусной инфекции COVID-19; многие из этих рекомендаций могут применяться во всех программах по борьбе с туберкулезом.

### **c. Как пользоваться руководством**

- Настоящий документ содержит практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции COVID-19, а также подготовке эффективных мер борьбы с COVID-19.
- По общему правилу, национальные руководства по ведению COVID-19 заменяют и отменяют настоящий документ.

- Рекомендации по эффективному ведению COVID-19 быстро меняются.
- Настоящий документ будет постоянно дорабатываться и обновляться.
- При появлении новых версий документа координатор исследования endTB будет предоставлять уточненную информацию главным исследователям и врачам исследовательских центров.
- Данные по эпидемиологии, клинической картине и передаче инфекции содержатся в Приложении 1.

## 2. Тестирование на COVID-19

### а. Типы тестов

- Стандартный метод тестирования для выявления инфекции и заболевания, вызванного SARS-CoV-2:
  - **полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).**
- Существуют два типа используемых экспресс-тестов:
  - **экспресс-тест на определение антител IgM/IgG (Ab-RDT);**
  - **экспресс-тест на определение антигена (Ag-RDT).**

В настоящее время партнеры endTB все еще изучают эффективность экспресс-тестов от различных производителей. Экспресс-тестирование может оказаться полезным в борьбе со вспышкой COVID-19, особенно при отсутствии доступа к ОТ-ПЦР, однако этот метод еще не прошел полноценную оценку.

- Двусторонняя пневмония с затемнением по типу матового стекла в легочной паренхиме, выявленная при рентгенографии или КТ, может также указывать на диагноз COVID-19.
- Кроме этого, может быть целесообразным проведение УЗИ легких для выявления характерных диффузных В-линий.
- В таблице 2.1 представлен краткий обзор различных лабораторно-диагностических тестов на COVID-19.

Таблица 2.1. Типы тестов

Характеристика	ОТ-ПЦР	Экспресс-тест на антитела (IgM/IgG)	Экспресс-тест на антиген (Ag)
<b>Образец</b>	Мазок из носоглотки или мокрота из нижних дыхательных путей <sup>2,3</sup>	Кровь (прокол пальца или вены)	Мазок из носоглотки или мокрота из нижних дыхательных путей
<b>Период окна</b>	Короткий	5–7 дней	Короткий
<b>Ложноположительный результат</b>	Практически нет	<b>Низкая частотность</b> (при высокой вероятности предварительного диагноза) <b>Средняя частотность</b> (при низкой вероятности предварительного диагноза)	Практически нет
<b>Ложноотрицательный результат</b>	В некоторых случаях (особенно в период окна)	Различается. Высокая частотность в начале заболевания	<b>Высокая частотность</b>
<b>Время выполнения теста</b>	Несколько часов	15 минут	15 минут

## Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР)

- **ОТ-ПЦР является предпочтительным тестом для выявления SARS-CoV-2 в рамках борьбы с COVID-19 в endTB.**
- ОТ-ПЦР используется для обнаружения генетической РНК в частицах вируса.
- Как правило, для ОТ-ПЦР берется мазок из носоглотки.
- У пациентов с продуктивным кашлем допускается взятие образцов мокроты из нижних дыхательных путей.<sup>4,5</sup> Этот метод может быть предпочтителен при сборе образцов у больных туберкулезом в целях сокращения количества разных образцов.
- Следует избегать методики индукции мокроты из-за риска аэрозольной передачи.
- В определенных клинических обстоятельствах (например, при проведении инвазивной вентиляции легких) следует собрать для исследования аспират из нижних дыхательных путей или жидкость бронхоальвеолярного лаважа.<sup>6</sup>
- В настоящее время изучается эффективность взятия образца слюны вместо мазка из носоглотки, которое демонстрирует обнадеживающие результаты (более подробная информация содержится ниже в разделе С и в Приложении 2).
- Мазок из носоглотки берется из глубины полости носа (см. Приложение 3).
- Мазок из носоглотки может взять пациент самостоятельно<sup>7</sup> (исследования, проведенные в США, показывают, что этот метод менее комфортный для пациента, однако масса извлекаемого сопоставима, а риск инфицирования лица, берущего мазок, ниже).
- Метод ОТ-ПЦР обладает высокой специфичностью, поэтому шанс получения ложноположительного результата очень низок.
- Чувствительность ОТ-ПЦР может составлять около 75%, что означает вероятность появления ложноотрицательных результатов, особенно в период окна.
- Период окна возникает при появлении симптомов, когда болезнь уже началась, однако ОТ-ПЦР может показать отрицательный результат. Период окна возникает вследствие низкой вирусной нагрузки, из-за чего вирус не определяется.
- Таким образом, при получении отрицательного результата ОТ-ПЦР и сохранении подозрения на COVID-19, следует рассмотреть карантин пациента (см. определение на стр. 31) и повторное тестирование через несколько дней (см. схему 2.2).
- Картридж Xpert® Xpress SARS-CoV-2 также основан на технологии ПЦР и может быть использован на тех же устройствах Xpert, которые применяются для диагностики туберкулеза. Этот тест получил экстренное разрешение на применение<sup>9</sup> Управления США по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (US FDA). Ожидается, что картриджи станут доступны в других странах, кроме США, не ранее конца июня — начала июля 2020 г. Консорциум endTB активно изучает возможность использования картриджа Xpert® Xpress SARS-CoV-2 в качестве одного из методов тестирования на COVID-19, однако до начала закупок данного картриджа следует использовать другие методы. Для Xpert® Xpress SARS-CoV-2 рекомендуется использовать бокс микробиологической безопасности II класса. Также приемлемо использование вентилируемой рабочей станции при условии ношения лабораторными техниками полного комплекта средств индивидуальной защиты (СИЗ).

## **Экспресс-тесты**

В настоящее время партнеры endTB изучают различные экспресс-тесты. Экспресс-тесты не так точны, как технологии ПЦР, однако обладают преимуществом ввиду простоты использования, возможности применения сразу по месту оказания помощи и более низкой стоимости по сравнению с ОТ-ПЦР. Их роль в выявлении случаев заболевания все еще следует уточнить. Экспресс-тесты не следует использовать до проведения независимой оценки их эффективности в сравнении с ОТ-ПЦР. Подобные исследования уже проводятся, и некоторые исследовательские центры могут принять их во внимание. Следует рассматривать исключительно те тесты, которые прошли регистрацию строгих регуляторных органов (см. Приложение 4).

### **Экспресс-тесты на определение антигена (Ag)**

- Данный тип тестов выполняется на образце мокроты или мазка из носоглотки.
- Тесты позволяют обнаружить белковые «антигены» к вирусу, но не генетический материал.
- Тесты на определение антигена, доступные в настоящее время, обладают низкой чувствительностью и хорошей специфичностью. При получении отрицательного результата на антиген пациент должен пройти повторное тестирование на ОТ-ПЦР. В настоящее время не следует исключать COVID-19 только на основании результата теста на антиген.
- Отдельные инструкции будут опубликованы в будущих версиях руководства (см. Приложение 5).

### **Экспресс-тесты на определение антител (Ab)**

- Данный тип тестов выполняется на образце крови (прокол пальца или вены).
- Чувствительность и специфичность теста может сильно варьироваться и зависит от компании-производителя.<sup>10</sup> Существует общая нехватка данных по их работе, ввиду чего представляется сложным выбор теста от множества компаний-производителей.
- Латентный период (лаг-фаза) антител приводит к появлению периода окна, во время которого пациент, уже инфицированный COVID-19, может получить отрицательный результат на антитела. Иммунный ответ также различен в каждом конкретном случае (ввиду возраста, симптомов и т.д.). Как правило, IgM указывает на острую инфекцию и определяется у большинства пациентов через семь дней после появления симптомов, а IgG определяется спустя несколько дней после повышения IgM (см. Приложение б) и может остаться повышенным и после выздоровления.
- В целях сокращения числа ложноотрицательных результатов, тест на антитела следует проводить не ранее, чем через семь дней после появления таких симптомов как повышение температуры тела. Соответственно, тесты на антитела не рекомендованы для раннего выявления заболевания, что ограничивает их применение в ведении и изоляции больных.
- Тесты на антитела также могут сообщить о циркуляции вируса среди населения (например, среди работников здравоохранения — см. Приложение 7), однако их роль в выявлении новых случаев не очевидна.

- Кроме прочего, тесты на антитела могут указать на наличие уже перенесенной инфекции SARS-CoV-2 (см. Приложение 7).

## в. Кто должен проходить тестирование?

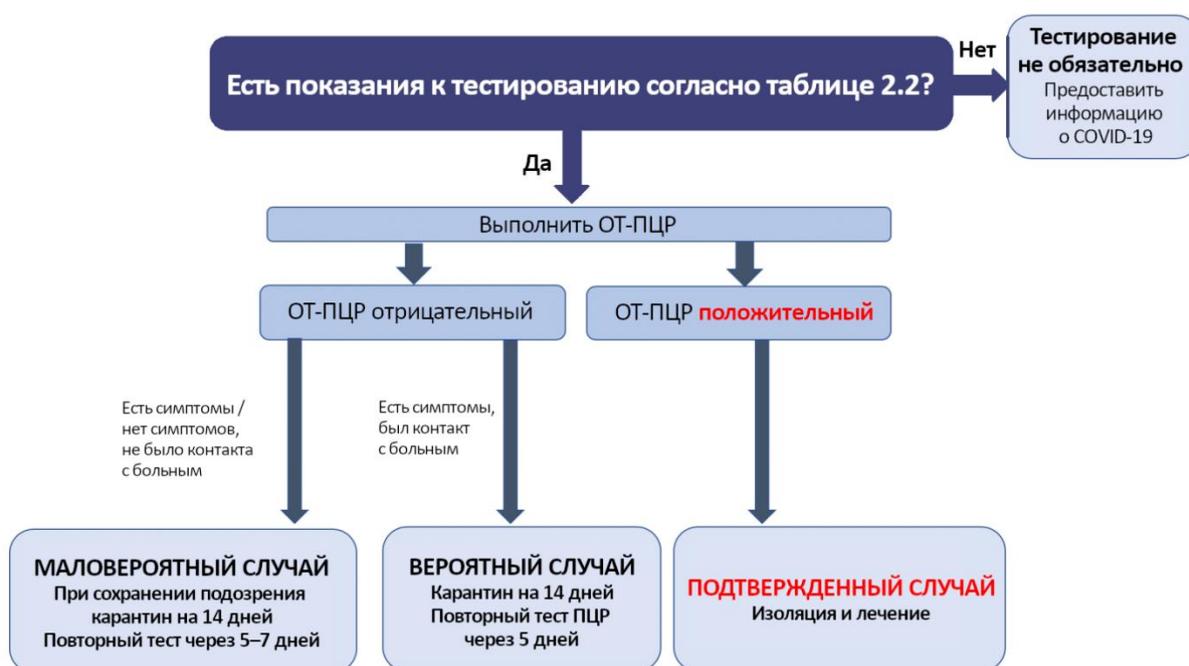
- Тестирование на COVID-19 в исследовательских центрах endTB настоятельно рекомендовано для лиц и в ситуациях, как изложено в таблице 2.2.
- На схеме 2.2 указаны лица, подлежащие тестированию, и алгоритм тестирования в центрах endTB.

**Таблица 2.2 Лица, подлежащие тестированию на COVID-19**

Лица, подлежащие тестированию	Обстоятельства
Больные туберкулезом, прошедшие скрининг для участия в исследовании endTB	Все, вне зависимости от наличия симптомов
Участники исследования endTB	Известный контакт с больным COVID-19 за последние 14 дней, вне зависимости от наличия симптомов
	Симптомы COVID-19 или изменение симптомов туберкулеза, указывающее на COVID-19*
Больные туберкулезом, госпитализированные вместе с участниками исследования endTB (тесный контакт в противотуберкулезном отделении)	Симптомы COVID-19 или изменение симптомов туберкулеза, указывающее на COVID-19
Медицинские работники противотуберкулезных учреждений, имеющих отношение к исследованию endTB	Известный контакт с больным COVID-19, например, контакт без ношения соответствующих СИЗ или контакт с больным вне противотуберкулезного учреждения за последние 14 дней
	Симптомы, указывающие на COVID-19
Бытовые контакты участников исследования endTB	Предполагаемый случай COVID-19 в семье
	Все бытовые контакты, если в семье подтвержден случай COVID-19

\* Участники исследования должны регулярно проходить скрининг на COVID-19 путем заполнения простого вопросника (см. пример в Приложении 8).

