

Клиника и диагностика коронавирусной инфекции COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*)

С.Е. Борисов

**ГБУЗ «Московский городской научно-
практический Центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»**

**ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования
Минздрава России», кафедра фтизиатрии**



COVID-19

(Corona Virus Disease 2019)

вызываемое вирусом **SARS-CoV-2**
потенциально опасное заболевание,
которое может протекать как в форме
лёгкой острой респираторной вирусной
инфекции, так и в тяжёлой форме



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Временные методические
рекомендации**

**ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И
ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
(COVID-19)**

Версия 3 (03.03.2020)



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Версия 4 (27.03.2020)



ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	2
1. Этиология и патогенез.....	2
2. Эпидемиологическая характеристика.....	4
3. Диагностика коронавирусной инфекции	6
3.1. Алгоритм обследования пациента с подозрением на COVID-19.....	6
3.2. Клинические особенности коронавирусной инфекции	9
3.3. Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции	15
4. Лечение коронавирусной инфекции	15
4.1. Этиотропное лечение.....	15
4.2. Патогенетическое лечение.....	20
4.3. Симптоматическое лечение.	21
4.4. Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции.....	22
4.5. Акушерская тактика при COVID-19	24
4.6. Основные принципы терапии неотложных состояний	26
4.6.1. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности.....	26
4.7.2 Проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации.....	33
4.7.3. Лечение пациентов с септическим шоком.....	34
4.8. Порядок выписки пациентов из медицинской организации.....	35
5. Профилактика коронавирусной инфекции.....	35
5.1. Специфическая профилактика коронавирусной инфекции.....	38
5.2. Неспецифическая профилактика коронавирусной инфекции.....	35
5.3. Медикаментозная профилактика у взрослых.....	37
5.4. Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских организациях	38
5.5. Рациональное использование средств индивидуальной защиты в медицинских организациях	39
5.6. Порядок проведения патологоанатомических вскрытий.....	43
6. Маршрутизация пациентов и особенности эвакуационных мероприятий больных или лиц с подозрением на COVID-19	44
6.1. Маршрутизация пациентов и лиц с подозрением на новую COVID-19.....	44
6.2. Особенности эвакуационных мероприятий и общие принципы госпитализации больных или лиц с подозрением на COVID-19.....	46
Приложения 1-5.....	55

ВВЕДЕНИЕ

- В конце 2019 года в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), возбудителю которой было дано временное название 2019-nCoV.
- Всемирная организация здравоохранения 11.02.2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»).
- Международный комитет по таксономии вирусов 11.02.2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2.
- Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным.

ВВЕДЕНИЕ

- В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания ограничены. Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония, у 3-4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).
- Рекомендации, представленные в документе, в значительной степени базируются на фактических данных, опубликованных специалистами ВОЗ, китайского, американского и европейского центров по контролю за заболеваемостью в материалах по лечению и профилактике этой инфекции.

Стандартное определение случая заболевания COVID-19

Подозрительный на COVID-19 случай:

- наличие клинических проявлений острой респираторной инфекции, бронхита, пневмонии в сочетании со следующими данными эпидемиологического анамнеза:
- Возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов;
- 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.

Стандартное определение случая заболевания COVID-19

Подтвержденный случай COVID-19:

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

ПАТОГЕНЕЗ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

- Размножение в эпителии верхних и нижних дыхательных путей.
- Диффузное повреждение альвеоцитов, развивается **вирусная пневмония**, при этом повышается проницаемость клеточных мембран и усиливается транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань лёгкого и просвет альвеол – развивается интерстициальный и альвеолярный отек.
- При этом разрушается сурфактант, что ведёт к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается **острый респираторный дисстресс-синдром (ОРДС)** (40% летальность).
- Способность размножаться в энтероцитах кишечника (вирус выделен из фекалий)?

3. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19

- При наличии факторов, свидетельствующих о случае, подозрительном на коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, пациентам проводится вне зависимости от вида оказания медицинской помощи комплекс клинического обследования для определения степени тяжести состояния.
- Диагноз устанавливают на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований.

1. Подробная оценка всех жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза. При сборе эпидемиологического анамнеза устанавливают наличие зарубежных поездок за 14 дней до первых симптомов, а также наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или лицами, у которых диагноз подтвержден лабораторно.

3. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19

2. Физикальное обследование с установлением степени тяжести состояния пациента, обязательно включающее:

- оценку видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей,**
- аускультацию и перкуссию легких,**
- пальпацию лимфатических узлов,**
- исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки,**
- термометрию,**
- оценку уровня сознания,**
- измерение ЧСС, АД, ЧДД.**

3. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19

3. Лабораторная диагностика общая:

- общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, 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;

3. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19

3. Лабораторная диагностика общая:

- пульсоксиметрия с измерением SpO₂ для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии; пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность;**
- пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (SpO₂ менее 90% по данным пульсоксиметрии) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO₂, PaCO₂, pH, бикарбонатов, лактата;**
- пациентам с признаками ОДН рекомендуется выполнение коагулограммы с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени.**

3. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19 (продолжение)

4. Лабораторная диагностика специфическая:

- выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР (см. раздел 3.3).**

5. Инструментальная диагностика:

- компьютерная томография легких** рекомендуется всем пациентам с подозрением на пневмонию; классификация специфических изменений картины КТ (прил. 1) может учитываться при маршрутизации пациентов с COVID-19;
- при отсутствии возможности выполнения КТ - обзорная рентгенография органов грудной клетки** в передней прямой и боковой проекциях; при неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции).

3. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19 (продолжение)

- **КТ легких является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. При рентгенографии грудной клетки основными проявлениями пневмонии являются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидация инфильтратов, двусторонние сливные инфильтративные затемнения, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних зонах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный выпот.**

Приложение 1. КТ критерии диагностики воспалительных изменений органов грудной клетки при COVID-19

При КТ ОГК **основными типичными проявлениями вирусной пневмонии** (в том числе COVID-19) являются:

- многочисленные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», преимущественно округлой формы, различной протяженности с или без консолидации;
- периферической, мультилобарной локализации.

Нехарактерные признаки:

- уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» центральной и прикорневой локализации;
- единичные солидные узелки;
- наличие кавитаций
- плевральный выпот
- лимфаденопатия

Версия 4 (27.03.2020)

Приложение 1. КТ критерии диагностики воспалительных изменений органов грудной клетки при COVID-19

При оценке выделяют следующие степени вероятности наличия КТ признаков вирусной пневмонии, которые могут соответствовать в том числе COVID-19.

Высокая вероятность COVID-19:

- многочисленные периферические уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы, различной протяженности с или без консолидации;
- утолщение междолькового интерстиция по типу «булыжной мостовой» (“crazy-paving” sign);
- симптом воздушной бронхограммы;

Локализация изменений:

- расположение преимущественно двустороннее, нижнедолевое, периферическое, периваскулярное;
- мультилобулярный двусторонний характер поражения;

Приложение 1. КТ критерии диагностики воспалительных изменений органов грудной клетки при COVID-19

Средняя вероятность COVID-19:

- диффузные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» различной формы и протяженности с или без консолидации;
- перилобулярные уплотнения;
- обратное «halo»;

Локализация изменений:

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

Низкая вероятность COVID-19:

- 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;

Приложение 1. КТ критерии диагностики воспалительных изменений органов грудной клетки при COVID-19

Варианты патологических изменений не характерных для COVID-19:

- уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» центральной и прикорневой локализации;
- единичные солидные узелки;
- наличие кавитаций
- плевральный выпот
- лимфоаденопатия
- очаговая диссеминация;
- симптом «дерево в почках»;

Компьютерная томография ОГК используется в стационарных условиях для диагностики, дифференциальной диагностики и оценки динамических изменений. Следует использовать протокол стандартной КТ ОГК, установленные производителем оборудования.

