

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
по инфекционным болезням
Департамента здравоохранения города
Москвы, к. м. н.

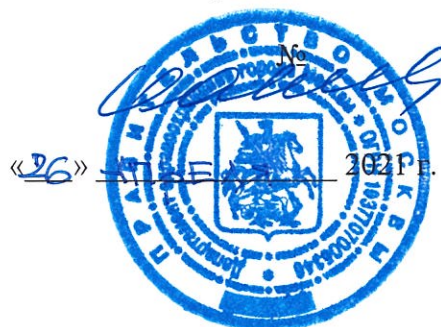


Сметанина С. В.

2021 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертный совет
Департамента здравоохранения
города Москвы №5



2021 г.

**СЕМИОТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19.
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 21

Москва
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	
1 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2.....	8
2 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ COVID-19.....	13
3 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	22
3.1 Клинические варианты заболевания.....	22
3.2 Первичные клинико-диагностические критерии выявления случаев заболевания COVID-19.....	24
3.3 Другие клинические проявления COVID-19 у пациентов.....	25
4 АЛГОРИТМ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19.....	28
4.1 Подробная оценка всех жалоб, анамнеза заболевания и эпидемиологического анамнеза.....	28
4.2 Физикальное обследование.....	28
4.3 Основные инструментальные методы диагностики COVID-19.....	29
4.4 Дифференциальная диагностика COVID-19.....	41
5 ЛЕЧЕБНЫЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ.....	46
5.1 Диета при COVID-19.....	46
5.2 Основные принципы оказания медицинской помощи пациентам с установленным диагнозом COVID-19 в амбулаторных условиях.....	47
5.3 Этиотропное лечение.....	50
5.4 Патогенетическое лечение.....	52
5.5 Симптоматическое лечение.....	54
5.6 Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции.....	55
5.7 Противошоковые мероприятия.....	56
5.8 Гемодинамическая и респираторная поддержка.....	58
5.9 Антикоагулянтная терапия при COVID-19.....	61
5.10 Клиническое использование реконвалесцентной плазмы крови.....	62
6 ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С COVID-19.....	62
6.1 Особенности ведения детей с COVID-19.....	61
6.2 Акушерская тактика при COVID-19.....	64
6.3 Тактика ведения новорожденных при пандемии COVID-19.....	65
7 СПЕЦИФИЧЕСКАЯ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА.....	66
8 РЕАБИЛИТАЦИЯ.....	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	70
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	72

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

1. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 2 февраля 2011 г. № 01/1120-1-32 «О направлении копии кратких рекомендаций П. А. Воробьева по дополнительной интенсивной терапии больных с пневмонией при гриппе», <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4092205>.

2. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.03.2013 г. № 64 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 1.3.3118-13 "Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности) "». <https://base.garant.ru/70663038>.

3. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2020 г. № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих».

4. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.03.2020 г. № 373 «Об утверждении Временных правил учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

5. Постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих».

6. Приказ Минздрава России от 19.03.2020 г. № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». <http://www.garant.ru/hotlist/federal/1332698/#ixzz6HKOoKvOr>.

7. Указ мэра Москвы от 05.03.2020 г. № 12-УМ «О введении режима повышенной готовности» (с измен., утв. указами мэра Москвы от 14.03.2020 г. № 20-УМ 16.03.2020, № 21-УМ «О внесении изменений в указ мэра Москвы от 5 марта 2020 г. № 12-УМ»).

8. Указ Президента Российской Федерации от 02.04.2020 г. № 239 «О мерах по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения на территории Российской Федерации в связи с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004020025>.

9. Указ Президента РФ от 06.06.2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в РФ на период до 2025 г.».

10. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О новой коронавирусной инфекции. URL: https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php.

11. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронавирусом (2019-nCoV). Временные рекомендации. Дата публикации: 25 января 2020 г. URL: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0020/426206/RUS-Clinical-Management-of-Novel_CoV_Final_without-watermark.pdf?ua=1.

12. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелыми острыми респираторными инфекциями при подозрении на инфицирование БВРС-КоВ. Временные рекомендации. Дата публикации: июль 2015 г. URL: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/ru/.

13. Библиотека нормативных документов (ВОЗ, Правительство РФ, МЗ РФ, Мэрия Москвы) и экспертных материалов (ВШОУЗ-КМК) по COVID-19: <https://www.vshouz.ru/>.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Инфекция (лат. «заражение») – впервые термин был применен в 1841 г. К. Гуфеландом – состояние зараженности макроорганизма болезнетворными (патогенными) микроорганизмами, при котором происходит взаимодействие между ними и организмом человека.

Коронавирусная инфекция 2019, или COVID-19 – новое инфекционное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2 и характеризующееся, прежде всего, поражением дыхательной системы.

Пути заражения коронавирусом SARS-CoV-2:

- **Воздушно-капельный** – заражение происходит при нахождении на небольшом расстоянии (до 1–1,5 м.) от носителя инфекции во время его кашля или чихания, когда здоровый человек вдыхает с потоком воздуха распыленные микрокапельки с патогеном. Выделенные с чиханием или кашлем «вирусные» капельки также могут оседать на различные поверхности, после контакта с которыми здоровый человек может потрогать части лица (нос, рот, глаза, сделать расчес на лице) и заболеть;

- **Воздушно-пылевой;**

- **Контактно-бытовой;**

- **Фекально-оральный (возможный).**

Цитокины – сигнальные белковые молекулы, которые координируют взаимодействие организма с иммунной системой, стимулируют воспаление и другие иммунные реакции организма. Они относятся к интерлейкиновой системе иммунитета и выделяют их в основном лимфоциты. В здоровом состоянии организм их не вырабатывает, они выделяются при проникновении инфекционного агента.

Цитокиновый «шторм» при коронавирусе COVID-19 – это неконтролируемый выброс цитокинов, то есть молекул, уничтожающих вирусы при помощи реакции воспаления. Если их продукция выше в сотни раз, то начинается разрушение собственных клеток, а в месте «шторма» возникает сильный отек.

SARS-CoV, MERS-CoV – коронавирусы – «предшественники» SARS-CoV-2.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

БСМЭ – бюро судебно-медицинской экспертизы	СПЭБ – специализированная противоэпидемическая бригада
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	СРБ – С-реактивный белок
ДН – дыхательная недостаточность	СШ – септический (он же инфекционно-токсический) шок
КТ – компьютерная томография	ТИБ – транспортировочный изолирующий бокс
ЛС – лекарственные средства	ТОРИ – тяжелая острая респираторная инфекция
МЕ – международные единицы измерения	ТОРС (SARS) – тяжелый острый респираторный синдром
ММСП – международные медико-санитарные правила	ФАП – фельдшерско-акушерский пункт
МНО – международное нормализованное отношение	ФГУЗ – Федеральное государственное учреждение здравоохранения
МО – медицинская организация	ФП – фельдшерский пункт
ОДН – острая дыхательная недостаточность	ЦГиЭ – Центр гигиены и эпидемиологии
ООИ – особо опасная инфекция. Вирус SARS-CoV-2 относится ко II группе патогенности, однако организация противоэпидемических мероприятий при этом должна осуществляться в соответствии с теми же принципами и правилами как при угрозе и распространении любой другой особо опасной инфекции	ЧДД – частота дыхательных движений
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция	ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ОРИ – острая респираторная инфекция	COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром	MERS – Ближневосточный респираторный синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии	MERS-CoV – коронавирус, вызвавший вспышку Ближневосточного респираторного синдрома
ПСКП – пограничный санитарно-карантинный пункт	PEEP (Positive End Expiratory Pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях
ПЦР – полимеразная цепная реакция	PvO ₂ – напряжение кислорода в венозной крови
ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией	SARS-CoV – коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома
ПЧУ – противочумные учреждения	SARS-CoV-2 – новый коронавирус, вызвавший вспышку инфекции в 2019–2020 гг.
РНК – рибонуклеиновая кислота	SOFA – шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса
СИЗ – средства индивидуальной защиты	SpO ₂ – уровень насыщенности крови кислородом (сатурация)
СИЗОД – средства индивидуальной защиты органов дыхания	Vt – дыхательный объем (мл)/масса тела (кг) пациента
СПК – санитарно-противоэпидемическая комиссия	
СП – санитарно-эпидемиологические правила	

ВВЕДЕНИЕ

Для успешной борьбы с коронавирусной инфекцией крайне важно использовать любой практический опыт, накопленный разными странами за последние месяцы. Оперативное ознакомление с этим практическим материалом и его внедрение помогут повысить эффективность тех мер, которые сейчас предпринимаются в России [11].

В этой связи опыт не только ведущих клиник Китая, оказавшегося на передовой борьбы с новым коронавирусом и сформировавшего свои подходы, но и медицинских учреждений европейских и азиатских стран, а также ведущих клинических центров Российской Федерации, является поистине бесценным [19, 20].

Как правило, респираторные вирусы выбирают своей мишенью эпителий верхних дыхательных путей – чаще всего клетки трахеи и крупных бронхов. Поэтому грипп и другие ОРВИ вызывают трахеит и бронхит, и редко – пневмонию. В случае с новым коронавирусом в первую очередь поражаются конечные отделы дыхательных путей – бронхиолы и альвеолы. Именно там осуществляется газообмен и вырабатывается важнейшее вещество – сурфактант, защищающее альвеолы от слипания [20]. Эти отделы практически не имеют нервных окончаний, поэтому в ряде случаев у пациентов с COVID-пневмонией может отсутствовать кашель. Разрушение сурфактанта, эпителия альвеол, приводит к их смыканию, развитию функциональных нарушений, гипоксии [3, 18]. Пациент не всегда сразу понимает, что болен, или ощущает небольшую простуду, но не чувствует одышки, которая появляется при истощении адаптивных возможностей организма, сопровождаясь резким ухудшением состояния и самочувствия [10, 22]. При возникновении цитокинового «шторма» (чрезмерного воспалительного ответа) и присоединении вторичной бактериальной инфекции развивается полиорганное поражение организма, зачастую необратимое [33].

В настоящее время медицинским сообществом прикладываются все усилия, чтобы имеющиеся на данный момент знания и опыт были использованы в борьбе с пандемией [15]. Крайне важна скорость признания небывалого масштаба эпидемиологической проблемы; лишь при координации всех медицинских и общественно-политических мер можно рассчитывать на положительный результат в противодействии вирусу.

Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения темы НИР: «Совершенствование организации медицинской помощи населению при возникновении чрезвычайных ситуаций».

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2

К большому семейству РНК-содержащих вирусов относятся и коронавирусы (Coronaviridae), которые способны инфицировать не только некоторых животных, но и человека. Коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех наименований коронавирусов – (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести [18, 21].

На основании серологических и филогенетических результатов исследований коронавирусы подразделяют на четыре рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus. Для большинства известных в настоящее время коронавирусов естественными хозяевами являются млекопитающие [1, 5, 9].

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. Несмотря на столь объемные по своей статистической численности наборы клинического материала, до сих пор достоверные сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания ограничены и требуют дальнейшего научного изучения и обобщения [1].

В то же время накопленный опыт работы с пациентами с новой коронавирусной инфекцией позволяет врачам и ученым-медикам выделить наиболее важные причинно-следственные связи в появлении и развитии заболевания, а также определить наиболее сильные направления влияния современной медицины и человечества в целом в борьбе с этой острой вирусной патологией нового типа. Многие аспекты патогенеза коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении [26, 32].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Coronaviridae и к линии Beta-CoV B. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ вирус, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV), отнесен ко II группе патогенности (патогенные биологические агенты, в отношении которых известны случаи летальных исходов и/или имеются сведения о высоком эпидемическом потенциале) [16]. По классификации ВОЗ – II группа риска (умеренная индивидуальная опасность, низкая общественная опасность) [7, 17].

Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79%.

Входными воротами возбудителя новой инфекции является эпителий верхних дыхательных путей и эпителиocytes желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии. Также обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2 [20].

Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости (Lamina cribrosa) может привести к поражению головного мозга. Изменение обоняния (гипосмия) у больного на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении ЦНС, так и об отеке слизистой оболочки носоглотки.

Основным источником данной инфекции в настоящее время считается больной человек, в том числе и в инкубационном периоде заболевания. Есть данные о возможности заражения от переболевшего в течение первых двух недель после клинического выздоровления.

Известно о круглогодичной циркуляции среди населения сезонных коронавирусов (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1), которые могут определять до 20 % всех вирусных диарей у детей и от 0,2 % (у взрослых) до 2,2 % (у детей) признаки ОРВИ легкой и средней степени тяжести.

В 2002 году был выделен новый возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал ТОРС у людей, – SARS-коронавирус (SARS-CoV). Этот вирус относится к роду Betacoronavirus. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточные хозяева – верблюды и гималайские циветты. В этот период эпидемия SARS охватила 37 стран, где было зарегистрировано более 8000 случаев заболевания, из которых 774 – со смертельным исходом. С 2004 года случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, выявлено не было. Однако в 2012 году на Аравийском полуострове была зарегистрирована вспышка атипичной пневмонии, вызванная новым коронавирусом – MERS-CoV, также принадлежащим к роду Betacoronavirus. Заболевание получило название Ближневосточный респираторный синдром (MERS). Основным природным резервуаром MERS-CoV являются верблюды. В 2012 году было зарегистрировано 2494 заболевших MERS (82 % случаев в Саудовской Аравии), 858 из них погибли. В настоящее время MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать спорадические случаи заболевания [7, 17].

SARS-CoV-2 является седьмым по счету выявленным коронавирусом, патогенным для человека, и третьим коронавирусом, вызывающим летальную пневмонию (после SARS и MERS). Несмотря на среднюю контагиозность, после заражения SARS-CoV-2 отмечается относительно низкая общая летальность (1–3,5 %), хотя в возрастной группе старше 70 лет достигает более 30 %. Пневмония развивается у 15–20 % заболевших, при этом от 5 % до 30 % больных требуют лечения в условиях ОРИТ.

Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, нестойкий, и возможно повторное заражение. Сейчас достоверные данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 отсутствуют. Однако и достоверных данных о повторных заражениях нет. Выделение вирусной РНК уменьшается с разрешением симптомов и может продолжаться от нескольких дней до нескольких недель. Обнаружение РНК во время выздоровления не обязательно указывает на наличие жизнеспособного инфекционного вируса. Тем не менее клиническое выздоровление коррелирует с обнаружением антител IgM и IgG, которые сигнализируют о развитии иммунитета [27].

SARS-CoV-2 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715).

Путь передачи инфекции – воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевой и контактный. Есть данные о возможности фекально-оральной передачи SARS-CoV-2 – вирус обнаруживается в кале у 10 % переболевших в течение двух недель, даже при отрицательном фарингеальном тесте.

Факторы передачи: воздух, пищевые продукты, предметы обихода, контаминированные SARS-CoV-2. Есть данные о том, что при комнатной температуре и средней влажности SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды до 3 суток (таблица 1). В таблице представлено время полужизни SARS-CoV-2 на различных поверхностях в сравнении с наиболее распространенным коронавирусом SARS-CoV-1 (медианные значения) в часах [16, 21].

Таблица 1 – Время полужизни SARS-CoV-2

Материал	SARS-CoV-1	SARS-CoV-2	Разница, %
Аэрозоль	1,18	1,09	-8
Картон	0,59	3,46	+486
Сталь	4,16	5,63	+35
Пластик	7,55	6,81	-10

Базовое репродуктивное число R_0 (ожидаемое количество вторичных случаев заражения, вызванное инфекцией у одного человека в полностью восприимчивой популяции) для COVID-19 до апреля 2020 года оценивалось в диапазоне 2,5–3,0, однако в настоящее время, по данным CDC, – 5,7 (95 % ДИ, 3,8–8,9), что в 5 раз выше, чем для сезонного гриппа. Это связано в том числе и с передачей инфекции от бессимптомных пациентов, и с относительной стойкостью вируса во внешней среде (рисунок 1).



Рисунок 1 – Устойчивость вируса SARS-CoV-2 на поверхностях во внешней среде

Учеными разработан интерактивный калькулятор (Caseload Cornell COVID C5) прогноза динамики эпидемических показателей как инструмент планирования требуемых ресурсов здравоохранения (клиники) в условиях различных (мягкого и жесткого) сценариев развития ситуации.

Согласно открытым данным, самая низкая частота распространения вируса наблюдалась при температуре до +10 °C и пятью днями ранее до ее повышения. Наибольший уровень заражения был зафиксирован в дни, когда температура воздуха не превышала положительный порог.

Ученые зафиксировали, что при относительно высоких температурах (выше 10 °C) вирус выживает в течение более короткого периода времени, также частицы SARS-CoV-2 инактивируются при действии высокого ультрафиолетового излучения. Остальные факторы, например, влажность воздуха, практически не влияют на распространение COVID-19.

В мае 2020 года российские ученые заявили, что коронавирус, скорее всего, не получится победить в летний период времени. По словам директора НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Гамалеи А. Л. Гинцбурга, стоит вопрос не об окончательной победе над COVID-19, а о том, как человечество будет сдерживать его в дальнейшем.

В период заболеваемости невозможна достоверная оценка демографического ущерба из-за многообразия методических подходов по фиксации причин смерти, неоднородности используемых тестов по чувствительности и специфичности [7, 16, 17].

Средний возраст инфицированных и заболевших составляет около 50 лет с текущей тенденцией к более молодому возрасту, гендерных различий не выявлено.

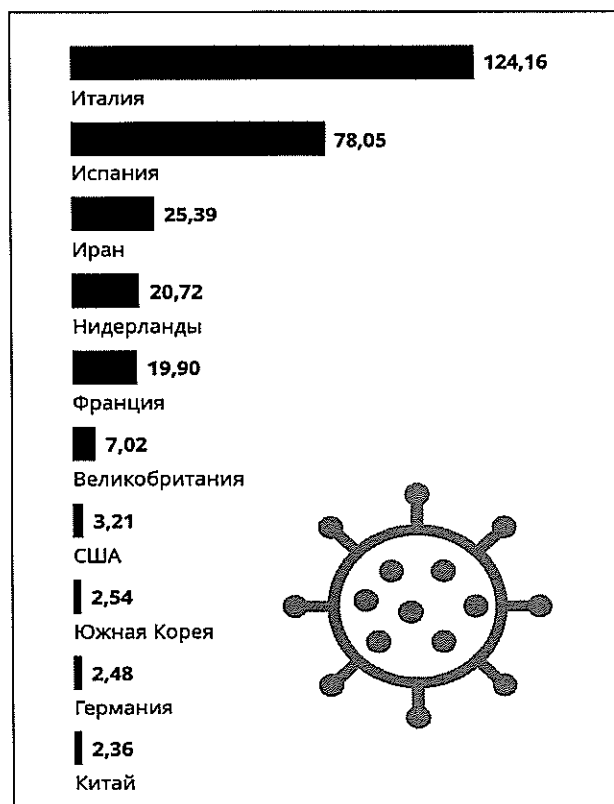


Рисунок 2 – Количество смертей от COVID-19 в некоторых странах мира на 1 млн. жителей по состоянию на 28.03.2020г.

Наиболее тяжелые формы у пожилых пациентов старше 65 лет, меньшая восприимчивость отмечается у детей. Более 2/3 умерших, отраженных в официальной статистике национальных систем здравоохранения как умершие от COVID-19, приходится на США, Италию, Испанию, Францию и Великобританию (рисунки 2 и 3).

При этом 20 % всех зараженных зарегистрировано среди работников здравоохранения, а 79 % всех помещенных в отделение интенсивной терапии – люди от 50 до 79 лет, из которых 70 % были мужчины [14, 24].

Прогноз развития заболевания затруднен из-за несопоставимости национальных статистических данных – разнообразия противоэпидемических мер, методологических различий в определении групп населения, подлежащих тестированию, различной готовности национальных систем здравоохранения, недо-стоверности публикуемых данных.

Из 173937 смертей, 94 % всех умерших – люди в возрасте от 60 лет, из которых 58 % – мужчины; 97 % всех умерших имели как минимум одно сопутствующее заболевание; а 65 % из всех умерших – страдали сердечно-сосудистым заболеванием.

По данным Роспотребнадзора России, еще 4 июня 2020 года в Москве было зафиксировано 187216 подтвержденных случаев заражения коронавирусом COVID-19, из которых 2685 человек скончалось (рисунки 4 и 5), к исходу 31 июля эти показатели составили свыше

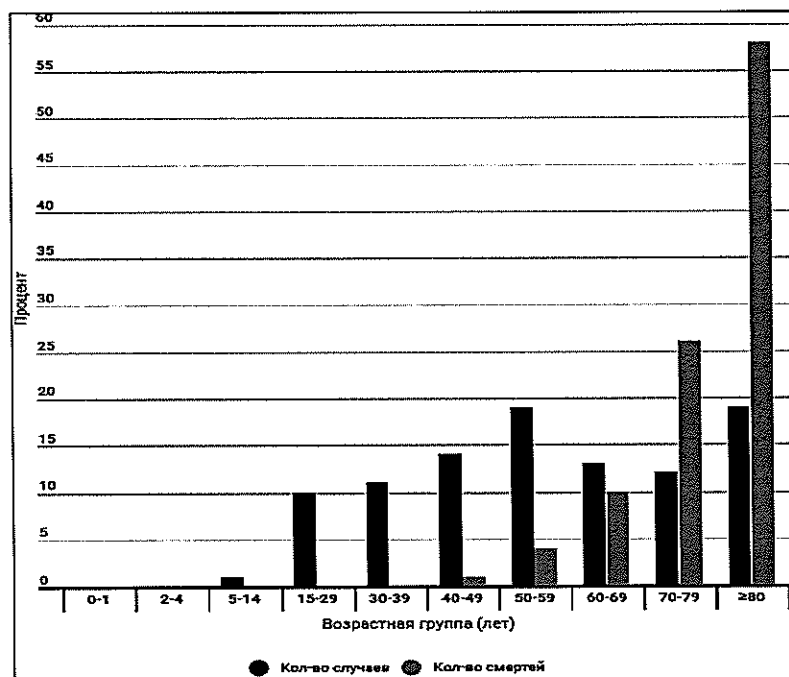
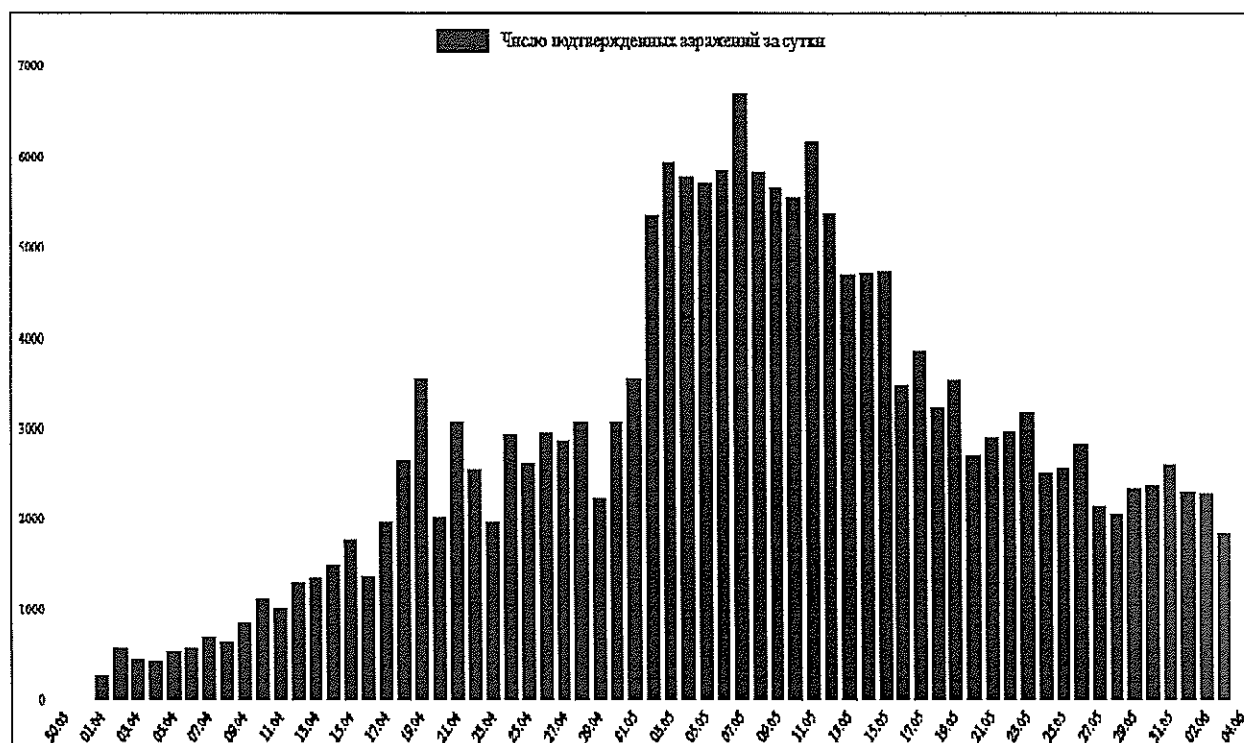


Рисунок 3 – Соотношение возрастной заболеваемости и смерти от COVID-19 в весенний период 2020 года в развитых странах мира

240000 и 4500 случаев соответственно. Полное излечение от вируса в Москве 4.07.20 г. зафиксировано у 91654 человек и более 176000 к 31.07.20 г. Уровень летальности

составил 1,43 %. Низкие показатели заболеваемости сохранялись вплоть до октября, и с началом ноября отмечен рост заболеваемости среди населения РФ.



2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ COVID-19

Коронавирусы (Coronaviridae) – это семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд клинических проявлений – от вирусной диареи (острого энтерита) легкой степени тяжести и острой респираторной вирусной инфекции с поражением верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести до полисегментарных пневмоний с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) [25].

