

**М. Н. ДАМИНОВА**  
**Ф. К. ТАШПУЛАТОВА**

**КОРОНАВИРУСНАЯ  
ИНФЕКЦИЯ COVID-19  
У ДЕТЕЙ НА  
СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

*Учебное пособие*



616-0362-0035(089.28)

Р-16 **МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕ СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРЕНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

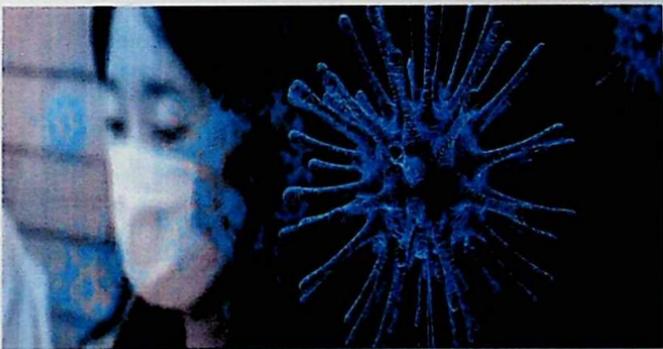
**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ДАМИНОВА МАЛИКА НОСЫРОВНА  
ТАШПУЛАТОВА ФАТИМА КУДРАТОВНА**

**КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ  
COVID-19 У ДЕТЕЙ НА  
СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

*Рекомендовано в качестве учебного пособия Министерством  
высшего и средне специального образования Республики Узбекистан*



**ТАШКЕНТ-2021**



313704

**УДК 616-036.2-053.5(075.8)**

**КБК 51.9я73**

**T29**

Ташпулатова, Ф.К.

Коронавирусная инфекция covid-19 у детей на современном этапе [Текст]: учебное пособие / Ф.К. Ташпулатова. – Тошкент: “NURFAYZ NASHRIYOTI”, 2021. 127 стр.

**ISBN 978-9943-6878-7-5**

**Авторы:**

**Даминова М.Н.** - доцент кафедры детских инфекционных болезней Ташкентского Педиатрического медицинского института, кандидат медицинских наук

**Ташпулатова Ф.К.**- заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Ташкентского Педиатрического медицинского института, доктор медицинских наук

**Рецензенты:**

**Шоджалилова М.С.** - доцент кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней Ташкентского Педиатрического медицинского института, доктор медицинских наук

**Сабилов Ш.Ю.** - доцент кафедры фтизиатрии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз, кандидат медицинских наук

В учебном пособии представлены история, этиология, патогенез, эпидемиологическая характеристика, клиника, особенности диагностики и дифференциальной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. С позиции современных международных стандартов диагностики и лечения подробно описана диагностика и лечения Коронавирусной инфекции COVID-19. Учебное пособие содержит для магистрантов необходимые теоретические, практические знания и навыки по диагностике и проведению диагностики, раннего выявления и проведения дифференциальной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19. Данное учебное пособие предназначено для магистрантов высших медицинских учебных заведений обучающихся по специальности 5А 510107- Инфекционные болезни (Детские инфекционные болезни) и 5А 510107- Инфекционные болезни (Фтизиатрия).  
Номер регистрации 237-904.

**УДК 616-036.2-053.5(075.8)**

**КБК 51.9я73**

**ISBN 978-9943-6878-7-5**

© Ташпулатова, Ф.К.

© NURFAYZ NASHRIYOTI

Ташкент 2021 г

## **ВВЕДЕНИЕ**

Сегодня внимание всего мирового сообщества приковано к одной общей проблеме - распространению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Вирусные заболевания не знают границ. В настоящее время вслед за вспышкой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) заболевание лавинообразно распространяется по всему миру и обнаруживает многочисленные эпицентры. Перед лицом этого общего вызова всем странам необходимо проявлять взаимную заботу и оказывать помощь. Как ответственная держава, Узбекистан активно поддерживает международное сотрудничество по борьбе с эпидемией и прилагает все усилия по охране общественного здоровья и безопасности, содействуя строительству сообщества единой судьбы человечества.

## ГЛАВА I. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19

(Коронавирусная инфекция COVID-19- Coronavirus Disease 2019; коронавирус SARS-CoV из рода *Betacoronavirus*(В период с 2002 по 2004 гг.); MERS(MERS-CoV),(2012г) из рода *Betacoronavirus*; Infección por coronavirus COVID-19-исп.; Infezione da coronavirus COVID-19-итал.; Infection à coronavirus COVID-19-франц.; Coronavirus-Infektion COVID-19-нем.)