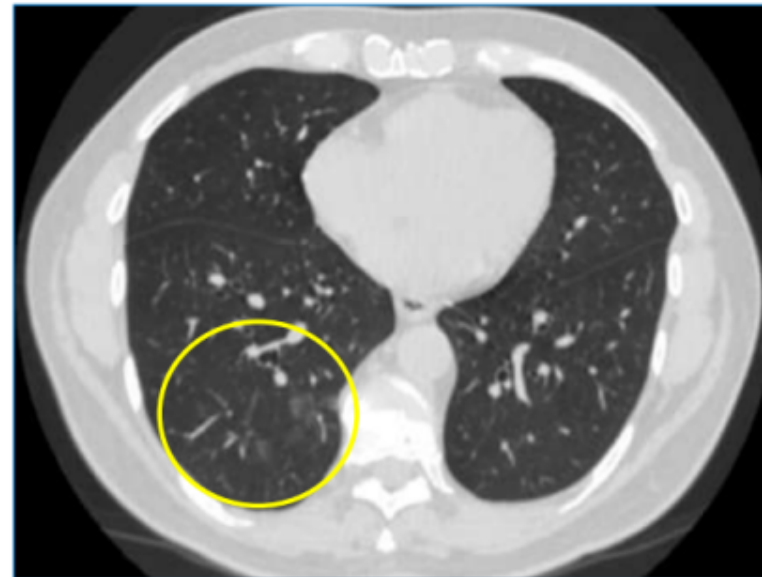
КТ не рекомендована для скрининга (в амбулаторных условиях) и в качестве теста первой линии (в амбулаторных и в стационарных условиях) воспалительных изменений органов грудной клетки, обусловленных вирусной этиологией (COVID-19).

Методы лучевой диагностики

Компьютерная томография COVID-19

Чувствительность 80%-90%

Специфичность 60%-70%



Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology 2020:200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642 Google Scholar.

Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, Pan I, Shi LB, Wang DC, Mei J, Jiang XL, Zeng QH, Egglin TK, Hu PF, Agarwal S, Xie F, Li S, Healey T, Atalay MK, Liao WH. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. Radiology 2020:200823. doi: 10.1148/radiol.2020200823 Link, Google Scholar.

*Из презентации И.А. Соколиной, В.А. Гомболевского
«COVID-19: взгляд рентгенолога»*

КТ признаки: основные

- Симптом матового стекла
- Ретикулярные изменения (утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция)
- Симптом консолидации
- Субплевральные линейные уплотнения

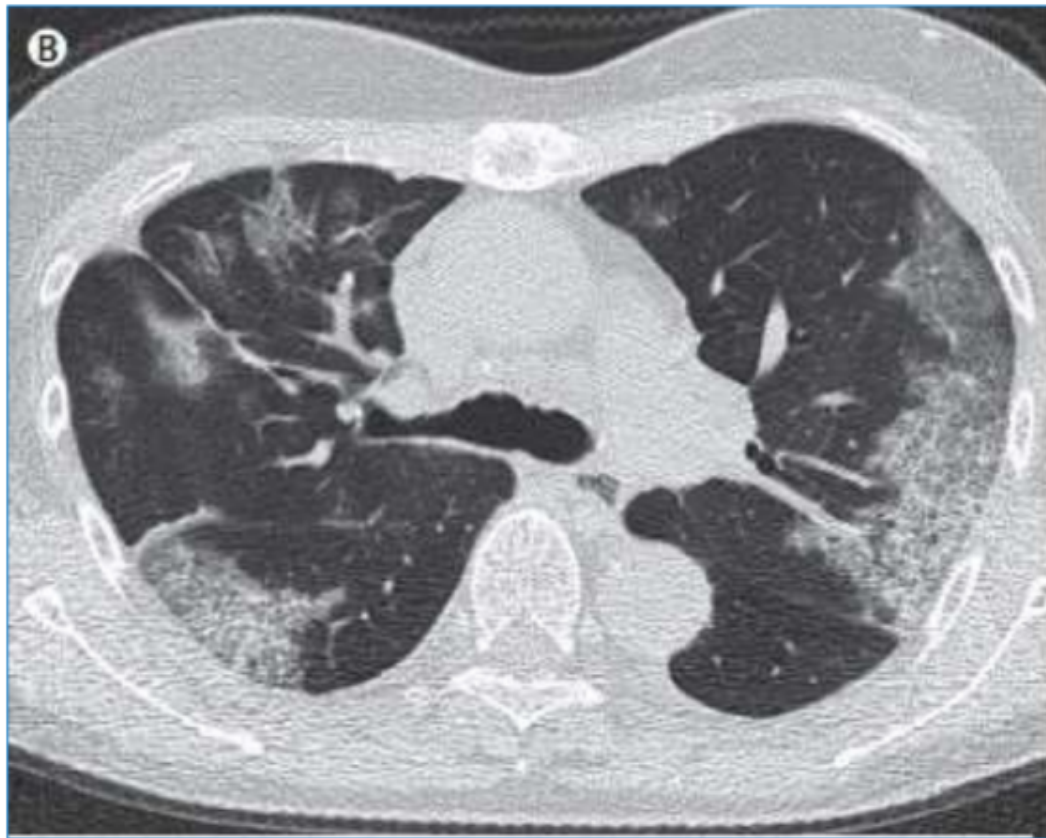
Pan, Y., Guan, H., Zhou, S. *et al.* Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* (2020).

The Lancet Infectious Diseases DOI: (10.1016/S1473-3099(20)30086-4)

***Из презентации И.А. Соколиной, В.А. Гомболевского
«COVID-19: взгляд рентгенолога»***

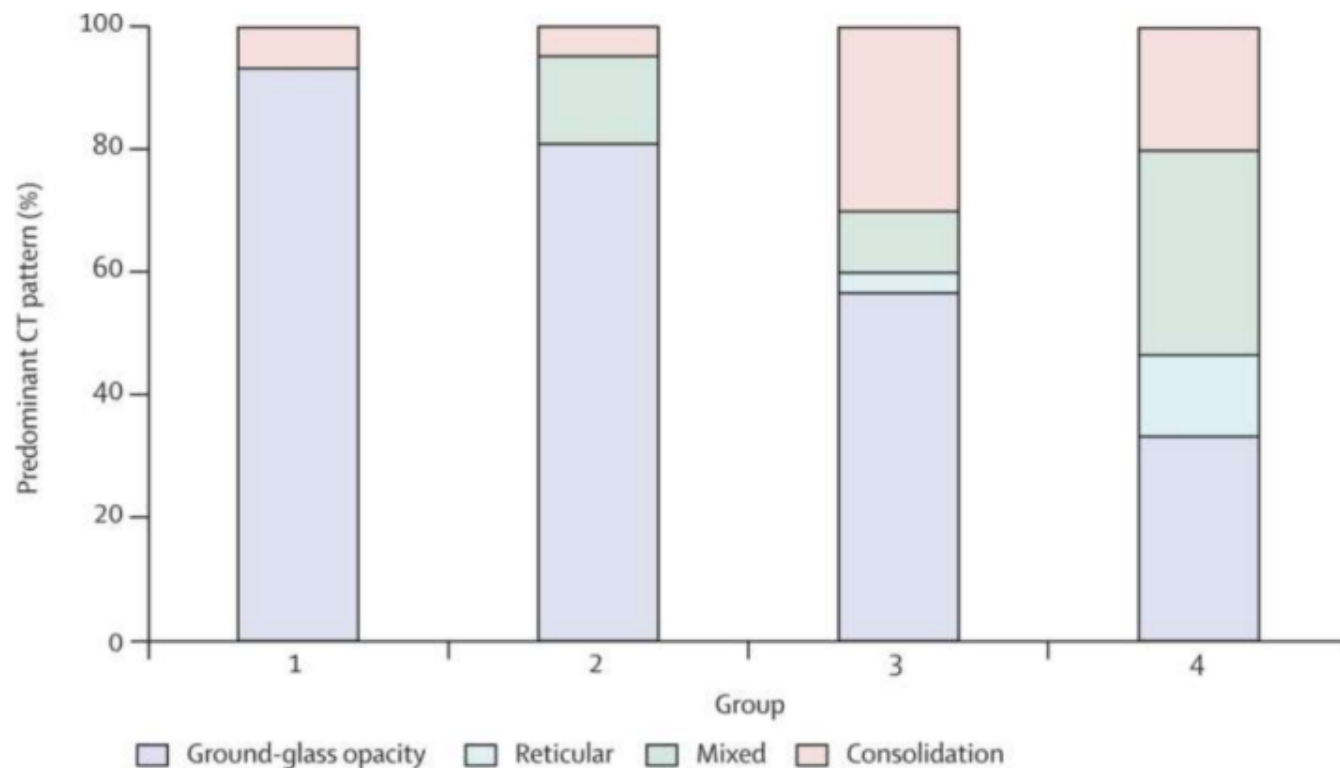


Симптом матового стекла в сочетании с ретикулярными изменениями



The Lancet Infectious Diseases DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4