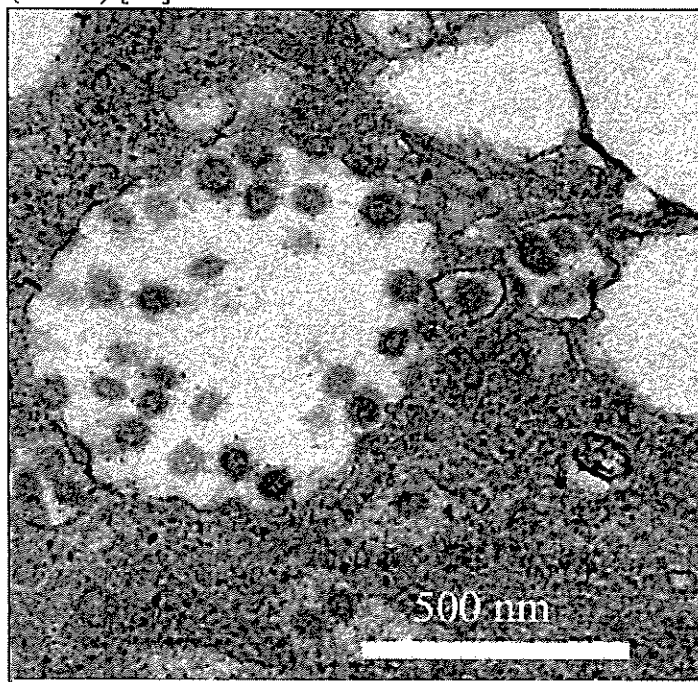


Рисунок 6 – Электронно-микроскопическое изображение скопления вирусов SARS-CoV-2

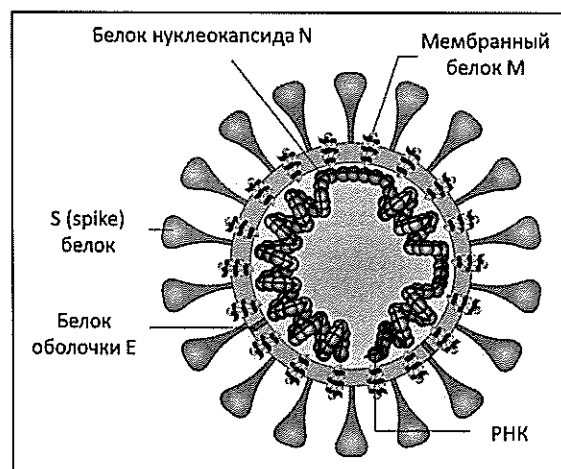


Рисунок 7 - Схема строения вириона
S-белки обеспечивают проникновение в клетку, они связываются с рецептором. Именно S-белки обеспечили название «Коронавирусы», потому что они похожи на солнечную корону. Белок М присутствует в большом количестве, он обеспечивает форму вириона. Е обеспечивает сборку и выход вирусных частиц из клетки. Белок N образует комплекс с РНК и обеспечивает ее укладку в вирионе.

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства Coronaviridae и линии Beta-CoV 9 (рисунок 6).

Биоинформатики из Кембриджа при помощи технологий, основанных на применении искусственного интеллекта, разыскали в генетической последовательности SARS-CoV-2 вставку из восьми аминокислот, которая идентична такому же фрагменту в одном из важных белков человека (рисунок 7). Эта вставка расположена как раз на том месте генома, которое, предположительно, определяет возможность проникновения вируса внутрь клетки человека. По мнению ученых, она абсолютно

уникальна, ее нет больше ни в одном из коронавирусов.

Вирионы коронавирусов представляют собой сферические частицы размером около 120 нм., имеющие оболочку. Оболочка вириона содержит встроенные поверхностные белки – гликопротеин булавовидных отростков (S), мембранный белок М и белок оболочки Е. Геномная РНК коронавирусов связана с белком N, формируя нуклеопротеин.

Геном представлен одноцепочечной линейной (+) цепью РНК длиной примерно 30000 нуклеотидов. РНК кэпирована и полиаденилирована (как мРНК эукариот – для того, чтобы не распознаваться системами внутриклеточного иммунного ответа, разрушающими РНК и не имеющими таких структур).

По мнению специалиста по коронавирусам, заведующего лабораторией экологии микроорганизмов ДВФУ (вуз-

участник проекта повышения конкурентоспособности «5–100») и лаборатории вирусологии ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН М. Щелканова¹, эта мутация является естественной для подобных патогенов. Этот фрагмент генома был получен коронавирусом случайно, в результате мутаций, но именно он дал ему возможность широко распространиться в популяции людей и вызвать пандемию.

Впрочем, то, что предсказано биоинформатиками, еще нужно доказать в так называемых «мокрых» экспериментах, убеждена завкафедрой вирусологии биофака МГУ им. М. В. Ломоносова О. Карпова. По ее мнению, очень многое из того, что было основано на вычислениях, в лабораторных условиях не работало или работало по-другому.

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно. Считают, что воротами инфекции являются клетки эпителия верхних и нижних дыхательных путей, а также энтероциты тонкой кишки, содержащие рецептор ангиотензинпревращающего фермента II (ACE2). У некоторых больных могут развиваться явления острого ринофарингита или энтерита (рисунок 8).

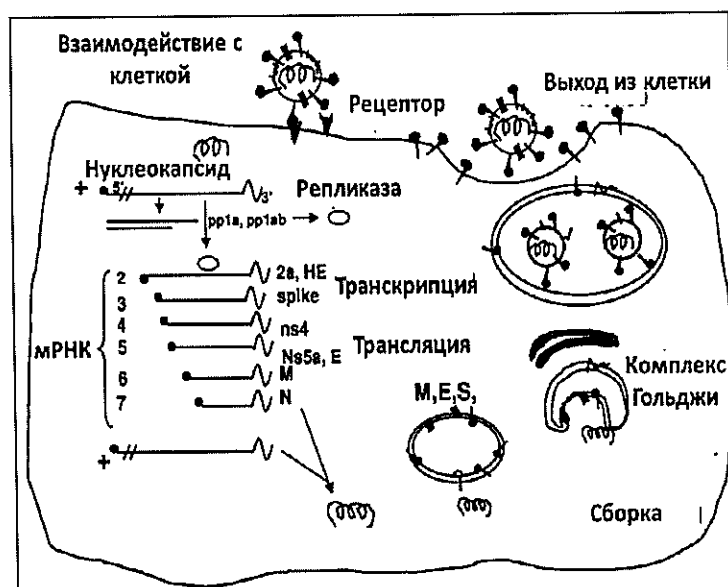


Рисунок 8 – Жизненный цикл коронавируса SARS-CoV-2

Первым этапом жизненного цикла вируса является его проникновение в клетку, которое обеспечивается взаимодействием вирусного белка S и клеточного рецептора. Для 2019-nCoV рецептор известен – это ангиотензинсвязывающий белок, так же как и для вируса SARS (примечание: рецептор для MERS – дипептидилпептидаза).

После проникновения в клетку происходит трансляция двух вирусных полипротеинов. После процессинга полипротеина образуется репликативный комплекс, который обеспечивает репликацию и транскрипцию

вируса – синтез субгеномных РНК, то есть РНК, закодированных на три конца генома, кодирующих белки оболочки. После чего происходит синтез структурных белков, образование новых вирионов и «отпочковывание» от мембран комплекса Гольджи и ЭПР [14]. Выход вируса из клетки производится путем экзоцитоза. В подавляющем большинстве случаев этот период остается без манифестации. Многие зараженные переносят данное состояние в стертой форме, составляя основной пул скрытых вирусовыделителей [6, 20].

У лиц с ослабленным местным иммунитетом вирус попадает в кровь и разносится по всему организму (возникает вирусемия). Гликопротеин коронавирусов специфически тропен и к эндотелиоцитам, также содержащим рецептор ангиотензинпревращающего фермента II. С этим связано явление пантропности нового коронавируса – поражаются все паренхиматозные органы (легкие, печень, почки и т. д.), а также слизистые оболочки, в том числе дыхательных путей. В последнем случае заболевшие способны выделять вирус при кашле, чихании, разговоре и дыхании. Тяжелое течение заболевания, проявляющееся лихорадкой и пневмонией, приводящее к

¹ Заведующий лабораторией экологии микроорганизмов Школы биомедицины ДВФУ Михаил Щелканов полагает, что в России может начаться вторая волна коронавируса. 26 июня РИА Новости.

острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), было описано в 20 % случаев COVID-19 и очень напоминает течение ОРДС, вызванного синдромом выброса цитокинов (цитокиновый «шторм»), и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, наблюдаемый у пациентов с SARS-CoV и MERS-CoV, а также у пациентов с лейкемией, получающих Т-клеточную терапию [26].

Первичная вирусемия и системный специфический эндovasкулит сопровождаются явлениями лихорадки, общей инфекционной интоксикации, а также диффузным поражением легких, других паренхиматозных органов и стремительным развитием их функциональной недостаточности. С этой особенностью вируса связан факт высокой летальности у пожилых лиц и лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и другими). Активное курение сигарет и ХОБЛ усиливают экспрессию АПФ-2 в нижних дыхательных путях, что отчасти может объяснить повышенный риск тяжелого COVID-19 в этих популяциях.

Патологическая физиология цитокинового «шторма». SARS-CoV-2 – это бета-коронавирус, который использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента, связанный с карбоксипептидазой (ACE2), чтобы проникнуть в клетки (рисунок 9).

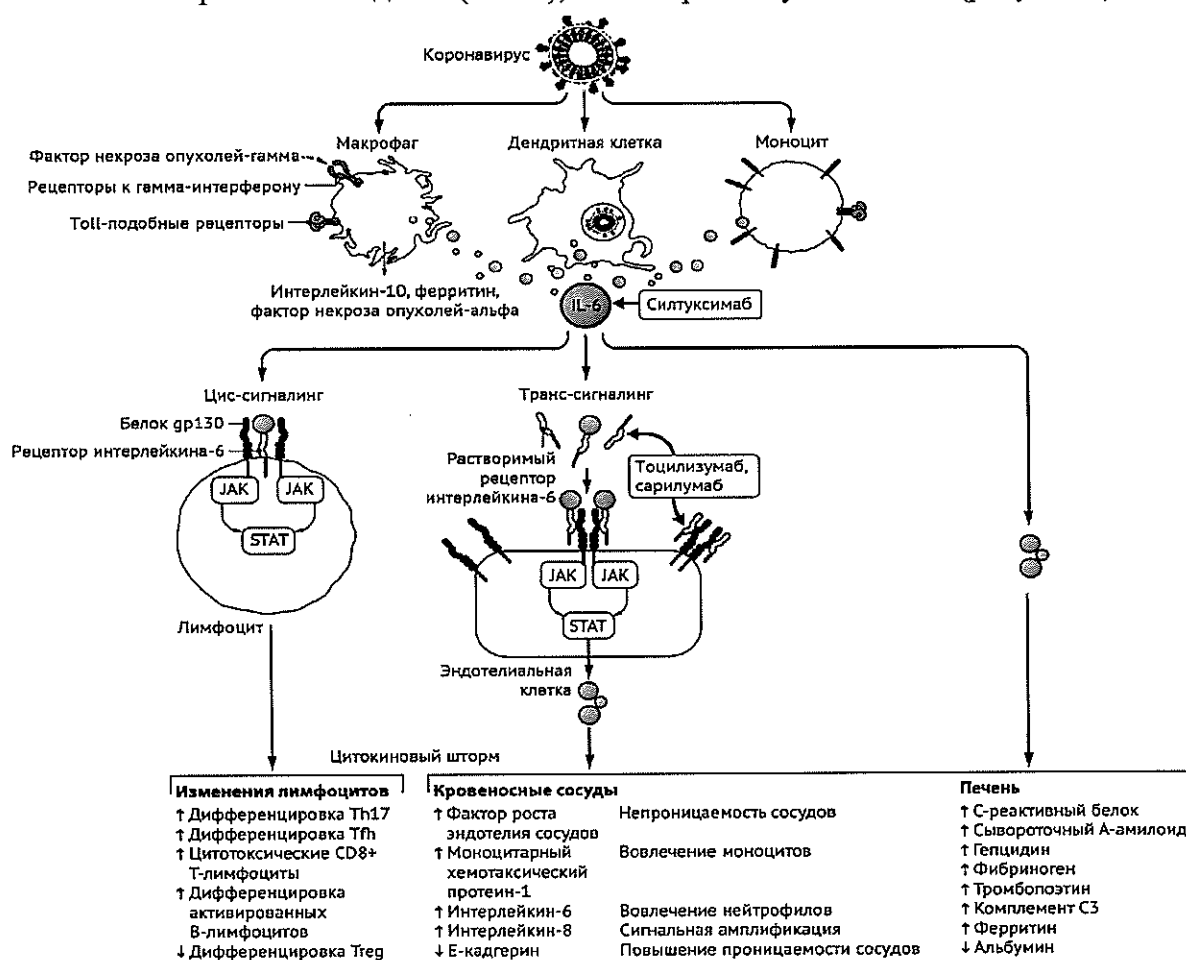


Рисунок 9 – Схема каскада цитокинового

«шторма»
Данный рецептор повсеместно экспрессируется в сердечной и легочной ткани, а также в некоторых кроветворных клетках, включая моноциты и макрофаги. Ключевой особенностью инфекции COVID-19 является лимфопения (низкий уровень лимфоцитов в крови), которая коррелирует с клинической тяжестью процесса. Возможно, что SARS-CoV-2 поражает и дендритные клетки. Апоптоз и истощение пула Т-клеток в результате нарушения процессов активации из-за дисфункции дендритных клеток может способствовать патологии иммунной системы при COVID-19. При этом лимфопения не всегда является маркером неблагоприятного прогноза при COVID-19 [20, 26].

Цитокиновый «шторм» является основным фактором тяжелого течения заболевания у пациентов. Синдром высвобождения цитокинов часто встречается у пациентов с COVID-19, а повышенный уровень IL-6 в сыворотке коррелирует с дыхательной недостаточностью, ОРДС и неблагоприятными клиническими исходами. Повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), экспрессия которого стимулируется IL-6, также является биомаркером тяжелой бета-коронавирусной инфекции.

Инфицирование бета-коронавирусом моноцитов, макрофагов и дендритных клеток приводит к их активации и секреции IL-6 и других провоспалительных цитокинов. IL-6 обладает выраженными провоспалительными свойствами. IL-6 может передавать сигналы по двум основным путям, которые называются классической цис-передачей или транс-передачей. При передаче цис-сигналов IL-6 связывается с мембраносвязанным рецептором IL-6 (mIL-6R) в комплексе с gp130; нисходящая сигнальная трансдукция опосредуется, в свою очередь, JAKs (Janus kinases) и STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции-3). Связанный с мембраной комплекс gp130 экспрессируется повсеместно, в отличие от mIL-6R, экспрессия которого ограничена в основном иммунными клетками. Активация передачи сигналов в рамках цис-передачи приводит к плейотропным эффектам на приобретенный иммунитет (В- и Т-клетки), а также врожденную иммунную систему/нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры (NK), которые могут вносить вклад в возникновение цитокинового «шторма».

Коронавирусная инфекция приводит к активации моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Позже высвобождение IL-6 запускает каскад амплификации, который приводит к цис-передаче сигналов с дифференцировкой Т-лимфоцитов в TH-17, помимо других лимфоцитарных изменений, и к транс-передаче сигналов во многих типах клеток, таких как, например, эндотелиальные клетки. Обусловленное этим увеличение выработки системных цитокинов вносит вклад в патофизиологию тяжелого течения COVID-19, включая гипотензию и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), которые можно лечить антагонистами IL-6, такими как тоцилизумаб, сарилумаб и силтуксимаб.

При передаче сигналов высокие концентрации циркулирующих IL-6 связываются с растворимой формой IL-6R (sIL-6R), образуя комплекс с димером gp130 на всех клеточных поверхностях. В результате сигнальный каскад IL-6-sIL-6R-JAK-STAT-3 активируется в клетках, которые не экспрессируют mIL-6R, таких как эндотелиальные клетки. Это приводит к системному цитокиновому «шторму», включающему секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), хемоаттрактантного белка моноцитов-1 (MCP-1), IL-8 и дополнительного IL-6, а также снижение экспрессии Е-кадгерина на эндотелиальные клетки. VEGF и пониженная экспрессия Е-кадгерина способствуют проницаемости сосудов, которые участвуют в патофизиологии гипотонии и легочной дисфункции при ОРДС.

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – это гипервоспалительный синдром, характеризующийся высвобождением цитокинов, цитопенией (низкое количество клеток крови) и полиорганной недостаточностью (включая печеночную). У взрослых вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз чаще всего связан с тяжелыми вирусными инфекциями, но также встречается у пациентов с лейкемией, получающих специальную Т-клеточную терапию. В дополнение к повышенным уровням цитокинов характерны высокие уровни ферритина в сыворотке крови. Экспрессирующие CD163 макрофаги выступают в качестве источника ферритина. Учитывая их роль в передаче сигналов ретикулоэндотелиального железа, вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз известен также как синдром активации макрофагов.

Об иммунитете. Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 в настоящее время накапливаются. Следует полагать, что у

преморбидно здоровых людей специфический постинфекционный иммунитет продолжительный и напряженный, что создает возможность использовать плазму крови переболевших людей для специфической иммунотерапии. При скрытых и стертых формах инфекции, а также у ослабленных пациентов иммунитет нестойкий и возможно повторное заражение. Перекрестного иммунитета к другим представителям семейства коронавирусов не образуется.

Патологоанатомическая картина. Морфологические изменения тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного в том числе COVID-19, зависят от стадии болезни.

На основании исследований аутопсийного материала с учетом клинической картины заболевания О. В. Зайратьянц и соавт. (2020) выделяет, как минимум, следующие клинические и морфологические маски COVID-19: мозговую; сердечную; кишечную; почечную; печеночную; диабетическую; тромбоэмболическую (при тромбоэмболии легочной артерии); септическую (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса); микроангиопатическую (с системной микроангиопатией) и кожную. По данным этих авторов, в экссудативную (раннюю) стадию преобладают признаки диффузного альвеолярного повреждения, острого бронхиолита, отека и геморрагий интерстициальной ткани. Макроскопически легкие темно-красного цвета, плотной консистенции, безвоздушные. Масса легких увеличена (таблица 2).

Микропрепараты демонстрируют характерный морфологический признак COVID-19 – гиалиновые мембраны, выстилающие контуры расширенных альвеолярных ходов и бронхиол. Гиалиновые мембраны состоят из богатой фибрином отечной жидкости, с наличием фрагментов некротизированных эпителиальных клеток, пораженных коронавирусом. Наличие фибрина также определяется в просветах альвеол, интерстициального воспаления и внутриальвеолярного отека. Кроме того, одним из отличительных признаков SARS является появление гигантских многоядерных эпителиальных клеток в просветах альвеол.

В более позднюю, продуктивную стадию, развивается фиброзирующий альвеолит с организацией экссудата в просветах альвеол и бронхиол, хотя первоначально выявляются только остатки гиалиновых мембран и фибрина.

В просветах альвеол вместе с фибрином определяются эритроциты и сидерофаги, а также обнаруживаются очаги фиброателектаза. За счет пролиферации альвеолоцитов II типа происходит репарация альвеолярной выстилки. В просвет альвеол и бронхиол вырастает грануляционная ткань.

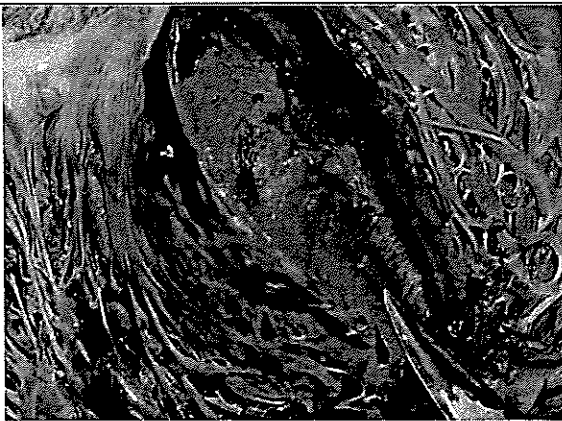
Характерна организация фибринозного экссудата, вследствие чего развивается внутриальвеолярный фиброз. Утолщение межальвеолярных перегородок связано с пролиферацией интерстициальных клеток и накоплением коллагена. Возможно обнаружение очагов плоскоклеточной метаплазии альвеолярного, бронхиального и бронхиолярного эпителия.

Более того, как показали результаты дальнейших клинических и патоморфологических исследований, при новом коронавирусном заболевании отмечаются серьезные функциональные и морфологические изменения не только в легких, но и практически во всех жизненно важных органах и системах, особенно при тяжелых стадиях заболевания (таблица 2).

Типично выраженное острое общее венозное полнокровие у большей части умерших – микроангиопатия и ДВС-синдром с распространенным геморрагическим синдромом (включая кожу, слизистые и серозные оболочки), свежие или организующиеся тромбы в просветах артерий и вен разной локализации. У некоторых умерших был диагностирован сепсис (этиология – различная бактериальная смешанная флора), протекавший как с полиорганными гнойными очагами (септикопиемия), так и в форме септического шока, что наблюдалось более часто [2, 4, 13].

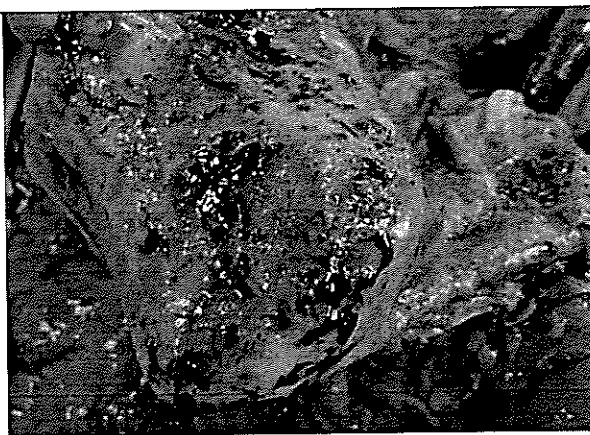
В головном мозге обнаружены диффузные гипоксические и очаговые, разной величины ишемические повреждения, вплоть до развития ишемических инфарктов (при тромбозах крупных артерий), микроангиопатия, васкулиты, диapedезные и сливные кровоизлияния, иногда прогрессирующие до геморрагических инфарктов и, реже, гематом.

Таблица 2 – Патоморфологические изменения во внутренних органах при тяжелых стадиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 (по О. В. Зайратьянцу и соавт., 2020)

<i>Макропрепараты внутренних органов</i>	
 Ткань легких в заднебазальных отделах диффузно уплотнена и практически безвоздушна («лакового» вида). На поверхности и на разрезе темно-вишневого или красно-бурого цвета, с выраженным отеком, участками ателектазов, обширными сливными кровоизлияниями, различной величины геморрагическими инфарктами; тромбы в легочных венах и артериях. Верхняя доля с признаками острого вздутия.	 Тромбы и тромбоэмболы в ветвях легочной артерии.
 Трахея и бронхи: слизистая оболочка бледная, с петехиальными кровоизлияниями при ДВС-синдроме. Отсутствуют выраженный воспалительный отек и гиперемия, характерные для гриппа.	 Интрамуральные кровоизлияния в миокард и очаги некроза миокарда (инфаркт миокарда) левого желудочка сердца умершего без атеросклероза.

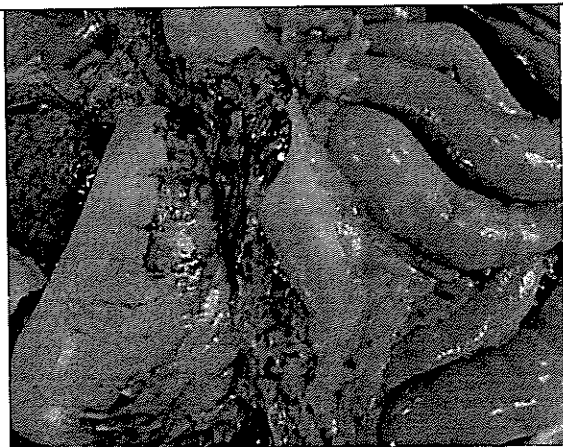


Жировая дистрофия печени с петехиальными кровоизлияниями под капсулой.

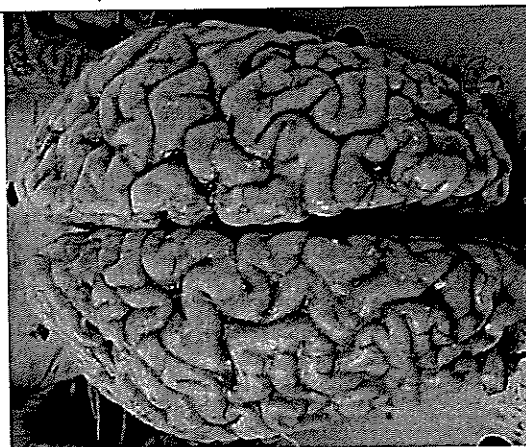


Острые эрозии и язвы слизистой оболочки желудка со скоплениями солянокислого гематина.

Продолжение таблицы 2

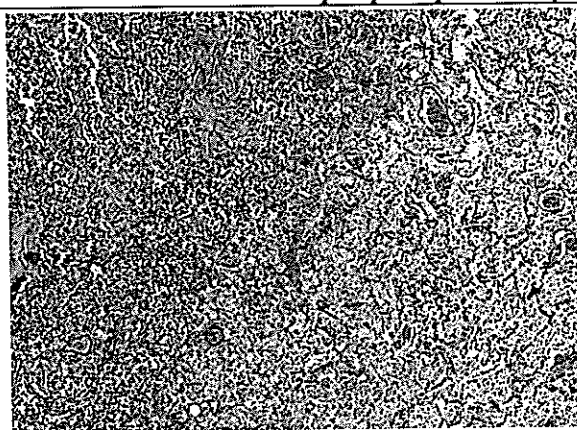


Петехиальные кровоизлияния в брыжейку кишки и наложения фибрина на петлях кишечника.

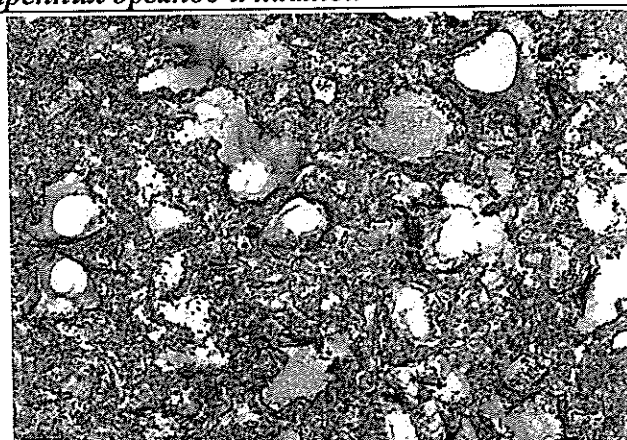


Умеренный отек головного мозга, полнокровие мягкой мозговой оболочки. Деструктивно-продуктивный тромбоваскулит.