## Схема 2.2 Алгоритм тестирования на COVID-19 в endTB



- Все медицинские сотрудники противотуберкулезных учреждений, на базе которых проводится исследование endTB, должны пройти тестирование по обстоятельствам, указанным в таблице 2.2, вне зависимости от наличия прямого контакта с участниками исследования.
- Все бытовые контакты участников исследования должны пройти тестирование по обстоятельствам, указанным в таблице 2.2.

### Примечания по тестированию на SARS-CoV-2 в исследовании endTB

- Во избежание взятия повторных образцов, ОТ-ПЦР может выполняться на образцах мокроты, собранных для скрининга или процедур последующего наблюдения в рамках исследования endTB.
- Пациентам из категорий «вероятный случай» или «подтвержденный случай» COVID-19, не имеющих других критериев не включения, может быть разрешено участие в исследовании по решению главного исследователя (ГИ) центра и при получении согласия самого пациента после разъяснения ему всех рисков и преимуществ.

### Дополнительные примечания по кандидатам на тестирование

- Может быть целесообразным тестирование пациентов с двусторонней пневмонией, выявленной при рентгенографии органов грудной клетки, так как она с высокой вероятностью может указывать на COVID-19.
- Рентгенография органов грудной клетки может помочь в постановке диагноза, но результаты исследования не могут полностью подтвердить и исключить COVID-19. Инфильтрация по типу матового стекла с высокой вероятностью указывает на диагноз.

- Существует мало данных, позволяющих определить «тесный контакт COVID-19». Тесный контакт COVID-19 определяется следующим образом:
  - Нахождение в пределах двух метров от больного COVID-19 в течение продолжительного периода времени (например, нахождение в пределах двух метров от инфицированного пациента в зоне ожидания или приемной медицинского учреждения). Пока недостаточно данных для точного определения промежутка времени, которое составляет длительный контакт. Однако до появления новой информации о рисках передачи инфекции разумно предполагать, что длительный контакт представляет собой контакт продолжительностью более 15 минут.
  - Прямой незащищенный контакт с инфицированными жидкостями или выделениями больного COVID-19 (например, контакт с каплями жидкости, образующимися при кашле, или прикосновение незащищенной рукой к использованным салфеткам).
- При наличии рекомендаций следует провести повторное тестирование через 5–7 дней для исключения ложноотрицательного результата (ввиду проведения первого теста ОТ-ПЦР в период окна).

### **c. Использование слюны для диагностики SARS-CoV-2**

В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности использования слюны по сравнению с мазками из носоглотки или мокроты. Как указано выше, образцы мокроты можно собирать у пациентов с продуктивным кашлем. Использование слюны вместо мокроты могло бы предоставить немало преимуществ. Использование образцов слюны для диагностики вируса SARS-CoV-2P изучается в ряде исследований, и их результаты весьма обнадеживают (см. Приложение 2).

Настоящее руководство не подтверждает правильность использования образцов слюны вместо мазков из носоглотки до опубликования дальнейших исследований. На данный момент образец слюны следует брать только в том случае, когда выполнение мазка из полости носа невозможно и пациент не способен выделить мокроту. Erreur ! Signet non défini.,5  
Данные по образцам мокроты будут внесены в будущие обновления настоящего руководства.

### **d. Вирусная транспортная среда**

В настоящее время существует глобальный дефицит вирусных транспортных сред — поддерживающих растворов для перевозки собранных мазков.

При несоблюдении надлежащих условий транспортировки или хранения образцы могут испортиться. В первую очередь это касается РНК, выявляемых методом ОТ-ПЦР. РНК менее стабильна, чем ДНК, и при неправильной перевозке или хранении возрастает риск ложноотрицательного результата ОТ-ПЦР.

Со временем образцы могут прийти в негодность, поэтому для надежности мы рекомендуем хранить их не более 72 часов при температуре 2-8°C. В случае если образец невозможно доставить в лабораторию в течение 72 часов, его следует заморозить до -70°C

или ниже. Это норматив, однако большинство образцов сохраняют свои свойства даже при несоблюдении данного параметра.

Согласно ряду последних исследований, помещение мазка из носоглотки в стерильный физиологический раствор (0,9%-ный раствор хлорида натрия) столь же эффективно.<sup>11,12</sup> В одном исследовании образцы хранились при температурных режимах от 18°C до 25°C, от 2°C до 8°C и от -10°C до -30°C и затем исследовались через определенный период вплоть до 14 дней. В различных анализируемых условиях на образцах была получена сопоставимая амплифицируемая РНК со средней разницей числа циклов <3, что свидетельствует в пользу использования и перевозки альтернативных транспортных сред и типов образцов при различных температурных условиях.

На момент написания настоящего руководства мы рекомендуем использовать 0,9%-ный раствор хлорида натрия в качестве транспортной среды только в том случае, если вирусная транспортная среда недоступна.

#### **е. Закупки, заказы и прогнозирование поставок тестов на COVID-19**

- Собрать сведения по национальной стратегии тестирования и возможностях на местном уровне.
- Выявить целесообразность закупки тестов для исследовательского центра endTB или возможность использования уже имеющихся лабораторий министерства здравоохранения либо других валидированных диагностических учреждений.
- Оценить возможность проведения тестирования, доставки образцов в лаборатории и времени выполнения тестов.
- Заблаговременно заказать зонды с тампонами для взятия мазков ввиду риска их глобального дефицита.
- Заблаговременно заказать устройства Xpert® и картриджей Xpert®Xpress SARS-CoV-2.

### 3. Отслеживание контактов

- Отслеживание контактов является важнейшим компонентом стратегии по предотвращению распространения COVID-19.
- Процесс отслеживания контактов показан на схеме 3.1, представленной ниже.
- При диагностике COVID-19 у любого пациента, медицинского работника или бытового контакта, имеющего отношение к исследованию endTB, исследовательская команда должна уведомить министерство здравоохранения и подтвердить выполнение процедуры отслеживания контактов (схема 3.1). Стоит отметить, что более половины случаев COVID-19 в Китае были инфицированы через бытовые контакты.
- Все подтвержденные или подозреваемые случаи COVID-19 должны быть отделены от бытовых контактов и изолированы на 14 дней.
- При нехватке ресурсов министерства здравоохранения на отслеживание контактов и тестирование бытовых контактов участников исследования endTB на COVID-19, исследовательская команда должна использовать для отслеживания контактов ресурсы endTB.

**Схема 3.1. Отслеживание контактов COVID-19 (по рекомендациям ВОЗ)**

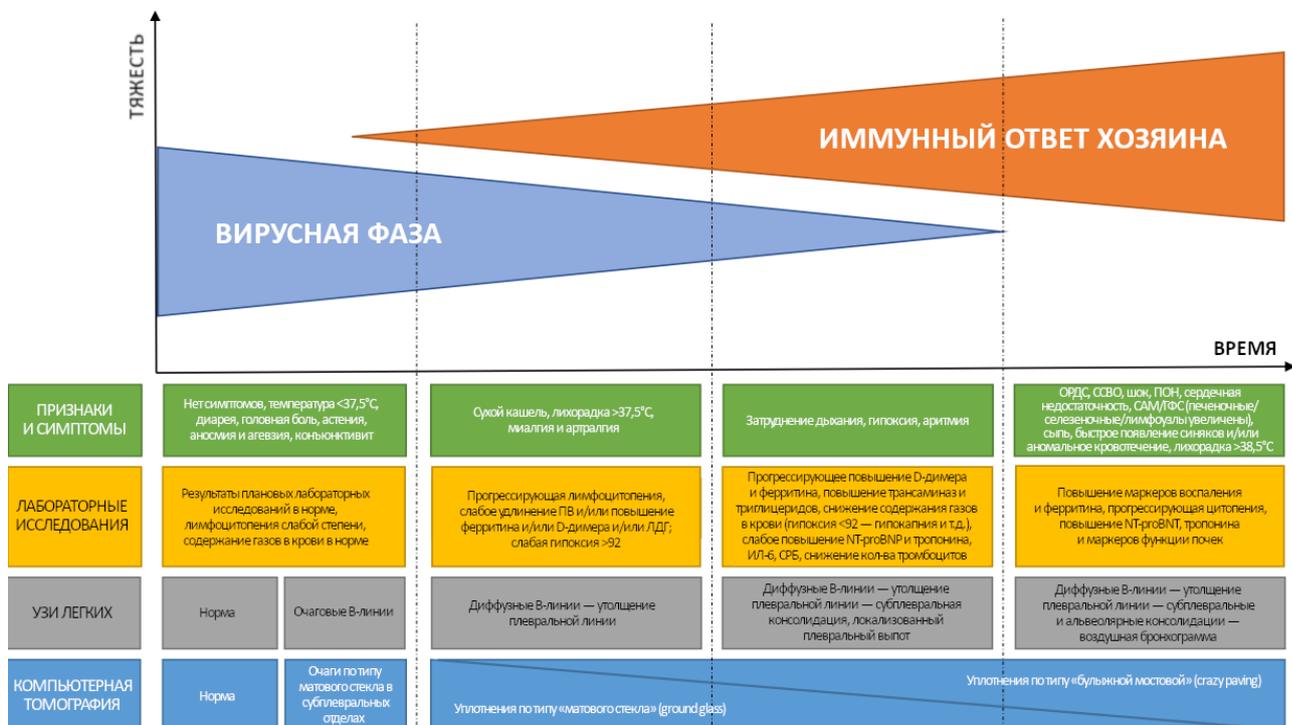


## 4. Лечение

На дату написания настоящего документа не найдено доказанного лечения COVID-19. В настоящее время ведутся исследования многих лекарственных препаратов, и еще несколько препаратов используются в различных странах мира по незарегистрированным показаниям. Ряд препаратов доступны в рамках механизмов сострадательного применения или расширенного доступа. **По общему правилу, при наличии национального руководства по ведению COVID-19, такое руководство заменяет и отменяет настоящий документ.**

Согласно последним отчетам, развитие COVID-19 проходит в две фазы (см. схему 4.1). В течение первой фазы у больного появляются неспецифические признаки или симптомы вирусной инфекции, такие как жар, слабость и кашель. В течение второй фазы, которая обычно начинается через неделю после появления симптомов, у больного развивается гипер-воспалительная реакция, сопровождающаяся признаками и симптомами пневмонии и в наиболее тяжелых случаях приводящая к ОРДС. Представленные ниже варианты лечения направлены на подавление репликации вируса антивирусными препаратами (например, ремдесивиром или ингибиторами протеазы) в первой фазе болезни и контроль гипервоспалительной реакции иммуномодуляторами (например, тоцилизумабом или кортикостероидами) во второй фазе. Некоторые препараты, например, гидроксихлорохин, могут быть эффективны в обе фазы болезни.

**Схема 4.1 Клиническая, инструментальная и патогенетическая картины COVID-19.**  
Подготовлено на основе алгоритма лечения Ф. Галлучо и др.<sup>13</sup>



### Противовирусная терапия

В таблице 4.1 представлены препараты, которые в настоящее время используются для лечения COVID-19 и подкреплены данными, по меньшей мере, двух исследований *in vitro* или, по меньшей мере, одного исследования *in vivo*. На момент составления настоящего

руководства не существует точных данных по эффективности этих препаратов у человека. Все препараты, предложенные ниже, используются для лечения COVID-19 по незарегистрированным показаниям. Соответственно, следует подробно информировать пациентов о рисках и преимуществах их применения. **Перед назначением любых препаратов для лечения COVID-19 следует получить устное или письменное согласие пациента в порядке, установленном национальным руководством или исследовательским центром в отношении использования лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям.** При появлении новых доказательных данных рекомендации по лечению будут пересмотрены. Следует поощрять проведение научных исследований. По возможности пациентам на лечении COVID-19 должно быть предложено участие в наблюдательных исследованиях или других одобренных клинических исследованиях.