*Из презентации И.А. Соколиной, В.А. Гомболевского
«COVID-19: взгляд рентгенолога»*



1 группа до появления клинических симптомов (n=15)

2 группа < 1 недели после появления клинических симптомов (n=21)

3 группа > 1 до 2 недель после (n=30)

4 группа > 3 недель после ... (n=15)

*Из презентации И.А. Соколиной, В.А. Гомболевского
«COVID-19: взгляд рентгенолога»*

Распространенность изменений

Двухсторонние

Полисегментарные/мультифокальные

Left upper lobe	48 (53%)
Left lower lobe	55 (61%)
Right upper lobe	48 (53%)
Right middle lobe	40 (44%)
Right lower lobe	59 (66%)
Bilateral upper lobes	40 (44%)
Bilateral lower lobes	47 (52%)

*Из презентации И.А. Соколиной, В.А. Гомболевского
«COVID-19: взгляд рентгенолога»*

3. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19 (продолжение)

5. Инструментальная диагностика:

- электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам.
- Данное исследование не несет в себе какой-либо специфической информации, однако в настоящее время известно, что вирусная инфекция и пневмония помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний увеличивают риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значимо влияет на прогноз. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда антибактериальных препаратов.

3. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19 (продолжение)

Принятие решения о необходимости госпитализации осуществляется с учетом требований, предусмотренных приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19»

3.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

- Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток.
- Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции:
 - повышение температуры тела (>90%);
 - кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты, в 80% случаев)
 - одышка (55%);
 - миалгии и утомляемость (44%);
 - ощущение заложенности в грудной клетке (>20%).
- Наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента заражения.
- Среди первых симптомов могут быть миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела.



Повышение
температуры
тела



Проявления
фарингита,
ринита



Першение в горле,
кашель (трахеит, бронхит,
пневмония)



Интоксикация,
головные
боли



Одышка,
нарушение
дыхания

Клинические варианты и проявления COVID-19:

- 1. Острая респираторная вирусная инфекция легкого течения.**
- 2. Пневмония без дыхательной недостаточности.**
- 3. Пневмония с ОДН.**
- 4. Острый респираторный дистресс-синдром.**
- 5. Сепсис.**
- 6. Септический (инфекционно-токсический) шок.**

Клинические варианты и проявления COVID-19:

- Гипоксемия (снижение SpO2 менее 88%) развивается более чем у 30% пациентов.
- Различают легкие, средние и тяжелые формы COVID-19.
- У 80% пациентов заболевание протекает в легкой форме ОРВИ.
- Средний возраст пациентов в КНР составляет 51 год, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов пожилого возраста (60 и более лет), среди заболевших пациентов часто отмечаются такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет (в 20%), артериальная гипертензия (в 15%), другие сердечно-сосудистые заболевания (15%).

Клинические варианты и проявления COVID-19:

- Двадцать процентов подтвержденных случаев заболевания, зарегистрированных в КНР, были классифицированы органами здравоохранения КНР как тяжелые (15% тяжелых больных, 5% в критическом состоянии).
- При тяжелом течении часто наблюдались быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, пневмония, ОДН, ОРДС, сепсис и септический шок.
- В г. Ухань практически у всех пациентов с тяжелым течением заболевания зарегистрирована прогрессирующая ОДН: пневмония диагностируется у 100% больных, а ОРДС – более чем у 90% больных.

Острый респираторный дистресс-синдром

Это остро развивающиеся осложнения различных, как правило, тяжелых заболеваний и травм, выражающиеся неспецифическим поражением легких и проявляющиеся клинической картиной быстро нарастающей дыхательной недостаточности, проявляющейся клинико-лабораторными признаками прогрессирующего снижения легочного комплайенса, диффузии кислорода через альвеоло-капиллярную мембрану, возрастания венозно-артериального шунтирования крови, устранение которых требует применения респираторной поддержки и других методов коррекции кислородо-транспортной функции крови.

*По презентации А.Г. МАЛЯВИНА,
д.м.н., профессора, МГМСУ им. А.И.Евдокимова,
Генерального секретаря Российского НМО терапевтов,
Главного внештатного пульмонолога Минздрава России по ЦФО*

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ОРДС

ОКАЗЫВАЮЩИЕ ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛЕГКИЕ (ЛЕГОЧНЫЕ)

Более частые

- Легочная инфекция (*пневмония неаспирационного генеза, вирусная инфекция*)
- Аспирационная пневмония

Менее частые

- Ингаляция токсических веществ (*высокие концентрации кислорода, дым, едкие химикалии – двуокись азота, соединения аммония, кадмия, хлора, фосген*)
- Ушиб легкого
- Жировая эмболия
- Радиационный пневмонит
- Эмболия легочной артерии
- Утопление

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ОРДС

НЕ ОКАЗЫВАЮЩИЕ ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛЕГКИЕ (ВНЕЛЕГОЧНЫЕ)

Более частые

- Шок любой этиологии
- Инфекция (сепсис, перитонит и т.п.)
- Тяжелая травма
- Массивные гемотрансфузии

Менее частые

- Острый панкреатит
- Искусственное кровообращение
- Острые отравления
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром)
- Ожоги
- Острая черепно-мозговая травма (ЧМТ)
- Уремия
- Лимфатический карциноматоз
- Эклампсия

Все вирусы представляют собой внутриклеточные патогены и являются индукторами IFN ответа.

- Система врожденного иммунитета распознает вирусную инфекцию с помощью встроенных в цитоплазматическую мембрану клеток Toll-подобных или цитоплазматических паттерн-распознающих рецепторов (PRRs), ответственных за обнаружение в очаге инфекции компонентов патогенов, атипичных для нормальных клеток, таких как двуспиральные РНК (dsRNA) или липополисахариды (LPS).
- Распознавание вирусной инфекции приводит к *индукции цитокинового ответа*, и прежде всего *IFN I, II и III типов*.
- *Защитная функция IFN* обусловлена двумя основными факторами:
 - ✓ способностью индуцировать синтез множества противовирусных белков в зараженных и окружающих их клетках,
 - ✓ иммуномодулирующими функциями: влияние на миграцию и активацию клеток врожденного иммунитета, определение развития специфического В- и Т-клеточного иммунного ответа.

1. Tripathi S, Garcia-Sastre A. Antiviral innate immunity through the lens of systems biology. *Virus Res* 2016; 218, 10-7. doi: 10.1016/j.virusres.2015.11.024.
2. Brennan K, Bowie AG. Activation of host pattern recognition receptors by viruses. *Curr Opin Microbiol* 2010; 13(4), 503-7. doi: 10.1016/j.mib.2010.05.007.
3. Chen X, Liu S, Goraya MU, et al. Host Immune Response to Influenza A Virus Infection. *Front Immunol* 2018; 9, 320. doi: 10.3389/fimmu.2018.00320.
4. Shim JM, Kim J, Tenson T, et al. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses* 2017; 9(8), 223. doi: 10.3390/v9080223.
5. Andreaskos E, Salagianni M, Galani IE, et al. Interferon-lambdas: Front-Line Guardians of Immunity and Homeostasis in the Respiratory Tract. *Front Immunol* 2017; 8, 1232. doi:10.3389/fimmu.2017.01232.