**Коронавирусная инфекция COVID-19** – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса из рода коронавирусов SARS-CoV-2 с аэрозольнокапельным и контактно-бытовым механизмом передачи, с тропностью к легочной ткани, протекает от бессимптомного вирусоносительства до клинически выраженных форм заболевания, характеризующихся интоксикацией, воспалительным процессом верхних и нижних дыхательных путей, вплоть до пневмонии с риском развития тяжёлого острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса

**1.1.Исторические сведения.** До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). В конце 2002 года появился коронавирус (SARS-CoV), возбудитель атипичной пневмонии, который вызвал тяжёлое поражение легких у людей. В период с 2002 по 2004 гг. коронавирус SARS-CoV из рода *Betacoronavirus* (резервуар – летучие мыши, промежуточный резервуар – циветты) впервые стал причиной развития эпидемии так называемой атипичной пневмонии – ТОРС. Природным резервуаром SARS-CoV являются летучие мыши, промежуточные хозяева – верблюды и гималайские циветты. Всего за период эпидемии в 37 странах по миру было зарегистрировано более 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 года новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано. В 2012 году мы узнали о новом коронавирусе MERS(MERS-CoV), возбудителем ближневосточного респираторного синдрома. Основным природным резервуаром коронавирусов MERS-CoV являются верблюды. Очередная эпидемия, вызванная коронавирусом MERS-CoV (резервуар - одногорбые верблюды), также

из рода Betacoronavirus - ближневосточный коронавирусный синдром, началась в 2012 г. на Аравийском полуострове (82% случаев в Саудовской Аравии). До 2020 г. зарегистрировано 866 летальных исходов от MERS. В настоящий момент MERS -CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания.

С 2012 года зарегистрировано 2494 случая коронарусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 858 закончились летальным исходом. Все случаи заболевания географически ассоциированы с Аравийским полуостровом. Новый коронавирус COVID-19 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, из семейства Coronaviridae, относится к линии Beta-CoVB. Коронавирус COVID-19 является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и коронавирусом ящериц. Вирус отнесён ко II группе патогенности, как и другие представители этого семейства (вирусы SARS-CoV, MERS-CoV) Первые сообщения о случаях заболевания новой коронарусной инфекцией появились в городе Ухани провинции Хубэй (Китайская Народная Республика) в конце декабря 2019 г.

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронарусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), возбудителю которой было дано временное название 2019-nCoV. Инфекция стремительно распространилась по всей территории Китая, и уже через месяц Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ;



Ухань Китай

World Health Organisation, WHO) признала вспышку инфекции, а 11 марта 2020 г. была объявлена пандемия [3]. С начала января эпидемическая ситуация по COVID-19 меняется ежедневно, и, по данным ВОЗ, к концу апреля 2020 г. коронавирусная инфекция была зарегистрирована более чем в 212 странах мира, число инфицированных вирусом насчитывало около 3 272 202 человек, а смертельных исходов — 230104. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 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. 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). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоземболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока.

Согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV), коронавирусы (Coronaviridae) относятся к семейству вирусов, включающих на январь 2020 г. 40 видов РНК-содержащих вирусов, объединенных в два подсемейства. Название вируса связано с его строением, напоминающим солнечную корону. Естественными хозяевами большинства из известных в настоящее время коронавирусов являются млекопитающие. Известно, что при

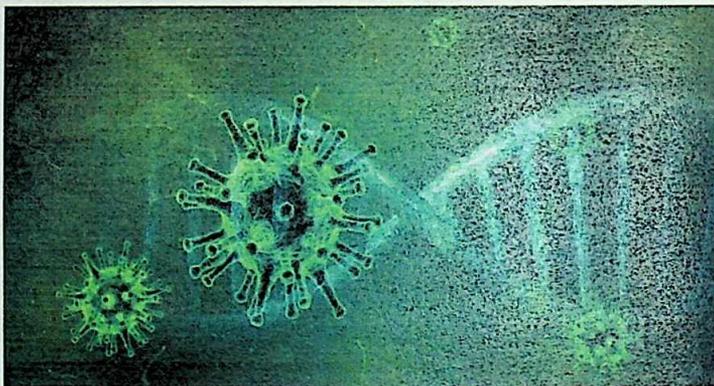
инфицировании коронавирусами животных (включая домашний скот, домашних животных и птиц) происходит развитие выраженной респираторной симптоматики, наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, неврологические симптомы.

## 1.2. ЭТИОЛОГИЯ

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae*, относится к линии роду *Betacoronavirus* (Beta-CoV B). Учитывая высокую патогенность, вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV). Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARSCoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79%. Генетический анализ свыше 50 тысяч геномов SARS-CoV-2, полученных в результате секвенирования, позволяет выделить отдельные генетические группы возбудителя, часто связанные с его циркуляцией в определенных географических областях мира. Вместе с тем, скорость эволюционных изменений вируса не высока. В частности, она существенно ниже, чем у вирусов сезонного гриппа. Кроме того, разные генетические группы в настоящий момент не отличаются между собой по своим патогенным свойствам.