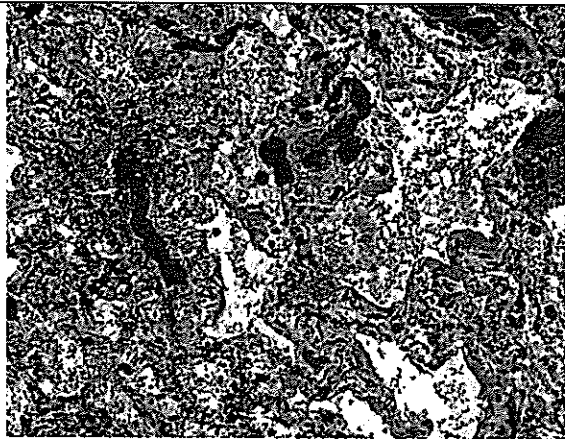
Микропрепараты внутренних органов и тканей



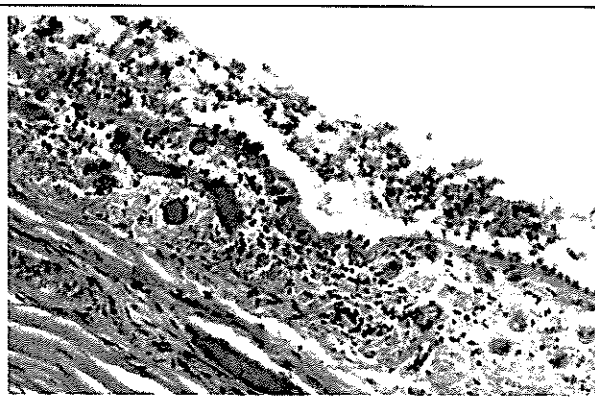
Диффузное альвеолярное поражение, ранняя стадия. В просвете альвеол фибрин, слущенные альвеолоциты, эритроциты, единичные гиалиновые мембраны. Выраженное полнокровие микроциркуляторного русла со сгустками эритроцитов. Участок геморрагического инфаркта легкого. Окраска гематоксилином и эозином, х 60.



Диффузное альвеолярное повреждение, экссудативная фаза. Множественные гиалиновые мембраны (красного цвета) по контуру альвеол. Окраска MSB по Лендруму, х 50.



Диффузное альвеолярное повреждение, пролиферативная фаза. Интерстициальное воспаление: утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека и лимфомакрофагальной инфильтрации, микроангиопатия. Окраска гематоксилином и эозином, х 60.



Слизистая оболочка трахеи при COVID-19. Десквамация эпителия трахеи, слабо выраженная лимфомакрофагальная инфильтрация и отек собственной пластинки слизистой оболочки. Полнокровие микроциркуляторного русла со сладжами эритроцитов, фибриновыми тромбами и небольшими периваскулярными кровоизлияниями (наблюдение с ДВС-синдромом). Окраска гематоксилином и эозином, х 250.

В миокарде также характерны диффузные гипоксические, метаболические и разной величины ишемические повреждения, реже – микроангиопатия, петехиальные и сливные кровоизлияния. При тромбозах коронарных артерий (в отсутствие нестабильных атеросклеротических бляшек или вообще атеросклероза) у части умерших развивались мелкоочаговые, реже – трансмуральные инфаркты миокарда, что при выявлении микроскопической картины вирусного повреждения стенки венечной артерии, нередко отсутствии атеросклероза следует расценивать как проявление или осложнение COVID-19 (таблица 2).



Рисунок 10 – Тонкая кишка

Выраженное полнокровие со сладжами эритроцитов и сливными кровоизлияниями, особенно в единичных сохранных ворсинках, практически разрушенных, отеком слизистого и подслизистого слоев стенки кишки. Окраска гематоксилином и эозином, х 120.

Патология желудочно-кишечного тракта представляет большой интерес в связи с сообщениями о кишечных клинических проявлениях COVID-19 и развитии катарального гастроэнтероколита (рисунок 10).

В печени во всех наблюдениях выявлялась жировая дистрофия, разной степени выраженности, вероятно, гипоксического и метаболического, возможно и ятрогенного патогенеза. Характерны петехиальные кровоизлияния и, в отдельных случаях, лимфоидная инфильтрация порталных трактов, сходная с реактивным

межуточным гепатитом (помимо наблюдений с сепсисом, для которого такие изменения типичны). В отдельных наблюдениях обнаружены обширные некрозы ткани печени, вплоть до субтотальных.

Селезенка была в разной степени гиперплазирована, полнокровна, давала умеренный соскок на срезе, встречались ее инфаркты и тромбы в сосудах.

В почках наблюдали гипоксические, метаболические и ишемические повреждения – субстрат нередко наблюдающегося синдрома острой почечной недостаточности с некрозом и дистрофическими/некротическими изменениями

эпителия извитых канальцев. Встречались ишемические инфаркты, вследствие тромбозов артерий почек разного калибра.

Изменения **кожи** отличались чрезвычайным полиморфизмом и, вероятно, разнообразной этиологией, от геморрагического синдрома до различных высыпаний, гистологически выявлялась микроангиопатия в виде деструктивно-продуктивного тромбоваскулита.

Аналогичные изменения патоморфологи отмечали и в тканях эндокринной системы больного COVID-19 (в поджелудочной и щитовидной железах, надпочечниках), а также в тканях предстательной железы и лимфатической системы.

|

3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клиническую картину нового вирусного заболевания COVID-19 многие авторы рассматривают с разных позиций². У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, могут возникать различные клинические симптомы и синдромы, характеризующие патологические изменения определенных органов и систем при их вирусном поражении [8, 13, 24].

3.1 Клинические варианты заболевания

- ОРВИ. При тяжелом течении развивается быстро прогрессирующая острая дыхательная недостаточность (ОДН).
- Пневмония (чаще двусторонняя), возможно развитие дыхательной недостаточности.
- Гипоксемия (снижение $SpO_2 < 88\%$): более чем у 30 % пациентов.
- ОРДС (у 3–4 % пациентов).
- Сепсис с развитием септического (инфекционно-токсического) шока.
- Поражаемые системы: ЦНС, дыхательная, ЖКТ, лимфатическая, репродуктивная.

Классификация

В настоящее время не имеет принципиальной практической значимости этиологическая классификация, хотя уже известно несколько штаммов SARS-CoV-2 без явных различий клинической картины и исходов вызываемой ими инфекции COVID-19 [19].

Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) COVID-19 предложил более приемлемую клиническую классификацию, включающую следующие клинические формы заболевания:

Бессимптомная форма: 1 % положительных результатов лабораторного обследования без клинической симптоматики.

Легкая форма: клинические симптомы умеренные, при визуализации (лучевой диагностике) проявлений пневмонии не наблюдается в 80 % случаев, или присутствует пневмония среднетяжелого течения.

Среднетяжелая форма: повышение температуры тела $> 38,5^\circ\text{C}$ и симптомы со стороны респираторного тракта: ЧДД более 22 в минуту, $SpO_2 < 95\%$, СРВ сыворотки > 10 мг/л, другие неспецифичные проявления ОРВИ; признаки пневмонии при визуализации (лучевой диагностике) в 20 % случаев.

Тяжелая форма: у взрослых при наличии любого из следующих критериев:

- оценка состояния пациента (с подозрением на септическое состояние) по шкале органной дисфункции qSOFA > 2 баллов;
- нарушение сознания < 15 баллов по шкале Glasgow Coma;
- частота дыхания > 30 в минуту;
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД < 90 мм рт. ст. или диастолическое АД < 60 мм рт. ст.);
- насыщение крови кислородом $< 93\%$ в состоянии покоя;
- отношение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) к концентрации кислорода на вдохе (FiO_2) < 300 мм рт. ст.;
- прогрессирование поражения легких в течение 24–48 ч до $> 50\%$ инфильтрации;
- снижение уровня сознания, ажитация;

² По материалам статьи медицинской редакции ВШОУЗ, на основании официальных документов, принятых в РФ, и наиболее авторитетных зарубежных публикаций по состоянию на 1 июня 2020 г.

- диурез <20 мл/ч;
- лактат артериальной крови >2 ммоль/л.

Критическая (крайне тяжелая) форма: соответствие любому из следующих критериев:

- возникновение дыхательной недостаточности, требующей ИВЛ;
- шок;
- функциональная недостаточность других органов и систем, требующая контроля и лечения в ОРИТ.

В течение критической формы различают 3 стадии по индексу оксигенации (ИО) и показателям дыхательной системы:

1. Ранняя: $100 < \text{ИО} < 150$ (за рубежом – мм рт. ст.); податливость дыхательных путей >30 мл/см H_2O ; без функциональной недостаточности других органов, кроме легких. Пациент имеет большие шансы на выздоровление при активной противовирусной, антицитокиновой терапии и поддерживающем лечении.

2. Средняя (промежуточная): $60 < \text{ИО} < 100$; податливость дыхательных путей 215 мл/см H_2O , но менее 30 мл/см; иногда легкая или умеренная дисфункция других органов.

3. Поздняя: $\text{ИО} < 60$; податливость дыхательных путей <15 мл/см H_2O ; диффузное уплотнение обоих легких с необходимостью экстракорпоральной мембранной оксигенации или отказ других жизненно важных органов. Высокий риск летального исхода.

Тяжелая степень, как правило, развивается у пациентов пожилого возраста (70 и более лет). Предрасполагающими факторами тяжелого течения COVID-19 являются наличие у таких больных сопутствующих заболеваний: сахарного диабета (20 %), артериальной гипертензии (15 %) и других сердечно-сосудистых заболеваний (15 %).

При тяжелом течении COVID-19 (развиваются в течение первой недели – 37 день) отмечаются следующие симптомы поражения нижних дыхательных путей:

- одышка (55 %);
- чувство нехватки воздуха, ощущение сдавленности в грудной клетке (20 %), больные в постели преимущественно стараются лежать и спать на животе;
- усиливается кашель, появляется мокрота (28 %);
- кровохарканье (5 %);
- нарастают симптомы интоксикации.

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5 дней.

Для COVID-19 в разгаре заболевания характерно наличие клинических синдромов острой респираторной вирусной инфекции (таблица 3):

Таблица 3 – Критерии оценки степени тяжести COVID-19

Критерии	Степень тяжести			
	легкая	средняя	тяжелая	крайне тяжелая
Интоксикация (выраженность)	+	++	+++	++++
Лихорадка	<38 °C	38–38,9 °C	39–39,9 °C	> 40 °C
Ведущий синдром	ОРВИ	ОРВИ и/или пневмония без ОДН	ОРВИ и/или пневмония с ОДН	Пневмония тяжелого течения с ОДН, ОРДС, СПОН, сепсис
Преморбидный фон	Не отягощен		Наличие отягощенного преморбидного фона утяжеляет степень тяжести заболевания	

- лихорадка (>90 %) различной степени выраженности. Отсутствие лихорадки не исключает COVID-19;

- проявления общей инфекционной интоксикации (слабость, ломота в мышцах, снижение аппетита, нарушение сна);
- респираторная симптоматика – першение и сухость в горле, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80 % случаев.

При поражении нижних отделов респираторного тракта появляются:

- одышка при физической нагрузке (ходьбе) или в покое (55 %);
- чувство нехватки воздуха, затрудненности вдоха, заложенности в грудной клетке (>20 %).

3.2 Первичные клинико-диагностические критерии выявления случаев заболевания COVID-19

Все случаи заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) подразделяют на подозрительный, вероятный и подтвержденный [19, 24].

Подозрительный на COVID-19 случай: клинические проявления острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5 °С и один или более из следующих признаков: кашель, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) < 95 %, боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза [25, 28, 29].

Вероятный случай COVID-19:

1. *Клинические проявления острой респираторной инфекции* (температура тела выше 37,5 °С и один или более признаков: кашель, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) < 94 %, боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита) при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков:

- возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, находящимся под наблюдением по COVID-19, который в последующем заболел;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19.
- работа с больными с подтвержденными и подозрительными случаями COVID-19.

2. *Наличие клинических проявлений тяжелой пневмонии, ОРДС, сепсиса* или наличие пневмонии с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии или обзорной рентгенографии органов грудной клетки (см. раздел «Инструментальная диагностика» настоящих рекомендаций) вне зависимости от результатов лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и эпидемиологического анамнеза.

3. *Подозрительный на COVID-19 случай* при невозможности проведения лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Подтвержденный случай COVID-19: положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений.

Другие случаи, требующие обследования на коронавирусную патологию.

При обращении в медицинские учреждения пациентов без признаков поражения дыхательной системы при наличии следующих данных эпидемиологического анамнеза:

- возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до обращения; наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2,

которые в последующем заболели; наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;

- работа с больными с подтвержденными и подозрительными случаями COVID-19;
- функциональные и морфологические изменения со стороны других органов и систем.

3.3 Другие клинические проявления COVID-19 у пациентов

Симптомы заболевания могут проявиться в течение 14 дней после контакта с больным. Они во многом сходны с симптомами острых респираторных заболеваний, часто имитируют обычную простуду, могут походить на грипп.

При коронавирусной инфекции COVID-19, наравне с респираторными расстройствами, у части пациентов диагностированы нарушения со стороны слизистых, ЖКТ, нервной, сосудистой, лимфатической и репродуктивной систем, а также селезенки. Наиболее часто регистрировались следующие симптомы и их сочетания:

- Миалгия, утомляемость, слабость (44 %).
- Анорексия (40 %).
- Ощущение заложенности в грудной клетке (>20 %).
- Спутанность сознания (9 %).
- Головные боли (8 %).
- Кровохарканье (5 %).
- Диарея (3 %).

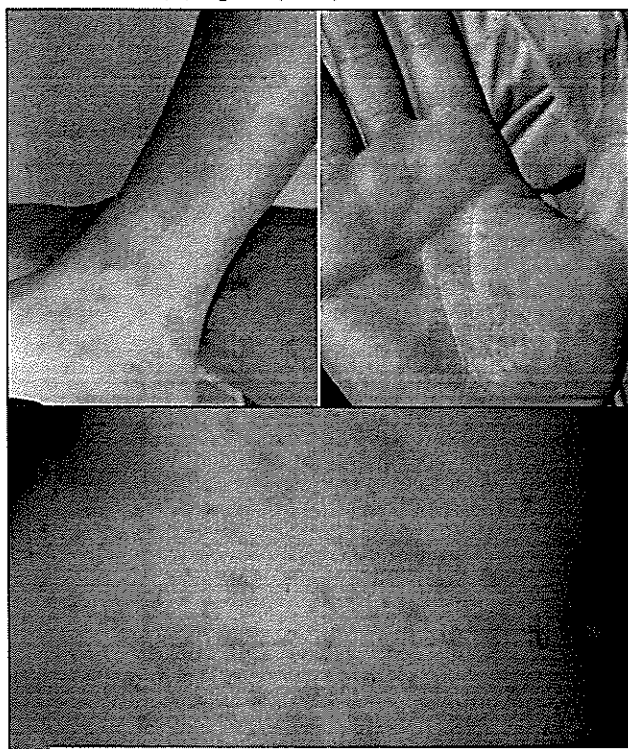


Рисунок 11 – Коронавирусный дерматит – один из симптомов COVID-19

Некоторые пациенты жаловались на тошноту, рвоту (чаще у детей), боль в горле, в животе, изменение обоняния (гипосмия), головокружение, сердцебиение. У детей – признаки дыхательной недостаточности (периоральный цианоз, участие вспомогательных мышц в акте дыхания, западение уступчивых мест грудной клетки).

Общеизвестно, что сыпь часто является одним из симптомов вирусного заболевания. Наглядный пример – ветряная оспа, которой сопутствует появление на теле везикул (волдырей). Сыпь при COVID-19 отличается значительным полиморфизмом. Сейчас кожная сыпь не включена в список симптомов коронавирусной инфекции, но похожая на крапивницу экзантема отмечена в половине случаев больных с COVID-19 (рисунок 11).

Однако, по мнению главы исследовательской группы Мадридской Академии дерматологии и венерологии I. García-Doval, наиболее распространенным видом сыпи являются макулопапулезные высыпания (похожие на экзантему при кори) в виде маленьких красных бугорков, плоских или выпуклых, чаще появляющиеся на коже

туловища. Высыпания обычно появляются в поздний период болезни, после респираторных симптомов этого заболевания.

В последнее время поступало также много сообщений о «ковидных пальцах» – красной сыпи между пальцев ног, которая бывает у некоторых пациентов даже при отсутствии каких-либо других симптомов (рисунок 12). Однако все эти изменения кожных покровов считаются пока недостаточно специфичными для использования их при диагностике COVID-19.

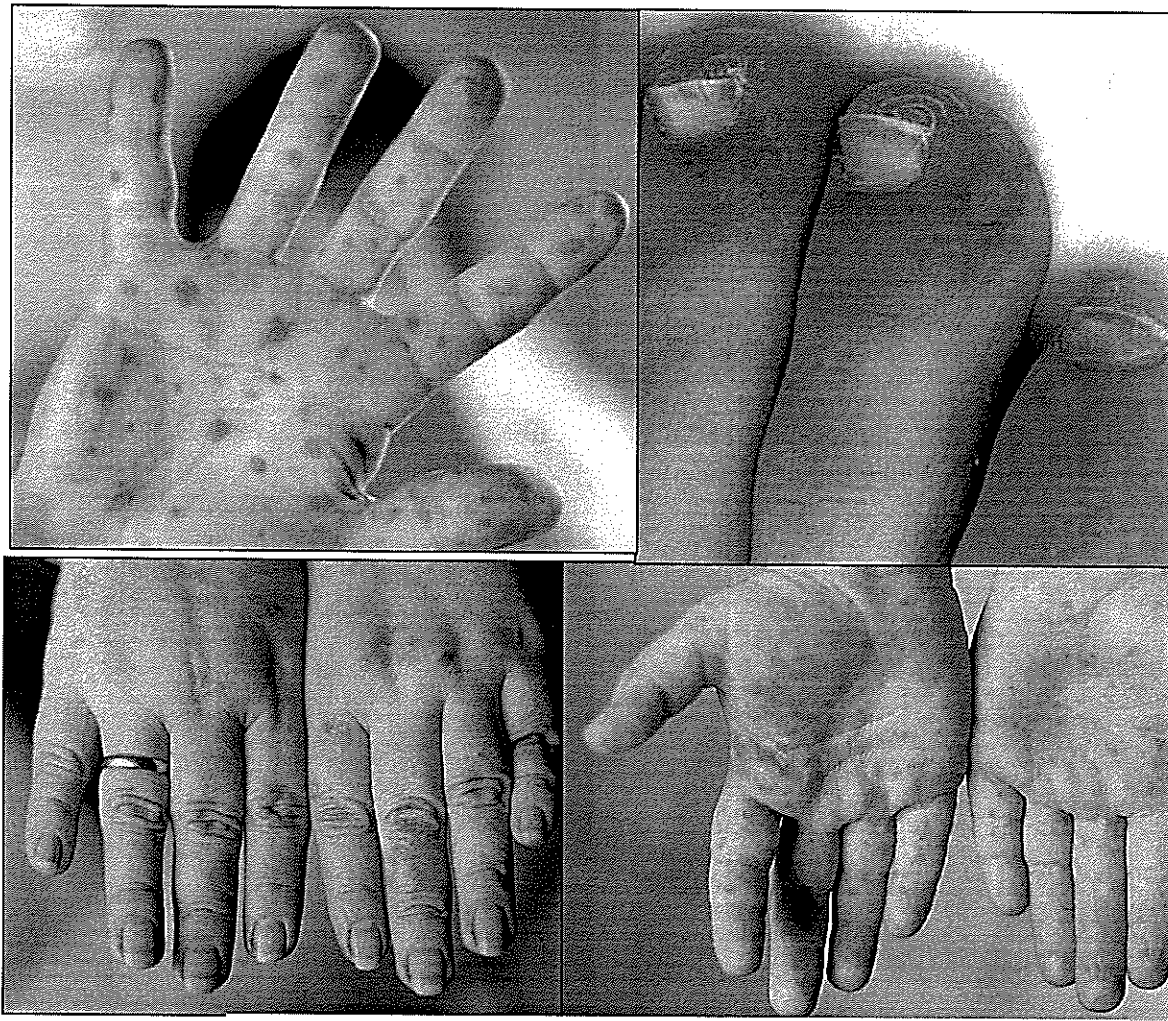


Рисунок 12 – «Ковидные пальцы» кистей и стоп при COVID-19

В настоящее время выявлено **пять разновидностей** сыпи при COVID-19:

✓ *Несимметричные пятна*, похожие на результат обморожения, на руках и ногах, порой болезненные и вызывающие зуд. В основном встречаются у молодых пациентов с легким течением болезни, появляются на поздних стадиях и длятся примерно 12 дней. Замечены в 19 % случаев.

✓ *Очаговые высыпания в виде маленьких волдырей*, которые могут вызывать зуд, отмечены на торсе и верхних и нижних конечностях. Возникают до появления каких-либо других симптомов и отмечены в 9 % случаев у пациентов среднего возраста; сохраняются в течение 10 дней.

✓ *Очаговые высыпания, похожие на крапивницу*, белого или розового цвета, зачастую зудящие. Отмечены в 19 % случаев, в основном на коже туловища, но могут наблюдаться и на внутренней поверхности ладоней.

✓ *Макулопапулезные высыпания* в виде небольших, плоских или выпуклых волдырей, которые были выявлены в 47 % случаев. Эти высыпания сохраняются

примерно неделю и появляются одновременно с другими симптомами, чаще всего сопровождая тяжелое течение болезни.

✓ Появление на коже *сосудистой красно-синей сетки (ливедо)* или признаков некроза кожи отмечено у 6 % пациентов, в основном пожилого возраста с тяжелым течением болезни.

В то же время специалисты отмечают, что сыпь трудно классифицировать, не имея соответствующего опыта и знаний. Dr. M. Head из Саутгемптонского университета считает, что сыпь очень часто сопровождает многие вирусные инфекции и в случае с COVID-19 пока неясно, насколько появление сыпи и кожных язв связано с этим заболеванием и почему у многих больных кожные проявления инфекции отсутствуют.

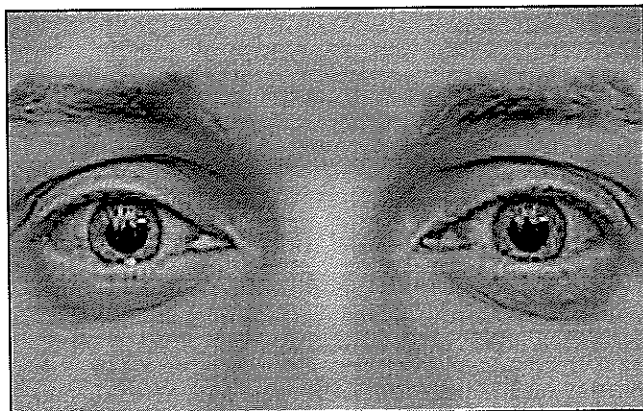


Рисунок 13 – Коронавирусный конъюнктивит и гиперемия лица при COVID-19

Случаи, когда у пациентов с COVID-19 (особенно у детей) на стопах наблюдались пятна, похожие на небольшие синяки, или изменения, характерные для ветряной оспы, отмечали медики Испании, Италии и Франции. Поскольку заболевание COVID-19 у них часто проходит бессимптомно, наличие таких признаков является поводом для тестирования на коронавирус.

В отдельных случаях больные в период разгара заболевания отмечали воспалительную реакцию конъюнктивы глаз и гиперемию кожи лица (рисунок 13).

4. АЛГОРИТМ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19

Диагноз COVID-19 следует устанавливать на основании сбора жалоб, данных анамнеза болезни, эпидемиологического анамнеза, анамнеза жизни, физикального обследования, результатов инструментальных, лабораторных и других исследований [24, 26].

4.1 Подробная оценка всех жалоб, анамнеза заболевания и эпидемиологического анамнеза

При опросе обращают особое внимание на выявление субъективных симптомов общей инфекционной интоксикации (слабость, тяжесть в голове, нарушение сна, снижение аппетита, ломота в мышцах и суставах), лихорадки (озноб, жар, потливость), признаков поражения дыхательных путей (кашель и его характер, першение в горле), поражения легких (одышка при физической нагрузке или в покое, боли в грудной клетке при дыхании или движении), поражения кишечника (нарушение стула) и т. д.

При сборе анамнеза болезни особое внимание следует обратить на выявление возможных признаков начального периода – тонкокишечной дисфункции (урчание в животе, вздутие, изменение консистенции и цвета стула).

При сборе эпидемиологического анамнеза активно выявляют факт посещения в течение 14 дней до первых симптомов эпидемически неблагоприятных по COVID-19 стран и регионов, а также факт тесных (в быту, на работе, службе) контактов за последние 14 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или лицами, у которых диагноз подтвержден лабораторно [19].

Сбор анамнеза жизни предусматривает обязательное выявление факта ранее перенесенных инфекционных заболеваний, наличие хронических соматических заболеваний (главным образом сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сахарного диабета), наследственной предрасположенности к хроническим заболеваниям (хронические заболевания у ближайших родственников), травм, операций и гемотрансфузий, а также выявление (со слов пациента и по данным медицинской документации) аллергических реакций на продукты питания и лекарственные препараты. У всех пациентов собирают прививочный анамнез, у женщин – гинекологический анамнез.

4.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование с установлением степени тяжести состояния пациента обязательно включает в себя:

- термометрию;
- определение общего состояния, сознания и положения;
- выявление сыпи, бледности, акроцианоза или мраморности кожи, осмотр конъюнктив (инъекция, бледность); исследование периферических лимфатических узлов и опорно-двигательного аппарата;
- исследование сердечно-сосудистой системы – измерение частоты и характеристик пульса, аускультация сердца с изучением сердечных тонов и выявление шумов сердца, измерение артериального давления;
- исследование дыхательной системы – подсчет частоты дыхательных движений (ЧДД), глубина и тип дыхания, аускультация легких и выявление ослабления зон

везикулярного дыхания, феномена «немного легкого», крепитации на высоте вдоха, хрипов. У многих больных появляется один из симптомов дыхательной недостаточности, когда больной в постели принимает вынужденное положение «лежа на животе» (рисунок 14);



Рисунок 14 – Вынужденное положение больного в постели «лежа на животе» (пронпозиция) – как симптом дыхательной недостаточности при COVID-19

- пульсоксиметрия;
- исследование (осмотр и пальпация живота) органов брюшной полости с определением участков болезненности. Выяснение характеристик стула (частота за сутки, объем, форма (консистенция), цвет, запах, патологические примеси);
- исследование мочевыделительной системы – выяснение характера утренней мочи (объем, цвет, запах, примеси), болезненности в поясничной области;
- исследование нервной системы с целью выявления менингеальной симптоматики, очаговых поражений, парезов и параличей;
- фарингоскопия – исследование состояния слизистых оболочек преддверия полости рта, десен, щек, мягкого и твердого неба, небных дужек, миндалин и задней стенки глотки.