ПОВРЕЖДАЮЩАЯ ФУНКЦИЯ IFN ОТВЕТА ПРИ ОРВИ

- В динамике инфекции длительная и избыточная продукция IFN может приводить к развитию чрезмерной воспалительной реакции в связи с гиперпродукцией хемокинов (CCL2, CXCL10) и инфильтрацией альвеол провоспалительными моноцитами/макрофагами и плазмоцитоидными дендритными клетками.
- Вирусные/бактериальные частицы (dsRNA/LPS) в зоне воспаления усиливают выработку провоспалительных цитокинов, крайним проявлением которой может явиться т. н. «цитокиновый шторм» (генерализация воспалительного процесса).
- Интенсивность повреждения легких зависит не столько от интенсивности вирусной репродукции, сколько от неконтролируемой выработки провоспалительных цитокинов и чрезмерной инфильтрации тканей легкого клетками врожденного иммунитета .
- Индуцируемая IFN типа I экспрессия проапоптотического лиганда TRAIL запускает массовый апоптоз эпителиальных клеток, что приводит к развитию ОРДС.

Существенным фактором риска развития неконтролируемого воспаления является генетическая предрасположенность организма к регуляции IFN ответа.

Взаимосвязь возбудителей респираторных вирусных инфекций с определенными бактериальными патогенами, ассоциированными с осложнениями: пневмония, отит, синусит и менингит.

Вирус

Ассоциируемая вторичная инфекция

Вирус гриппа

S. pneumoniae, S. aureus, Staphylococcus pyogenes, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria meningitides

RSV

S. pneumoniae

Аденовирус

S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis

Риновирус человека

S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, Moraxella catarrhalis

Вирус парагриппа

Moraxella catarrhalis, S. pneumoniae

Метапневмовирус человека (hMPV)

S. pneumoniae

1. Hasvold J, Sjoding M, Pohl K, et al. The role of human metapneumovirus in the critically ill adult patient. *J Crit Care* 2016; 31(1), 233-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.09.035.

2. Kwon YS, Park SH, Kim MA, et al. Risk of mortality associated with respiratory syncytial virus and influenza infection in adults. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1), 785. doi: 10.1186/s12879-017-2897-4.

3. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis* 2016; 213(4), 584-91. doi: 10.1093/infdis/jiv323.

4. Katsurada N, Suzuki M, Aoshima M, et al. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: a prospective multicentre observational study. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1), 755. doi: 10.1186/s12879-017-2858-y.

5. Jung HS, Kang BJ, Ra SW, et al. Elucidation of Bacterial Pneumonia-Causing Pathogens in Patients with Respiratory Viral Infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017; 80(4), 358-67. doi: 10.4046/trd.2017.0044.

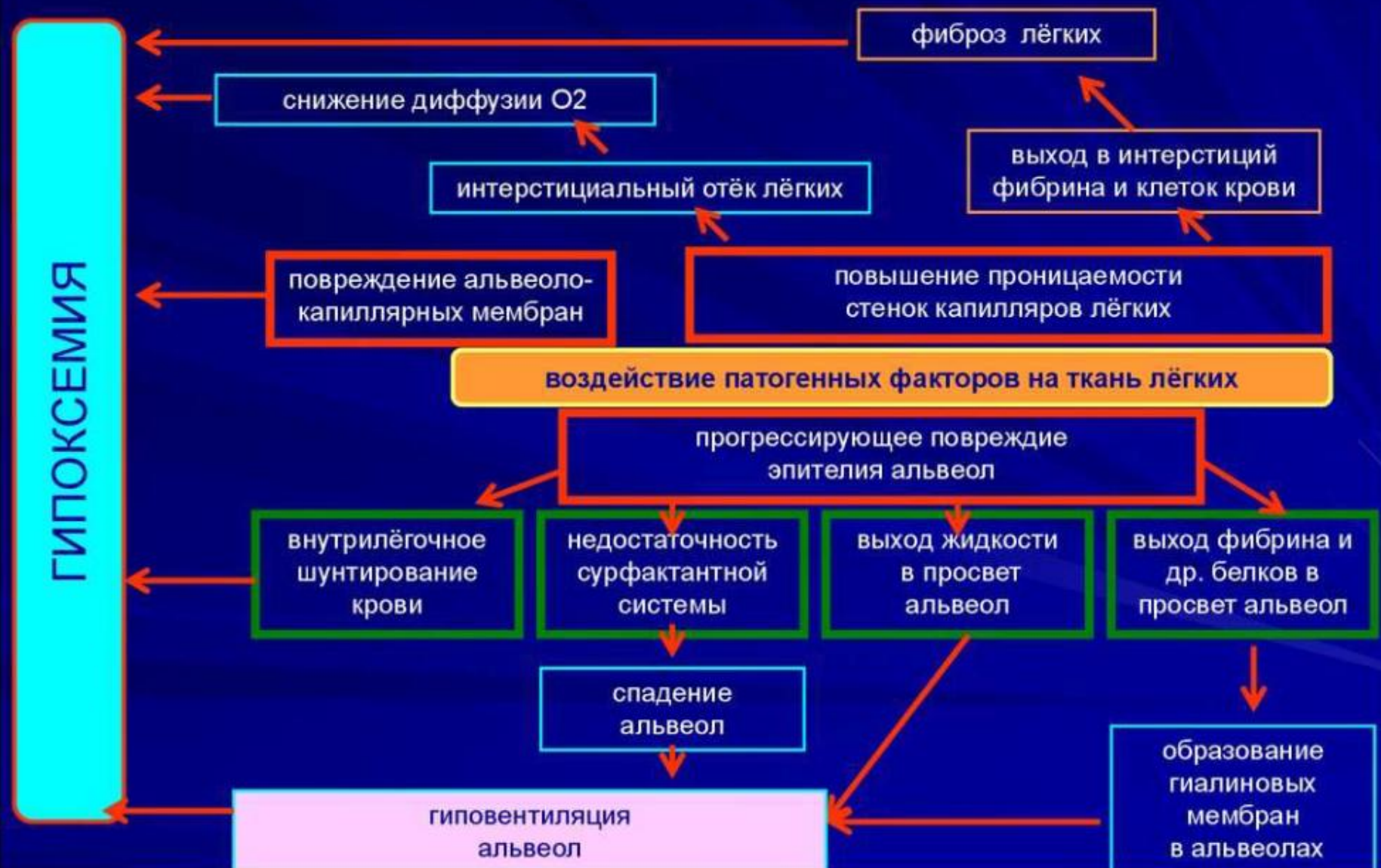
6. Andrej Egorov. The problem of bacterial complications post respiratory viral infections . *MIR J*, 2018; 5(1), 1-11, doi: 10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11.