**Таблица 4.1** Варианты противовирусной терапии COVID-19 на рассмотрение лечащих врачей

Препарат (лекарственная форма)	Имеющиеся доказательные данные, способ применения и дозы
Ремдесивир (100 мг ампулы)	<p>В настоящее время имеется мало данных по эффективности ремдесивира в лечении COVID-19. Управление США по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств выпустило 1 мая 2020 г. экстренное разрешение<sup>14</sup> на применение ремдесивира на основе неопубликованных предварительных результатов адаптивного испытания лечения COVID-19 (ACTT; ClinicalTrials.gov NCT04280705). Прочие имеющиеся доказательные данные включают: а) неконтролируемое испытание, продемонстрировавшее хорошие общие параметры безопасности;<sup>15</sup> б) рандомизированное контролируемое испытание, которое было прекращено на раннем этапе из-за нехватки участников и не продемонстрировало более высокую эффективность ремдесивира по сравнению с плацебо;<sup>16</sup> и с) неопубликованные промежуточные результаты, которые продемонстрировали схожие исходы у пациентов, получающих ремдесивир в течение 5 и 10 дней.<sup>17</sup></p> <p><u>Способ применения и дозы:</u> 2 ампулы в/в 1 р./сут. в первый день (ударная доза), затем 1 ампула в/в в течение 4 или 9 дней.</p>
Гидроксихлорохин (200 мг)  Хлорохин (100 мг)	<p>Следует отметить, что начальные исследования в поддержку применения гидроксихлорохина носили наблюдательный характер и проводились на ограниченном числе участников.<sup>30</sup> Результаты этих исследований не подтвердились в последних отчетах, включая два недавно опубликованных крупных ретроспективных исследования.<sup>18, 19, 20, 21</sup> Управление США по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств выпустило 28 марта 2020 г. экстренное разрешение на применение гидроксихлорохина и хлорохина.<sup>22</sup> По результатам моделирующих исследований можно предположить, что более высокие дозировки, чем обычно (представлены ниже), могут обладать более высокой эффективностью.<sup>23, 24, 25</sup> Хлорохин можно назначать вместо гидроксихлорохина, однако этот препарат, по всей видимости, имеет менее благоприятный профиль безопасности. Следует отметить, что высокие дозы хлорохина связаны с</p>

	<p>кардиотоксичностью.<sup>26</sup></p> <p><u>Способ применения и дозы:</u> Гидроксихлорохин — 2 капсулы 2 р./сут. в первый день (ударная доза), затем 1 капсула 2 р./сут. Общая продолжительность лечения не определена. Для симптоматических случаев без признаков тяжести предлагается прием в течение 5 дней.<sup>27</sup> Для тяжелых форм COVID-19 может быть показано более продолжительное лечение (до трех недель). Хлорохин — 6 капсул 1 р./сут. в первый день (ударная доза), затем 3 капсулы 2 р./сут. до 5-го дня.</p>
<p>Усиленные ингибиторы протеазы</p> <p>(лопинавир/ ритонавир (200/50 мг), дарунавир (800 мг) плюс ритонавир (100 мг), дарунавир/ кобицистат (800/150 мг))</p>	<p>Следует отметить, что существует очень мало данных по эффективности усиленных ингибиторов протеазы в лечении COVID-19. По результатам рандомизированного контролируемого испытания не было выявлено более высокой эффективности лопинавира/ритонавира по сравнению со стандартом лечения тяжелых форм COVID-19.<sup>28</sup></p> <p><u>Способ применения и дозы:</u> Лопинавир/ритонавир — 2 капсулы 2 р./сут. в течение 7 дней. Предложена продолжительность лечения в течение 14 дней. Дарунавир плюс ритонавир — 1 капсула дарунавира + 1 капсула ритонавира ежедневно в течение 7 дней. Дарунавир/кобицистат — 1 капсула в день в течение 7 дней.</p>
Фавипиравир (200 мг)	<p>Следует отметить, что доказательства эффективности фавипиравира в лечении COVID-19 неоднозначны и главным образом основаны на неопубликованном исследовании.<sup>29</sup></p> <p><u>Способ применения и дозы:</u> 8 капсул 2 р./сут. в первый день, затем 3 капсулы 2 р./сут. в течение 13 дней.</p>
Азитромицин (500 мг)	<p>Следует отметить, что доказательства эффективности азитромицина в лечении COVID-19 носят единичный характер, основаны на небольшой серии случаев<sup>30</sup> и не были подтверждены в крупном ретроспективном исследовании.<sup>21</sup></p> <p><u>Способ применения и дозы:</u> 1 капсула 1 р./сут. Общая продолжительность лечения составляет от 5 дней до трех недель (аналогично гидроксихлорохину).</p>

### Иммуномодулирующая терапия

В таблице 4.2 представлены препараты, которые в настоящее время используются для лечения COVID-19 и подкреплены данными, по меньшей мере, одного исследования *in vivo*. На момент составления настоящего руководства эффективность этих препаратов не ясна.

**Таблица 4.2. Стимуляторы иммунной системы, которые можно рассмотреть для лечения COVID-19**

Препарат	Имеющиеся доказательные данные; способ применения и дозы
Кортикостероиды	<p>Данные о применении кортикостероидов в лечении COVID-19 противоречивы. Исследования продемонстрировали отсутствие преимуществ при их применении для лечения заболеваний, вызванных коронавирусами SARS-CoV-1 и MERS-CoV.<sup>31,32</sup> Тем не менее, по результатам недавно проведенного рандомизированного контролируемого клинического исследования было обнаружено, что дексаметазон способен сокращать показатели смертности среди пациентов со средней и тяжелой формами ОРДС.<sup>33</sup> Таким образом, можно рассмотреть назначение кортикостероидов для больных тяжелой формой COVID-19 (при наличии или отсутствии ОРДС) с признаками гипервоспалительного синдрома («цитокинового шторма»), характеризующегося повышением С-реактивного белка, D-димера, ИЛ-6, и в любом случае только после окончания фазы вирусного ответа (т.е. не ранее, чем на 8-й день после появления признаков или симптомов COVID-19).</p> <p><u>Способ применения и дозы.</u> Возможно применение следующей схемы лечения: дексаметазон 20 мг в/в ежедневно в течение 5 дней, затем 10 мг ежедневно в течение 5 дней.</p>
Тоцилизумаб	<p>Тоцилизумаб представляет собой антитело против рецептора человеческого интерлейкина-6. Можно рассмотреть назначение тоцилизумаба для больных тяжелой формой COVID-19 (при наличии или отсутствии ОРДС) с признаками гипервоспалительного синдрома, характеризующегося повышением С-реактивного белка, D-димера, ИЛ-6, и в любом случае только после окончания фазы вирусного ответа (т.е. не ранее, чем на 8-й-день после появления признаков или симптомов COVID-19). Назначение тоцилизумаба может изменить иммунный ответ организма на несколько месяцев. Основные противопоказания включают активный сепсис и острый дивертикулит. Все пациенты должны пройти скрининг на активную инфекцию вируса гепатита В и в случае положительного результата получить лечение до назначения тоцилизумаба. Кроме этого, пациентов без активной туберкулезной инфекции следует обследовать на латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) до начала лечения; в случае положительного результата пациенты должны пройти лечение ЛТИ после выздоровления от COVID-19. Для составления режима лечения ЛТИ следует получить экспертные рекомендации. Это особенно касается пациентов, которые являются бытовыми контактами больных активной туберкулезной инфекцией, проходящих лечение тоцилизумабом. <b>Тоцилизумаб не следует назначать пациентам с активной туберкулезной инфекцией, за исключением отдельных тяжелобольных пациентов, для которых отсутствуют другие варианты лечения.</b></p> <p><u>Способ применения и дозы.</u> 8 мг/кг (максимум 800 мг) в следующем порядке: первая доза в/в, вторая доза в/в через 8–12 часов после первой дозы и затем, по усмотрению, третья доза в/в через 16–24 часа после первой дозы.</p>

Поддерживающая терапия

- **Терапия антибиотиками.** Для пациентов, проходящих обследование на COVID-19, и пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые получают лечение в медицинском учреждении, где отсутствует практика систематического назначения азитромицина для лечения COVID-19: при невозможности исключения внебольничной пневмонии следует рассмотреть азитромицин в качестве предпочтительного препарата. Врач должен оценить необходимость назначения азитромицина в комбинации с цефтриаксоном на основании клинической тяжести. Для госпитализированных пациентов предпочтительно совместное назначение цефтриаксона и азитромицина. Назначение антибиотиков следует адаптировать к местной эпидемиологической картине и распространенности бактериальной устойчивости.
- **Другая поддерживающая терапия.** Для госпитализированных или прикованных к постели пациентов без особых противопоказаний или факторов риска кровотечения показан низкомолекулярный гепарин (например, эноксапарин) в дозировке 4000-6000 МЕ 1 р./сут в соответствии с массой тела. Назначение низкомолекулярного гепарина в дозировке антикоагулянтной терапии предполагается для лечения тяжелобольных пациентов с высокими уровнями D-димера, повышенными маркерами воспаления и/или полиорганной недостаточностью.

### **Какие пациенты должны получить лечение**

С учетом отсутствия точных доказательных данных по эффективности противовирусных препаратов и нехватки надежных международных рекомендаций по их применению, при выборе препаратов следует оценивать соотношение пользы и риска для каждого отдельного пациента. По возможности, следует поощрять участие в клинических исследованиях. В случае невозможности участия в исследованиях можно рассмотреть следующие аспекты:

- Лечение вероятно принесет пользу большинству пациентов с подтвержденной симптоматической инфекцией COVID-19<sup>34</sup> и факторами риска нежелательных исходов\*;
- Лечение может принести пользу пациентам с подтвержденной симптоматической инфекцией COVID-19 без факторов риска нежелательных исходов\* исходя из доступности препаратов и риска аддитивной токсичности и взаимодействия противовирусных препаратов с другими препаратами, которые получает пациент;
- Лечение с наибольшей вероятностью принесет пользу пациентам с тяжелой пневмонией вследствие COVID-19,<sup>35</sup> вне зависимости от наличия или отсутствия ОРДС, за исключением пациентов с индивидуальными противопоказаниями.

\* *Факторы риска нежелательного исхода* включают возраст >65 лет, иммунодефицитные состояния, злокачественные опухоли в активной форме, структурные заболевания легких, хроническую почечную недостаточность, гипертензию, ишемическую болезнь сердца или другое заболевание сердца, диабет или ИМТ >30. Все больные активной инфекцией туберкулеза должны считаться группой высокого риска развития осложнений COVID-19. В этой популяции редко диагностируются структурные заболевания легких даже при наличии других сопутствующих заболеваний. Возможное исключение могут представлять пациенты с очень легкой формой болезни или пациенты со значительным улучшением туберкулеза.

### **Лечение и мониторинг**

Для пациентов на амбулаторном лечении или лечении на дому, получающих препараты для лечения COVID-19, которые могут вызывать удлинение интервала QT (азитромицин, гидроксихлорохин/хлорохин, и, в меньшей степени, усиленные ингибиторы протеазы), следует провести ЭКГ до начала лечения при наличии любого из факторов риска:

- прием других препаратов, вызывающих удлинение интервала QT;
- гипокалиемия, гипомагниемия или гиперкальциемия;
- брадикардия;
- исходная болезнь сердца, включая синдром удлиненного интервала QT;
- возраст >70 лет.

В случае удлинения скорректированного интервала QT следует провести гематологические исследования для проверки содержания калия, магния и кальция в крови. Если удлиненный скорректированный интервал QT составляет 450–500 мс, следует вести тщательный мониторинг ЭКГ; если скорректированный интервал QT составляет  $\geq 500$  мс, эти препараты назначать не следует.

Госпитализированные пациенты, получающие азитромицин, гидроксихлорохин/хлорохин или усиленные ингибиторы протеазы, должны по возможности ежедневно проходить ЭКГ.

### Особые примечания по больным туберкулезом

Лечение COVID-19 представляет дополнительную сложность у больных активной инфекцией туберкулеза. В таблице 4.2 кратко представлены ключевые компоненты лечения, которые следует принять во внимание при совместном ведении этих двух болезней.