4.3 Основные инструментальные методы диагностики COVID-19

Пульсоксиметрия с измерением SpO_2 для оценки дыхательной недостаточности и выраженности гипоксемии является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, а также оценивать ее эффективность.

Электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам. Данный метод не несет в себе специфической информации для диагностики коронавируса, однако известно, что при COVID-19, помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, увеличивается риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значительно влияет на прогноз. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания с учетом кардиотоксичности ряда препаратов, используемых в терапии COVID-19.

Рентгенография ОГК. За последние месяцы накоплен большой клинический

опыт по использованию рентгена в диагностике новой коронавирусной инфекции [6]. Одним из преимуществ рентгенографии пациентов с COVID-19 является ее мобильность. Мобильные рентгеновские системы следует использовать для обследования пациентов с подозрением на COVID-19, а вспомогательный рентгенологический центр с мобильным рентгеновским оборудованием, предназначенным для проведения диагностической визуализации на COVID-19, можно устанавливать ближе к отделениям интенсивной терапии, что снижает риск заражения вирусом. При этом чувствительность рентгенографии при COVID-пневмонии достаточно низкая и составляет около 25 % из-за отсутствия ранних специфичных для коронавирусной инфекции изменений в легочной паренхиме. Однако, по данным Brian Casey et al. из Гонконга, рентгенография показала чувствительность на уровне 69 %, по сравнению с 91 %-ной вероятностью ДНК-анализа по методу полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR)³. Wang с коллегами также обнаружил, что тяжесть симптомов на рентгеновских снимках пациентов с COVID-19 была максимальной на 10-12-й день после их появления (рисунок 15).

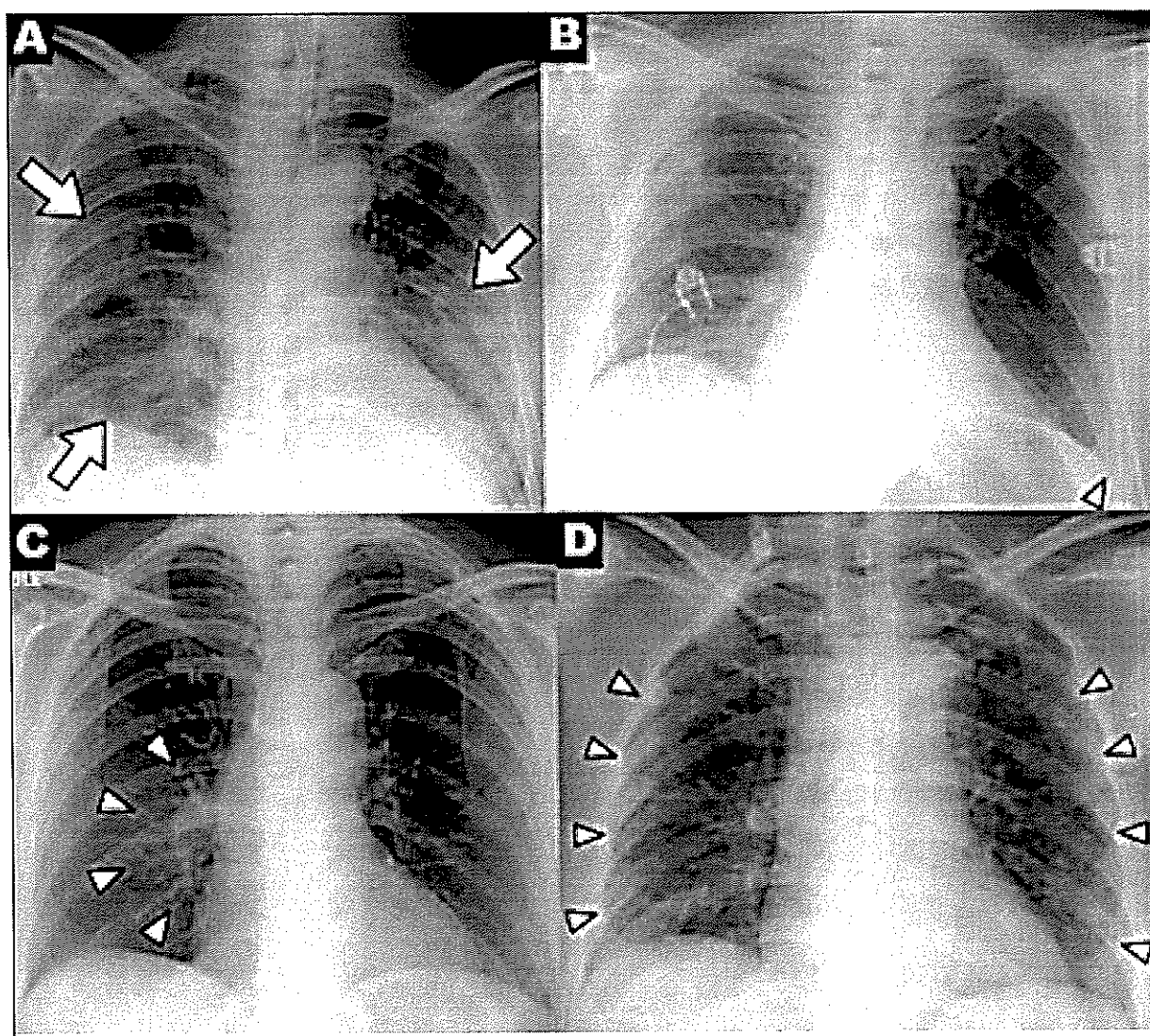


Рисунок 15 – На снимках RSNA предоставлены типичные рентгенологические проявления воспалительных изменений в легких при COVID-19: А) неоднородные уплотнения, В) плевральный экссудат, С) перихилярная локализация и D) периферическая локализация

Особо следует отметить, что некоторые рентген-признаки COVID-19 были и у

³ How good is radiography for COVID-19 detection? By Brian Casey, AuntMinnie.com staff writer.

пациентов с отрицательными результатами анализов RT-PCR.

Исследователи из Вашингтонского университета в Сиэтле определили список из пяти самых распространенных рентгенологических признаков COVID-19. Наиболее распространенным симптомом было двустороннее ретикулярное узловое затемнение, обнаруженное в 52 % случаев, за которым следовал симптом «матового стекла», выявленный в 48 % случаев. Приблизительно через 72 часа после госпитализации пациентов эти показатели увеличивались до 86 % для ретикулярных узловых затемнений и до 67 % для симптома «матового стекла».

Рентгенография ОГК при COVID-19 выполняется в передней прямой и боковой проекциях. При проведении РГ ОГК к *основным рентгенологическим проявлениям* вирусной пневмонии (в том числе COVID-19) относятся:

- многочисленные уплотнения по типу «матового стекла» округлой формы и различной протяженности (чаще мультилобарное периферическое или базальное расположение);
- сливные инфильтративные поражения;
- уплотнение легочной ткани альвеолярного типа.

Переход рентгенографии на цифровую визуализацию означает, что могут быть использованы самые современные инструменты анализа изображений. Наиболее актуальным из них на данный момент времени является искусственный интеллект (ИИ).

Группа ученых из Канады разработала алгоритм искусственного интеллекта с открытым исходным кодом под названием COVID-Net, который предназначен для обнаружения признаков заболевания на рентгенограммах грудной клетки. Они утверждают, что сверточная нейронная сеть продемонстрировала почти 100 % чувствительность и 83 % точность при выявлении COVID-19 в небольшом массиве тестовых данных, но очевидно, что потребуются проведение дополнительных клинических испытаний метода.

Ультразвуковое исследование

УЗИ имеет ограниченное применение при оценке состояния легких, однако периферическая локализация воспалительных изменений при COVID-19 позволяет оценивать динамику заболевания в условиях ОРИТ, исходя из количества визуализируемых В-линий (рисунки 16 и 17).

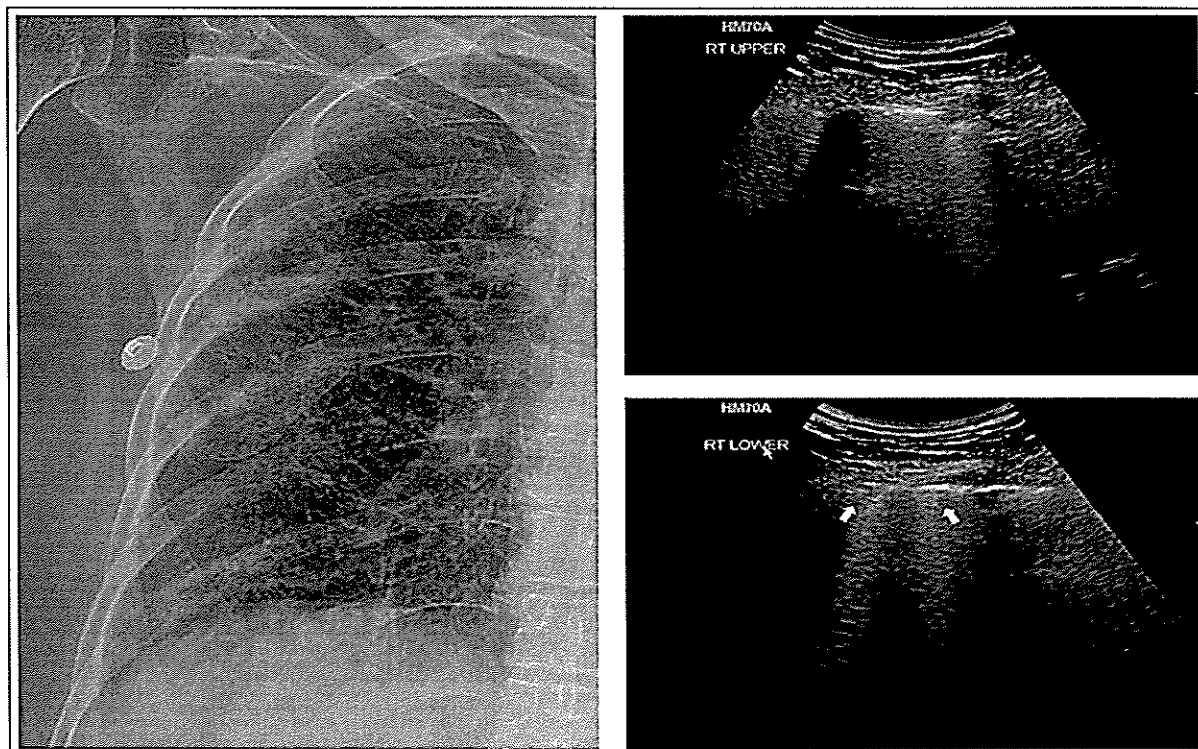


Рисунок 16 – УЗИ демонстрирует множественные В-линии и утолщение плевры в верхних и нижних отделах легких

В-линии представляют собой вертикальные гиперэхогенные линии (артефакты), движущиеся синхронно с дыхательными движениями. В норме в одном межреберном промежутке визуализируется до трех В-линий, которые не сливаются между собой.

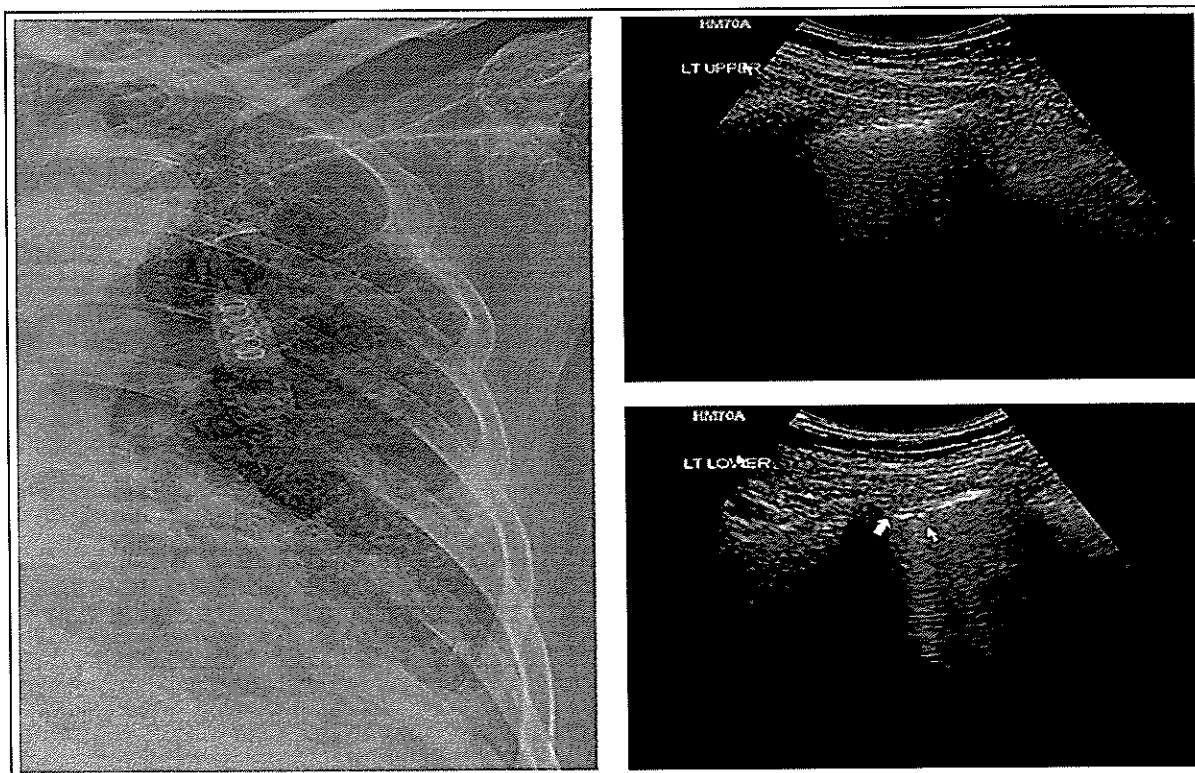


Рисунок 17 – УЗИ показывает отсутствие А-линий и В-линий в верхних отделах легких, но обнаруживает В-линии с утолщением и неровностью плевры в нижних отделах легких (стрелка)

Отрицательная динамика COVID-19 проявляется увеличением количества выявляемых В-линий с тенденцией к их слиянию. Появление консолидации легочной паренхимы приводит к улучшению ее визуализации, вплоть до картины «опеченения» легкого. Изменения определяются преимущественно в заднебазальных отделах легких. Ультразвуковое исследование также позволяет выявить плевральный выпот и оценить его объем и структуру.

Доктор Gino Soldati из отделения ультразвуковой диагностики больницы Valle del Serchio в Лукке (Италия) и его коллеги разработали свои собственные рекомендации. Вот перечень, включающий четыре протокола проведения УЗИ легких у пациентов с COVID-19:

1. Целесообразно использовать линейные датчики, которые лучше всего показывают детали плевральных и субплевральных артефактов. Конвексные датчики также подходят для этой цели.
2. Желательно использовать методы исследования с единственной точкой фокусировки на плевральной полости вместо фокусировки в нескольких местах.
3. Сканирование предпочтительно проводить в межреберных промежутках, а не в ортогональной проекции ребер. Это позволяет обследовать максимально широкую поверхность за одно сканирование.
4. Нужно искать артефакты в разных областях и с обеих сторон, чтобы увидеть степень поражения поверхности легких.

В частности, авторы рекомендовали искать артефакты в следующих областях с правой и с левой стороны пациента:

- Передняя среднеключичная область: апикальный, медиальный и базальный сегменты.

- Задний параспинальный: апикальный, медиальный и базальный сегменты.
- Боковая подмышечная область: апикальный и базальный сегменты.

Исследователи также отметили, что УЗИ легких можно использовать для сортировки пациентов перед госпитализацией, наблюдения за пациентами отделения неотложной помощи с пневмонией, управления процессом ИВЛ и отлучения от аппарата ИВЛ, а также для оценки действенности противовирусных препаратов. Это связано с тем, что ультразвук может выявлять изменения в соотношении воздуха, тканей и жидкости в легких пациентов с COVID-19 [2].

Авторы предупредили, что их протокол является лишь рекомендацией и что для подтверждения их выводов потребуется проведение дополнительных исследований – особенно исследований, в которых УЗИ легких будет сравниваться с другими методами визуализации. «Сравнение с рентгенографией грудной клетки и/или компьютерной томографией легких поможет разработать правильную методику диагностического обследования, соответствующую общим и локальным технологическим и человеческим ресурсам», – заключили они.

В условиях интенсивной терапии и реанимации динамическое наблюдение пациентов может осуществляться с помощью УЗИ легких, но для оценки влияния поражения на показатели центральной гемодинамики важным методом является ЭХО-КГ, при помощи которого оцениваются давление в легочной артерии, диаметр нижней полой вены и размеры камер сердца (в первую очередь его правых отделов).

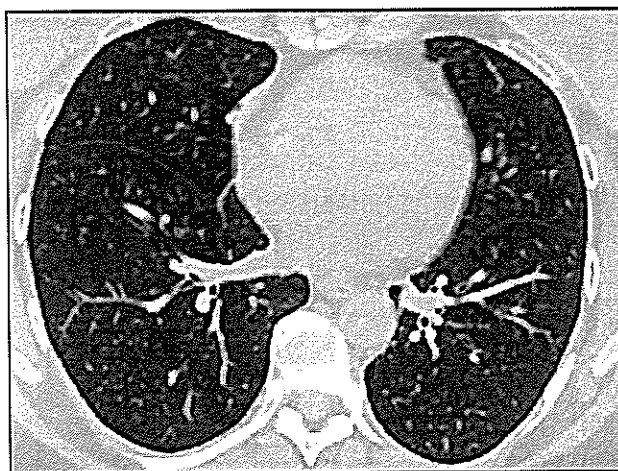


Рисунок 18 – Нормальная КТ-картин здоровых легких



Рисунок 19 – Диагноз COVID-19 неточный или неопределенный

- 1 – жалобы 1 день, одноочаговое помутнение типа «матовое стекло». ПЦР отрицательный;
- 2 – одноочаговое помутнение типа «матовое стекло» (выделено кругом);
- 3 – Одноочаговое помутнение типа «матовое стекло» (выделено стрелками);
- 4 – одноочаговое помутнение типа «матовое стекло» (выделено кругом).

Компьютерная томография при диагностике COVID-19

Наиболее информативным методом лучевой диагностики вирусных пневмоний является компьютерная томография, позволяющая проводить первичную сортировку пациентов с подозрением на неспецифические инфекционные заболевания органов дыхания (рисунки 18-21). В сложившихся эпидемиологических условиях в некоторых странах мира УЗИ легких у постели больного стало чаще использоваться в экстренных ситуациях, так как доступность КТ при оказании неотложной помощи ограничена.

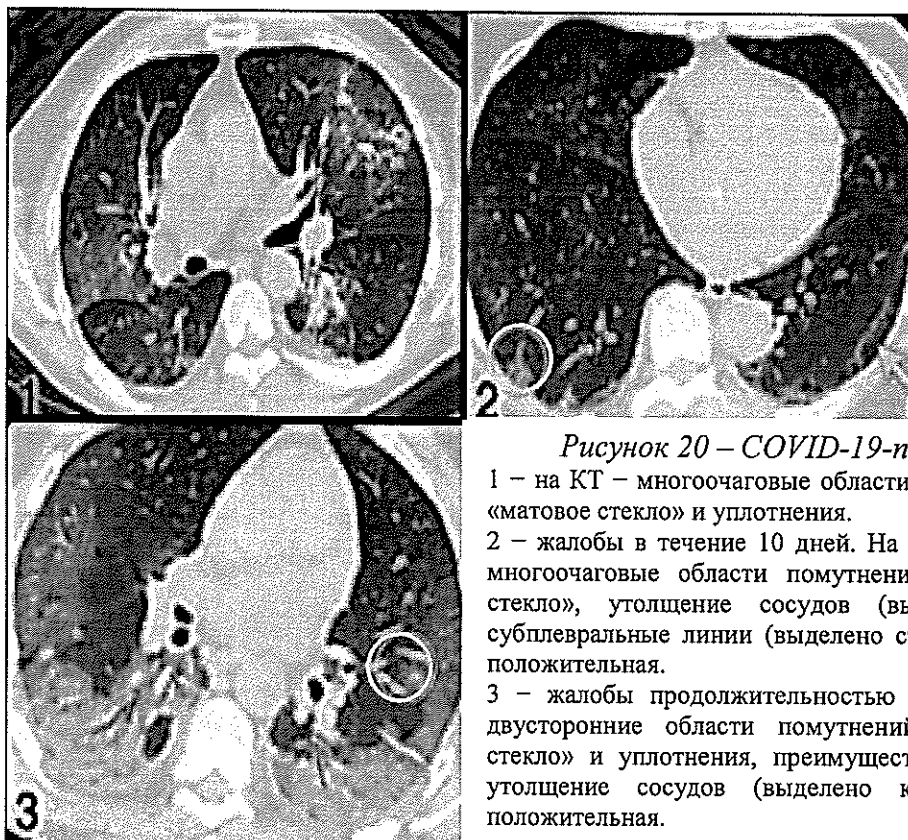


Рисунок 20 – COVID-19-пневмония:

1 – на КТ – многоочаговые области помутнений типа «матовое стекло» и уплотнения.

2 – жалобы в течение 10 дней. На КТ: двусторонние многоочаговые области помутнений типа «матовое стекло», утолщение сосудов (выделено кругом), субплевральные линии (выделено стрелками), ПЦР – положительная.

3 – жалобы продолжительностью 11 дней. На КТ: двусторонние области помутнений типа «матовое стекло» и уплотнения, преимущественно базальные, утолщение сосудов (выделено кругом). ПЦР – положительная.



Рисунок 21 – Пациент с положительной ПЦР и двусторонними областями помутнений

По результатам КТ органов грудной клетки можно выделить следующие группы пациентов:

- с КТ-признаками вирусной пневмонии;
- с КТ-признаками бактериальной пневмонии;
- с КТ-признаками смешанной вирусно-бактериальной пневмонии;
- без признаков воспалительных изменений в легких.

Основным компьютерно-томографическим симптомом вирусных пневмоний, в том числе COVID-19, является наличие в легочной паренхиме участков интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла».

Так как симптом «матового стекла» может наблюдаться и при других заболеваниях, следует оценивать вероятность наличия вирусной пневмонии по дополнительным признакам (по данным ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»).

КТ-признаки и определение тяжести заболевания при COVID-19:

1. Легкое течение: не более 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла» <3 см. по максимальному диаметру.

2. Среднетяжелое и тяжелое течение: более 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла» <3 см. по максимальному диаметру, уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с очагами консолидации.

3. Тяжелое течение: диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями.

4. Не характерны: лобарный инфильтрат, кавитация, очаговая диссеминация, симптом «дерево в почках».

5. В критических случаях может наблюдаться повышенная замутненность всех зон легких («белое легкое»).

6. После того как состояние пациента улучшится, субплевральные фокусы уплотнения по типу «матового стекла» могут полностью разрешиться, а некоторые уплотненные пораженные участки оставят после себя фиброзные полосы или субплевральный сетчатый узор. Пациенты с несколькими дольковыми поражениями, особенно с обширными пораженными участками, должны оставаться под наблюдением из-за вероятности обострения процесса.

Обзорная рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях (при неизвестной локализации снимок в правой боковой проекции) проводится при отсутствии возможности выполнения КТ.

Высокая вероятность вирусной пневмонии:

Локализация изменений:

- многочисленные периферические уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы, различной протяженности с/без консолидации;
- утолщение междолькового интерстиция по типу «булыжной мостовой»;
- симптом воздушной бронхограммы;
- расположение преимущественно двустороннее, нижнедолевое, периферическое, периваскулярное;
- мультилобулярный двусторонний характер поражения.

Средняя вероятность вирусной пневмонии:

- диффузные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» различной формы и протяженности с/без консолидации, а также перилобулярные уплотнения;
- обратное гало.

Локализация изменений:

- расположение преимущественно диффузное, преимущественно перибронхиальное;
- преимущественно односторонний характер поражения по типу «матового стекла».

Низкая вероятность вирусной пневмонии:

- единичные малые уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» не округлой формы и не периферической локализации; наличие лобарных инфильтратов;
- участки инфильтрации по типу консолидации без участков уплотнения по типу «матового стекла».

Локализация изменений:

- преимущественно односторонняя локализация.

При выявлении на КТ уплотнений легочной паренхимы по типу «матового стекла» в протоколе исследования требуется указывать вероятность наличия у пациента вирусной пневмонии: «КТ-признаки вирусной пневмонии (высокая вероятность)» или «Участок (участки) уплотнения легочной паренхимы по типу “матового стекла” в S-легкого (низкая (средняя) вероятность вирусной пневмонии)».

Контрольные КТ-исследования для оценки динамики COVID-19 проводятся по строгим показаниям: отсутствие требуемого терапевтического эффекта или ухудшение состояния пациента.

Классификация степени тяжести вирусной COVID-пневмонии по КТ [20].

Различают 4 степени тяжести вирусной пневмонии по КТ:

КТ-1 – легкая, КТ-2 – средняя, КТ-3 – тяжелая, КТ-4 – критическая.

Тяжесть определяется по следующим признакам, включающим степень вовлечения паренхимы в патологический процесс.

Степень изменений по КТ:

КТ-0: Норма и отсутствие КТ-признаков вирусной пневмонии на фоне типичной клинической картины и релевантного эпидемиологического анамнеза. На результатах компьютерной томографии рентгенологические признаки могут отсутствовать у 18 % пациентов с легким течением болезни, а также на ранних стадиях заболевания.

КТ-1: Легкая

- Зоны уплотнения по типу «матового стекла».
- Вовлечение паренхимы легкого ≤ 25 %.

КТ-2: Средняя

- Зоны уплотнения по типу «матового стекла».
- Вовлечение паренхимы легкого 25–50 %.

КТ-3: Тяжелая

- Зоны уплотнения по типу «матового стекла».
- Зоны консолидации.
- Вовлечение паренхимы легкого 50–75 %.
- Увеличение объема поражения на 50 % за 24–48 ч на фоне дыхательных нарушений, если исследования выполняются в динамике.

КТ-4: Критическая

- Диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями.
- Гидроторакс (двусторонний, преобладает слева).
- Вовлечение паренхимы легкого ≥ 75 %.

При присоединении вторичной бактериальной инфекции на фоне интерстициальных изменений при КТ определяются участки альвеолярной консолидации и, возможно, плевральный выпот.

При развитии острого респираторного дистресс-синдрома при КТ определяется картина двустороннего интерстициально-альвеолярного отека легочной паренхимы и, возможно, плевральный выпот.