ПАТОГЕНЕЗ ОРДС ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

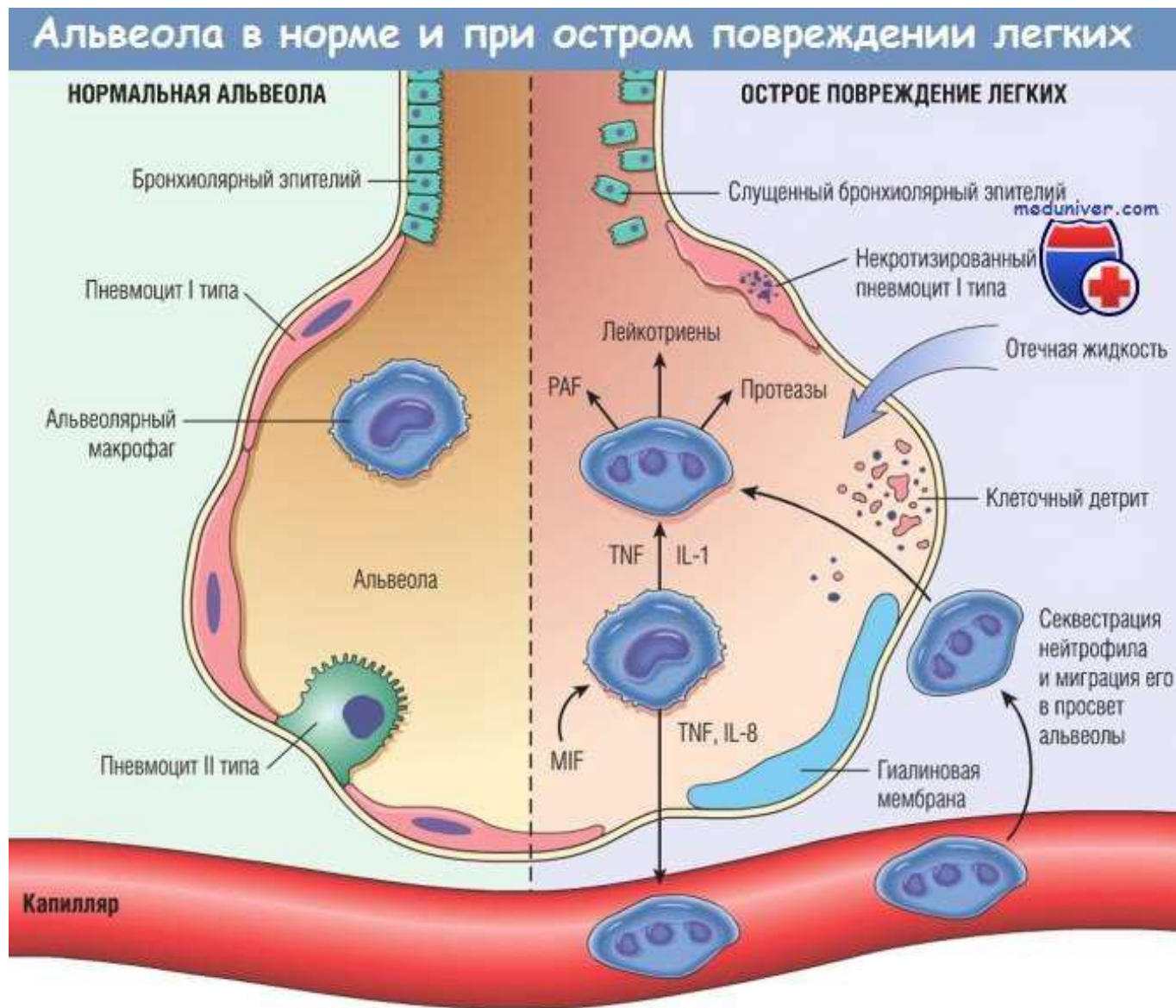
Большая вирусная нагрузка, гипертермия и применение индукторов интерферона (NB!) в острую фазу респираторной инфекции приводит к развитию «цитокинового шторма» вследствие избыточного выброса провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-17 и др.)

«Цитокиновый шторм» сопровождается выбросом большого количества биологически активных веществ, приводящих к резкому повышению проницаемости мелких сосудов легких, накоплению транссудата в интерстиции, частично в альвеолах, к повышению давления в легочной артерии, к отеку альвеоло-капиллярной мембраны, приводящему к нарушению газообмена (некардиогенный отек легких)

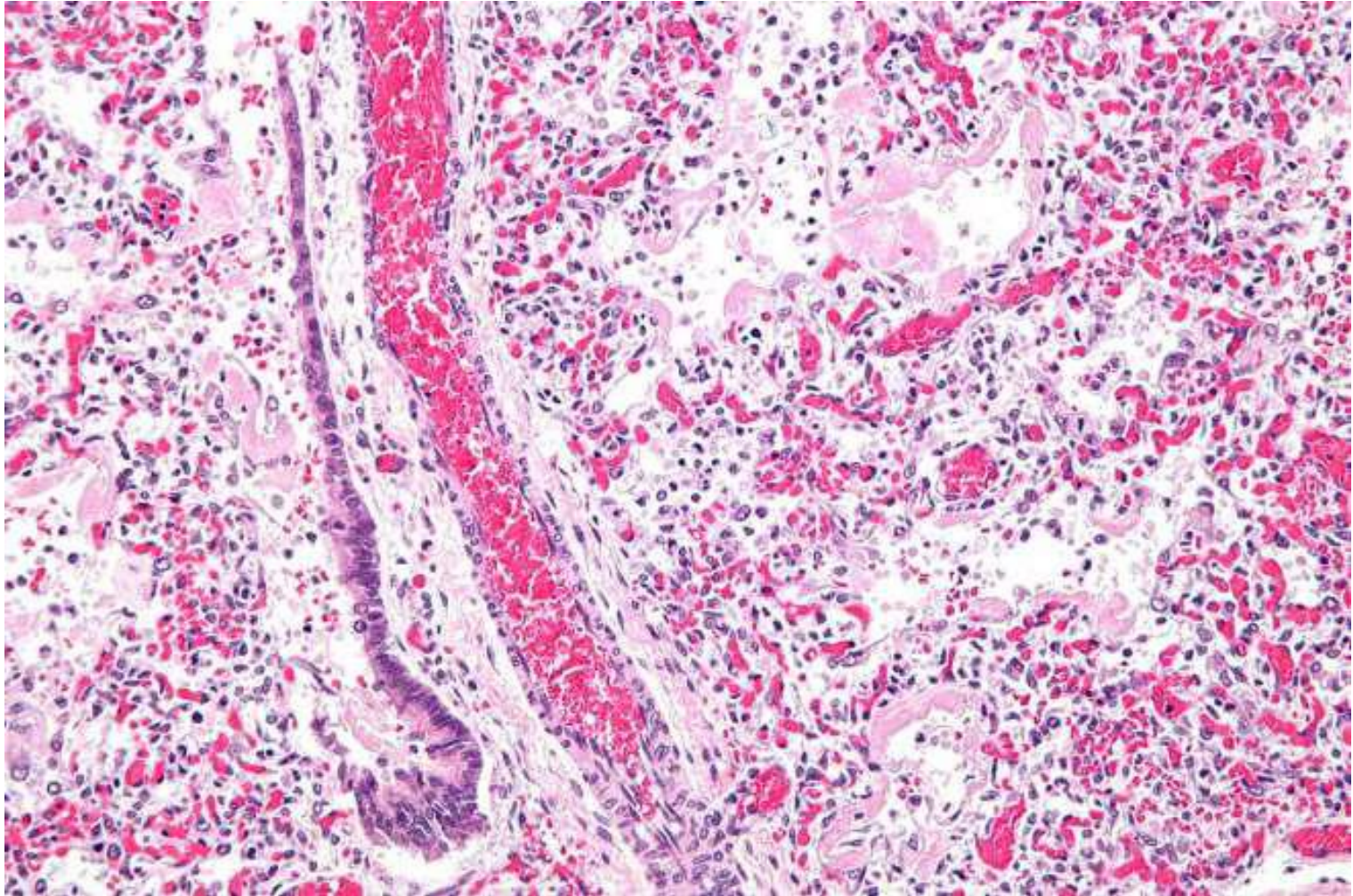
ПАТОГЕНЕЗ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