**Таблица 4.2. Особые примечания по лечению COVID-19 у больных туберкулезом**

	Рекомендации
<p>Лекарственные взаимодействия и одновременное лечение туберкулеза и COVID-19</p>	<p>Следует обратить особое внимание на возможные взаимодействия лекарственных препаратов для лечения COVID-19 и туберкулеза:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рифампицин вызывает значительное снижение концентрации усиленных ингибиторов протеазы в крови и умеренное снижение концентрации гидроксихлорохина/хлорохина и ремдесвира в крови. Рифабутин может иметь менее выраженное взаимодействие.</li> <li>• Усиленные ингибиторы протеазы вызывают повышение концентрации бедаквилина и деламаманида в крови.</li> </ul> <p>Для пациентов, получающих лечение туберкулеза и нуждающихся в лечении COVID-19, следует оценить соотношения риска и пользы при назначении одновременного лечения обеих инфекций: возможные варианты включают решение не лечить COVID-19, адаптацию лечения туберкулеза/COVID-19 во избежание лекарственных взаимодействий (или аддитивной токсичности), или временное прекращение лечения туберкулеза на несколько дней. Последний вариант может быть предпочтителен для пациентов с тяжелой формой COVID-19 (или с ОРДС).</p> <p>Кроме того, согласно протоколам endTB и endTB-Q, лопинавир/ритонавир, дарунавир, ритонавир и дарунавир/кобицистат</p>

	<p>не разрешены к применению у пациентов, принимающих бедаквилин. Если в существующих обстоятельствах рассматривается назначение данных препаратов, рекомендуется обсудить каждый отдельный случай с Клиническим консультативным комитетом.</p> <p>Справочный документ по взаимодействиям препаратов для лечения COVID-19 доступен по следующему адресу:  <a href="http://www.covid19-druginteractions.org">http://www.covid19-druginteractions.org</a></p>
Удлинение интервала QT	<p>Риск удлинения интервала QT возрастает при назначении некоторых противотуберкулезных препаратов 2-го ряда (моксифлоксацин, бедаквилин, клофазимин, деламаид, левофлоксацин) и некоторых препаратов для лечения COVID-19 (азитромицин, гидроксихлорохин/хлорохин, усиленные ингибиторы протеазы). Следует по возможности избегать назначения препаратов для лечения COVID-19, вызывающих удлинение интервала QT, для пациентов, уже получающих противотуберкулезные препараты, вызывающие удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения нескольких препаратов, вызывающих удлинение интервала QT, следует вести более тщательный мониторинг ЭКГ (как описано выше) для предотвращения развития потенциально жизнеугрожающей аритмии.</p>
Назначение тоцилизумаба	<p>Следует избегать назначения тоцилизумаба или других биологических препаратов пациентам с активной инфекцией туберкулеза из-за долгосрочного риска подавления иммунной системы. Исключение могут представлять отдельные пациенты с ОРДС, для которых отсутствуют другие варианты лечения.</p>

### Оксигенотерапия

Оксигенотерапия позволяет облегчить гипоксемию и предотвратить осложнения, связанные с хронической тканевой гипоксией. У пациентов с тяжелой формой пневмонии вследствие COVID-19 может быстро развиваться гипоксемия, которая потребует неотложного лечения. Для измерения и мониторинга степени гипоксемии в исследовательском центре должно быть доступно оборудование для пульсоксиметрии и газового анализа артериальной крови. Для проведения оксигенотерапии требуются, по меньшей мере, следующее оборудование:

- системы для подачи кислорода с низкой скоростью потока, например, назальные канюли (до 6 л/мин);
- маска с дыхательным мешком (8–15 л/мин).

Кроме этого, исследовательские центры должны рассмотреть возможность приобретения следующих аппаратов:

- системы для подачи кислорода с высокой скоростью потока, например, высокопоточные носовые канюли;
- аппараты для неинвазивной вентиляции легких, например, шлем для поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях (ППДДП/CPAP).

## 5. Инфекционный контроль

В общем и целом, наиболее эффективные меры профилактики COVID-19 включают сохранение физической дистанции (не менее 2 метров) с другими людьми; регулярное выполнение гигиены рук; исключение прикосновений к глазам, носу и рту; соблюдение респираторной гигиены (при кашле или чихании прикрывать рот и нос сгибом локтя или салфеткой); использование медицинскими работниками соответствующих средств индивидуальной защиты; ношение медицинской маски больными туберкулезом, их бытовыми контактами и людьми с респираторными симптомами; регулярное мытье и дезинфекция поверхностей, к которым часто прикасаются руками.<sup>36</sup>

В целях снижения или предотвращения распространения COVID-19 в условиях оказания медицинской помощи применяются следующие основные стратегии профилактики инфекций и инфекционного контроля (ПИИК):

### Стандартные меры предосторожности в области инфекционного контроля

Стандартные меры предосторожности направлены на сокращение риска передачи патогенов, включая передающиеся с кровью вирусы, от установленных и неустановленных источников заражения. Это базовые меры предосторожности, которые необходимо соблюдать, как минимум, при оказании помощи всем пациентам (например, выполнение гигиены рук, безопасное обращение с острыми предметами, практики безопасного выполнения инъекций и т.п.). Эти меры направлены как на защиту работников здравоохранения, так и на предотвращение распространения инфекций среди пациентов.<sup>37</sup>

### Предварительный скрининг персонала

Следует ввести ежедневный предварительный скрининг всего персонала исследовательского центра (врачей, лаборантов, административных сотрудников и т.д.) путем заполнения вопросника перед началом каждого рабочего дня.

Пример вопросника представлен в Приложении 8. Он включает следующие вопросы, которые можно адаптировать согласно инструментам предварительного скрининга, доступным в учреждении:

- Наблюдаются ли у вас какие-либо из следующих симптомов? [1] жар или ощущение жара, [2] боль в горле, [3] новый кашель, [4] новая заложенность носа или новый насморк, [5] мышечная боль, [6] новая потеря обоняния, [7] затруднение дыхания.

Если сотрудник отмечает отсутствие всех этих симптомов, он может быть допущен к работе. Если же на предварительном скрининге был отмечен хотя бы один из этих симптомов, сотрудник НЕ ДОЛЖЕН быть допущен к работе в этот день.

### Сортировка всех пациентов, лиц, осуществляющих уход за пациентами, и других посетителей исследовательских центров endTB

Мы рекомендуем создать пункт предварительного скрининга, в идеале — на входе в медицинское учреждение (например, у главных ворот). Цель и важность скрининга следует объяснять всем посетителям учреждения (т.е. зачем нужна проверка на симптомы

COVID-19). Также следует распространять достоверную информацию о профилактике инфекции и инфекционном контроле (например, о гигиене рук, респираторной гигиене и респираторном этикете). Возможен запуск социальных объявлений в печатной форме или средствах массовой информации.

Предварительный скрининг включает в себя использование бесконтактных термометров, базовый осмотр и соответствующий опрос (например, жалобы на жар, кашель или затруднение дыхания; совершенные поездки, контакт с инфицированным COVID-19 или другие критерии признания случая согласно обстоятельствам) с сохранением дистанции не менее двух метров. Для обозначения дистанции можно использовать напольную разметку.

Все пациенты, посетители и медицинские работники должны получать и надевать соответствующие средства индивидуальной защиты (СИЗ) на входе в учреждение (см. таблицу 5.1). В зонах сортировки и ожидания следует организовать хорошее вентилирование воздуха и соблюдать соответствующие меры инфекционного контроля, особенно в закрытых помещениях. Пациенты в очередях на осмотр или в зоне ожидания должны соблюдать между собой дистанцию не менее двух метров. В этих целях можно изменить график работы медицинского учреждения для ограничения потока плановых пациентов. По возможности следует создать отдельную зону ожидания и кабинет для приема пациентов с подозрением на COVID-19, выявленных при предварительном скрининге.

### Средства индивидуальной защиты (СИЗ) <sup>38, 39</sup>

Все медицинские работники, уборщики, лица, осуществляющие уход за пациентами, посетители и т.д. должны носить специальные СИЗ, комплект которых может быть адаптирован в соответствии с видом выполняемой деятельности (сортировка пациентов, уборка или осмотр пациента с подозреваемым или подтвержденным случаем COVID-19 — см. таблицу 5.1).

**Таблица 5.1 Рекомендованные СИЗ по зонам, лицам и видам деятельности в условиях циркулирования вируса среди населения (для адаптации к местным условиям)**

Зона	Целевые лица	Вид деятельности	Хирургическая маска	Респиратор FFP2 или N95	Хирургический халат	Одноразовый или многоразовый халат	Одноразовые перчатки	Усиленные перчатки	Защита глаз	Ботинки или закрытая рабочая обувь	Фартук
Сортировка	Медицинские работники	Предварительный скрининг без прямого контакта (дистанция)		X							
	Пациенты с симптомами	Перемещение в изолированное помещение или отдельную хорошо проветриваемую зону	X								

Кабинет, где проводится прием пациентов	Медицинские работники	Физикальный осмотр пациента с респираторными симптомами		X		X	X		X		
	Пациенты	Любой	X								
	Уборщики	Между приемами пациентов с респираторными симптомами и после них		X		X		X		X	
Посещения на дому	Медицинские работники	Оказание помощи, предполагающее тесный контакт <sup>a</sup> (клинический осмотр и т.п.)		X		X	X		X		
		Без тесного контакта (лечение под наблюдением с соблюдением дистанции, расследование контактов путем личной беседы)		X							
	Пациенты	Любой	X								
Стационарные палаты	Медицинские работники	Оказание непосредственной помощи, предполагающее тесный контакт		X		X	X				
	Пациенты	Любой	X								
	Уборщики	Уборка помещений		X		X		X		X	
	Посетители или лица, осуществляющие уход за пациентами	Любой		X		X	X				
Изоляционная зона COVID-19	Медицинские работники	Оказание непосредственной помощи, предполагающее тесный контакт (процедуры, сопровождающиеся образованием аэрозолей)		X	X	X	X		X		X <sup>b</sup>
	Пациенты	Любой	X								
	Уборщики	Уборка помещений		X		X	X		X	X	
	Лица, осуществляющие медицинский уход за пациентами	Вход в изоляционную зону		X		X	X		X		

Дистанционный контакт (т.е. по телефонной или видеосвязи)	Медицинские работники	Расследование контактов, лечение под видеонаблюдением, информирование пациентов и последующее наблюдение	СИЗ не требуется
	Пациенты	Любой	

<sup>a</sup> Тесный контакт определяется как нахождение в пределах приблизительно 2 метров в течение длительного времени от возможного или подтвержденного случая COVID-19 или непосредственный контакт с его выделениями, содержащими вирус (например, передача вируса при кашле)<sup>40</sup>

<sup>b</sup> При выполнении процедур, сопровождающихся образованием аэрозоля (например, интубация трахеи, неинвазивная вентиляция легких, трахеотомия, сердечно-легочная реанимация, ручная вентиляция легких перед интубацией, бронхоскопия)

В Приложении 9 приводится плакат с информацией о порядке надевания и снятия СИЗ. Перчатки следует утилизировать после каждого пациента с подтвержденной или подозреваемой инфекцией COVID-19.

Все процедуры, сопровождающиеся образованием аэрозолей, рекомендовано проводить в палатах с отрицательным давлением. Взятие мазков из носоглотки должны проводить обученные сотрудники в специально отведенных для этого зонах.

### **Минимизация потребностей в СИЗ при оказании медицинской помощи<sup>41, 42, 43</sup>**

Ввиду глобального дефицита СИЗ чрезвычайно важно их рациональное использование. Потребности в СИЗ можно минимизировать путем адаптации организации медицинской помощи и продленного или повторного использования СИЗ.

#### **Минимизация лиц, нуждающихся в СИЗ**

- Ограничить контакты работников здравоохранения с пациентами за исключением непосредственного оказания помощи.
- Назначать медицинских работников, в функции которых войдет исключительно оказание помощи пациентам, так чтобы они при необходимости могли использовать СИЗ в течение более длительного времени (продленное использование СИЗ).
- Вышеперечисленные меры также снижают риск контакта работников здравоохранения с источником инфекции.
- Предусматривать использование конкретных СИЗ только при непосредственном тесном контакте с пациентом или предметами окружающей среды (например, если работник входит в палату пациента только для того, чтобы задать вопросы или провести визуальную проверку, ему не нужны перчатки и халат).