При осуществлении КТ-диагностики врачу следует обратить внимание на типичные признаки COVID-19, дифференцируя их со случаями выявления атипичных признаков, которые могут аргументировать исключение этого заболевания у пациента.

Бронхоскопия в диагностике и лечении пациентов с COVID-19. Гибкая бронхоскопия универсальна, проста в использовании и хорошо переносится пациентами, особенно находящимися на механической ИВЛ.

Показаниями для ее выполнения являются:

1. Сбор образцов отделяемого из нижних дыхательных путей (т. е. мокроты, эндотрахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа) для исследования на SARS-CoV-2 или другие патогенные микроорганизмы с целью более точного подбора антимикробной терапии, что дает неоспоримое клиническое преимущество. Образцы отделяемого нижних дыхательных путей с большей вероятностью покажут наличие

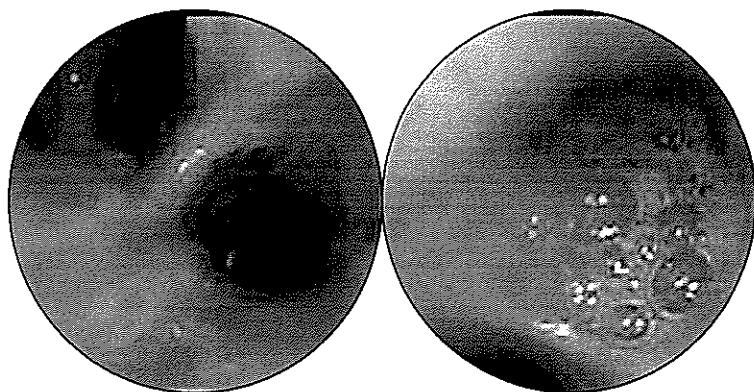


Рисунок 22 – Бронхоскопия при COVID-19:
Отек и застойные явления слизистой оболочки бронхов (слева); большое количество обтурирующих выделений вязкой слизи в просвете бронхов (справа)

SAR-CoV-2, чем образцы отделяемого верхних дыхательных путей.

2. Локализации места кровотечения, купирование кровохарканья, удаление мокроты или сгустков крови (рисунок 22). Если бронхоскопия делается для определения места кровотечения, с помощью бронхоскопа может быть проведено местное введение холодного физиологического раствора, адреналина, вазопрессина или фибрина, а также лазерное лечение.

3. Установка эндотрахеальных трубок; контроль при интубации трахеи или чрескожной трахеотомии.

4. Лекарства, такие как инфузии α -интерферона и N-ацетилцистеина, можно вводить через бронхоскоп.

Лабораторная диагностика общая. Общая лабораторная диагностика включает традиционные исследования:

- общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов. В большинстве случаев наблюдается лейкопения, лимфопения, реже – тромбоцитопения. При ОРДС – характерны лейкоцитоз, нейтрофилия и лимфопения;

- общий (клинический) анализ мочи с определением макроскопических (объем, цвет, прозрачность, плотность), микроскопических (эритроциты, лейкоциты, цилиндры, бактерии) и биохимических показателей (белок, глюкоза, кетоновые тела). Изменения характерны при развитии инфекционно-токсической почки (ИТП) и остром повреждении почки (ОПП);

- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, КФК, билирубин, глюкоза, альбумин). Биохимический анализ крови не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, имеют определенное прогностическое значение, оказывают влияние на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования;

- исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии;

- исследование уровня прокальцитонина;

- исследование газов артериальной крови с определением P_{aO_2} , P_{aCO_2} , pH, бикарбонатов, лактата рекомендуется пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (pO_2 менее 90 % по данным пульсоксиметрии);

- выполнение коагулограммы с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени показано пациентам с признаками ОДН. При тяжелом течении заболевания характерно повышение уровня D-димера как проявление ДВС-синдрома.

Специфическая лабораторная диагностика.

Лабораторная диагностика проводится в соответствии с руководящими документами «Об организации лабораторной диагностики новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV».

Для лабораторной диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2, применяются методы амплификации нуклеиновых кислот. Выявление РНК SARS-CoV-2 в биологическом материале выполняют методом ОТ-ПЦР с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени (RealTime ПЦР) и методом изотермической амплификации РНК SARS-CoV-2 в режиме реального времени.

Выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР проводится пациентам с клинической симптоматикой респираторного заболевания, подозрительного на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, в особенности прибывающим из эпидемиологически неблагополучных регионов сразу после первичного осмотра, а также контактными лицам.

Важнейшим условием успешного выявления вирусов является правильный сбор клинического материала и его своевременная доставка в лабораторию. Все процедуры по отбору клинического материала выполняет медицинский персонал с использованием средств индивидуальной защиты.

Лабораторное обследование на COVID-19 в обязательном порядке проводится следующим категориям лиц:

- вернувшиеся на территорию Российской Федерации с признаками респираторных заболеваний;
- контактировавшие с больным COVID-19; с диагнозом «внебольничная пневмония»;
- старше 65 лет, обратившиеся за медицинской помощью с симптомами респираторного заболевания;
- медицинские работники, имеющие риски инфицирования COVID-19 на рабочих местах 1 раз в неделю, а при появлении симптомов, не исключающих COVID-19, немедленно;
- находящиеся в учреждениях постоянного пребывания независимо от организационно-правовой формы (специальные учебно-воспитательные учреждения закрытого типа, кадетские корпуса).

Следует отметить, что чувствительность метода ПЦР варьирует от 60 до 95 %. При этом отмечается высокий уровень ложноотрицательных результатов, обусловленный низкой вирусной нагрузкой на ранних стадиях инфекции, дефектами при сборе и транспортировке биоматериала, разными точками для взятия материала в разные периоды болезни, длительностью получения результатов.

При отрицательной ПЦР требуется совместная оценка в динамике анамнестических, клинических данных, результатов КТ. КТ является более чувствительным методом, особенно на ранних стадиях, при отрицательной ПЦР. В зоне эпидемии негативная ПЦР на фоне наличия КТ-признаков обычно трактуется как COVID-19.

Биологическим материалом для исследования являются: материал, полученный при взятии мазка из носоглотки и ротоглотки, промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), эндотрахеальный,

назофарингеальный аспират, мокрота, цельная кровь, кал (при кишечной дисфункции), биопсийный или аутопсийный материал легких.

Основным видом биоматериала для лабораторного исследования является мазок из носоглотки и ротоглотки. Для транспортировки и хранения мазков из верхних дыхательных путей применяются транспортные среды для молекулярно-генетических исследований. Допускается применение пробирок типа «Эппендорф» со стерильным физиологическим раствором (объем раствора не менее 0,7 мл). Используется стерильный зонд-тампон для отбора биологической пробы с пластиковой основой (вискоза или нейлон). Категорически нельзя использовать зонды на деревянной основе и с хлопковыми тампонами.

Мазки берут сухим стерильным зондом. При взятии биоматериала из носоглотки зонд вводят легким движением по наружной стенке полости носа на глубину 2-3 см до нижней носовой раковины. Затем слегка опускают и вводят в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину и удаляют вдоль наружной стенки полости носа, производя вращательные движения. Мазок с задней стенки ротоглотки берут зондом с использованием шпателя.

Конеч зонда отламывают и помещают в транспортную среду с таким расчетом, чтобы он позволил плотно закрыть крышку пробирки. Мазки из носоглотки и ротоглотки помещают в одну пробирку с транспортной средой. Пробирку с транспортной средой и рабочей частью зондов закрывают.

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, следует считать потенциально инфицированными, и при работе с ними должны соблюдаться требования СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». Медицинские работники, которые собирают или транспортируют клинические образцы в лабораторию, должны быть обучены практике безопасного обращения с биоматериалом, строго соблюдать меры предосторожности и использовать средства индивидуальной защиты (СИЗ).

Транспортировка образцов осуществляется с соблюдением требований СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности». На сопровождающем формуляре необходимо указать наименование подозреваемой ОРИ, предварительно уведомив лабораторию о том, какой образец транспортируется. Транспортировка возможна на льду.

Лабораторная диагностика COVID-19 в субъектах Российской Федерации может проводиться в лабораториях организаций, имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение на работу с возбудителями III–IV групп патогенности с использованием методов, не предполагающих выделение возбудителя, соответствующие условия работы и обученный персонал, владеющий методом ПЦР.

В случае получения положительного результата на COVID-19 руководитель лаборатории медицинской организации обязан немедленно проинформировать ближайший территориальный орган Роспотребнадзора и передать материал в Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации.

Информация о выявлении случая COVID-19 или подозрении на данную инфекцию немедленно направляется в центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН) МО РФ (или его территориальное структурное подразделение по поднадзорности).

Для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования методом ПЦР на возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. Обязательно проведение микробиологической диагностики (культуральное исследование) и/или ПЦР-диагностики на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type B*, *Legionella pneumophila*, а также иные возбудители бактериальных респираторных инфекций

нижних дыхательных путей. Для экспресс-диагностики могут использоваться экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

Чувствительность анализа в большой степени зависит от качества образца, методов и сроков сбора⁴. Типы образцов: отделяемое верхних дыхательных путей (мазки из зева, мазки из носа, носоглоточные секреты), отделяемое нижних дыхательных путей (мокрота, отделяемое дыхательных путей, жидкость из бронхоальвеолярного лаважа), кровь, кал, моча и отделяемое конъюнктивы. Образцы мокроты и других выделений нижних дыхательных путей являются предпочтительным материалом для анализа, так как имеют высокий коэффициент позитивности нуклеиновых кислот. SARS-CoV-2 преимущественно распространяется в альвеолярных клетках II типа (AT2), пик выделения вируса наступает через 3–5 дней после начала заболевания. Поэтому, даже если первый тест на нуклеиновые кислоты оказался отрицательным, материал следует продолжать собирать и тестировать в последующие дни.

Обнаружение нуклеиновых кислот. Анализ на наличие нуклеиновых кислот является предпочтительным методом диагностики SARS-CoV-2. Процедура тестирования согласно приведенным в наборе инструкциям выглядит следующим образом: образцы подвергаются предварительной обработке, вирус подвергается лизису для выделения нуклеиновых кислот. Три специфических гена SARS-CoV-2, а именно: открытая рамка считывания 1a/b (ORF1a/b), гены нуклеокапсидного белка (N) и белка оболочки (E) затем амплифицируются по методике количественной ПЦР в реальном времени.

Амплифицированные гены обнаруживаются по интенсивности флуоресценции. Критерии положительных результатов анализа на нуклеиновые кислоты: положительный тест на ген ORF1a/b и (или) ген N (ген E).

Комбинированное обнаружение нуклеиновых кислот из разных типов образцов может повысить точность диагностики. Среди пациентов с подтвержденным положительным анализом на нуклеиновую кислоту в дыхательных путях около 30-40 % также показали нуклеиновую кислоту вируса в крови и около 50-60 % в кале. В то же время доля положительных u1072 анализов в образцах мочи была довольно низкой.

Комбинированное тестирование, включающее образцы отделяемого из дыхательных путей, фекалий, крови и др., помогает повысить чувствительность диагностики у пациентов с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, лучше контролировать эффективность лечения и определять меры изоляции после выписки.

Выделение и культивирование вируса. Посев культуры вируса должен проводиться в лаборатории со 2-м уровнем биобезопасности. Процесс кратко описывается следующим образом: получены свежие образцы мокроты, кала и т. д., клетки Vero E6 cells инокулированы материалом от больных для культивирования вируса. Цитопатический эффект (ЦПЭ) наблюдается через 96 часов. Обнаружение нуклеиновой кислоты вируса в культуральной среде свидетельствует об успешном культивировании.

Определение титра вируса. После последовательного разведения вирусного посевного материала в 10 раз TCID₅₀ определяется микроцитопатическим методом либо подсчетом числа бляшкообразующих единиц (БОЕ).

Обнаружение антител в сыворотке. После заражения SARS-CoV-2 вырабатываются специфические антитела. Методы определения сывороточных антител включают иммунохроматографию с коллоидным золотом, ИФА, хемилюминесцентный иммуноанализ и т. д. Положительный специфический IgG может использоваться в

⁴ Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Под ред. Тинбо Лян. – Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэцзян (КНР), 2020. – 96 с.

качестве критерия диагностики у пациентов с подозрением на новую коронавирусную инфекцию с отрицательным анализом на наличие нуклеиновых кислот. Титр специфических антител IgG в фазе выздоровления примерно в 4 раза выше, чем в острой фазе; IgM обнаруживается через 10 дней после появления симптомов; IgG обнаруживается через 12 дней после появления симптомов. Вирусная нагрузка постепенно уменьшается с повышением уровня сывороточных антител.

Исследование показателей воспалительного процесса. Рекомендуется проводить анализы на содержание С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина, D-димера, общих лимфоцитов и субпопуляций лимфоцитов, интерлейкинов IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ и других индикаторов воспаления и иммунного статуса, что может помочь оценить клиническое развитие, предупредить серьезные и критические тенденции и послужить основой для разработки стратегии лечения.

У большинства больных с COVID-19 наблюдается нормальный уровень прокальцитонина при значительно повышенном уровне С-реактивного белка. Быстро и значительно растущий уровень С-реактивного белка указывает на возможность вторичной инфекции.

Уровень D-димера значительно повышается в тяжелых случаях, что является потенциальным фактором риска и основанием для плохого прогноза.

У пациентов с низким общим количеством лимфоцитов в начале заболевания, как правило, плохой прогноз. У тяжелых больных прогрессивно снижается количество лимфоцитов периферической крови, также у них значительно повышен уровень экспрессии IL-6 и IL-10. Поэтому мониторинг уровня IL-6 и IL-10 полезен для оценки риска перехода заболевания в тяжелую форму.

Исследование на вторичные бактериальные и грибковые инфекции. Больные в тяжелом и критическом состоянии подвержены вторичным бактериальным или грибковым инфекциям. Материал для анализа бактериальной или грибковой культуры собирается с места заражения. Если есть подозрение на вторичную инфекцию легких, для культивирования следует собирать мокроту, выделяемую при кашле из глубины легких, аспират из трахеи, жидкость БАЛ и соскобы. У пациентов с высокой температурой следует своевременно проводить посев крови. Взятие крови из периферических вен или катетеров следует проводить у пациентов с подозрением на сепсис, у которых стоит постоянный катетер. Рекомендуется брать у них анализ крови на иммуноглобулины G и M по крайней мере два раза в неделю в дополнение к посеву на грибок.

4.4 Дифференциальная диагностика COVID-19

При описании результатов исследований следует учитывать продолжительность проявления симптомов пациентов, а также результаты всех видов обследования, поскольку это определяет не только вероятность инфицирования вирусом COVID-19, но и предполагаемую стадию заболевания.

Ультразвуковая картина пневмонии, вызванной COVID-19, в целом зависит от соотношения воздуха и жидкости в легких. В норме видны плевральная линия и горизонтальные А-линии и отмечается скольжение легкого. При интерстициальном легочном поражении наблюдаются вертикальные гиперэхогенные В-линии, характер которых меняется при ухудшении состояния (рисунки 23 и 24). Расстояние между ними становится нерегулярным и при прогрессировании заболевания визуализируются сливающиеся В-линии.

Дальнейшая потеря воздушности приводит к формированию консолидаций и фиброза, чаще всего наблюдаемых в субплевральной области (рисунок 25). В-линии отходят от зон консолидации.

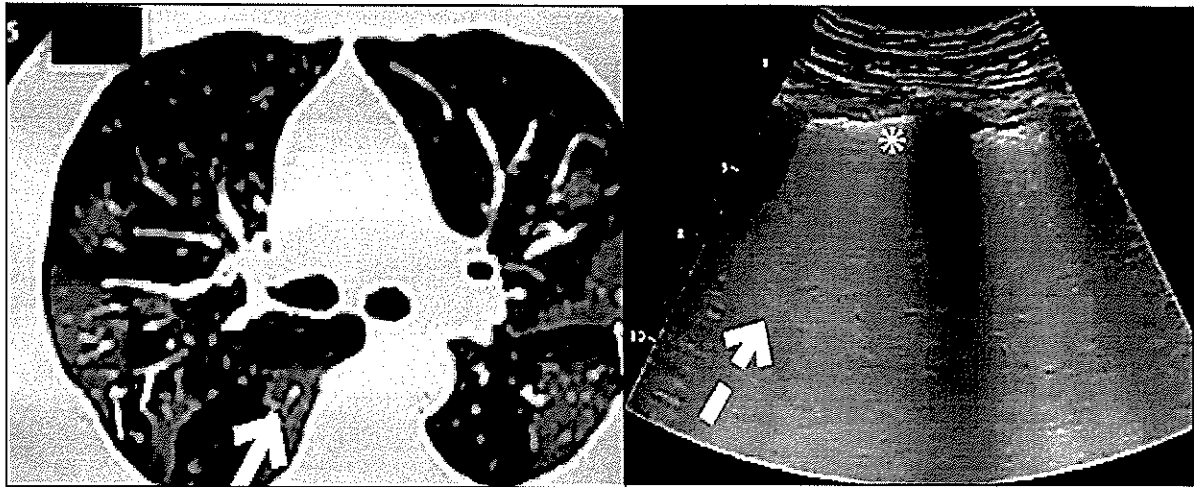


Рисунок 23 – КТ и УЗИ легких у пациентов с COVID-19
 КТ: Зоны затенения по типу «матового стекла» (указаны стрелками).
 УЗИ: В-линии (прерывистые стрелки) и неровная линия плевры (звездочка).

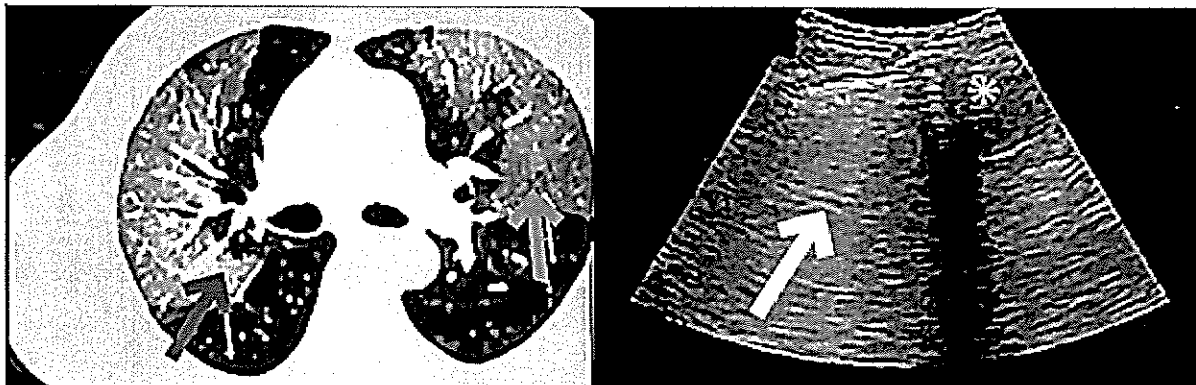


Рисунок 24 – Массивная инфильтративная тень
 КТ: Выраженные тени от мелких сосудов напоминают сеть (указано стрелками).
 УЗИ: Сливающаяся В-линия (стрелка) и изменения плевры (звездочка).

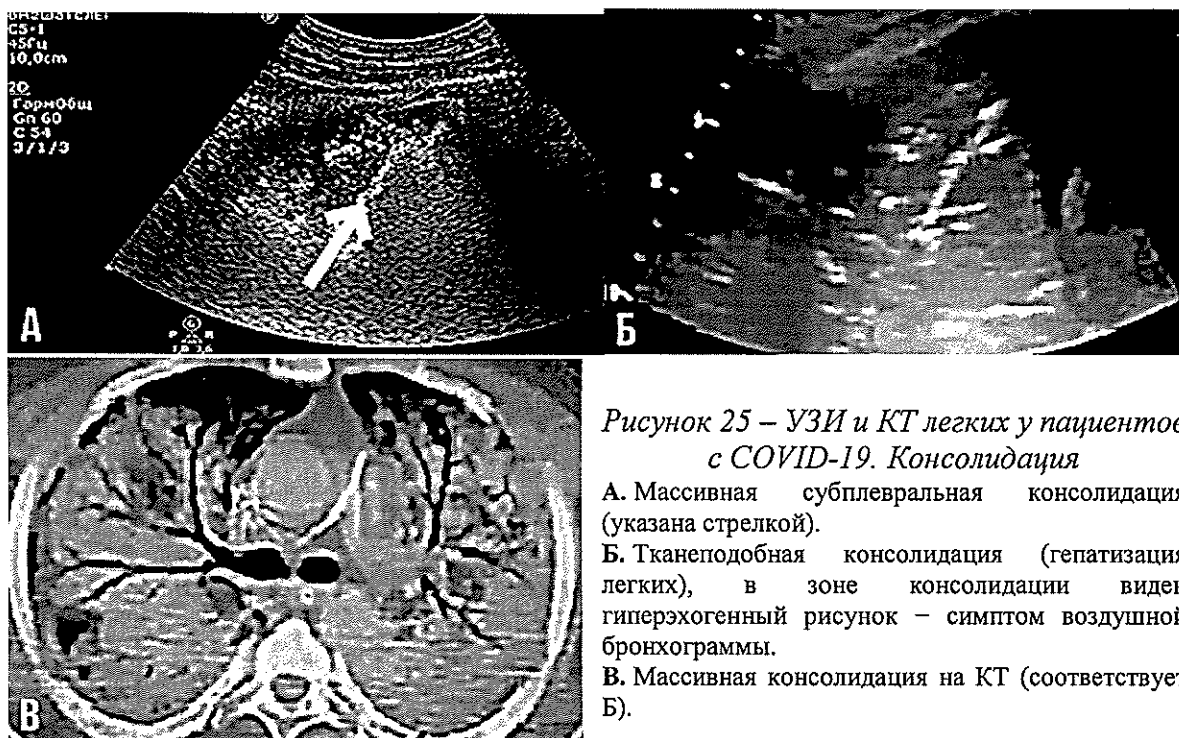


Рисунок 25 – УЗИ и КТ легких у пациентов с COVID-19. Консолидация

А. Массивная субплевральная консолидация (указана стрелкой).
 Б. Тканеподобная консолидация (гепатизация легких), в зоне консолидации виден гиперэхогенный рисунок – симптом воздушной бронхограммы.
 В. Массивная консолидация на КТ (соответствует Б).

Признаки COVID-19 на КТ-изображениях очень часто совпадают с симптомами других заболеваний, таких как: грипп H1N1, другие вирусные пневмонии, аденовирус, цитомегаловирус, организирующаяся пневмония, острый интерстициальный пневмонит.

Плевральный выпот нечасто встречается при коронавирусной инфекции. Важно оценивать состояние плевральной линии: она становится неровной, появляются неравномерные утолщения, возникает ограничение и затруднение скольжения легкого (рисунок 26).

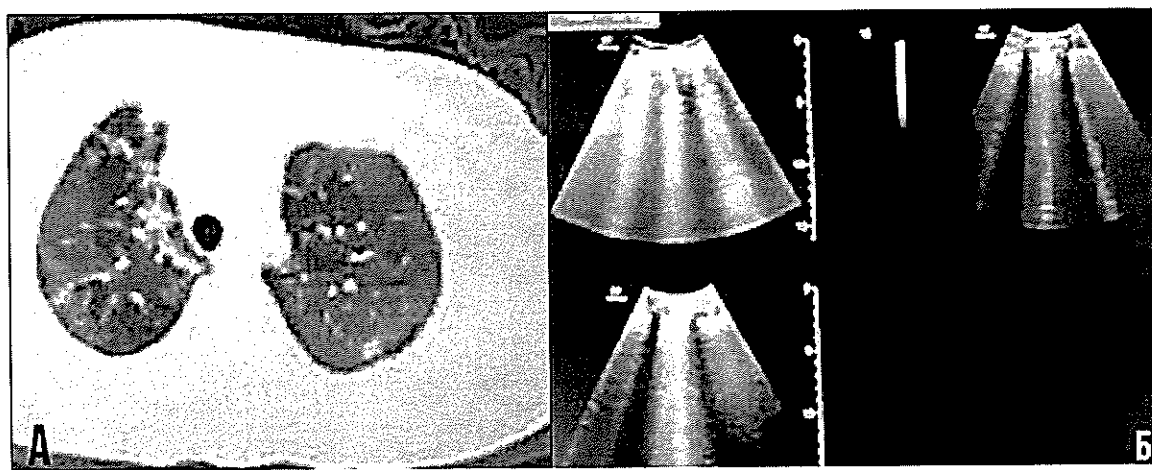


Рисунок 26 – КТ и УЗИ легких на исходе лечения тяжелой формы COVID-пневмонии

А. КТ: Фиброз, зоны затенения по типу «матового стекла».

Б. Неравномерные В-линии, утолщение плевры.

Важно, что у одного пациента могут быть практически все эти изменения одновременно или в разные периоды заболевания: к примеру, в верхней зоне – А-линии, в средней – В-линии и небольшие зоны консолидации, в нижней – плевральный выпот.

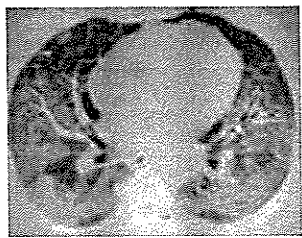
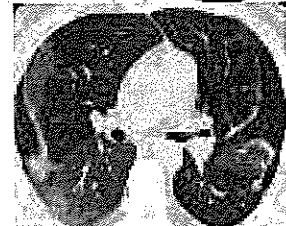
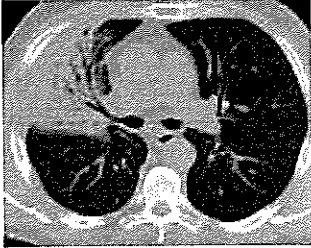
Сопоставление визуализации и патоморфологических изменений. Следует понимать, что УЗИ легких не всегда способно обнаружить патологию, вызванную коронавирусной инфекцией. В частности, этот метод исследования эффективен, если участок поражения находится в латеральной области и прилежит к плевре. При локализации изменений в центральных отделах легкого визуализация не будет информативной.

Преимуществами применения УЗИ являются возможность многократного повторения исследования при необходимости, а также оценка динамики ультразвуковой картины. Для КТ такой подход используется редко, только в случае значимых изменений [11].

При выраженной консолидации и тяжелом состоянии пациента легкое приобретает тканеподобную структуру, происходит так называемая «гепатизация» легкого, на фоне которой может быть виден гиперэхогенный рисунок – симптом легочной бронхограммы.

Сравнение визуальной картины пневмонии при использовании различных методов визуализации затруднено и, как правило, субъективно (таблица 4). Использование УЗИ легких в таком контексте возможно, но только при условии наличия первоначальной информации об истинном объеме и причине поражения легких и подготовленного врачебного персонала.