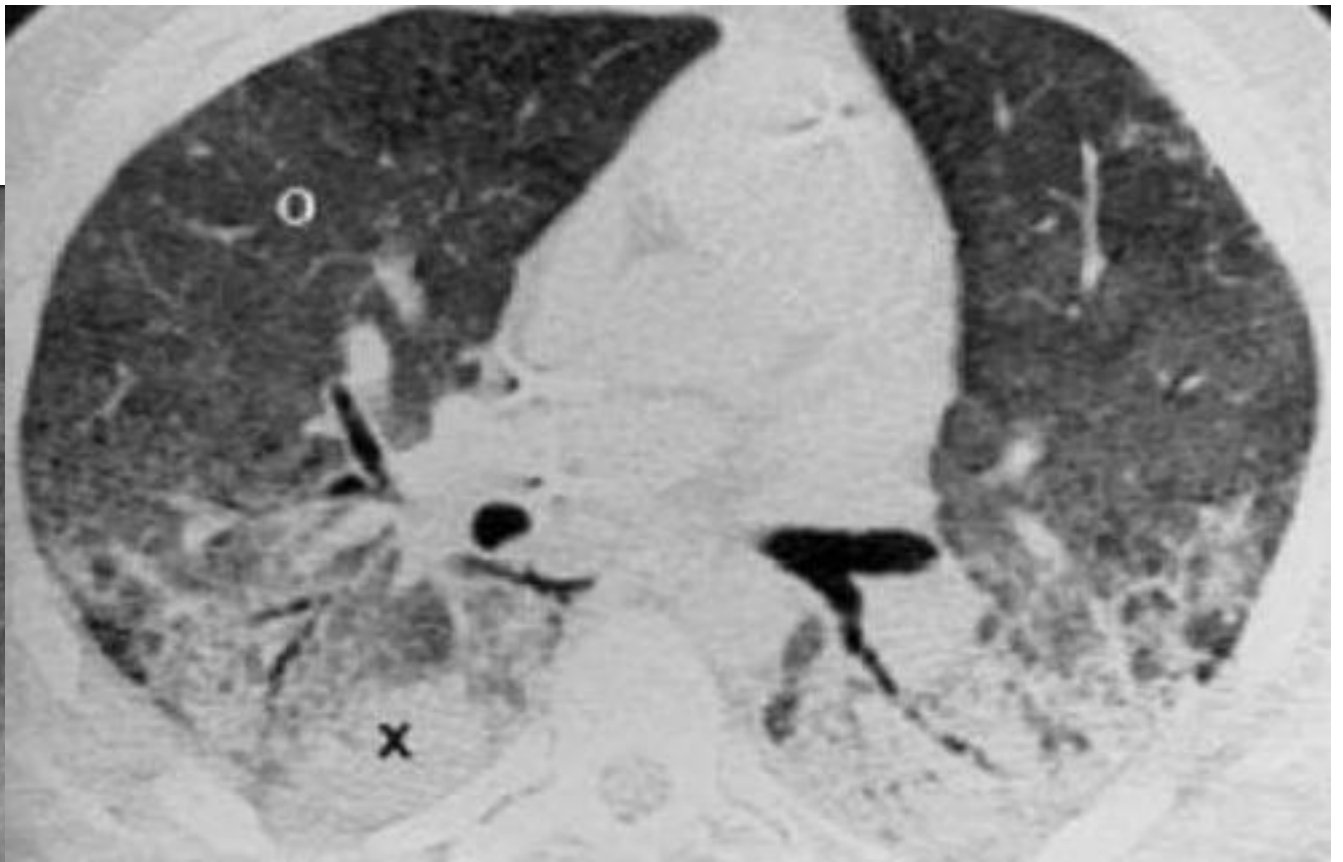


ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ



ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ





КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОРДС

- **Фазы синдрома**
 1. ОРДС легкой степени тяжести
 2. ОРДС средней степени тяжести
 3. ОРДС тяжелый
- **Стадия синдрома I, II, III, IV**
- **Осложнения синдрома**
 1. Острая сердечная недостаточность
 2. Микротромбообразование (ДВС-синдром)
 3. Острая церебральная недостаточность
 4. Острая почечная недостаточность
- **Клиническая классификация стадий ОРДС (J.F. Murray, 1988):**
 - I стадия – повреждения - $\text{SaO}_2 \geq 95\%$
 - II стадия – субкомпенсированная (умеренная дыхательная недостаточность) – $\text{SaO}_2 \geq 95\%$
 - III стадия - прогрессирующая дыхательная недостаточность – $\text{SaO}_2 \geq 90\%$
 - IV – терминальная (агональная) - $\text{SaO}_2 < 90\%$

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

- **наличие триггерных факторов** (сепсис, сочетанная травма, шок, перитонит, пневмония, гестоз, ожоговая болезнь, ОПН и т.п.);
- **клинические проявления синдрома системного воспалительного ответа** (2 или более признаков)
 - температура более 38 или менее 36°C,
 - ЧДД > 20 в мин. Или $PaCO_2 < 32$ мм.рт.ст.;
 - тахикардия (ЧСС > 90 уд/мин);
 - лейкоциты > 12 тыс. /мкл или < 4 тыс./мкл, или незрелые формы > 10%);
- **снижение $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт.ст.;**
- **наличие билатеральных инфильтратов в легких на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки.**

При отсутствии инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки и наличии кислородозависимой гипоксемии (по PaO_2/FiO_2) диагноз ОРДС правомочен и наоборот.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ КАРТИНА (1)

- Морфологические изменения ТОРС, вызванного в том числе COVID-19, зависят от стадии болезни.
- В **экссудативную** (раннюю) стадию преобладают признаки диффузного альвеолярного отека как составной части диффузного альвеолярного повреждения, острого бронхиолита, альвеоло-геморрагического синдрома (внутриальвеолярного кровоизлияния).
- Макроскопически имеет место картина шоковых лёгких: масса лёгких увеличена, лёгкие плотной консистенции, с поверхности – темно-вишневого цвета, лакового вида, на разрезе – безвоздушные, темно-вишневые, при надавливании с поверхностей разрезов стекает темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани.

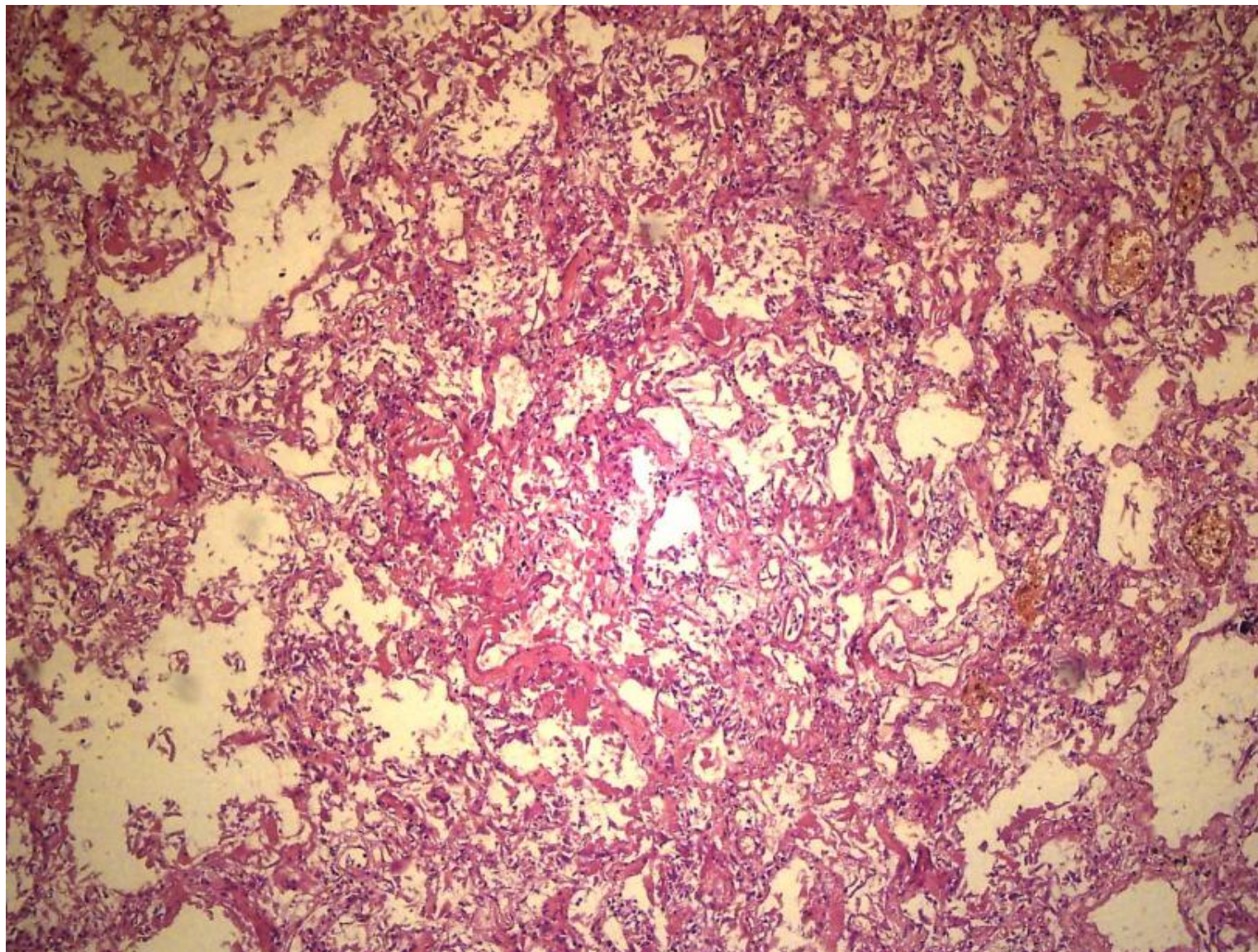
ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ КАРТИНА (2)