При комнатной температуре (20-25 °C) SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в высушенном виде до 3 суток, в жидкой среде - до 7 суток. Вирус остается стабильным в широком диапазоне значений pH (до 6 дней при значении pH от 5 до 9 и до 2 дней при pH4 и pH11). При температуре +4 °C стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37 °C полная инактивация вируса происходит в течение 1 дня, при 56 °C - в течение 45 минут, при 70 °C - в течение 5 минут. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и действию

различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации.



### 1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории КНР, в которой подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях. Наибольшее количество заболевших выявлено в Юго-Восточной части КНР с эпицентром в провинции Хубэй (84% от общего числа случаев в КНР).

С конца января 2020 г. во многих странах мира стали регистрироваться случаи COVID-19, преимущественно связанные с поездками в КНР. В конце февраля 2020 г. резко осложнилась эпидемиологическая обстановка по COVID-19 в Южной Корее, Иране и Италии, что в последующем привело к значительному росту числа случаев заболевания в других странах мира, связанных с поездками в эти страны. ВОЗ объявила 11 марта 2020 г. о начале пандемии COVID-19.

Среди всех регионов мира первое место по числу выявленных случаев заболевания и летальных исходов занимает Американский регион. При этом наибольшее число случаев инфицирования в настоящее время зарегистрировано в США и Бразилии (более 40% от общего числа в мире).

Почти все страны мира серьезно пострадали от пандемии COVID-19, однако эпидемическая ситуация в разных странах крайне неоднородная. Высокий уровень заболеваемости и летальности отмечается в тех странах, где изоляционноограничительные мероприятия были введены с запозданием или в неполном объеме (Италия, Испания, США, Великобритания). Напротив, в странах, в которых противоэпидемические мероприятия были введены своевременно и в полном объеме (Сингапур, Южная Корея, Тайвань, Япония), наблюдается низкий уровень заболеваемости и летальности от COVID-19.

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Наибольшую опасность для окружающих представляет человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни.

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушнокапельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 метров) расстоянии. Контактный путь передачи реализуется во время рукопожатий и других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, контаминированные вирусом.

По имеющимся научным данным возможен фекально-оральный механизм передачи вируса. РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в образцах фекалий больных, как и при других инфекциях, вызванных высокопатогенными коронавирусами.

Установлена роль COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Медицинские работники подвергаются самому высокому риску инфицирования, поскольку в процессе выполнения профессиональных обязанностей имеют длительный аэрозольный контакт. Риск реализации воздушно-капельного и контактного путей передачи возбудителя повышается в условиях несоблюдения требований санитарно-эпидемиологического режима, в том числе правил инфекционной безопасности

(использование средств индивидуальной защиты).

Существует высокий риск формирования эпидемических очагов COVID-19 в организованных коллективах (военские коллективы, образовательные учреждения, дома престарелых, психоневрологические диспансеры, общежития, медицинские организации) в случае нарушения санитарно-противоэпидемического режима. Также существует риск возникновения множественных заболеваний в коллективах организаций закрытого типа при несоблюдении мер профилактики инфекции.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66).



#### 1.4. ПАТОГЕНЕЗ.

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2

(ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. В соответствии с современными представлениями АПФ2 и ТСП2 экспрессированы на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов.

Нуклеокапсидный белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости. Однако основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (АТ2) легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения. Полагают, что при COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы АПФ2. Однако его морфологические особенности изучены недостаточно. Есть данные о специфическом поражении сосудов (эндотелия), а также миокарда, почек и других органов. Изменения иммунокомпетентных органов изучены недостаточно, обсуждается возможность специфического поражения лимфоцитов с их апоптозом и пироптозом (лежит в основе характерной и прогностически неблагоприятной лимфопении), синдрома гиперактивности макрофагов и гемофагоцитозного синдрома, нетоза нейтрофильных лейкоцитов (как одной из причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)).

На основании способности SARS-CoV-2 поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса помимо АПФ2. В частности, обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2.