Таблица 4 – Дифференциальная КТ-диагностика пневмоний (по Морозову С. П. с соавт., 2020 [11])

Критерии дифдиагностики	COVID-19-пневмония	Вирусные пневмонии (не SARS-CoV-2)	Бактериальные пневмонии
Возбудители	SARS-CoV-2	Грипп А и В; парагрипп; РСВ; цитомегаловирус; аденовирус	Бактерии (стрептококк), микоплазма, хламидии
Первые симптомы	Лихорадка, сухой кашель, затруднение дыхания, дыхательная недостаточность, редко – диарея	Лихорадка, кашель, боль в горле, миалгия, озноб	Заложенность носа, ринорея, слабость
Анамнез	Посещение зон эпидемии; контакт с больным с COVID-19; чаще мужчина 40-60 лет	Зимний и весенний периоды; чаще у детей и у взрослых в коллективе	Зимний период; чаще у детей и у взрослых в коллективе
Лабораторные исследования	Положительный тест на нуклеиновые кислоты; нормо- или лейкопения; лимфопения; повышение С-реактивного белка	Положительный тест на нуклеиновые кислоты для вирусов (не SARS-CoV-2); лимфоцитоз	Лейкоцитоз; повышение СОЭ; повышение С-реактивного белка
КТ ОГК	Ранняя стадия: симптом «матового стекла». Стадия прогрессирования: множественные симптомы «матового стекла», консолидации, симптом «булыжной мостовой», симптом «обратного гало». Пиковая стадия: «белое легкое». Локализация: мультифокальная, периферическая. Преимущественно двустороннее.  	Интерстициальное воспаление. Ретикулярные изменения. Небольшие зоны «матового стекла». Утолщение стенки бронхов. Центрилобулярные очаги. Уплотнения междолевых борозд легких. Множественные фиброзные тяжи. Лимфаденопатия. Утолщение плевры. Плевральный выпот. Признаки отека легкого. Ателектазы. Локализация: одно- или двустороннее. Центральное и/или периферическое и/или перибронхиально.   	Бронхиальная пневмония. Лобарная пневмония. Утолщение стенки бронхов. Центрилобулярные очаги. Множественные участки консолидации, обширное вовлечение паренхимы легких. Лимфаденопатия. 

Таким образом, при дифференциальной диагностике COVID-19-пневмонии следует отличать от аналогичных видов пневмоний по описанным основным клинико-инструментальным данным.

В случаях выявления указанных изменений в сочетании с лабораторными сдвигами (лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, повышение СРБ) по решению консилиума (врачебной комиссии) следует рассмотреть возможность назначения противовирусной терапии еще до получения результатов исследования биологического материала на SARS-CoV-2.

|

5. ЛЕЧЕБНЫЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

5.1 Диета при COVID-19

Диета при коронавирусной инфекции COVID-19 назначается для поддержания организма и аккумуляции им сил для борьбы с заболеванием [7, 17, 20, 24, 25].

При заболеваниях дыхательной системы инфекционного характера целесообразно применять диету № 13 (стол № 13). Суточная норма диеты № 13 – 2200–2300 ккал. Режим питания – 5-6 раз в день. В период болезни рекомендуется отказаться от острой, жирной, копченой, очень соленой и пряной пищи, алкоголя, крепкого чая и кофе.

Нутритивная поддержка. Больные, у которых новая коронавирусная инфекция протекает в тяжелой форме, а также в критических случаях могут иметь проблемы с питанием. Выявление на ранней стадии таких проблем, обследование желудочно-кишечных функций и риска аспирации, а также своевременная энтеральная нутритивная поддержка важны для прогноза пациента.

Предпочтительным является пероральное получение питания. Раннее введение энтерального питания обеспечивает получение питательных веществ, улучшает барьерные свойства слизистой оболочки кишечника и местный иммунитет, поддерживает микрофлору.

Энтеральное питание. Тяжелые больные часто испытывают острые желудочно-кишечные расстройства, проявляющиеся как вздутие живота, диарея и гастропарез. У пациентов с интубацией трахеи рекомендуется использовать кишечную питательную трубку для постпилорического питания.

Выбор питательного раствора. Для пациентов с поражениями кишечника рекомендуются предварительно переваренные коротко-пептидные препараты, которые легко всасываются и используются кишечником. Основным фактором, определяющим количество и состав энтерального питания, является функциональная состоятельность желудочно-кишечного тракта. Для пациентов с хорошей кишечной функцией могут быть выбраны препараты из цельных белков с относительно высокой калорийностью.

Схема нутритивной поддержки пациентов с COVID-19 при сохраненной функции ЖКТ:

- стандартная диета + смесь для больных с дыхательной недостаточностью в количестве 100-150 мл 3-4 раза в день;
- энтеральное зондовое питание через назогастральный/назоюнональный зонд или гастростому/юностому, с постепенным увеличением объема вводимых смесей до целевых значений.

Схема нутритивной поддержки пациентов с COVID-19 при нарушенной функции ЖКТ:

- полное парентеральное питание до восстановления основных функций желудочно-кишечного тракта (в среднем двое суток), с применением системы «3 в 1», имеющей в своем составе жировую эмульсию с Омега-3 жирными кислотами (2000–2100 ккал/сут) + дипептиды глутамина (200 мл/сут) – до 7 суток;
- ежесуточное введение комплекса водорастворимых и жирорастворимых витаминов и микроэлементов.

Восполнение энергии. Для обеспечения 25-30 ккал энергии на 1 кг. массы тела целевое содержание белка составляет 1,2-2,0 г/кг ежедневно.

Технические средства. Можно использовать насосное вливание питательных веществ с равномерной скоростью, начав с низкой дозировки и постепенно увеличивая ее. По возможности питательные вещества можно подогреть перед введением для снижения непереносимости.

Парентеральное питание назначается при невозможности энтерального

питания или недостижении целевых показателей нутритивного статуса на фоне его применения. Его можно постепенно заменить самостоятельной диетой или энтеральным питанием после улучшения состояния.

Баланс кишечной микрофлоры и питание. У некоторых пациентов с COVID-19 имеются желудочно-кишечные симптомы (боль в животе, диарея), вызванные непосредственно вирусным поражением слизистой оболочки кишечника или же применением противовирусных и антибактериальных препаратов.

У больных COVID-19 нарушается микробиологический баланс кишечника, значительно сокращается количество бифидо- и лактобактерий. Нарушение микробиоты кишечника может привести к бактериальной транслокации и вторичной инфекции, поэтому важно поддерживать баланс кишечной микрофлоры с помощью модуляторов и нутритивной поддержки.

Что дает нормализация микрофлоры кишечника нутритивной поддержкой:

- Данное вмешательство может уменьшить риск бактериальной транслокации и вторичной инфекции – увеличить количество основных бактерий в кишечнике, ингибировать патогенные бактерии, снизить выработку токсинов и уменьшить инфекцию, вызванную дисбиозом микрофлоры кишечника.
- Данное вмешательство может уменьшить желудочно-кишечные симптомы, снизить количество воды в кале, нормализовать характер фекалий и частоту дефекации, а также уменьшить диарею.
- Анализ кишечной флоры может быть выполнен в больнице, располагающей соответствующими ресурсами, что позволит выявить у больного нарушение кишечной флоры на ранней стадии, даст возможность своевременно скорректировать применение антибиотиков и назначить пробиотики. Это может уменьшить вероятность кишечной бактериальной транслокации и кишечной инфекции. Целесообразно исследование кала на токсины *Cl.difficile* и исключение иной бактериальной инфекции кишечной группы.

5.2 Основные принципы оказания медицинской помощи пациентам с установленным диагнозом COVID-19 в амбулаторных условиях

При получении положительного результата лабораторных исследований биологического материала пациента на наличие COVID-19 (далее – результат теста на COVID-19) уполномоченное лицо медицинской организации:

- уведомляет пациента о положительном результате теста на COVID-19;
- оповещает о положительном результате теста на COVID-19 руководителя медицинской организации;
- вносит в журнал учета пациентов с COVID-19 плановые даты для повторного забора биологического материала (мазки из носо- и ротоглотки) – 3-й, 11-й дни;
- организует осмотр работников медицинской организации, контактировавших с заболевшим пациентом, и в случае выявления симптомов острой респираторной вирусной инфекцией производит забор у них биоматериала (мазки из носо- и ротоглотки) для лабораторного исследования на наличие COVID19;
- осуществляет опрос пациента с целью уточнения его состояния;
- осуществляет информирование медицинского работника, направляемого для оказания медицинской помощи пациенту, о положительном результате теста на COVID-19.

Медицинские работники, оказывающие медицинскую помощь на дому пациентам с положительным результатом теста на COVID-19, обязаны:

- использовать средства индивидуальной защиты (очки, одноразовые перчатки, респиратор соответствующего класса защиты, противочумный костюм 1-го типа или одноразовый халат, бахилы);

- иметь запас медицинских масок в количестве не менее 20 штук и предлагать их пациенту, прежде чем приступить к опросу и осмотру;
- рекомендовать пациенту во время осмотра и опроса медицинским работником находиться в медицинской маске;
- обрабатывать руки в перчатках дезинфицирующим средством;
- находясь в квартире пациента, не снимать средства индивидуальной защиты;
- после выхода из квартиры пациента снять средства индивидуальной защиты, упаковать их в пакет для медицинских отходов класса В и обеспечить их дальнейшую транспортировку для утилизации;
- по завершении оказания медицинской помощи пациенту сообщать уполномоченному лицу медицинской организации о лицах, имеющих контакт с пациентом.

Медицинская помощь пациенту с положительным результатом теста на COVID-19 может оказываться на дому в случае отсутствия клинических проявлений заболевания или легком течении заболевания (температура тела менее 38,0 °С, ЧДД менее или равна 22 в мин., насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO₂) более или равна 93 %, для детей – 95 % и более).

Пациенту с положительным результатом теста на COVID-19 при легком течении заболевания рекомендуется назначать лечение в соответствии с данными методическими рекомендациями.

Пациент с легким течением заболевания должен быть проинформирован медицинским работником о необходимости вызова врача или бригады скорой медицинской помощи при ухудшении самочувствия (температура тела более 38,0 °С, появление затрудненного дыхания, одышки, появление или усиление кашля, снижение насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO₂) менее 93 %), а также о возможных способах обращения за медицинской помощью.

Лица, проживающие с пациентом с легким течением заболевания в одном помещении, должны быть проинформированы о рисках заболевания COVID-19 и необходимости временного проживания в другом месте.

Пациент с легким течением заболевания и лица, проживающие с таким пациентом, должны быть проинформированы о том, что нарушение санитарно-эпидемиологических правил, повлекшее по неосторожности массовое заболевание, может повлечь привлечение их к уголовной ответственности, предусмотренной статьей 236 Уголовного кодекса Российской Федерации (Собрание законодательства Российской Федерации, 1996, № 25, ст. 2954; 2011, № 50, ст. 7362).

Пациент с легким течением заболевания и лица, проживающие с таким пациентом, должны быть обеспечены информационными материалами по вопросам ухода за пациентами, больными COVID-19, и общими рекомендациями по защите от инфекций, передающихся воздушно-капельным и контактным путями.

В случае принятия решения о дальнейшем оказании медицинской помощи пациенту в амбулаторных условиях (на дому) оформляется согласие на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях (на дому) и соблюдение режима изоляции при лечении COVID-19.

Пациент с положительным результатом теста на COVID-19 подлежит госпитализации при наличии одного из следующих обстоятельств:

- один или оба признака вне зависимости от высоты температуры: ЧДД 22 и более движений в мин., насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO₂) менее 93 %;
- при легком течении заболевания, в случае, если возраст пациента старше 65 лет или имеются симптомы острых респираторных вирусных инфекций в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, заболеванием

дыхательной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), беременностью;

- при совместном проживании с лицами, относящимися к группам риска (лица в возрасте старше 65 лет, а также лица, страдающие хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, беременных женщин), и невозможности их отселения независимо от тяжести течения заболевания у пациента;

- при легком течении заболевания у детей в возрасте менее 3 лет или наличии у детей в возрасте до 18 лет симптомов острых респираторных вирусных инфекций в сочетании с хроническими заболеваниями: сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, врожденными пороками сердца и легких, находящихся на иммуносупрессивной терапии;

- при беременности.

Медицинская организация, в которой наблюдается ребенок с положительным результатом теста на COVID-19 и отсутствием клинических проявлений заболеваний, обеспечивает ежедневный опрос участковой медицинской сестрой (по телефону) о состоянии пациента не менее 2 раз в день, а также патронаж врача-педиатра участкового не реже 1 раза в 5 дней.

Медицинская организация, в которой наблюдается ребенок с положительным результатом теста на COVID-19 и легким течением заболевания, обеспечивает ежедневный опрос участковой медицинской сестрой (по телефону) о состоянии пациента не менее 2 раз в день, а также патронаж врача-педиатра участкового (фельдшера) с учетом состояния ребенка не реже 1 раза в 2 дня.

Законный представитель, обеспечивающий уход за ребенком с положительным результатом теста на COVID-19, которому оказывается медицинская помощь на дому, должен быть проинформирован о рисках заболевания COVID-19 и необходимости соблюдения рекомендаций по защите от инфекций, передающихся воздушно-капельным и контактным путями, особенностях ухода за пациентами, больными указанной инфекцией, а также иметь информацию, что нарушение санитарно-эпидемиологических правил, повлекшее по неосторожности массовое заболевание, может повлечь привлечение к уголовной ответственности, предусмотренной статьей 236 УК РФ.

В процессе лечения специальной диеты пациентам с COVID-19 не требуется, но сбалансированное питание должно соответствовать той или другой сопутствующей патологии (например, при сахарном диабете, язвенной болезни ЖКТ, желчекаменной и мочекаменной болезнях и многих других), а также при грудном вскармливании младенцев их больными матерями.

Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития жизнеугрожающих состояний, а именно: пневмонии, ОРДС и сепсиса.

Некоторые экспериментальные методы лечения в настоящее время проходят оценку эффективности и безопасности. Однако все они должны уже на начальном этапе специфических свойств соответствовать хотя бы одной из 4 основных целей медикаментозной терапии, а именно:

- нормализации температуры;
- купированию инфекционной интоксикации;
- устранению катарального синдрома;
- предотвращению и/или купированию осложнений.

На сегодняшний день отсутствуют доказательства эффективности этиотропной терапии COVID-19 с должной степенью достоверности. Но это обстоятельство в условиях отсутствия альтернатив не позволяет с уверенностью считать неприменимыми способы и методы лечения, показавшие свою локальную эффективность.

Лекарственные средства (ЛС) могут назначаться по решению врачебной

комиссии, а подходы к лечению должны быть сфокусированы на симптоматической терапии и респираторной поддержке.

Почти все пациенты должны получать оксигенотерапию. У пациентов с рефрактерной гипоксемией ВОЗ рекомендует проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Лечение коморбидных заболеваний, состояний и осложнений должно осуществляться в соответствии с клиническими рекомендациями по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям.

Лечение начать безотлагательно при наличии соответствующего эпидемиологического анамнеза.

Согласно рекомендациям ВОЗ, off-label назначение ЛС с предполагаемой этиотропной эффективностью должно соответствовать этическим нормам.

5.3 Этиотропное лечение

Анализ литературных данных по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано использовать в комбинации. К ним относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов.

Среди препаратов, которые находятся на стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19, можно отметить также умифеновир, ремдесивир и фавипиравир.

По опубликованным данным, указанные лекарственные препараты могут применяться и при лечении пациентов с COVID-19. Имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии данными препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск.

Среди препаратов, представляющихся перспективными для лечения COVID-19, следует отметить группу противомаларийных средств: хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин. Эти препараты используются для терапии малярии и некоторых других протозойных инфекций. Кроме того, в связи с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом хлорохин и гидроксихлорохин нашли свое применение в лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит и красная волчанка. Механизм действия противомаларийных препаратов против некоторых вирусных инфекций изучен не до конца. В опубликованных материалах отмечаются несколько вариантов их воздействия на COVID-19, которые препятствуют проникновению вируса в клетку и его репликации. В небольших клинических исследованиях было показано, что комбинация азитромицина с гидроксихлорохином усиливает противовирусный эффект последнего.

Перед назначением противомаларийных препаратов и во время их приема следует уделить особое внимание результатам ЭКГ, в частности величине интервала QT, так как эта группа лекарств обладает кардиотоксичностью и их прием может сопровождаться развитием синдрома удлиненного интервала QT. Вопросы о назначении этих препаратов в случае измененной ЭКГ и о дальнейшей терапии в случае возникших при лечении изменений ЭКГ решаются строго индивидуально и в тесном взаимодействии с кардиологами.

Для контроля кардиотоксичности противомаларийных препаратов необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе интервала QT, у следующих групп пациентов с повышенным риском:

1. Мужчины старше 55 лет;

2. Женщины старше 65 лет;

3. Лица любого возраста, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания.

ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль осуществляется 1 раз в 5 дней. Продолжительность интервала QT скорректированного оценивается по формуле Bazett, он не должен превышать 480 мс. При достижении порогового значения по рекомендации врача-кардиолога индивидуально назначаются бета-адреноблокаторы (бисопролол, небиволол, метопролол и др.).

При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, а также синкопальные состояния назначается внеочередное ЭКГ.

Для пациентов, не включенных в группы повышенного риска кардиотоксичности, проводится клинический мониторинг. При появлении жалоб назначается ЭКГ.

Комбинированный лекарственный препарат лопинавир+ритонавир является ингибитором протеазы ВИЧ. В ранее проведенных исследованиях было показано, что он также способен подавлять активность протеазы коронавируса. Предполагаемый на основе компьютерных моделирований противовирусный механизм действия в отношении нового коронавируса связан с воздействием на основную протеазу SARS-CoV-2 (эндопептидаза С30, неструктурный протеин Nsp5). Этот препарат нашел свое место в комплексном лечении инфекции MERS-CoV и сегодня может быть рассмотрен и использован для терапии инфекции, вызываемой новым коронавирусом SARS-CoV-2. Так, проведенное рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало, что монотерапия лопинавиром+ритонавиром заболевания, вызванного SARS-CoV-2, не сокращала сроки госпитализации и не демонстрировала большую эффективность, чем стандартная симптоматическая терапия. В связи с этим применение препарата в монотерапии может быть рекомендовано только при наличии противопоказаний к назначению хлорохина, гидроксихлорохина, мефлохина.

Интерферон бета-1b (ИФН-β1b) обладает антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В текущих клинических исследованиях инфекции MERS-CoV ИФН-β1b используется в комбинации с лопинавир+ритонавир. Проведенные ранее *in vitro* исследования показали, что он проявляет максимальную активность в сравнении с другими вариантами интерферонов (ИФН-α1a, ИФН-α1b и ИФН-β1a). За счет способности стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов препараты ИФН-β1b могут оказывать положительный патогенетический эффект.

Рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН-α2b) в виде раствора для интраназального введения также обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм его фармакологического действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути.

Этиотропное лечение COVID-19, особенно у больных с сопутствующей патологией, требует внимания к возможным лекарственным взаимодействиям.

Принимая во внимание сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных ОРВИ, до подтверждения этиологического диагноза в схемы терапии следует включать препараты, рекомендуемые для лечения сезонных ОРВИ, такие как интраназальные формы интерферона альфа, препараты индукторов интерферона, а также противовирусные препараты с широким спектром активности, такие как умифеновир.

Учитывая отсутствие объективных доказательств эффективности применения вышеуказанных препаратов при COVID-19, назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя).

Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» (то есть применение с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), при этом их применение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 г., регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, 2013 г.

Общепризнанной в мире является вышеуказанная практика оценки целесообразности применения лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению. В текущих условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19 использование препаратов в режиме «off-label» для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 базируется на международных рекомендациях, а также на согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании этого режима терапии.

Этиотропное лечение COVID-19 женщин в период беременности и кормления грудью в настоящее время не разработано. Рекомбинантный интерферон бета-1b, противовирусные препараты противопоказаны к применению во время беременности. В качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против COVID-19 по жизненным показаниям, в остальных случаях следует учитывать их безопасность при беременности и в период грудного вскармливания.

При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери. Тем не менее лечение должно быть начато как можно раньше, что в большей степени обеспечивает выздоровление. Более того, противовирусные препараты беременным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо назначать и в поздние сроки от начала заболевания.

5.4 Патогенетическое лечение

Регидратация. При лечении COVID-19 необходимо обеспечивать достаточное поступление жидкости в организм, так как организм пациента теряет ее не только вследствие усиленных обменных процессов, но и из-за повышенной температуры тела, интенсивного накопления продуктов жизнедеятельности и обмена, а также из-за аутодетоксикации органов и тканей больного макроорганизма и др. Восполнение суточной потребности в жидкости должно обеспечиваться преимущественно за счет пероральной регидратации. Суточная потребность в жидкости должна рассчитываться с учетом лихорадки, одышки, потерь жидкости при диарее, рвоте (во всех случаях наличия у пациента таких симптомов). В среднем достаточным можно считать количество жидкости в объеме от 1,5–2 л. в сутки и более, если нет противопоказаний по соматической патологии. При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте показаны энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксана полигидрат, полисорб и др.).

При тяжелом течении заболевания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии при наличии показаний проводится инфузионная терапия. Следует с осторожностью подходить к инфузионной терапии, поскольку избыточные трансфузии жидкостей могут ухудшить насыщение крови кислородом, особенно в условиях ограниченных возможностей искусственной вентиляции легких, а также спровоцировать или усугубить проявления ОРДС. Объем инфузионной терапии должен составлять 10–15 мл/кг/сут. При проведении инфузионной терапии важное значение имеет скорость введения жидкости. Чем меньше скорость введения жидкости, тем безопаснее для пациента.

В условиях проведения инфузионной терапии врач оценивает суточный диурез, динамику артериального давления, изменения аускультативной картины в легких, гематокрита (не ниже 0.35/л.). При снижении объема диуреза, повышении артериального давления, увеличении количества хрипов в легких, снижении гематокрита объем парентерально вводимой жидкости должен быть уменьшен. Для снижения объема инфузионной терапии поддержание нутритивного статуса пациента при необходимости нужно проводить методом зондового питания с использованием стандартных и полуэлементарных смесей для энтерального питания. Питание должно быть частым и дробным для исключения переполнения желудка и уменьшения экскурсии легких.

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в том числе с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6). Потенциальная польза ингибиторов рецепторов интерлейкина-6 для пациентов с COVID-19 состоит в подавлении цитокинового «шторма», который может быть более важным и длительно действующим фактором развития поражения легких, чем собственно вирусная инфекция. В настоящее время ингибиторы рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб и сарилумаб широко используются для лечения ревматоидного артрита.

В КНР у пациентов с COVID-19 наиболее изучен препарат тоцилизумаб, который применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме и позволял у большинства пациентов достичь нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения препарата (400 мг. внутривенно капельно). При применении препаратов, блокирующих провоспалительные цитокины, следует учитывать соотношение пользы и риска для больного.

Анализ результатов ведения пациентов с тяжелым течением COVID-19 показал, что наиболее эффективно назначение препаратов из этой группы в максимально короткие сроки – с 8-го по 14-й день от момента начала заболевания. Значимыми клинико-лабораторными признаками цитокинового «шторма» являются внезапное нарастание клинических проявлений через 1-2 недели от момента начала заболевания, сохраняющаяся или вновь появившаяся фебрильная лихорадка, выраженная лимфопения в общем анализе крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, значительное повышение уровня D-димера (>1500) или его быстрое нарастание и/или высокие уровни интерлейкина-6 (>40 пг/мл) и/или повышение уровня С-реактивного белка более 75 мг/л, а также интерстициальное поражение легких.

Противопоказаниями для назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 являются: сепсис с подтвержденными инфекционными агентами, отличными от COVID-19; наличие сопутствующих заболеваний, связанных, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; нейтропения (АКН) менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$; повышение уровня АСТ или АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы, тромбоцитопения $<50\,000/\text{мм}^3$.

Для лечения пациентов с COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением рекомендовано включить препарат тоцилизумаб в дозе 4–8 мг/кг (средняя доза 400 мг); при частичном или неполном ответе эту дозу вводят повторно через 12 часов. Максимум – 4 дозы с интервалом 12 часов.

Пациенты с тяжелым течением COVID-19 имеют высокий риск развития ДВС и венозной тромбоэмболии. Рекомендовано включать в схемы терапии таких пациентов препараты низкомолекулярного гепарина. Критерием назначения препаратов могут быть совокупные изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) и коагулограмме (повышение уровня D-димера, протромбинового времени) или риск развития коагулопатии, который был стратифицирован по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК).

В исследованиях показано, что применение низкомолекулярного гепарина приводило к снижению числа летальных случаев: 28-дневная летальность пациентов, получавших гепарин, была ниже, чем у не получавших, в группе пациентов, имеющих риск по шкале СИК ≥ 4 (40,0 % против 64,2 %, $P=0,029$) или уровень D-димера в 6 раз выше верхней границы нормы (32,8 % против 52,4 %, $P=0,017$).

С целью профилактики отека головного мозга и отека легких пациентам целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза (фуросемид 1 % 2–4 мл в/м или в/в болюсно). С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин).

Бронхолитическая ингаляционная терапия (с использованием небулайзера) с использованием сальбутамола, фенотерола, с применением комбинированных средств (ипратропия бромид+фенотерол) целесообразна при наличии бронхообструктивного синдрома.

5.5 Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение включает:

- купирование лихорадки (жаропонижающие препараты – парацетамол);
- комплексную терапию ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/элиминационные препараты, назальные деконгестанты);
- комплексную терапию бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

Жаропонижающие назначают при температуре выше 38,0–38,5 °С. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие препараты используют и при более низких цифрах. Наиболее безопасным препаратом является парацетамол.

Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа начинают с солевых средств для местного применения на основе морской воды (изотонических, а при заложенности – гипертонических). В случае их неэффективности показаны назальные деконгестанты. При неэффективности или выраженных симптомах могут быть использованы различные растворы с антисептическим действием.

Симптоматическое лечение у беременных, рожениц и родильниц. Во время беременности (II и III триместры), в послеродовом и постабортном периоде возможно применение муколитических средств с помощью mesh-небулайзера (амброксол 2-3 мл. с изотоническим раствором 2 мл. 3 раза в день) и бронходилататоров (ипратропия бромид+фенотерол по 20 капель в 2-4 мл. изотонического раствора 2 раза в день). Во время беременности (I, II и III триместры), в послеродовом и постабортном периоде в

качестве бронходилататора также может применяться сальбутамол с помощью mesh-небулайзера (2,5–5 мг. 2 раза в день).