- В **экссудативную** (раннюю) стадию при гистологическом исследовании выявляется внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры альвеолярных ходов и альвеол, десквамированные пласты уродливых клеток альвеолярного эпителия (иногда в виде многоядерных клеток), в части полостей альвеол можно обнаружить скопления фибрина, в значительной части полостей альвеол – скопления эритроцитов, имеют место признаки интерстициального воспаления в виде лимфоидной (лимфоцитарной инфильтрации). В клетках эпителия трахеи и бронхов можно обнаружить вирусные частицы.

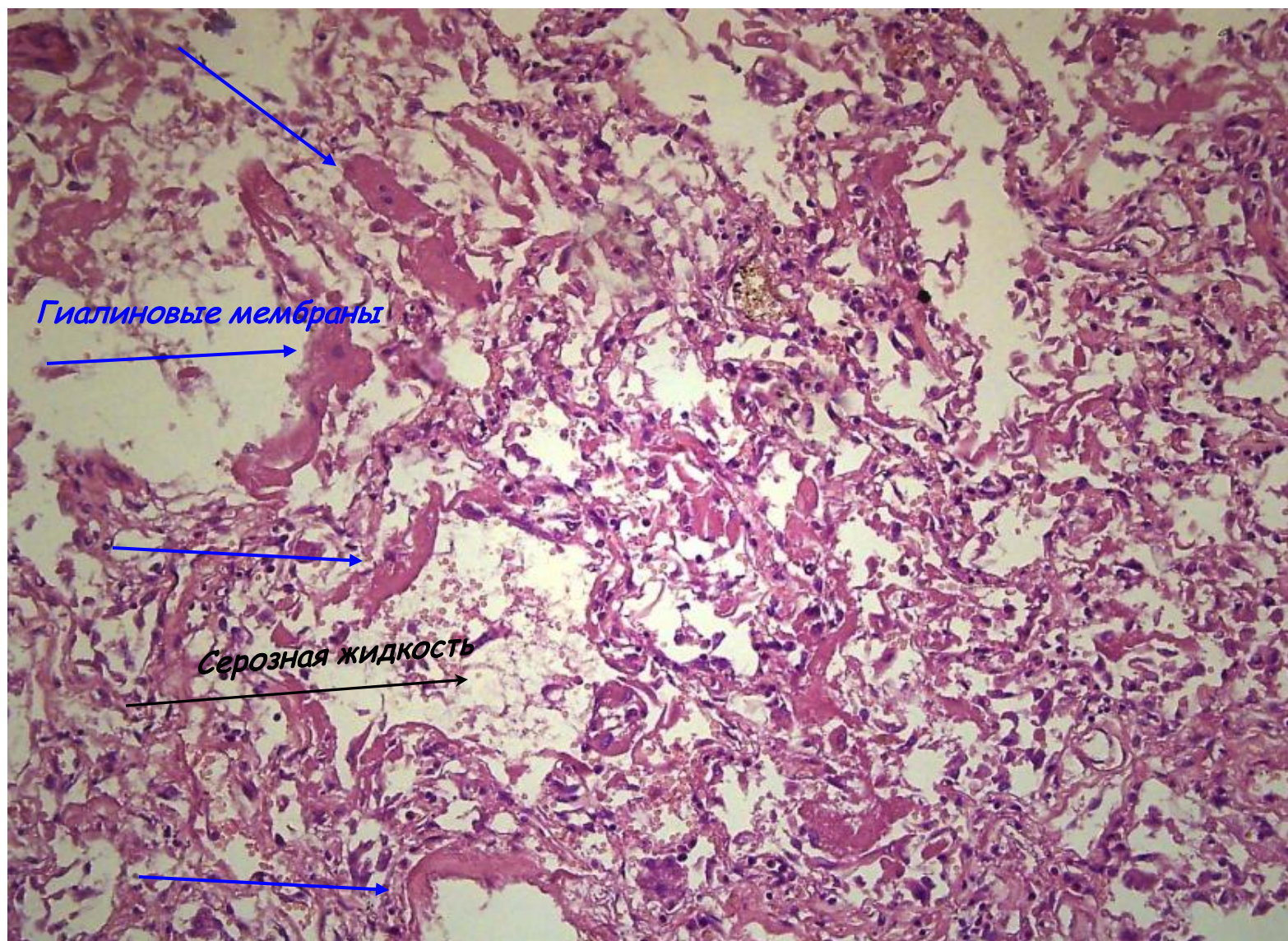
ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ КАРТИНА (3)

- Начиная с 7 суток от начала заболевания в **продуктивную (позднюю) стадию** можно наблюдать единичные гиалиновые мембраны, в просветах альвеол – фибрин и полиповидную фибробластическую ткань (то же – и в части респираторных и терминальных бронхиол (облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией - ОБОП)), плоскоклеточную метаплазию альвеолярного эпителия, в просветах альвеол - скопления сидерофагов.
- Могут встречаться ателектазы, иногда – фиброателектазы.
- Характерно утолщение межальвеолярных перегородок за счет лимфоидной инфильтрации и пролиферации альвеолоцитов II типа.