#### **Рационализация оказания помощи**

- Оптимизировать лечебный процесс, сократив до безопасного уровня те виды помощи, которые требуют прямого контакта между медицинским работником и пациентом. Разработать стратегии по объединению мероприятий с

использованием одного и того же комплекта СИЗ. Например, проверять показатели жизнедеятельности одновременно с приемом/ введением лекарственных препаратов.

### ***Продленное использование СИЗ***

Для сокращения риска передачи вируса предпочтительнее продленное использование СИЗ по сравнению с их повторным использованием.

#### ***- Медицинские халаты:***

Одноразовые медицинские халаты можно носить непрерывно при оказании помощи нескольким пациентам, находящимся в одной палате.

#### ***- Респираторы:***

Можно рассмотреть продленное использование одного и того же респиратора до 6 часов при оказании помощи нескольким пациентам (т.е. непрерывное ношение без замены респиратора после каждого пациента). Ношение респиратора в течение длительного времени может увеличить вероятность того, что медицинский работник прикоснется к респиратору или случайно коснется лица под маской респиратора; после прикосновения к маске респиратора или коррекции ее положения на лице следует немедленно выполнить гигиеническую обработку рук.

### ***Повторное использование СИЗ***

Один из основных рисков заражения медицинских работников возникает при снятии, хранении, повторном надевании и использовании одного и того же элемента СИЗ, на котором может присутствовать вирус, без проведения надлежащей дезинфекции.

#### ***- Лицевые щитки и защитные очки:***

Мытье водой с мылом/ моющим средством с последующей дезинфекцией 70%-ным спиртом или 0,1%-ным раствором гипохлорита натрия. При обработке следует соблюдать время выдержки (например, 10-минутная выдержка для гипохлорита натрия). После использования гипохлорита натрия прополоскать чистой водой. Убедиться в том, что обработка проводится на чистой поверхности, которую рекомендуется предварительно продезинфицировать.

#### ***- Халаты:***

При дефиците одноразовых халатов следует рассмотреть использование многоразового халата с последующей стиркой (см. раздел по обработке).

#### ***- Респираторы:***

Предпочтительно продленное использование. Респираторы можно повторно использовать в течение одной смены (т.е. снимать и надевать между оказанием помощи пациентам) при соблюдении следующих условий:<sup>44</sup>

- одним респиратором пользуется только один человек;
- снятие и надевание респиратора выполняется согласно инструкциям (см. Приложение 9);
- после снятия респиратор следует положить в специальный контейнер для повторного использования (не следует оставлять респиратор на лице или сдвигать под подбородок);
- нельзя прикасаться к внутренней части респиратора; при случайном прикосновении к внутренней части респиратора, респиратор следует утилизировать и выполнить гигиеническую обработку рук;
- выполнение гигиенической обработки рук непосредственно до и после надевания респиратора или других прикосновений к повторно используемому

респиратору;

- при загрязнении, повреждении или использовании при выполнении процедур, сопровождающихся образованием аэрозолей, следует поменять респиратор;
- согласно предварительным данным,<sup>45, 46</sup> для сохранения степени безопасности респиратора следует повторно использовать один и тот же респиратор не более пяти раз.

Эффективность методов повторной обработки не подтверждена значимыми исследованиями, и в настоящее время не существует стандартизированных методов или протоколов для сохранения функциональных свойств респираторов после повторной обработки.

## **Обработка**

Следует соблюдать осторожность при стирке загрязненных халатов и других изделий из ткани во избежание разбрызгивания контаминированных частиц. Контаминированные изделия из ткани необходимо сложить в мешок, который затем плотно завязать для предотвращения просачивания вируса. Мешки с контаминированными изделиями следует четко маркировать идентифицирующими метками. Халаты стирать в медицинском учреждении либо в промышленной прачечной, где соблюдаются стандарты антибактериальной обработки. Следует избегать стирки в домашних условиях.

Все материалы, используемые в этих обстоятельствах, должны считаться контаминированными. СИЗ следует выбрасывать в соответствующий контейнер для отходов сразу после использования, а до надевания и после снятия СИЗ следует проводить гигиеническую обработку рук.

Все поверхности, включая оборудование, используемое во время осмотров или приема пациентов, должны быть обработаны после каждого пациента соответствующими дезинфицирующими средствами (например, 0,1%-ным раствором гипохлорита натрия или раствором отбеливателя). Для поддержания чистоты помещений может потребоваться наем дополнительного персонала и реорганизация рабочих смен. В зависимости от частоты использования может потребоваться более частое мытье и дезинфекция. Предметы и поверхности, к которым наиболее часто прикасаются руками, включают столы, дверные ручки, выключатели света, рабочие поверхности, ручки и держатели, письменные столы, телефоны, клавиатуры компьютеров, туалеты, смесители, раковины и т.д.

## **Минимизация контакта**

Следует применять физические барьеры, например стеклянные или пластиковые экраны, для предупреждения контакта с вирусом COVID-19. Этот подход может быть реализован в тех подразделениях медицинского учреждения, куда прежде всего обращаются пациенты, таких как зоны сортировки и скрининга, стойка регистрации в отделении неотложной помощи, окно выдачи лекарств в аптечном киоске.

В случаях, когда не требуется непосредственный контакт с пациентом, следует использовать телефонную связь (для отслеживания контактов, клинической оценки, последующего наблюдения за пациентами, лечения под удаленным наблюдением, информирования

пациентов и т.п.), что позволит минимизировать для этих людей необходимость обращаться в лечебные учреждения и контакт сотрудников с источником заражения.

### **Посетители**

Посетителями считаются все лица, не являющиеся сотрудниками медицинского учреждения. Следует ограничивать число посетителей, например, разрешать только одному человеку сопровождать одного пациента. Если посетителю нужно войти в палату больного COVID-19, он должен получить четкий инструктаж по надеванию и снятию СИЗ и гигиенической обработке рук до и после; кроме этого, за процессом надевания и снятия СИЗ должен наблюдать медицинский работник.

Для сокращения количества используемых СИЗ можно создать отдельную зону посещения с организацией дистанции не менее двух метров между пациентами и посетителями.

### **Поток пациентов**

Передвижение пациентов внутри медицинского учреждения должно быть организовано в соответствии с руководством по СИЗ для больных COVID-19 в данном учреждении. Следует ограничить передвижение пациентов с подозреваемым или подтвержденным диагнозом COVID-19. При необходимости перемещения, например, в рентгеновский кабинет, такие пациенты должны носить медицинскую маску. Следует составить план готовности для автомобилей скорой медицинской помощи или средств перевозки пациентов. Сотрудники, осуществляющие перевозку пациента, должны носить соответствующие СИЗ исходя из распространенности COVID-19 в районе, обслуживаемом медицинским учреждением.

### **Меры административного контроля**

Рекомендовано рассмотреть создание реестра посетителей и их контактных данных, так как это может оказаться полезным в дальнейшем отслеживании контактов. Следует назначить отдельный комитет готовности к COVID-19 с четко сформулированной задачей по профилактике инфекций и инфекционному контролю. Этот комитет может быть сформирован на базе комитетов по работе в чрезвычайных ситуациях, уже существующих в данном медицинском учреждении. Следует назначить должностное лицо, ответственное за инструктаж всего персонала по COVID-19 (новые данные, последние рекомендации и т.д.).

### **Карантин и изоляция**

Карантин лиц — это ограничение деятельности или отделение лиц, которые не болеют, но могли подвергнуться воздействию инфекционного агента или контакту с заболеванием, с целью мониторинга симптомов и раннего выявления случаев заражения.

Изоляция — это отделение больных или инфицированных лиц от других с целью предотвращения распространения инфекции или контаминации.

### **Практическое руководство по инфекционному контролю при сборе данных**

Процедуры сбора данных должны быть адаптированы в целях предотвращения инфицирования сотрудников, ответственных за сбор данных. Например, бумажные формы следует оставлять в изолированных помещениях, а сотрудники по сбору данных обязаны

надевать соответствующие СИЗ перед входом в эти помещения и входить только в том случае, когда другие возможности получения этих данных отсутствуют.

Для продолжения сбора данных в текущих обстоятельствах мы рекомендуем врачам носить соответствующие СИЗ и заносить критически важную информацию в бумажные формы.

Если в изолированные помещения необходимо принести мобильные телефоны или планшеты, после этого следует простерилизовать эти устройства спиртосодержащим раствором (рекомендовано только для водостойчивых мобильных телефонов или планшетов).

## 6. Поддержка и просвещение пациентов

В целях снижения риска заражения больных туберкулезом и их семей инфекцией COVID-19 рассмотрите возможность оказания им финансовой поддержки, поддержки в профилактике инфекций и продовольственной помощи. Потребность в таких видах помощи различается в зависимости от ситуации и обусловлена местной спецификой и ресурсами программ или государства. Ниже приводятся рекомендации, которые можно адаптировать к местным условиям.

### Помощь в профилактике инфекций и инфекционном контроле

- **Пакет помощи для семей.** Всем семьям, которые, по оценке endTB, страдают от последствий COVID-19, можно предложить пакеты, включающие несколько видов товаров: продукты питания, бытовые товары и материалы для инфекционного контроля, например, антисептические средства для рук, чистящие средства, маски, перчатки, полиэтиленовые шторы для создания изоляционной зоны и т.д.
- **Госпитализация и изоляция.** В некоторых странах противотуберкулезные учреждения были перепрофилированы для изоляции больных COVID-19. Такие меры могут создать сложности для больных туберкулезом, включая пациентов, дополнительно инфицированных COVID-19, с точки зрения профилактики инфекций и инфекционного контроля, так как они могут привести к прерыванию лечения туберкулеза в учреждении. Кроме этого, во многих странах с низким уровнем дохода больные туберкулезом живут в плохих и перенаселенных помещениях; в этих обстоятельствах организация домашнего карантина и изоляции пациентов или их бытовых контактов, инфицированных COVID-19, может быть невозможна. Таким образом, мы рекомендуем исследовательским центрам адаптироваться к местным условиям и разработать планы действий в экстренных ситуациях, что потребует принятия нестандартных решений для поиска финансирования, соответствующих местным порядкам и культурному контексту. Такие решения могут включать, например, поиск жилья с изолированными комнатами для организации карантина или изоляции больных. Кроме этого, следует оценить меры инфекционного контроля в частных и муниципальных больницах на предмет возможной изоляции и стационарного лечения пациентов с МЛУ ТБ (в том числе больных сочетанной инфекцией COVID-19).

### Продовольственная поддержка

Больные туберкулезом и их семьи крайне уязвимы во время таких чрезвычайных ситуаций как пандемия COVID-19. С учетом того, что текущий кризис затрагивает местную деловую и экономическую активность, вероятнее всего, больные туберкулезом будут страдать больше других из-за резкого роста цен на продукты питания и основные товары. Это касается не только к самим больным, но и членов их семей, которые становятся единственными кормильцами и в равной степени уязвимы COVID-19. Таким образом, важно расширить продуктовые пакеты и пакеты социальной помощи для семей, страдающих от пандемии, что может включать в себя различные товары первой необходимости в зависимости от местных условий.

### **Просвещение и психологическое консультирование пациентов**

Мы рекомендуем обеспечить доступность информационных материалов — в печатном виде или СМИ — для больных туберкулезом и их семей. Кроме этого, следует рассмотреть организацию дополнительных мер профилактики психиатрических расстройств, которые могут развиваться на фоне длительной изоляции. Такая помощь может осуществляться посредством телефонной связи (аудио или видеозвонков), текстовых сообщений или телефонных горячих линий.