Необходимым компонентом комплексной терапии является адекватная респираторная поддержка. Показатели сатурации кислорода должны определяться у всех беременных с клиникой острого респираторного заболевания и/или с пневмонией.

Жаропонижающим патогенетическим препаратом первого выбора у беременных, рожениц и родильниц является парацетамол, который назначается по 500–1000 мг. до 4 раз в день (не более 4 г. в сутки).

5.6 Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции

Общеизвестно, что при вирусных заболеваниях, подобных COVID-19, применение антибиотиков неэффективно, т.к. вирусы не относятся к бактериям и у них отсутствуют соответствующие структурные образования для возможного их разрушения антибактериальными препаратами.

Однако существует ряд патологических и соматических состояний, а также сопутствующей патологии у пациентов, когда антибиотикопрофилактика и антибактериальная терапия являются важными и даже обязательными в процессе и исходе лечения COVID-19, особенно при его тяжелом и крайне тяжелом течении. Таких пациентов причисляют к группе с факторами риска инфицирования, о чем кратко опишем ниже.

Вследствие этого и выбор антибиотиков, и способ их введения осуществляется на основании как тяжести состояния пациента, так и анализа факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибиотиков и др.), и результатов микробиологической диагностики.

Так, у пациентов в тяжелом состоянии (ОРИТ) рекомендована комбинированная терапия: защищенные аминопенициллины (амоксикаллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил,) в/в в комбинации с азитромицином или кларитромицином. Альтернативой является применение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) в/в в комбинации с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в.

По данным предыдущих эпидемий гриппа (2009–2010 гг.) и вспышек коронавирусной инфекции (2004 г., 2012 г.), было показано увеличение частоты обнаружения инфицирования золотистым стафилококком, в том числе MRSA. Учитывая этот факт, у отдельных категорий пациентов (недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ) целесообразно эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин) в комбинации с азитромицином в/в или респираторным фторхинолоном в/в.

У пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* (длительная терапия системными ГК, сопутствующие хронические заболевания, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антибиотиков) рекомендованы комбинация β-лактама с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем) с цiproфлоксацином или левофлоксацином. Альтернативным вариантом может быть комбинация β-лактама с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II–III поколения и макролидами либо респираторным фторхинолоном.

В соответствии с алгоритмом назначения антибактериальной терапии при COVID-19, предложенным итальянскими специалистами в начале 2020 года, при наличии перечисленных выше факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, без риска множественной резистентности (MDR):

- цефалоспорин III поколения ± макролид;
- защищенный аминопенициллин ± макролид; или экстремальной резистентности (XDR), рекомендованы цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим), фторхинолоны (например, цiproфлоксацин, левофлоксацин), а при наличии риска MDR/XDR рекомендована карбапенем-сберегающая терапия (цефтолозан/тазобактам).

В случае клинической неэффективности, развитии нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализе предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (цефтолозан/тазобактам, пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.).

Особенности антибактериальной терапии у беременных, рожениц и родильниц.

При осложненных формах инфекции антибактериальная терапия должна быть назначена в течение первых 2-3 ч. после госпитализации.

Пациенткам с тяжелым течением заболевания антибактериальные препараты вводятся внутривенно.

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители – *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenza*) предпочтительнее использовать следующие схемы антибиотикотерапии:

- цефалоспорин III поколения ± макролид;
- защищенный аминопенициллин ± макролид.

При третичной бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители – метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*) обосновано назначение следующих препаратов (в различных комбинациях):

- цефалоспорин IV поколения ± макролид;
- карбапенемы;
- ванкомицин;
- линезолид.

К антибактериальным лекарственным средствам, противопоказанным при беременности, относятся тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды.

5.7 Противошоковые мероприятия

В процессе перехода от тяжелой к критической стадии у больного может развиваться тяжелая гипоксемия, активация цитокинового каскада и тяжелые вторичные инфекции, которые могут перейти в шок, нарушения тканевой перфузии и даже полиорганную недостаточность. Лечение направлено на удаление причины и восстановление жидкости. Система искусственной поддержки печени (ALSS) и аферезные методы уменьшения воспаления могут эффективно уменьшить медиаторы воспаления, предотвратить активацию цитокинового каскада и возникновение шока, гипоксемии и респираторного дистресс-синдрома.

Применение глюкокортикоидов проводится при необходимости. Больным с тяжелой пневмонией COVID-19 показано краткосрочное назначение кортикостероидов для ингибирования цитокинового каскада и предотвращения прогрессирования заболевания; делать это следует как можно раньше. Однако больших дозировок глюкокортикоидов следует избегать из-за побочных эффектов и осложнений.

Показания к применению кортикостероидов:

- тяжелая либо критическая стадии;
- больные с постоянной высокой температурой (выше 39 °С);
- очаговые помутнения по типу «матового стекла» или более 30 % площади легких на снимках КТ;
- на КТ признаки быстрого прогрессирования заболевания (поражение более 50 % видимой на КТ площади легких, в течение 48 ч.);
- цитокин IL-6 $\geq$ 5 ВПН.

Рекомендованная начальная дозировка метилпреднизолона 0,75–1,5 мг/кг внутривенно один раз в день (около 40 мг. один или два раза в день). При этом метилпреднизолон в дозе 40 мг. через 12 часов может назначаться пациентам с пониженной температурой тела или со значительно повышенными цитокинами при обычных дозах стероидов.

В критических случаях может рассматриваться метилпреднизолон в дозе 40-80 мг. каждые 12 часов. При необходимости тщательно контролируйте температуру тела, насыщение крови кислородом, показатели крови, С-реактивный белок, цитокины, биохимический профиль и КТ легких каждые 2-3 дня на фоне терапии. Дозу метилпреднизолона следует уменьшать вдвое каждые 3-5 дней, если состояние больного улучшается, нормализуется температура тела или значительно абсорбируются пораженные участки КТ. При снижении внутривенной дозы до 20 мг. в день рекомендуется назначить метилпреднизолон (Медрол) перорально один раз в день. Для кортикостероидов при COVID-19 нет четких критериев и алгоритмов назначения.

До начала терапии кортикостероидами:

- следует провести T-Spot-диагностику туберкулезной инфекции, исследования на антитела HBV и HCV;
- возможно применение ингибиторов протонного насоса для предотвращения осложнений;
- следует контролировать уровень глюкозы в крови. При необходимости повышенное содержание глюкозы в крови следует компенсировать инсулином;
- следует снизить уровень калия в сыворотке крови;
- следует тщательно контролировать функцию печени;
- для пациентов, которые сильно потеют, можно рассмотреть традиционные китайские растительные лекарственные средства;
- седативно-снотворные средства могут временно вводиться пациентам с нарушениями сна.

Дексаметазон является еще одним препаратом группы глюкокортикостероидов, применяющимся в клинической практике с начала 1960-х годов. Он имитирует действие гормонов коры надпочечников, и его эффекты, в том числе побочные, дозозависимы. Проведенное в Оксфорде (Великобритания) исследование показало, что дексаметазон снижает риск смерти больных COVID-19, подключенных к аппаратам ИВЛ, на 35 %, и пациентов, получающих кислород, – на 20 %. ВОЗ назвала исследования, подтвердившие эффективность препарата дексаметазон у пациентов с тяжелым течением COVID-19, «научным прорывом». В Великобритании применялась доза дексаметазона существенно более низкая, чем рекомендована Минздравом РФ, – 6 мг. в день; вероятно, подобная дозировка обеспечивала положительный эффект при минимализации побочных действий.

Система искусственной поддержки функции печени для подавления цитокинового каскада. Система искусственной поддержки функции печени (ALSS) может проводить обмен плазмы, адсорбцию, перфузию и фильтрацию медиаторов воспаления, таких как эндотоксины и различные метаболиты небольшой или средней молекулярной массы. Она также может поддерживать сывороточный альбумин,

факторы свертывания крови, баланс объема жидкости, электролиты и кислотно-основное состояние.

Таким образом, система ALSS может помочь улучшить функции многих других органов, включая печень и почки, что увеличит успех лечения и снизит смертность среди тяжелых больных.

Показания к применению ALSS:

- 1) повышение уровня маркеров воспаления в сыворотке крови (например, IL-6) до ≥ 5 ВПН, или скорость роста ≥ 1 раза в день;
- 2) увеличение пораженной области легких на КТ или рентгенограмме ≥ 10 % в день;
- 3) искусственная система поддержки печени необходима для лечения основных заболеваний.

Абсолютных противопоказаний при лечении больных в критическом состоянии нет. Однако следует избегать ALSS в следующих ситуациях:

- 1) тяжелое кровотечение или диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
- 2) сильная аллергия на компоненты крови или лекарства, используемые в процессе лечения, такие как плазма, гепарин и протамин;
- 3) острые цереброваскулярные заболевания или тяжелые травмы головы;
- 4) хроническая сердечная недостаточность, классификация сердечно-сосудистых заболеваний по функциональному классу $\geq$ III степени;
- 5) неконтролируемая гипотензия и шок;
- 6) тяжелая аритмия.

Плазменный обмен в сочетании с адсорбцией плазмы или двойной молекулярной адсорбцией плазмы, перфузией и фильтрацией рекомендуется в зависимости от состояния больного. При применении ALSS следует заменить 2000 мл. плазмы. Подробные описания процедуры можно найти в экспертном консенсусе по применению системы искусственной очистки крови печени при лечении тяжелой и критической новой коронавирусной пневмонии.

Применение ALSS значительно сокращает время пребывания больного в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии. Как правило, уровень сывороточных цитокинов IL-2 / IL-4 / IL-6 / TNF- α заметно снижается и насыщение кислородом значительно улучшается после ALSS.

5.8 Гемодинамическая и респираторная поддержка

Гипоксемия может возникать из-за нарушения дыхательных функций при COVID-19. Оксигенотерапия может уменьшить гипоксемию, снимая вторичные поражения органов, вызванные дыхательной недостаточностью и гипоксемией.

В лечении в условиях палаты интенсивной терапии нуждаются 5-10 % пациентов.

Во время таких процедур, как эндотрахеальная интубация, использование небулайзеров, отсасывание мокроты, следует надевать подходящие по размеру респираторы (N95, FFP2/FFP3) вместо хирургических масок. Рекомендуется использовать защитные костюмы.

5.8.1 Гемодинамическая поддержка

Инфузионная терапия должна быть основана на комплексной оценке потребности организма. Целесообразнее в большей степени использовать сбалансированные по составу кристаллоидные растворы, чем коллоидные. У пациентов в тяжелом состоянии при наличии показаний, но с обязательным контролем состояния

пациента, АД, аускультативной картины в легких, величины гематокрита (не $<0,35$) и диуреза (не $<0,5$ мл/кг в час), объем инфузий должен составлять в среднем 5-6-8 мл/кг в час.

Если состояние пациента в результате болюсной инфузии растворов не улучшается, появляются признаки гиперволемии (влажные хрипы при аускультации, отек легких по данным рентгенографии органов грудной клетки), то необходимо уменьшить объем вводимых растворов или прекратить инфузию, а также не использовать гипотонические растворы/растворы крахмала (препараты с гидроксипропилькрахмалом).

В случае развития шока у взрослых рекомендуется использование норэпинефрина как вазопрессора первой линии. Если норэпинефрин недоступен, использовать вазопрессин/или эпинефрин, но не использовать допамин. Если целевое среднее АД не достигается, возможно присоединение к норэпинефрину вазопрессина.

При снижении уровня альбумина внутривенно вводится 10 %-ный раствор альбумина, до 10 мл/кг в сутки.

5.8.2 Респираторная поддержка

Лучше применять высокопоточную оксигенотерапию через носовые канюли, чем СИПАП-терапию, при этом постоянно мониторировать состояние пациента.

Начинают кислородотерапию со скоростью 5 л/мин с последующей титрацией дозы при сатурации <90 %, не превышая ее более 96 %.

При развитии ОРДС проводится ИВЛ с низким дыхательным объемом вентиляции (4-8 мл/кг), но с высоким положительным давлением в конце выдоха (РЕЕР).

Критерии для начала ИВЛ: ЧД >35 в минуту, нарушения сознания, $SpO_2 <90$ %, нарастание одышки с сохранением цианоза, снижение $PaO_2 <55-60$ мм рт.ст., отсутствие увеличения индекса PaO_2/FiO_2 в течение 2 часов, несмотря на использование гипероксических смесей. Первоначально выполняется интубация трахеи, обеспечиваются начальные режимы вентиляции, которые меняются исходя из показателей вентиляции и газообмена.

Примечание. Нельзя затягивать начало ИВЛ из-за риска развития тяжелой неуправляемой пневмонии и тяжелой гипоксемии – необходимы постоянный мониторинг и оценка состояния дыхания и газообмена.

Противопоказания к ИВЛ – геморрагические осложнения и снижение уровня тромбоцитов $<50\,000$; клиническая картина внутричерепных кровоизлияний; у детей – вес ребенка <2 кг.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация при тяжелой рефрактерной гипоксемии: индекс Мюррея >3 и/или $PaO_2/FiO_2 <150$ при РЕЕР 10 см H_2O в течение 6 часов. $SpO_2/FiO_2 <200$, давление плато <35 см H_2O , несмотря на снижение РЕЕР до 5 см H_2O , снижение Vt до минимального значения 4 мл/кг, $pH <7,15$. Проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии, в которых есть специалисты, владеющие техникой канюлизации центральных сосудов, настройкой экстракорпоральной мембранной оксигенации.

5.8.3 Критерии прекращения респираторной поддержки («отлучения») – регресс дыхательной недостаточности и другие

После окончания курса ИВЛ больным без каких-либо клинических последствий должна быть прекращена и респираторная поддержка. Для ее прекращения должны соблюдаться определенные требования, а именно:

1. Отсутствие:

- неврологических признаков отека головного мозга (например, можно «отлучать» пациентов в вегетативном состоянии) и патологических ритмов дыхания;
- признаков сердечной недостаточности (увеличение сердечного выброса в процессе снижения респираторной поддержки – показатель успешности «отлучения»);
- гиповолемии и выраженных нарушений метаболизма;
- нарушений кислотно-основного состояния у $PvO_2 > 35$ мм рт. ст.;
- выраженного ДВС-синдрома (клинически значимой кровоточивости или гиперкоагуляции).

2. Полное прекращение действия миорелаксантов и других препаратов, угнетающих дыхание.

3. Стабильность гемодинамики и отсутствие жизнеопасных нарушений.

4. Полноценная нутритивная поддержка перед процессом «отлучения» и во время него, компенсированные электролитные расстройства.

5. Температура тела $< 38^\circ\text{C}$.

При этом необходимо назначить эмпирическую антибактериальную терапию у пациентов с ОДН: амоксициллин + клавулановая кислота; респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин); цефалоспорины III, IV, V поколения; макролиды в/в в комбинации с бета-лактамами антибиотиками.

При отсутствии положительной динамики в течении заболевания, при доказанной стафилококковой инфекции (в случае выявления стафилококков, устойчивых к метициллину): антибиотики с высокой антистафилококковой, антипневмококковой активностью – цефалоспорины V поколения, линезолид, карбапенемы, ванкомицин.

На фоне антибиотикотерапии контролировать динамику симптомов, ОАК, прокальцитонин, СРБ.

При беременности противопоказаны: тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды.

Флуконазол или эхинокандины противопоказаны у пациентов, принимающих антибиотики широкого спектра действия 7 дней и более; получающих парентеральное питание; проходящих инвазивное обследование или лечение; имеющих положительную культуру *Candida* в образце, полученном из 2 или более частей тела.

Есть экспертные мнения о целесообразности применения профилактических доз гепарина, высоких доз свежезамороженной плазмы и других компонентов крови у пациентов с COVID-19, осложненной ОДН. Рекомендации основаны на предположении развития вторичного ДВС-синдрома в микроциркуляторном русле легких, что и обуславливает выраженную гемоинфильтрацию и усугубляет ОДН.

Внутривенный иммуноглобулин (иммуноглобулин человека нормальный) рекомендован только детям с COVID-19 при тяжелом течении заболевания.

На сегодняшний день нет доказательств эффективности этиотропной терапии при COVID-19 должной степени достоверности. Но это обстоятельство в условиях отсутствия альтернатив не позволяет с уверенностью считать неприменимыми способы лечения, показавшие локальную эффективность. Для этого:

- ЛС могут назначаться по решению врачебной комиссии. Подходы к лечению сфокусированы на симптоматической терапии и респираторной поддержке.

- Проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с рефрактерной гипоксемией на фоне оксигенотерапии.

- Лечение коморбидных заболеваний, состояний, осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями по данным заболеваниям, состояниям, осложнениям.

- Переливание плазмы реконвалесцентов COVID-19, содержащей антитела к SARS-CoV-2 (США, FDA). Плазма реконвалесцентов SARS-CoV-1 2003 г., гриппа H1N1 2009–2010 гг. и MERS-CoV 2012 г. оказалась неэффективной. В условиях

пандемии COVID-19 2020 г. FDA разрешило использование реконвалесцентной плазмы при серьезном/жизнеугрожающем течении COVID-19.

1. Донорами плазмы могут стать только выздоровевшие пациенты:
 - с диагнозом COVID-19, подтвержденным валидным лабораторным тестом;
 - с полным исчезновением симптомов не менее чем за 14 дней до донорства;
 - женщины с отсутствием в крови антител к H1A или мужчины;
 - с отрицательными результатами на COVID-19 из одного/нескольких образцов мазков из носоглотки или молекулярно-диагностического теста крови: с титрами нейтрализующих SARS-CoV-2 антител $>1:320$ (если такое тестирование проводилось).
2. На этикетке контейнера с реконвалесцентной плазмой COVID-19 должна быть надпись: «Осторожно: новое лекарство – ограничено FDA».
3. Парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови.
4. Реципиент. Обязательно наличие информированного согласия реципиента:
 - должен иметь лабораторно подтвержденный COVID-19;
 - наличие COVID-19 с тяжелым/опасным для жизни течением.
- 1) Тяжелое течение:
 - одышка с частотой дыхания >30 /мин;
 - насыщение крови кислородом $<93\%$;
 - респираторный индекс <300 и/или
 - инфильтрация легких $>50\%$ в течение 24-48 часов от первых визуальных признаков.
- 2) Опасное для жизни течение:
 - выраженная дыхательная недостаточность;
 - септический шок и/или
 - полиорганная дисфункция или декомпенсация.

5.9 Антикоагулянтная терапия при COVID-19

Назначение низкомолекулярных гепаринов как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам с COVID-19. При их недоступности или низкой скорости клубочковой фильтрации показано использование нефракционированного гепарина. В случае подтвержденных тромбозов и тромбоемболий назначаются лечебные дозы антикоагулянтов.

Рекомендованные дозы низкомолекулярных гепаринов (временные рекомендации Минздрава РФ):

Далтепарин: профилактическая доза 5000 МЕ подкожно 1 раз в сутки, лечебная доза 100 МЕ/кг подкожно 2 раза в сутки.

Надропарин: профилактическая доза 0,4 мл. подкожно 1 раз в сутки при массе тела ≤ 70 кг. и 0,6 мл. подкожно 1 раз в сутки при массе тела >70 кг., лечебная доза 86 МЕ/кг подкожно 2 раза в сутки.

Эноксапарин: профилактическая доза 40 мг. подкожно 1 раз в сутки, лечебная доза 100 МЕ (1 мг/кг) подкожно 2 раза в сутки.

При отсутствии у больного активных кровотечений, висцеральных кровотечений с количеством тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, рекомендуемая начальная дозировка гепарина составляет 50 ед/кг. При осложнениях в виде кровотечений или количестве тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуемая начальная дозировка гепарина составляет 25 ед/кг.

При поддерживающей дозе антикоагулянта активированное частичное время тромбопластина (aPPT) должно быть 40-60 сек., при этом следует учитывать тенденцию изменения D-димера.

При некоторых условиях применения гепарина aPPT не достигает стандартного уровня и происходит свертывание крови. В этом случае необходимо контролировать активность плазменного антитромбина III (АТIII). Если активность снижается, необходимо добавить свежемороженную плазму для восстановления чувствительности к гепарину. При возникновении гепарин-индуцированной тромбопении рекомендуется проведение плазмообменной терапии или замены гепарина на аргатробан.

5.10 Клиническое использование реконвалесцентной плазмы крови

Показания:

Пациенты с новой коронавирусной инфекцией в тяжелом и критическом состоянии, с положительным результатом мазка из дыхательных путей. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией, протекающей в более легкой форме, в состоянии угнетенного иммунитета либо имеющие низкие показатели Ct в анализе МАНК, но с быстро прогрессирующим поражением легких.

В целом не следует применять реконвалесцентную плазму крови в лечении пациентов, срок течения заболевания у которых превышает три недели. Но в ходе клинического применения было обнаружено, что терапия с использованием реконвалесцентной плазмы является эффективной при лечении пациентов, болеющих более трех недель, чьи исследования мазка из дыхательных путей по МАНК продолжают давать положительный результат. Данная терапия может ускорить выведение вируса, повысить число лимфоцитов и NK-клеток (естественных киллеров) в плазме крови, снизить уровень молочной кислоты в плазме крови и улучшить функцию почек.

Противопоказания:

Аллергия на плазму, цитрат натрия и метиленовый голубой в анамнезе.

Для пациентов с аутоиммунными заболеваниями или селективным дефицитом иммуноглобулина А (IgA) в анамнезе необходима тщательная оценка возможных побочных эффектов применения реконвалесцентной плазмы.

Общий план инфузионного вливания, дозировка реконвалесцентной плазмы – от 400 мл. в случае однократного вливания или от 200 мл. за одну процедуру при многократном вливании.

6. ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С COVID-19

6.1 Особенности ведения детей с COVID-19

По имеющимся на сегодняшний день данным можно отметить, что дети менее восприимчивы к вирусу SARS-CoV-2, заболевание у них протекает, как правило, легче, чем у взрослых, что не исключает единичных случаев тяжелого течения.

В настоящее время дети с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, составляют от 1 % до 5 % в структуре пациентов с диагностированными случаями заболевания. В разных странах доля детей от 0 до 19 лет несколько различается: в КНР – до 2 %, в Италии – 1,2 %, в США – 5 %.

Анализ случаев инфекции COVID-19 у детей в разных странах с начала пандемии показывает, что в 90 % случаев у детей отмечаются бессимптомные, легкие или среднетяжелые случаи заболевания. Частота тяжелых и крайне тяжелых случаев заболевания не превышает одного процента, развитие вирусной пневмонии не характерно, симптомы менее выражены, летальные исходы чрезвычайно редки. У детей так же, как у взрослых, доминируют лихорадка и респираторный синдром, однако

менее выражены лимфопения и воспалительные маркеры. Заболевание регистрируется также у новорожденных, но внутриутробная передача инфекции не доказана. Инкубационный период у детей колеблется от 2 до 10 дней, чаще составляя 2 дня.

Клинические симптомы COVID-19 у детей соответствуют клинической картине острой респираторной вирусной инфекции, обусловленной другими вирусами: лихорадка, кашель, боли в горле, чихание, слабость, миалгии. Выраженность лихорадочной реакции может быть различна: лихорадка до 38 °С отмечается у половины больных детей, у трети детей регистрируется повышение температуры тела от 38,1 до 39,0 °С. Другими симптомами, относительно редкими и не превышающими 10 % у госпитализированных в КНР детей, были диарея, слабость, ринорея и рвота. Тахикардия отмечается у половины госпитализированных детей, тахипноэ – у трети. У детей также редко наблюдается снижение сатурации менее 92 %.

Выраженность клинических проявлений коронавирусной инфекции варьирует от отсутствия симптомов (бессимптомное течение) или легких респираторных симптомов до тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), протекающей с:

- высокой лихорадкой;
- выраженным нарушением самочувствия вплоть до нарушения сознания;
- ознобом, потливостью;
- головными и мышечными болями;
- сухим кашлем, одышкой, учащенным и затрудненным дыханием;
- учащенным сердцебиением.

Наиболее частым проявлением ТОРИ является двусторонняя вирусная пневмония, осложненная ОРДС или отеком легких. Возможна остановка дыхания, что требует искусственной вентиляции легких и оказания помощи в условиях отделения анестезиологии и реанимации.

Неблагоприятные исходы развиваются при прогрессирующей дыхательной недостаточности, присоединении вторичной инфекции, протекающей в виде сепсиса.

Возможные осложнения:

- ОРДС;
- острая сердечная недостаточность;
- острая почечная недостаточность;
- септический шок;
- полиорганная недостаточность (нарушение функций многих органов и систем).

Тяжелая степень тяжести COVID-19 характеризуется диспноэ, акроцианозом, снижением сатурации кислорода ниже 92 %.

Крайне тяжелую степень тяжести регистрируют при развитии дыхательной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома, шока, признаков полиорганной недостаточности (энцефалопатии, почечной, сердечно-сосудистой недостаточности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

Факторы риска тяжелого заболевания у детей:

- неблагоприятный преморбидный фон (дети, имеющие заболевания легких, врожденные пороки сердца, бронхолегочную дисплазию, болезнь Кавасаки);
- иммунодефицитные состояния разного генеза (чаще заболевают дети старше 5 лет, в 1,5 раза чаще регистрируют пневмонии);
- коинфекция с респираторно-синцитиальной инфекцией.

Не у всех детей с подозрением на COVID-19, переносивших тяжелые формы заболевания, был лабораторно выделен вирус SARS-CoV-2, что не позволяет исключить сочетанные инфекции или наличие других респираторных заболеваний детей с подозрением на COVID-19 на основании клинико-эпидемиологических данных. Известно, что у детей с сезонными коронавирусными инфекциями, коинфекция с другими респираторными вирусами (респираторно-синцитиальный вирус, риновирус,

бокавирус, аденовирус) утяжеляет течение заболевания и приводит к поражению нижних отделов респираторного тракта (пневмония, бронхолит).

Единичные случаи крайне тяжелого COVID-19 у детей в КНР регистрировали при наличии тяжелых преморбидных заболеваний (гидронефроз, лейкопения, кишечная непроходимость). У зарегистрированных в США детей с COVID-19 госпитализация потребовалась только 1,6-2,5 %, причем необходимости в оказании реанимационной помощи не отмечали.

В качестве противовирусной терапии детей с COVID-19 в случаях заболеваний среднетяжелой и легкой степени тяжести рекомендуются препараты интерферона-альфа, при тяжелой степени тяжести используются внутривенные иммуноглобулины, ингибиторы протеаз (лопинавир+ритонавир).

Интерферон-альфа может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях болезни, облегчить симптомы и уменьшить длительность болезни.