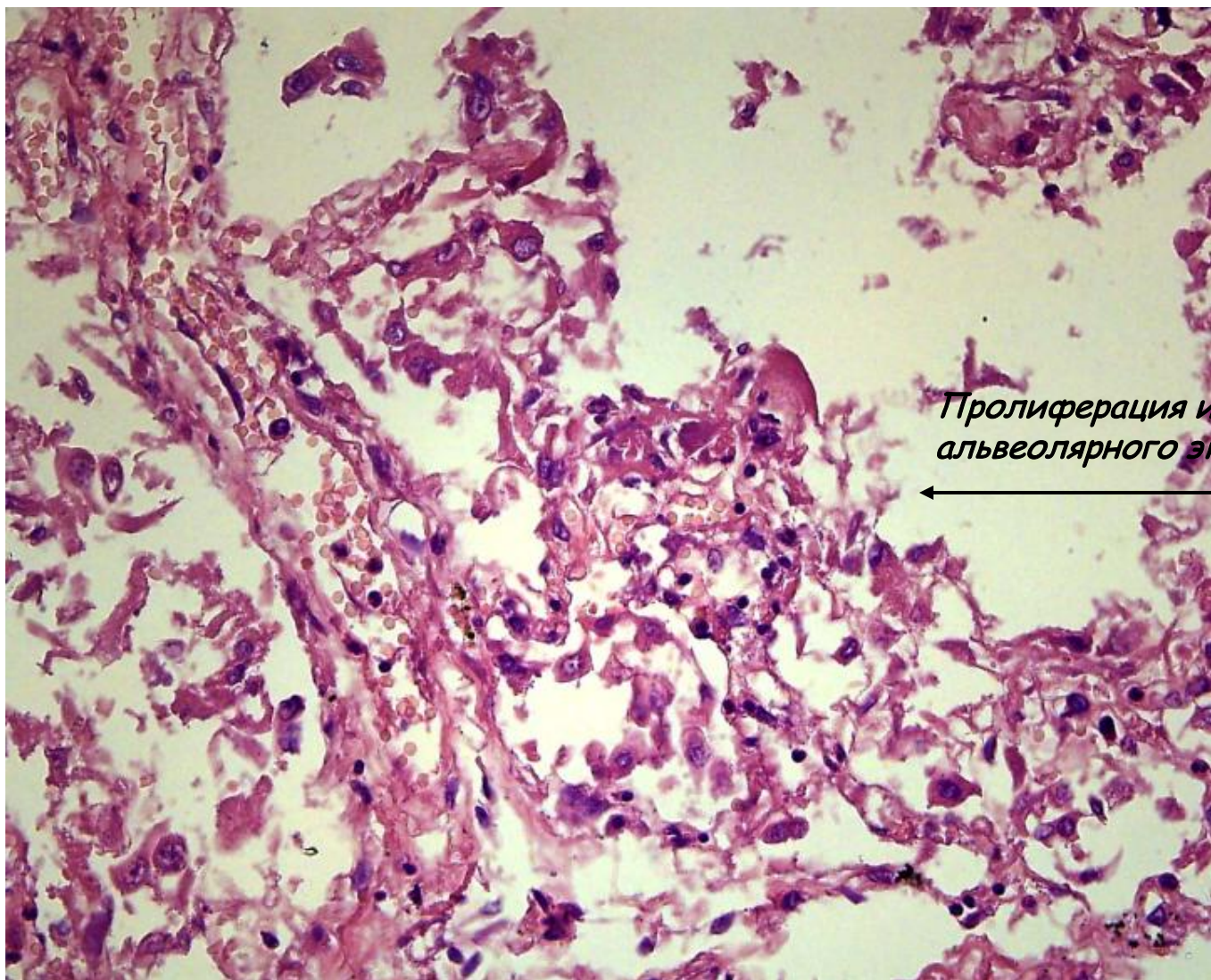
Острый респираторный дистресс-синдром



Острый респираторный дистресс-синдром



Острый респираторный дистресс-синдром



*Пролиферация и десквамация
альвеолярного эпителия*



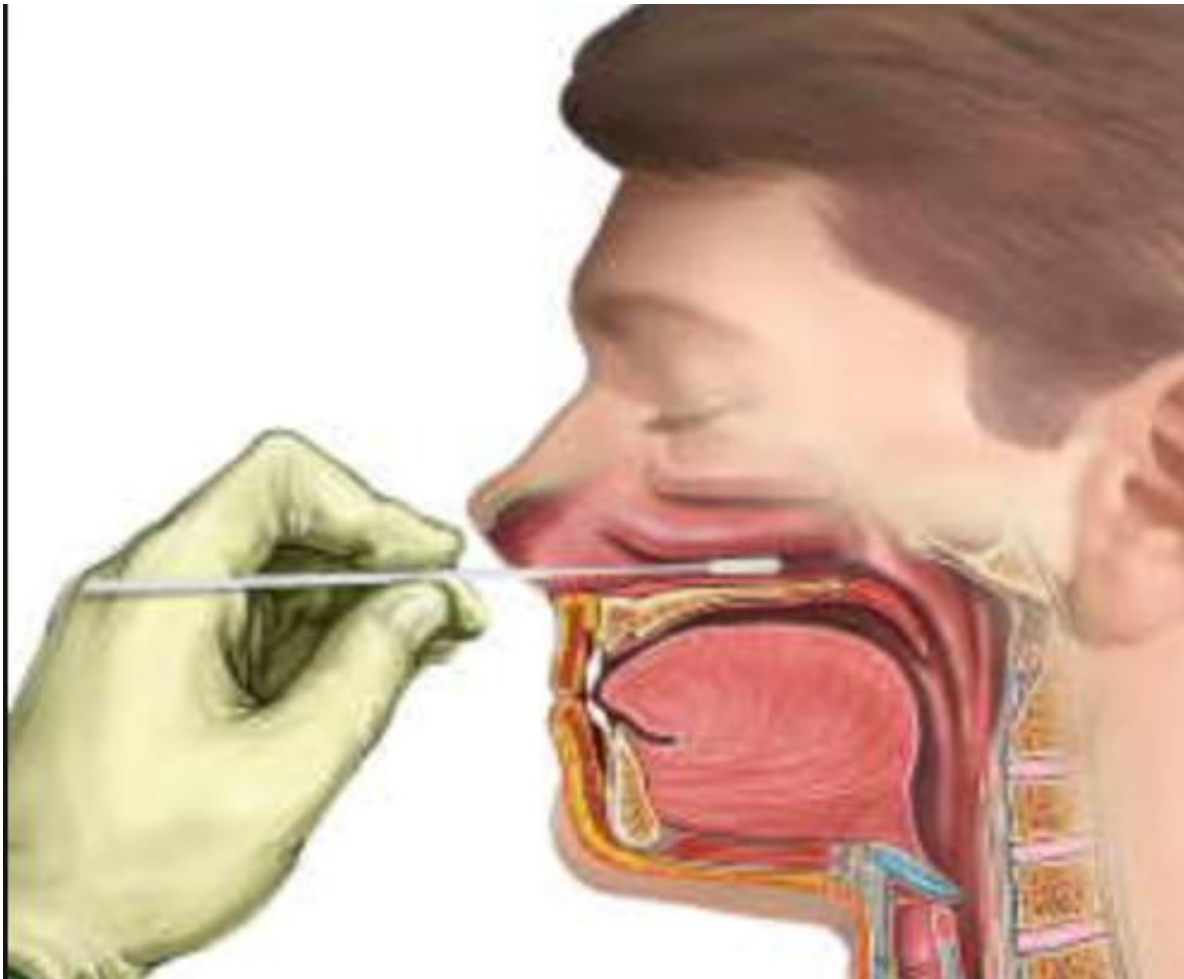
3.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Лабораторная диагностика проводится в соответствии с «Временными рекомендациями по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV» (письмо Роспотребнадзора от 21.01.2020 № 02/706-2020-27) и «Инструкцией об организации работы по диагностике новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (письмо Роспотребнадзора от 18.03.2020 №02/4457-2020-27), направленными в адрес органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья.

Для лабораторной диагностики COVID-19 применяется метод ПЦР. **Основным видом биоматериала для лабораторного исследования** является материал, полученный при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки.

В качестве дополнительного материала для исследования могут использоваться промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, моча, фекалии.

Взятие мазка из носа



3.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, следует считать **потенциально инфекционными** 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).

3.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (продолжение)

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.

Лаборатории медицинских организаций, не зависимо от формы собственности, имеющие санитарно-эпидемиологическое заключение о возможности проведения работ с возбудителями инфекционных заболеваний человека III-IV патогенности и условия для работы (методом ПЦР или другими методами) могут организовывать работу по диагностике COVID-19 без выделения возбудителя, пользуясь зарегистрированными в установленном порядке на территории РФ тест-системами в соответствии с инструкцией по применению.

3.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (продолжение)

В лабораториях медицинских организаций исследования на COVID-19 проводятся только из материала, отобранного у лиц, не имеющих признаков инфекционных заболеваний и не являющихся контактными с больными COVID-19.

К работе с тест-системами для диагностики COVID-19 в лаборатории медицинской организации допускаются специалисты, давшие письменное согласие и прошедшие инструктаж, проведенный сотрудниками лабораторий Роспотребнадзора, имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение на работу с возбудителями инфекционных заболеваний человека II группы патогенности.

В случае получения положительного или сомнительного результата на COVID-19 руководитель лаборатории медицинской организации обязан немедленно проинформировать ближайший территориальный орган Роспотребнадзора и в течение 2-х часов передать положительно (сомнительно) сработавший материал в Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации.

3.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (продолжение)

Медицинские организации, выявившие случай заболевания COVID-19 (в т.ч. подозрительный), вносят информацию о нем в информационную систему (<https://ncov.ncmbr.ru>) в соответствии с письмом Минздрава России №304/И/2-1198 от 07.02.2020.

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.

Продолжение следует...