## 7. Планирование кадровых ресурсов

Во времена любых кризисов, особенно связанных с такими инфекционными заболеваниями как COVID-19, требуется разработка плана экстренных мероприятий для оказания жизненно-важной медицинской помощи. При разработке плана следует придерживаться следующих принципов:

1. Приложить все усилия для соблюдения профилактических мер и недопущения инфицирования медицинского персонала.
2. Приложить все усилия для поддержания кадрового потенциала медицинских учреждений путем изменения графика работы. Например, для медицинских работников, выполняющих важнейшие функции, рассмотрите изменение графика или отмену отпусков и каникул (за исключением больничных отпусков).
3. По необходимости, при болезни квалифицированного медицинского работника, выполняющего важнейшую работу, возможно обучение его обязанностям сотрудников смежных специальностей. Следует приложить все усилия для поддержания качества оказания помощи и сохранения безопасности пациентов. Не исключается, что такие чрезвычайные обстоятельства потребуют принятия нестандартных решений и внесения изменений путем перевода медицинских работников из других районов или найма временных сотрудников и быстрого обучения основным навыкам, требуемых на их новой временной должности.

С учетом всего вышесказанного, стратегия по восполнению нехватки кадров главным образом состоит из трех элементов:

1. Набор достаточного числа персонала на основные должности для предотвращения возможной нехватки сотрудников в будущем. Следовательно, с учетом уже существующих кадровых ресурсов и бремени пациентов, исследовательские центры должны заранее запланировать и нанять дополнительный персонал, выполняющий неотъемлемо важную работу: врачей, медсестер, участковых медицинских работников и т.д. Возможно, в нужное время они смогут заменить заболевших сотрудников и не допустить появления пробелов в оказании медицинской помощи.
2. Во время таких кризисов как пандемия COVID-19, многих работников здравоохранения могут попросить временно работать из дома. Эта группа сотрудников может пройти обучение смежным видам работ, представляющих особую важность в клинике или больнице.
3. Следует рассмотреть удаленные методы работы во время карантина или комендантского часа, как, например, телемедицина, для проведения консультаций, не представляющих первостепенную важность: последующее наблюдение, плановый осмотр, лечение под непосредственным наблюдением, психологическое консультирование и т.д.

## Приложение 1. Эпидемиология, клиническая картина, передача инфекции и стратегии профилактики

### а. Эпидемиология и клиническая картина

- У большинства инфицированных COVID-19 развивается легкое или неосложненное заболевание, сопровождающееся симптомами, схожими с симптомами гриппа: мышечные боли, жар и слабые респираторные симптомы. В зависимости от практики тестирования в стране, у многих из этих людей SARS-CoV-2 останется не выявленным.
- О взаимодействии туберкулеза и COVID-19 известно немного. Вероятно, пациенты с повреждениями легких вследствие туберкулеза находятся в группе повышенного риска развития тяжелой формы COVID-19.
- Медиана инкубационного периода: приблизительно пять дней.
- Как правило, симптомы появляются в течение 12–14 дней после инфицирования.
- Клинический синдром не является специфическим и характеризуется следующими симптомами:
  - Жар в любой период в течение болезни — 88–99%
  - Кашель — 59–79%
  - Одышка — 19–55%
  - Усталость — 23–70%
  - Отделение мокроты — 23–34%
  - Боль в мышцах — 14–44%
  - Боль в горле — 14%
  - Головная боль — 6–14%
  - Тошнота или рвота — 4–10%
  - Диарея — 3–10%
  - Потеря обоняния и вкусовой чувствительности (процент неизвестен)
- Приблизительно у 80% лабораторно подтвержденных случаев развивается слабая или средняя форма болезни, у 15% — тяжелая форма (необходим кислород), и у 5% появляется критическое состояние (при котором требуется интенсивная терапия с искусственной вентиляцией легких). Данные процентные соотношения являются ориентировочными, так как они получены из нерепрезентативного тестирования (несоразмерно большая доля тестирования среди пациентов с симптомами и факторами риска).
- Наиболее тяжелые случаи сопровождаются острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), который приводит к развитию ригидности легких; для таких пациентов насыщение крови кислородом возможно лишь при помощи ИВЛ.
- Другие тяжелые осложнения COVID-19 включают септический шок и полиорганную недостаточность.
- Пожилые пациенты и пациенты с такими сочетанными заболеваниями как диабет, астма и сердечно-сосудистые патологии, по всей видимости, подвержены значительно более высокому риску развития тяжелой формы болезни.

- Течение COVID-19 у пациентов с туберкулезом, ВИЧ, вирусным гепатитом, малярией или недоеданием изучено плохо.

## **в. Механизм передачи**

**Предполагается, что вирус главным образом передается от человека к человеку при тесном контакте (на расстоянии до двух метров):**

- При контакте вирус передается с каплями жидкости из дыхательных путей, которые проникают в организм другого человека через слизистые оболочки, например, когда больной человек кашляет или чихает; также нельзя исключить аэрозольный способ передачи.
- Эти капли могут оседать в ротовой или носовой полостях находящихся рядом людей или проникать в легкие при вдыхании.

**Вирус также может передаваться через контакт с контаминированными поверхностями или предметами:**

- Существует возможность инфицирования COVID-19 при контакте с поверхностями и предметами, на которых присутствует вирус, и затем прикосновении ко рту, носу или, возможно, глазам.
- Период выживания вируса SARS-CoV-2 в воздухе и на поверхностях зависит от типа поверхности (металл, дерево, пластик и т.д.) и условий окружающей среды и может варьироваться от нескольких минут до нескольких дней.

**Насколько легко распространяется вирус?**

- Считается, что человек наиболее заразен в первые дни после инфицирования.
- Инфицированный человек может передать SARS-CoV-2 другим людям до появления симптомов.
- По всей видимости, COVID-19 может легко и продолжительно циркулировать среди местного населения.

## **с. Общая первичная профилактика**

Наша первоочередная задача состоит в том, чтобы не допустить инфицирования участников исследования endTB вирусом SARS-CoV-2 и развития у них COVID-19. Следует подробно проинформировать участников исследования о методах защиты от заражения SARS-CoV-2.

Единственный способ профилактики инфекции — избегать контакта с вирусом следующими способами:

- Часто мыть руки с мылом или дезинфицировать их спиртосодержащим антисептиком для рук; не касаться глаз, носа и рта грязными руками.
- Избегать тесного контакта с другими людьми (т.е. сохранять дистанцию не менее двух метров), особенно с теми, кто кашляет или чихает или у кого наблюдаются симптомы жара.

- Соблюдать респираторную гигиену (т.е. прикрывать рот и нос салфеткой при кашле или чихании, немедленно выбрасывать салфетку в закрывающийся контейнер для отходов и мыть руки).
- Уведомлять своего фтизиатра о появлении новых симптомов, таких как кашель, изменение интенсивности кашля или затруднение дыхания.
- Во время вспышки COVID-19 все участники исследования endTB должны соблюдать социальное дистанцирование, оставаясь дома и поддерживая лишь необходимую активность вне дома.
- Многие города, где проводится исследование endTB, ввели обязательный режим самоизоляции для жителей; участникам исследования endTB настоятельно рекомендовано придерживаться этих правил, так как это может быть вопросом их жизни и смерти.

## **Приложение 2. Использование мокроты/слюны для диагностики SARS CoV-2**

### **Доказательные данные**

- В одном исследовании производился забор слюны, для чего пациентов просили откашлять слюну из горла в стерильный контейнер. В этом исследовании вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в слюне 11 из 12 (91,67%) пациентов с COVID-19.<sup>47</sup>
- Во втором исследовании всех пациентов просили собрать слюну с задней стенки глотки (т.е. прочистить горло и откашляться) в раннеутренние часы до чистки зубов и приема пищи, так как носоглоточный секрет стекает по задней стенке глотки, а во время сна в положении на спине бронхолегочный секрет попадает на заднюю стенку глотки благодаря активности ресничек мерцательного эпителия. Как показало исследование, вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в слюне 20 из 23 (86,96%) пациентов с COVID-19.<sup>48</sup>
- В третьем исследовании проводился анализ образцов слюны методом ОТ-ПЦР у 25 пациентов с COVID-19. Во всех образцах был обнаружен SARS-CoV-2.<sup>49</sup>
- Водном анализе, который еще не был опубликован и не прошел коллегиальную оценку, специалисты диагностической лаборатории MicroGenDx проводили валидацию тестирования слюны и мокроты на COVID-19 ввиду всеобщей нехватки зондов для взятия мазка из носоглотки. По результатам валидации тестирование образцов слюны показало 100%-ную чувствительность и 100%-ную специфичность. Фактически было обнаружено, что тестирование образцов слюны дает гораздо более высокую чувствительность и единообразие диагностики в течение всего хода болезни. Более того, в результатах исследования была заявлена меньшая вариабельность при самостоятельном сборе слюны пациентами.<sup>50</sup>

### **Преимущества использования слюны по сравнению с мазками из носоглотки или ротоглотки**

- Простой инструктаж пациента по сбору слюны; процедура не сопровождается образованием вирусных аэрозольных частиц (следует отметить, что забор слюны или самостоятельное откашливание пациентом слюны с задней стенки глотки следует проводить в хорошо проветриваемом помещении, где отсутствует риск заражения других людей, например, в кабине для сбора мокроты).
- Не требуются специальные зонды (которых часто не хватает).
- Тестирование слюны дает более высокую чувствительность и лучше подходит для мониторинга ответа на лечение COVID-19 и определения заразности пациента.

### **Различия между сбором образцов мокроты для диагностики туберкулеза и сбором образцов слюны/мокроты для диагностики COVID-19**

- У больных COVID-19 часто отсутствует продуктивный кашель, что осложняет выделение мокроты в том объеме, который требуется в большинстве программ по лечению туберкулеза.
- Большинство данных по тестированию на COVID-19 относятся к образцам, полученным при откашливании слюны с задней стенки глотки. Это отличается от инструкций, которые получают пациенты с предполагаемым туберкулезом, при

которых пациенту требуется по возможности откашлять мокроту из легких. Образцы, содержащие только слюну, считаются непригодными для диагностики туберкулеза, но принимаются для диагностики COVID-19.

- Также считается, что РНК проще выделить из слюны, чем из слизистого секрета. Слюна может содержать более высокую нагрузку вирусной РНК, чем слизь (однако этот аспект не изучался надлежащим образом).
- Если пациент способен откашлять мокроту из легких, такой образец может иметь более высокую вирусную нагрузку,<sup>51</sup> однако сравнения между образцами мокроты из нижних дыхательных путей и образцами слюны с задней части глотки не проводилось.
- Рекомендации US CDC по исследованию образцов мокроты на SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР включают использование дитиотреитола (ДТТ) для разжижения зачастую слизистого/слизисто-гнойного секрета перед выделением нуклеиновых кислот.<sup>52</sup> Вероятно, что для исследования слюны этот дополнительный шаг не потребуются, однако этот аспект еще не изучался в полной мере.
- Подводя итог всему вышесказанному, слюна является перспективным неинвазивным методом сбора образцов для диагностики, мониторинга и инфекционного контроля пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Исключение мазков из носоглотки может дать много преимуществ. Основное различие между сбором образцов на туберкулез и COVID-19 заключается в том, что образцы, содержащие только слюну, непригодны для диагностики туберкулеза, но принимаются для диагностики COVID-19. Возможно, при тестировании образцов слюны потребуется меньше разжижающих реагентов (т.е. ДТТ) по сравнению с образцами мокроты.

## Приложение 3. Взятие мазка из носоглотки (на основе рекомендаций MSF)

### Безопасность

- Медицинские работники, выполняющие взятие мазка из носоглотки и ротоглотки у пациентов с подозреваемым или подтвержденным диагнозом COVID-19, должны пройти тщательный инструктаж по выполнению этой процедуры.
- Следует надевать чистый нестерильный халат с длинными рукавами, респиратор, защиту глаз (защитные очки или лицевой щиток) и перчатки.
- Процедура должна проводиться в отдельном или изолированном помещении. Во время взятия образца сотрудник должен попросить пациента прикрыть рот медицинской маской или салфеткой.
- Несмотря на то, что взятие мазка из носоглотки или ротоглотки может спровоцировать приступ кашля у пациента, в настоящее время нет достоверных сведений о том, что кашель, спровоцированный взятием мазка, может повысить риск аэрозольной передачи COVID-19.