Умифеновир применяется у пациентов с COVID-19, однако отсутствуют доказательства его эффективности и безопасности. У детей возможно применение препарата в возрасте старше 6 лет.

В настоящее время проводятся исследования в отношении эффективности хлорохина фосфата и гидроксихлорохина сульфата, в том числе и в комбинации с азитромицином при коронавирусной инфекции. По данным исследований, использование хлорохина фосфата и гидроксихлорохина сульфата возможно у пациентов, масса тела которых более 50 кг.

Антибактериальная терапия показана при наличии признаков присоединения к инфекции COVID-19 бактериальной инфекции.

Выздоровление у детей преимущественно происходит в течение 1-2 недель.

Прогностические критерии:

- Благоприятные исходы у детей <12 лет по сравнению с подростками и взрослыми.
- Неблагоприятные исходы у детей развиваются при прогрессирующей дыхательной недостаточности, присоединении вторичной инфекции, протекающей в виде сепсиса.
- Плохие прогностические признаки: повышение тропонина, выраженная тромбоцитопения (<100 тыс./мкл).

6.2 Акушерская тактика при COVID-19

Акушерская тактика определяется несколькими аспектами: тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком гестации. При средней степени тяжести и тяжелом течении заболевания до 12-й недели гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений, связанных как с воздействием вирусной инфекции, так и с эмбриотоксичным действием лекарственных препаратов, возможно прерывание беременности после излечения инфекционного процесса. При отказе пациентки от прерывания беременности необходима биопсия ворсин хориона или плаценты до 12-14-й недель или амниоцентез с 16 недель гестации для выявления хромосомных аномалий плода.

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения. Однако при невозможности устранения гипоксии на фоне ИВЛ или при прогрессировании дыхательной недостаточности, развитии альвеолярного отека легких, а также при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям в интересах

матери и плода показано экстренное абдоминальное родоразрешение (кесарево сечение) с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения.

В сроке беременности до 20 недель экстренное кесарево сечение можно не проводить, так как беременная матка в этом сроке не влияет на сердечный выброс. В сроке беременности 20-23 недели экстренное кесарево сечение проводится для сохранения жизни матери, но не плода, а в сроке более 24 недель – для спасения жизни матери и плода.

В случае развития спонтанной родовой деятельности в разгар заболевания (пневмонии) роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем состояния матери и плода.

Предпочтительным методом обезболивания является регионарная аналгезия при отсутствии противопоказаний. Противовирусная, антибактериальная, детоксикационная терапия, респираторная поддержка проводятся по показаниям.

Во втором периоде для профилактики развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности ограничить потуги. При необходимости быстрого окончания родов следует применить вакуум-экстракцию или акушерские щипцы.

Кесарево сечение выполняется при наличии абсолютных акушерских показаний, а также в случае неизбежности летального исхода матери, с целью попытки сохранения жизни плода.

Анестезиологическое обеспечение операции кесарева сечения при тяжелом течении заболевания: в отсутствии признаков выраженной полиорганной недостаточности (до 2 баллов по шкале SOFA) возможно применение регионарных методов обезболивания на фоне респираторной поддержки, при выраженной полиорганной недостаточности – тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ.

Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения.

Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения решается индивидуально.

Клиническими критериями выписки из стационара беременных и родильниц являются:

- нормальная температура тела в течение 3 дней;
- отсутствие симптомов поражения респираторного тракта;
- восстановление нарушенных лабораторных показателей;
- отсутствие акушерских осложнений (беременности, послеродового периода).

Выписка из стационара проводится после двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с интервалом не менее 1 дня.

Прогноз для матери и плода зависит от триместра гестации, в котором возникло заболевание, наличия преморбидного фона (курение, ожирение, фоновые заболевания органов дыхательной системы и ЛОР-органов, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция), степени тяжести инфекционного процесса, наличия осложнений и своевременности начала противовирусной терапии.

6.3 Тактика ведения новорожденных при пандемии COVID-19

Маршрутизация новорожденных высокого риска по развитию COVID-19 основывается на выделении групп риска в зависимости от инфицирования матери.

Потенциально инфицированным COVID-19 считается ребенок, рожденный от матери:

- с наличием подтвержденной инфекции COVID-19 в период от 14 дней до рождения и от рождения до 28-го дня постнатального периода;

– находившейся на самоизоляции (из группы подлежащих карантину по контакту с инфицированным SARS-CoV-2);

Инфицированным новорожденный считается при положительном результате исследования методом ПЦР на наличие SARS-CoV-2 в биоматериале, вне зависимости от наличия или отсутствия клинической картины.

Ведение потенциально инфицированных COVID-19 новорожденных в родильном зале.

- Для присутствия на родах и перемещения ребенка должна быть заранее выделенная врачебно-сестринская бригада для новорожденного. Использование средств индивидуальной защиты обязательно.

- Число людей, оказывающих помощь в помещении, должно быть минимизировано, чтобы уменьшить контакт с больным.

- Не рекомендовано отсроченное пережатие пуповины; не рекомендован контакт мать-ребенок; к груди не прикладывается, максимально быстро выносятся из родильного зала.

- В зависимости от клинического состояния женщины возможно поддержание лактации для последующего грудного вскармливания ребенка после выздоровления матери.

- При необходимости реанимационная помощь оказывается в свободном родильном зале или в специально выделенном помещении.

- У ребенка берутся мазки из носа и ротоглотки на COVID-19 сразу после перемещения из родильного зала, затем не реже чем на 3-й и 7-10-й день жизни.

- Предметы диагностики и лечения (стетоскоп, термометр и др.) и средства ухода должны быть индивидуального использования для каждого ребенка, после его перевода должны быть обработаны в соответствии с правилами.

- Врачи, медсестры и другой персонал, контактирующий с ребенком, должны находиться в средствах индивидуальной защиты.

- После рождения ребенок должен быть выведен из помещений, предназначенных для беременных, рожениц и родильниц с COVID-19 и изолирован в специально выделенном отделении (обычно отделение детской больницы). Транспортировка производится в транспортном кузове, персонал использует средства защиты. Специально выделенный медицинский автотранспорт подлежит дезинфекции по правилам работы с особо опасными инфекциями.

- Вакцинация и неонатальный скрининг откладываются до установления COVID-отрицательного статуса.

- При необходимости медицинская помощь новорожденному оказывается в соответствии с клиническими рекомендациями.

7. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Специфическая профилактика. В настоящее время некоторыми развитыми странами мира ведутся научные разработки по созданию вакцинных препаратов против COVID-19. В некоторых лабораториях США и Великобритании, а также КНР и Германии экспериментально-лабораторная часть исследований по созданию вакцины находится на завершающем этапе. Однако первую вакцину для серийного производства создали отечественные ученые. Она успешно прошла доклинические и клинические испытания на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко Минобороны РФ и сейчас запущена в серийное промышленное производство, а с осени 2020 года началась вакцинация всего взрослого населения России от COVID-19 оригинальной отечественной вакциной «Спутник V». По меньшей мере такая отечественная вакцина как «Спутник V» в настоящее время является самой безопасной и самой эффективной среди аналогов мировых стран. В планах наших ученых

проводится независимая разработка нескольких других видов вакцин против SARS-CoV-2 и его мутаций.

В то же время необходимо отметить, что большинство возбудителей известных ОРВИ не вызывают стойкого и длительного иммунитета у человека. Это обусловлено не только краткосрочной клеточной памятью иммунной системы, но и высокой изменчивостью респираторных вирусов в процессе их непосредственного и длительного контакта как с внешней средой и переносчиками (биологическими инкубаторами) респираторных инфекций, так и их временного пребывания в различных человеческих популяциях с оригинальной иммунной защитой каждого из них. Однако первые научные данные свидетельствуют, что вакцинация населения вакциной «Спутник V» обеспечит сохранность специфического иммунитета в течение около 2 лет.

Следовательно, для разработки целевой вакцины с выраженной и пролонгированной гуморально-клеточной памятью необходимо продолжать исследования не только на генно-инженерном, но и на молекулярно-атомарном уровне биологических структур иммунной системы организма человека. Так в Российской Федерации для специфической профилактики COVID-19 у взрослых лиц зарегистрированы следующие вакцины:

- комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак»), дата регистрации 11.08.2020 года;
- комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак-Лио»), дата регистрации 25.08.2020 года;
- вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона»), дата регистрации 13.10.2020 года.

Кроме того, в плане борьбы с коронавирусной инфекцией проводятся исследования по изготовлению аналогичных вакцин и для животных.

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции:

- ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе с бессимптомными формами;
- соблюдение режима самоизоляции;
- соблюдение дистанции от 1,5 до 2 метров;
- использование мер социального разобщения (временное прекращение работы предприятий общественного питания, розничной торговли (за исключением торговли товаров первой необходимости), переход на удаленный режим работы, перевод на дистанционное обучение образовательных организаций);
- соблюдение правил личной гигиены (мыть руки с мылом, использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками);
- использование средств индивидуальной защиты органов дыхания (одноразовые медицинские маски, респираторы);
- проведение дезинфекционных мероприятий;
- орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия;
- использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями;
- своевременное обращение пациента в медицинские организации в случае появления симптомов ОРИ;
- другие мероприятия соответствии с нормативными и методическими документами по борьбе с новой коронавирусной инфекцией.

8. РЕАБИЛИТАЦИЯ

После перенесенного острого периода COVID-19 важна реабилитация, в первую очередь связанная с восстановлением функции скелетных мышц, легких и сердечно-сосудистой деятельности. Для обеспечения эффективности проводимых мероприятий медицинской реабилитации целесообразно использование междисциплинарного подхода с участием специалистов мультидисциплинарной бригады. Реабилитационные мероприятия должны длиться непрерывно, в течение двух-трех месяцев, включая стационарный период реабилитации (с началом в отделении интенсивной терапии, сразу после стабилизации состояния больного), с учетом динамики клинικο-функционального статуса пациента.

Первыми задачами реабилитационных мероприятий после перенесенной COVID-19 являются восстановление правильной работы легких и увеличение их жизненной емкости для обеспечения насыщения крови кислородом. Для этого необходимы ежедневные дыхательные упражнения, под контролем реабилитологов с использованием дистанционно контролируемых телемедицинских программ в течение не менее 4 дней, с последующим самостоятельным выполнением.

Пациенты в тяжелом и критическом состоянии страдают от нарушения функции органов различной степени тяжести – в особенности от дыхательной недостаточности, двигательных нарушений и когнитивных расстройств, как на острой стадии заболевания, так и в процессе выздоровления. Длительное пребывание пациента с COVID-19 в условиях отделения интенсивной терапии, связанные с ним иммобилизация, аналгезия и седация, проводящиеся жизнеподдерживающие мероприятия могут вызывать формирование синдрома последствий интенсивной терапии – ПИТ-синдрома.

Цель ранней стадии реабилитации – улучшить дыхательную функцию, облегчить симптомы, снизить тревожность и депрессию, снизить вероятность осложнений. Порядок ранней реабилитации следующий: оценка состояния – терапия – повторная оценка.

Оценка состояния перед реабилитацией. В основе лежит общая клиническая оценка, особенно функциональная оценка, включая дыхание, кардиальный статус, с особым вниманием на движение и повседневную активность. Проводится оценка реабилитации дыхательной системы, включая оценку торакальной активности, амплитуды активности диафрагмы, типа и частоты дыхания и т. д.

Контроль положения тела: постуральный дренаж помогает уменьшить воздействие мокроты на респираторный тракт, что особенно важно для улучшения вентиляции и кровоснабжения. Необходимо научить пациентов принимать такое положение тела, при котором под воздействием силы тяжести будет происходить отток отделяемого из долей или сегментов легких.

Если пациенты принимают седативные препараты и страдают от нарушения сознания, возможна регулировка наклона кровати или изголовья на 30°, 40° или 60°, если состояние пациента это позволяет. В состоянии покоя оптимальным положением тела для дыхания является стоячее положение, что может эффективно улучшить работу дыхательной системы и поддержать необходимый объем легких. Если пациент чувствует себя хорошо, ему можно разрешить вставать и постепенно увеличивать время пребывания в стоячем положении.

Дыхательные упражнения. Упражнения увеличивают жизненную емкость и улучшают функцию легких. Основные дыхательные техники – это глубокое медленное дыхание и расширение грудной клетки в сочетании с разведением плеч.

Глубокое медленное дыхание: во время вдоха пациент как можно сильнее расширяет диафрагму. Дыхание должно быть как можно более глубоким и медленным, чтобы не допустить сокращения дыхательной недостаточности из-за быстрого и неглубокого дыхания. По сравнению с грудным дыханием такой тип дыхания требует меньше мышечных усилий, но дает больший объем вдоха и лучший результат с точки

зрения вентиляции и кровоснабжения, что можно использовать для корректировки дыхания при одышке.

Дыхание с расширением грудной клетки в сочетании с разведением плеч: улучшает вентиляцию легких. Делая глубокий медленный вдох, пациент расширяет грудную клетку и уводит плечи назад, затем возвращает грудную клетку и плечи в начальное положение на выдохе. В силу особых патологических факторов вирусной пневмонии следует избегать длительной задержки дыхания, чтобы не увеличить нагрузку на дыхательную систему и сердце, а также чтобы не допустить перенасыщения кислородом. Также не следует двигаться слишком быстро во время упражнения. Частота дыхания – 12-15 дыхательных циклов в минуту.

Активный цикл дыхательных упражнений: позволяет эффективно вывести мокроту из бронхов и улучшить функцию легких без таких осложнений, как гипоксемия и затрудненное дыхание. Цикл делится на три стадии (контроль дыхания, расширение грудной клетки и выдох). Цикл дыхательных упражнений составляется исходя из состояния пациента.

Тренажер положительного давления при выдохе: у пациентов с новой коронавирусной инфекцией серьезно повреждена интерстициальная ткань легких. При механической вентиляции необходимо соблюдать низкое давление и низкий объем дыхания, чтобы не усугубить ее повреждения. Поэтому после отключения механической вентиляции для стимуляции выхода отделяемого из отделов легких с малым объемом в отделы легких с большим объемом возможно применение тренажера положительного давления на выдохе. Положительное давление на выдохе можно получить через колебание потока воздуха, которое вызывает колебание дыхательных путей для достижения поддержки дыхательных путей. Ускорение потока воздуха на выдохе помогает вывести мокроту.

Физиотерапия: ультракоротковолновая терапия, осциллятор, внешний диафрагмальный стимулятор (водитель ритма дыхания), электростимуляция мышц и т. д. При выборе методов физиотерапии в реабилитации больных COVID-19 отдают предпочтение неконтактным методикам, при выборе контактного метода – с возможностью проведения в палате и дезинфекции контактной части прибора.

Для выявления пациентов с высоким уровнем тревоги, депрессией, посттравматическим стрессовым расстройством и когнитивными нарушениями после ОРВИ и ИВЛ целесообразна оценка состояния по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). При наличии нарушений психо-эмоционального фона и когнитивной сферы показано проведение нейропсихологической реабилитации, психологических консультаций и поддержки, когнитивных тренингов. В ряде случаев пациентам с COVID-19 на этапе реабилитации может потребоваться консультация психиатра.

При медицинской реабилитации на амбулаторном уровне в условиях пандемии для пациентов с COVID-19 предпочтительны домашние (дистанционные) занятия с использованием телемедицинских технологий.

Выписка пациентов с диагнозом COVID-19 разрешается при отсутствии клинических проявлений болезни и получении двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

Критерии для выписки:

1. Нормальная температура тела >3 дней.
2. Отсутствие симптомов ОРВИ.
3. КТ/РГ легких – частичное или полное разрешение (рассасывание), отсутствие плеврального выпота.
4. Отрицательный тест на нуклеиновые кислоты (2 теста с интервалом не менее 1 дня).

5. Отсутствие сопутствующих состояний или осложнений, требующих госпитализации.

6. Уровень насыщения крови кислородом – более 93 % без искусственной доставки кислорода.

7. Выписка одобрена многопрофильным консилиумом.

После выписки прием противовирусных препаратов не требуется. Лечение симптоматики возможно, если у пациента сохраняется небольшой кашель, снижение аппетита, плотный налет на языке и т. д. Возможно использование противовирусных препаратов после выписки для пациентов с обширным поражением легких в течение первых трех дней после получения отрицательных результатов по ПЦР.

В случае рецидивирующей инфекции рекомендуется следующая процедура:

- карантин в соответствии с правилами для пациентов с COVID-19;
- продолжение противовирусной терапии, которая показала эффективность в ходе госпитализации;
- выписка только после улучшения результатов рентгенографии легких и 3 отрицательных результатов анализа мокроты и стула (с интервалом 24 часа);
- карантин на дому и контрольное посещение после выписки в соответствии с вышеуказанными требованиями.

После выписки пациенты должны изолироваться дома еще на две недели.

Рекомендуемые условия карантина:

- отдельное часто проветриваемое помещение с регулярной санобработкой;
- избегать контактов с новорожденными, пожилыми и людьми с ослабленным иммунитетом дома;
- пациенты и их родственники должны носить маски и часто мыть руки;
- температуру тела следует измерять два раза в день (утром и вечером), также следует пристально следить за любыми изменениями в состоянии пациента.

Для контроля состояния выписанного пациента необходимо участие врача-специалиста: первый звонок делается в течение 48 часов после выписки, дальнейший амбулаторный контроль – через 1, 2 недели и месяц после выписки. Проводятся исследования функции печени и почек, анализ крови, исследование образцов мокроты и кала по ПЦР. Исследование функции легких или КТ легких проводятся исходя из состояния пациента. Затем контрольные звонки выполняются через 3 и 6 месяцев после выписки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2018 году ВОЗ внесла в список наиболее опасных, приоритетных для исследования заболеваний «Болезнь Х», то есть неизвестный патоген, способный вызвать серьезную глобальную эпидемию.

Внезапное возникновение и стремительное распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 стало серьезным испытанием для мирового сообщества. Быстрота заражения, интенсивность развития, тяжелое течение, массовая заболеваемость и высокая летальность заставили медицинское сообщество приложить колоссальные усилия для максимально быстрого реагирования, определения и выбора наиболее эффективных санитарно-гигиенических, противоэпидемических и лечебно-профилактических мероприятий в борьбе с пандемией.

Эмпирическим путем, методом проб и ошибок был накоплен практический опыт и теоретические знания по патогенетическим особенностям, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, что на определенном этапе принесло свои плоды в виде снижения заболеваемости и смертности от SARS-CoV-2 в большинстве стран мира.

Однако многие из аспектов патологического воздействия вируса на организм человека остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Особого внимания заслуживает не только полиморфизм клинических проявлений болезни, но и вопросы мутагенности вируса, углубленное изучение этиологии и патогенеза, совершенствование методов лечения и профилактики. Сбор информации, обобщение и анализ полученных данных, применение практического опыта и результатов научных исследований должны быть направлены на выработку новых стратегий лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Основная цель в борьбе с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, наравне с санитарно-гигиеническими и противоэпидемическими мероприятиями, должна быть направлена не только на разработку и создание специфических противовирусных вакцин, но и адекватных противовирусных лекарственных препаратов непосредственного и прямого действия, чего до настоящего времени у нас, к глубокому сожалению, нет.

|

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Библиотека документов COVID-19 / ВШОУЗ. – Электронные ресурсы: – URL: <https://www.vshouz.ru/covid19/>.
2. Дайджест новостей мирового здравоохранения / ВШОУЗ. Сборник материалов за 1–4 мая 2020 года. – Электронный ресурс: – URL: https://www.vshouz.ru/upload/iblock/388/Srochno_IVL_Kovid.pdf; – Электронный ресурс: – URL: https://www.vshouz.ru/upload/iblock/4c7/Reproduktivnoe_chislo_virus.pdf.
3. Драпкина, О. М. COVID-19: неотложные вопросы оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности / Драпкина, О. М. // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 7–13. – Электронный ресурс: – URL: <https://doi.org/10.17116/profmed2020230117>.
4. Зайратьянц, О. В. Патологическая анатомия легких при COVID-19: Атлас / Зайратьянц, О. В., Самсонова, М. В., Михалева, Л. М. и др. – М., Рязань: Издательство ГУП РО «Рязанская областная типография», 2020. – 52 с. – ил. 62.
5. Зайратьянц, О. В. Патоморфология легких при тяжелой форме гриппа А(H1N1) / Зайратьянц, О. В., Черняев, А. Л., Чучалин, А. Е. и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – МЗ. – С. 25–29.
6. Зайратьянц, О. В. Правила работы патологоанатомических отделений при коронавирусной инфекции (COVID-19) / Под ред. О. В. Зайратьянца // Патологическая анатомия COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. – М.: НИИОЗММ ДЗМ, 2020. – 44 с.
7. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронавирусом (2019-nCoV) // Временные рекомендации. ВОЗ. – 25.01.2020. – Электронный ресурс: – URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/426206/RUS-Clinical-Management-of-Novel-CoV_Final_without-watermark.pdf?ua=1.
8. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелыми острыми респираторными инфекциями при подозрении на инфицирование БВРС-КоВ // Временные рекомендации. ВОЗ. – Июль 2015 г. – Электронный ресурс: – URL: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/ru/.
9. Луговская, Н. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Луговская, Н. А., Наркевич, Т. А., Суханова, Ю. В. и др. // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – № 2. – С. 5. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
10. Лучевые проявления ковид (covid 19) на КТ. – Электронный ресурс: – URL: https://secondopinions.ru/poleznye-materialy/kt/kt-organov-dyhaniya-i-grudnoj-kletki/priznaki_covid_19_na_kt.
11. Морозов, С. П. Лучевая диагностика коронавирусной инфекции (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов / Морозов, С. П., Проценко, Д. Н., Сметанина, С. В. и др. – М.: ДЗМ, 2020. – 60 с.
12. Никифоров, В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика / Никифоров, В. В., Суранова, Т. Г., Миронов, А. Ю., Забозлаев, Ф. Г. // УМП Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России». – М., 2020. – 20 с.
13. О новой коронавирусной инфекции. Актуальная эпидемическая ситуация в России и мире / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Электронный ресурс: – URL: https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php.
14. Промежуточные рекомендации по профилактике и контролю инфекций для пациентов с подтвержденной коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19)

- или лиц, находящихся под следствием на предмет выявления COVID-19 в медицинских учреждениях / Центры по контролю и профилактике заболеваний. – Электронный ресурс: – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html>.
15. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Временные методические рекомендации: Версия 4 (27.03.2020), Минздрав России. – 2020. – Электронный ресурс: – URL: http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=347896&fld=134&dst=100001,0&rnd=0.5124843473010268*0662228716425711.
 16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Временные методические рекомендации: Версия 5 (08.04.2020), Минздрав России. – 2020. – Электронный ресурс: – URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf.
 17. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Временные методические рекомендации: Версия 6 (28.04.2020), Минздрав России. – 2020. – Электронный ресурс: – URL: https://rosminzdrav.nvsystem/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_COVID-19_v6.pdf.
 18. Рекомендации по корректировке мер общественного здравоохранения и социальных мер в контексте COVID-19 / Методические рекомендации ВОЗ от 16.04.2020 г. Электронный ресурс: – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351718/.
 19. Рентгенологические критерии дифференциальной диагностики воспалительных изменений ОГК вирусной этиологии (COVID-19) при МСКТ. – Электронный ресурс: – URL: https://mirvracha.ru/forum/category/18499/rentgenologicheskie_kriterii_differentsialnoy_diagnostiki_vospalitelnykh_izmeneniy_ogk_virusnoy_etiologii_covid19_pri_mskt.
 20. Сеть JAMA. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) / ВШОУЗ-КМК. – 2020. – 20 с. – Электронный ресурс: – URL: <https://onkoyar.ru/wp-content/uploads/2020/03/Koronavirusnaya-infekciya-VSHOUZ.pdf>.
 21. Тинбо, Лян. Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Тинбо, Лян; перевод на рус. МИА «Россия сегодня». – 2020. – 96 с.
 22. Черняев, А. Л., Патологическая анатомия гриппа А/Н1Н1 / Черняев, А. Л., Зайратьянц, О. В., Полянко, Н. И. и др. // Архив патологии. – 2010. – МЗ. – С. 3–7.
 23. An experimental peptide could block Covid-19 – Электронный ресурс: – URL: <http://news.mit.edu/2020/peptide-drug-block-covid-19-cells-0327>; <https://hightech.plus/2020/03/31/eksperimentalnii-peptid-blokiruet-proniknovenie-koronavirusa-v-kletki>.
 24. CDC: Сайт Американского центра контроля и предотвращения заболеваний, посвященный COVID-19 – Электронный ресурс: – URL: <https://www.cdc.gov/>.
 25. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected (WHO Interim guidance) – Электронный ресурс: – URL: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(n-Cov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(n-Cov)-infection-is-suspected).
 26. Coronavirus (COVID-19). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. – Электронный ресурс: – URL: <https://www.massgeneral.org/news/coronavirus>.

27. Coronavirus-disease-2019 / Постоянно обновляемая статья для врачей со свободным доступом (англ. яз.). – Электронный ресурс: – URL: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019>.
28. Coronavirus disease / ECDC is monitoring the COVID-19 pandemic, follow our latest updates. – Электронный ресурс: – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>.
29. COVID-19 resource centre ERS: SARS-CoV-2 and COVID-19 / Сайт Европейского респираторного общества, посвященный COVID-19. – Электронный ресурс: – URL: <https://erj.ersjournals.com/cc/sars-cov-2-and-covid-19>.
30. Chenguang, Shen. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma / Chenguang, Shen, Zhaoqin, Wang, Fang, Zhao, Yang, Yang et al. – 2020. – 8 p. – Электронный ресурс: – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/> doi: 10.1001/jama.2020.4783; <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.2020.4783>.
31. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected / WHO: Interim guidance 28 January 2020. – 10 p. – Электронный ресурс: – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>; WHO/nCoV/Clinical/2020.3.
32. Kuldeep, D. Coronavirus Disease 2019 – COVID-19 / Kuldeep, D., Khan, S., Ruchi, T., Shubhankar, S. // COVID-19 Preparedness and Response in Latin America. – 2020. – 76 p. – Электронный ресурс: – URL: <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0001.v2> 17_preprints202003.0001.v2_TFR-COVID-19.pdf.
33. Moore, John B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / Moore, John B. June, Carl H. See all authors and affiliations // Science. – 1 May 2020. – Vol. 368, Issue 6490, p. 473–474. DOI:10.1126/science.abb8925. <https://science.sciencemag.org/content/368/6490/473.full>. Перевод: В. Соколикowa. <https://medach.pro/post/2377>.