### Инструменты

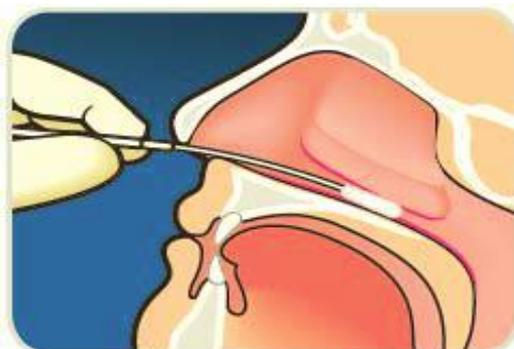
- Пробирка с универсальной транспортной средой (UTM) 3 мл + 2 пластиковых зонда с флок-тампонами (один для мазка из ротоглотки, другой — для носоглотки)

### Если какие-либо материалы недоступны:

- Предпочтительнее взять мазок из носоглотки (более высокая вирусная нагрузка)
- ВОЗ считает приемлемыми пробирки с UTM меньших объемов (1 мл или 2 мл)

### Процедура

1. Укажите на пробирке ФИО пациента, место, дату и время взятия образца.
2. Усадите пациента так, чтобы ему было удобно.
3. **Мазок из носоглотки:**
  - Запрокиньте голову пациента и осторожно введите зонд с тампоном в носовую полость параллельно стенке носа, стараясь не направлять его вверх, пока не почувствуете сопротивление.
  - Произведите несколько вращательных движений по носоглоточной мембране, затем осторожно извлеките зонд и поместите его в пробирку.
  - Отломайте конец зонда и прочно закрутите крышку.



### Мазок из ротоглотки:

- Введите второй зонд с тампоном в ротовую полость пациента.
- Произведите несколько вращательных движений по задней стенке ротоглотки и поверхностям миндалин (не касайтесь языка).
- Поместите конец зонда с тампоном в ту же пробирку с UTM и отрежьте конец зонда.

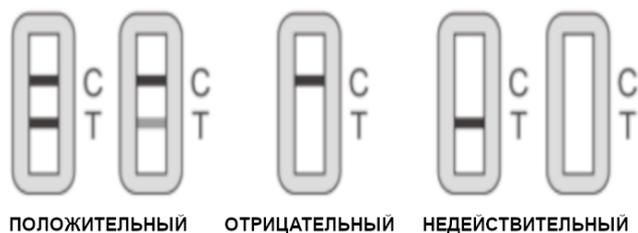


## Приложение 4. Список экспресс-тестов, одобренных MSF к применению только после валидации в сравнении с ОТ-ПЦР

	Экспресс-тесты на антитела			Экспресс-тесты на антиген	
Тест	2019-nCoV IgG/IgM Rapid Test Cassette	COVID-19 IgM, IgG, IgM/IgG Rapid Test	OnSite COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	COVID-19 Respi-Strip Antigen Rapid test	Standard Q COVID-19 Ag
Компания	Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd.	VivaChek Biotech Co., Ltd. (Ханчжоу, Китай)	TK Biotech, Inc. (США)	Coris Bioconcept (Бельгия) <i>Клиническая валидация проходит в Бельгии</i>	SD BIOSENSOR, Inc. (Корея)

Список не является исчерпывающим и будет регулярно обновляться.

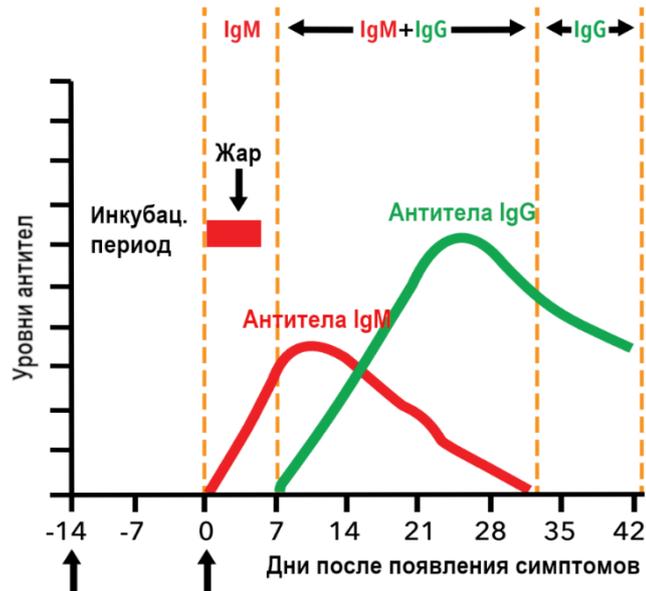
## Приложение 5. Интерпретация результатов теста на антиген



1. **Положительный результат:** на мембране видны две цветные полосы: одна на тестовой линии (Т), другая — на контрольной (С). Если в течение указанного времени появляется слабоокрашенная полоса Т, результат считается положительным.
2. **Отрицательный результат:** на мембране видна только контрольная полоса (С). Отсутствие тестовой полосы указывает на отрицательный результат.
3. **Недействительный результат:** вне зависимости от результатов теста, на мембране всегда должна быть видна контрольная полоса (С). Если ее нет, тест считается недействительным.

Недействительный результат может возникнуть из-за неправильного проведения процедуры тестирования. Возможные причины рассмотрены в отдельном документе СРП и указаны в инструкции к тесту.

## Приложение 6. Латентный период от развития симптомов до появления определяемых антител



## Приложение 7. Интерпретация результатов теста на антитела



Могут быть видны три полосы, причем контрольная полоса (С) появляется при помещении образца на кассету.

1. **Отрицательный результат:** видна только контрольная полоса (С), тестовые полосы G и M отсутствуют: антитела к COVID-19 не обнаружены, результат отрицательный.
2. **Положительный результат, только M:** видны контрольная полоса (С) и тестовая полоса M: обнаружены антитела к COVID-19, положительный результат на антитела IgM. Наличие антител IgM означает начальную фазу инфекции.
3. **Положительный результат, только G:** видны контрольная полоса (С) и тестовая полоса G: обнаружены антитела к COVID-19, положительный результат на антитела IgG. Наличие антител IgG означает, что ранняя фаза инфицирования уже прошла.
4. **Положительный результат, G и M:** видны контрольная полоса (С) и обе тестовые полосы G и M: обнаружены антитела к COVID-19, положительный результат на антитела IgG и IgM. Наличие антител IgG и IgM указывает на раннюю или среднюю фазу инфекции.
5. **Положительный результат:** на мембране видны контрольная полоса (С) и одна или две тестовые полосы (G/M). Если в течение указанного времени появляется слабоокрашенная тестовая полоса, результат считается положительным.

Недействительный результат может возникнуть из-за неправильного проведения процедуры тестирования. Возможные причины рассмотрены в отдельном документе СРП и указываются в инструкции к тесту.

## Приложение 8. Пример вопросника для самостоятельного скрининга (BWH)

Фамилия:

\* обязательно к заполнению

Имя:

\* обязательно к заполнению

Наблюдаются ли у вас какие-либо из следующих симптомов?

\* обязательно к заполнению

+ Жар или ощущение жара

+ Боль в горле

+ Новый кашель

+ Новая заложенность носа или новый насморк

+ Боль в мышцах

+ Новая потеря обоняния

+ Затруднение дыхания

+ Нет симптомов

**ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ НАЖМИТЕ КНОПКУ ОТПРАВИТЬ**

Фамилия и имя сотрудника:

Дата заполнения: 03-27-2020

Отметка времени

03-27-2020 13:41:46

мм-дд-гг чч:мм:сс

Отправить

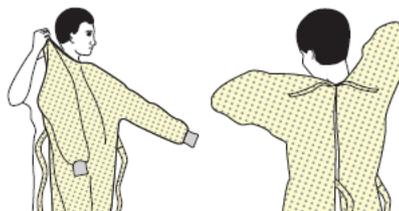
## Приложение 9. Правила надевания и снятия СИЗ (CDC)

### ПОРЯДОК НАДЕВАНИЯ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ (СИЗ)

Тип используемых СИЗ зависит от уровня требуемых мер предосторожности, например, защита от инфекций, передающихся воздушно-капельным путем. Процедура надевания и снятия каждого элемента СИЗ должна соответствовать данному типу СИЗ.

#### 1. ХАЛАТ

- Наденьте так, чтобы халат полностью закрывал тело от шеи до колен и руки до запястий, и запахните на спине
- Завяжите сзади тесемки на шее и талии



#### 2. МАСКА ИЛИ РЕСПИРАТОР

- Приложите к лицу и зафиксируйте при помощи тесемок или резинок посередине затылка и на шее
- Изогните фиксирующий зажим по форме носа
- Удостоверьтесь в том, что маска или респиратор плотно прилегает к лицу и закрывает подбородок
- Проверьте исправность респиратора



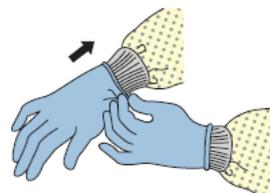
#### 3. ЗАЩИТНЫЕ ОЧКИ ИЛИ ЛИЦЕВОЙ ЩИТОК

- Наденьте поверх маски так, чтобы закрыть лицо и глаза, и отрегулируйте посадку



#### 4. ПЕРЧАТКИ

- Наденьте на руки так, чтобы манжета перчатки находилась поверх манжеты защитного халата



### В ЦЕЛЯХ СОБСТВЕННОЙ ЗАЩИТЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ СОБЛЮДАЙТЕ ПРАВИЛА БЕЗОПАСНОСТИ НА РАБОТЕ

- Не трогайте лицо руками
- Старайтесь не касаться поверхностей
- Сменяйте перчатки при нарушении их целостности или сильной контаминации
- Проводите гигиеническую обработку рук



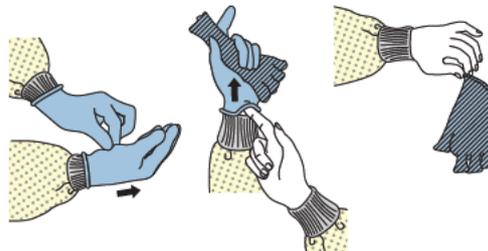
CS250672-E

## ПОРЯДОК СНЯТИЯ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ (СИЗ) ПРИМЕР 1

Существуют различные способы безопасного снятия СИЗ без риска контаминации одежды, кожи или слизистых оболочек потенциальными возбудителями инфекции. Ниже представлен один из них. Снимите **все СИЗ до выхода из палаты** пациента, за исключением респиратора, если он надет. Снимите респиратор после выхода из палаты и закрытия двери. Снимайте СИЗ в следующем порядке:

### 1. ПЕРЧАТКИ

- Внешняя поверхность перчаток контаминирована!
- Если при снятии перчаток вы прикасались к их внешней поверхности, немедленно вымойте руки или обработайте спиртосодержащим антисептиком для рук
- Захватите пальцами одной руки в перчатке вторую перчатку в области ладони и стяните ее с руки, вывернув наизнанку
- Держите снятую перчатку в руке с надетой перчаткой
- Подведите пальцы руки, с которой была снята перчатка, внутрь, между второй перчаткой и запястьем, и стяните перчатку с руки, вывернув наизнанку вверх первой перчатки
- Выбросьте перчатки в контейнер для отходов



### 2. ЗАЩИТНЫЕ ОЧКИ ИЛИ ЛИЦЕВОЙ ЩИТОК

- Внешняя поверхность защитных очков или лицевого щитка контаминирована!
- Если при снятии защитных очков или лицевого щитка вы прикасались к их внешней поверхности, немедленно вымойте руки или обработайте спиртосодержащим антисептиком для рук
- Снимайте защитные очки или лицевой щиток сзади, оттянув головную резинку или заушные петли
- Если этот элемент СИЗ многоразовый, положите его в контейнер для обработки. В ином случае выбросьте в контейнер для отходов



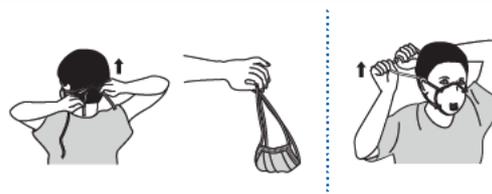
### 3. ХАЛАТ

- Передняя часть и рукава халата контаминированы!
- Если при снятии халата вы прикасались к его контаминированной поверхности, немедленно вымойте руки или обработайте спиртосодержащим антисептиком для рук
- Развяжите тесемки, не касаясь тела рукавами халата
- Стяните халат с шеи и плеч, не прикасаясь к его внешней поверхности
- Выверните халат наизнанку
- Сложите или сверните халат и выбросьте в контейнер для отходов



### 4. МАСКА ИЛИ РЕСПИРАТОР

- Передняя часть маски или респиратора контаминирована — НЕ ПРИКАСАЙТЕСЬ К НЕЙ!
- Если вы касались передней части маски или респиратора, немедленно вымойте руки или обработайте спиртосодержащим антисептиком для рук
- Захватите пальцами сначала нижние, а затем верхние тесемки или эластичные петли и снимите, не касаясь передней части
- Выбросьте в контейнер для отходов



### 5. ВЫМОЙТЕ РУКИ ИЛИ ОБРАБОТАЙТЕ СПИРТСОДЕРЖАЩИМ АНТИСЕПТИКОМ ДЛЯ РУК СРАЗУ ЖЕ ПОСЛЕ СНЯТИЯ ВСЕХ СИЗ



**ЕСЛИ РУКИ ОКАЗАЛИСЬ КОНТАМИНИРОВАННЫМИ, ОБРАБАТЫВАЙТЕ ИХ В ПРОМЕЖУТКАХ МЕЖДУ СНЯТИЕМ ЭЛЕМЕНТОВ СИЗ И СРАЗУ ЖЕ ПОСЛЕ СНЯТИЯ ВСЕХ СИЗ**



## **Приложение 10. Скрининг и вторичная профилактика**

- Эффективный способ борьбы с распространением инфекции состоит в раннем выявлении случаев инфицирования путем скрининга или отслеживания контактов (подробная информация по отслеживанию контактов содержится в Главе 4).
- Лица, контактировавшие с подозреваемым случаем COVID-19 (включая медицинских работников), должны отслеживать состояние своего здоровья в течение 14 дней (при помощи инструмента для скрининга, представленного в Приложении 8) с последнего дня возможного контакта и немедленно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения любых симптомов, особенно жара, таких респираторных симптомов как кашель или затруднение дыхания, или диареи.
- В зависимости от степени риска контакта местные органы здравоохранения могут потребовать от таких лиц соблюдение добровольного карантина (самоизоляция дома и ограничение контактов с другими людьми в течение 14 дней).
- Пациенты с симптомами или подтвержденным диагнозом COVID-19 должны носить медицинскую маску в зонах сортировки пациентов, зонах ожидания и при перемещении из зоны изоляции. При нехватке медицинских масок следует прикрывать рот отрезом хлопчатобумажной ткани.

## **Приложение 11. Скрининг медицинских работников в зонах высокой концентрации больных COVID-19**

- Исследования распространенности инфекции в группах можно проводить путем проведения тестов на определение антител (IgM/IgG), однако в настоящее время подобные исследования малочисленны ввиду их ресурсоемкости.
- Настоящее руководство не включает в себя рекомендации по проведению исследований распространенности.
- В рамках мониторинга за состоянием медицинских сотрудников, работающих с пациентами endTB, возможно проведение тестов на определение антител к COVID-19. Например, можно периодически тестировать 10% медсестер, работающих в стационарном отделении.

## Приложение 12. Текущие рекомендации по применению препаратов для лечения COVID-19

Клиническая тяжесть	Франция (HCSP/SPILF)	Италия (SIMIT)	США ( <a href="https://www.covidprotocols.org">covidprotocols.org</a> )
Контакт без симптомов, тест отрицательный или не проводился (=профилактика)	Без лечения	Без лечения	Без лечения
COVID-19 без симптомов, тест положительный	Без лечения	Без лечения	Без лечения
COVID-19 с симптомами, без признаков тяжести	Без лечения	<p>Есть факторы риска: * Hcq + Lpv/r</p> <p>Нет факторов риска: без лечения</p>	<p>Рассмотреть Rdv (clin. исследования)</p> <p>Рассмотреть Hcq (clin. исследования)</p> <p>Рассмотреть Fpv (clin. исследования)</p>
COVID-19 с симптомами, есть признаки тяжести, нет ОРДС	Lpv/r или Hcq	<p>Hcq + Lpv/r</p> <p>Исходная ДН: рассмотреть кортикостероиды, Тос</p>	<p>Рассмотреть Rdv (clin. исследования)</p> <p>Рассмотреть Hcq (clin. исследования)</p> <p>Рассмотреть Fpv (clin. исследования)</p> <p>Рассмотреть Тос (clin. исследования)</p> <p>Рассмотреть Sar (clin. исследования)</p>
COVID-19 с симптомами, есть ОРДС	<p>ПЦР положительный: Rdv (1-й выбор) Lpv/r или Hcq (2-й выбор)</p> <p>ПЦР отрицательный: кортикостероиды</p>	<p>Hcq + Rdv (1-й выбор) или Lpv/r (2-й выбор)</p> <p>Рассмотреть кортикостероиды, Тос</p>	<p>Рассмотреть Rdv (clin. исследования)</p> <p>Рассмотреть Hcq (clin. исследования)</p> <p>Рассмотреть Sar (clin. исследования)</p> <p>Если Sar недоступен, оценить риски и преимущества Тос</p>

ДН = дыхательная недостаточность; Fpv = фавипиравир; Hcq = гидроксихлорохин; Lpv/r = лопинавир/ритонавир; Rdv = ремдесивир; Sar = сарилумаб; Тос = тоцилизумаб.

## Список литературы

---

- <sup>1</sup> Yongyu Liu, Lijun Bi, Yu Chen, Yaguo Wang, Joy Fleming, Yanhong Yu, Ye Gu, Chang Liu, Lichao Fan, Xiaodan Wang, Moxin Cheng: Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. medRxiv 2020.03.10.20033795; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>
- <sup>2</sup> Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 12.
- <sup>3</sup> Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 Mar 11. PMID: PMC7066521
- <sup>4</sup> CDC interim guidelines, updated May 5, 2020: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- <sup>5</sup> Public Health England. Guidance COVID-19: laboratory investigations and sample requirements for diagnosis Updated 11 May 2020 <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-guidance-for-clinical-diagnostic-laboratories/laboratory-investigations-and-sample-requirements-for-diagnosing-and-monitoring-wn-cov-infection>
- <sup>6</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated May 5, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- <sup>7</sup> US FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup. March 23, 2020 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup>
- <sup>9</sup> US FDA. Instructions for Use for Use Under an Emergency Use Authorization (EUA) Only. <https://www.fda.gov/media/136314/download>
- <sup>10</sup> Nisreen M.A., Muller MA, Li W, Wang C, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038059>
- <sup>11</sup> Rodino KG, Espy MJ, Buckwalter SP, Walchak RC, Germer JJ, Fernholz E, Boerger A, Schuetz AN, Yao JD, Binnicker MJ. Evaluation of saline, phosphate buffered saline and minimum essential medium as potential alternatives to viral transport media for SARS-CoV-2 testing. J Clin Microbiol. 2020 Mar 30
- <sup>12</sup> Rogers AA, Baumann RE, Borillo GA, Kagan RM, Batterman HJ, Galdzicka M, Marlowe EM. Evaluation of Transport Media and Specimen Transport Conditions for the Detection of SARS-CoV-2 Using Real Time Reverse Transcription PCR. J Clin Microbiol. 2020 Apr 27.
- <sup>13</sup> Galluccio F, Fajardo M. <http://www.rheumapainacademy.com/wp-content/uploads/2020/03/algorithm-28.03.pdf> (по состоянию на 4 апреля 2020 г.).
- <sup>14</sup> [https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/remdesivir/eua-fact-sheet-for-hcps\\_01may2020.pdf](https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/remdesivir/eua-fact-sheet-for-hcps_01may2020.pdf)
- <sup>15</sup> Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
- <sup>16</sup> Wang et al, Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet. 2020 April 29, . [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

- <sup>17</sup> <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>
- <sup>18</sup> Chen Jun, Liu Danping, Liu Li, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2020, 49(1): 0-0. <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- <sup>19</sup> Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, de Castro N, No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection, *Médecine et Maladies Infectieuses* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
- <sup>20</sup> Geleris et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
- <sup>21</sup> Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 May 11. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
- <sup>22</sup> <https://www.fda.gov/media/136537/download>
- <sup>23</sup> Garcia-Cremades M, Solans BP, Hughes E, Ernest JP, Wallender E, Aweeka F, et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020 Apr 14. doi: 10.1002/cpt.1856. [Epub ahead of print] PMID: 32285930
- <sup>24</sup> Downes, K., Chiotos, K., Fitzgerald, J., Scheetz, M. H., & Zuppa, A. F. (2020, March 31). Rational dosing of HCQ for COVID-19\_pre-print. <https://doi.org/10.31219/osf.io/py3kv>
- <sup>25</sup> Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers É, et al. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 7. pii: ciaa394. doi: 10.1093/cid/ciaa394.
- <sup>26</sup> Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
- <sup>27</sup> Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. 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*. 2020 Mar 9.
- <sup>28</sup> Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18.
- <sup>29</sup> Chang Chen, Yi Zhang, Jianying Huang, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv*. April 15, 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- <sup>30</sup> Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

<sup>31</sup> Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116.

<sup>32</sup> Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. Epub 2006/09/14. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343. PubMed PMID: 16968120; PMCID: PMC1564166.

<sup>33</sup> Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32043986.

<sup>34</sup> World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus. Interim guidance. 20 марта 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506>

<sup>35</sup> World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 13 марта 2020. [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)

<sup>36</sup> Всемирная организация здравоохранения. Рациональное использование средств индивидуальной защиты при коронавирусной болезни (COVID-19) и соображения применительно к ситуации их острой нехватки. Временное руководство, 6 апреля 2020 г. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331695/WHO-2019-nCov-IPC\\_PPE\\_use-2020.3-rus.pdf?sequence=14&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331695/WHO-2019-nCov-IPC_PPE_use-2020.3-rus.pdf?sequence=14&isAllowed=y). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

<sup>37</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020). Standard Precautions for All Patient Care. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/basics/standard-precautions.html>

<sup>38</sup> Всемирная организация здравоохранения. Рациональное использование средств индивидуальной защиты при коронавирусной болезни (COVID-19) и соображения применительно к ситуации их острой нехватки. Временное руководство, 6 апреля 2020 г. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331695/WHO-2019-nCov-IPC\\_PPE\\_use-2020.3-rus.pdf?sequence=14&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331695/WHO-2019-nCov-IPC_PPE_use-2020.3-rus.pdf?sequence=14&isAllowed=y). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

<sup>39</sup> Всемирная организация здравоохранения (2020). Применение масок в контексте COVID-19, 6 апреля 2020 г. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331693/WHO-2019-nCoV-IPC\\_Masks-2020.3-rus.pdf?sequence=21&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331693/WHO-2019-nCoV-IPC_Masks-2020.3-rus.pdf?sequence=21&isAllowed=y). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

<sup>40</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

<sup>41</sup> PIH Guide to PPE conservation 2020

<sup>42</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). NIOSH. Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings.

<sup>44</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). NIOSH. Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings.

- <sup>45</sup> Fisher, E.M., and R.E. Shaffer: Considerations for Recommending Extended Use and Limited Reuse of Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*: (in press) (2014).
- <sup>46</sup> Bergman, M.S., D.J. Viscusi, Z. Zhuang, A.J. Palmiero, J.B. Powell, and R.E. Shaffer: Impact of multiple consecutive donnings on filtering facepiece respirator fit. *American Journal of Infection Control* 40(4): 375-380 (2012).
- <sup>47</sup> To, K. K. et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149> (2020)
- <sup>48</sup> To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020.
- <sup>49</sup> Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, Fasano M, Sessa F, Tettamanti L, Carinci F, Maurino V, Rossi A, Tagliabue A, Baj A. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020 Apr 14
- <sup>50</sup> Kelsy Ketchum. With Sputum Test for SARS-CoV-2, MicroGen Dx Aims to MicroGenDX web page (study not yet peer-reviewed, accessed Apr 03, 2020 <https://microgendx.com/wp-content/uploads/2020/04/Saliva-is-more-sensitive-for-SARS-CoV-2-detection-STUDY.pdf>
- <sup>51</sup> Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmman R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 Apr 1
- <sup>52</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Processing of sputum specimens for nucleic acid extraction. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/processing-sputum-specimens.pdf>. Accessed on May 6, 2020.