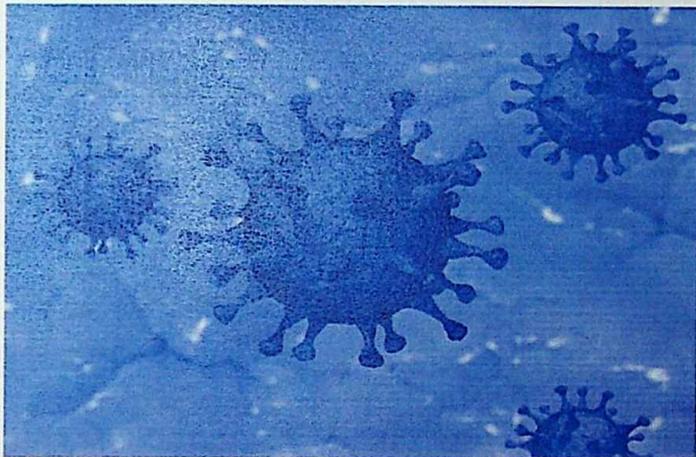
Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга. Изменение обоняния (аносмия) у

больных на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении ЦНС вирусом, проникающим через обонятельный нерв, так и о морфологически продемонстрированном вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа, не исключена роль васкулита.

При патологоанатомическом исследовании ткани легкого специфические макроскопические признаки COVID-19 не установлены, хотя морфологическая картина может рассматриваться как характерная. В наблюдениях, в которых резко преобладают признаки тяжелой дыхательной недостаточности, отмечается картина ОРДС («шокового легкого» или диффузного альвеолярного повреждения): резкое полнокровие и диффузное уплотнение легких, практически неотличимое от наблюдавшегося при «свином» гриппе A/H1N1pdm (в 2009 г. и в последующие годы), кроме типичных для SARS-CoV-2 поражения сосудистой системы легких (эндотелиит) и выраженного альвеолярно-геморрагического синдрома. Легкие увеличены в объеме и массе, тестоватой или плотной консистенции, маловоздушные или безвоздушные; лакового вида с поверхности, темно-красного (вишневого) цвета, при надавливании с поверхностей разрезов стекает темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Кроме разной величины кровоизлияний, встречаются геморрагические инфаркты, обтурирующие тромбы, преимущественно в ветвях легочных вен. Значимых поражений трахеи при этом не наблюдается, выявляемый серозно-гнойный экссудат и гиперемия слизистой оболочки у интубированных пациентов связаны с нозокомиальной инфекцией. В случаях, когда COVID-19 присоединялся к другой тяжелой патологии, закономерно отмечается сочетание изменений характерных для разных заболеваний.

Характер морфологических изменений при легком течении COVID-19 неизвестен. Исходя из анализа клинической симптоматики, можно предполагать тропность вируса к эпителию гортани, мерцательному эпителию дыхательных путей на всем протяжении, альвеолоцитам I и II типов. Судя по всему, вирусные

поражения у таких пациентов не приводят к развитию выраженного экссудативного воспаления и соответственно катаральных явлений.



Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарномacroфагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИФН1 h-индуцируемый белок 10, ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$ , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1a (МВБ1a), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин).

Отличие COVID-19-индуцированного вторичного ГЛГ от других форм вирус- индуцированного цитокинового шторма заключается в том, что органом-мишенью при этом варианте цитокинового шторма являются легкие, что связано с тропизмом

коронавируса к легочной ткани, а также в более умеренном повышении уровня ферритина сыворотки крови. Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью, и ассоциируется с развитием ОРДС.

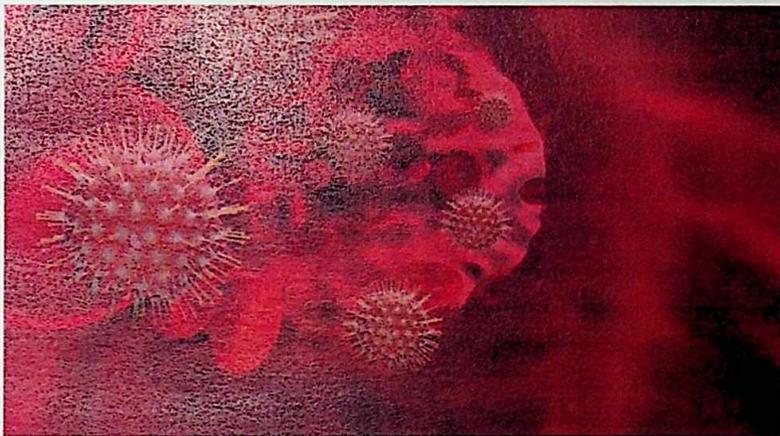
В раннем периоде COVID-19-пневмонии наблюдаются нормальный уровень фибриногена крови, регионального фибринолиза и высокий уровень D-димера, что не является признаком развития острого синдрома активации макрофагов. Этот процесс можно расценивать как САМ-подобное внутрилегочное воспаление, которое усиливает выраженность локальной сосудистой дисфункции, включающую микротромбоз и геморрагии, что в большей степени приводит развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии, чем диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

У пациентов с критическим течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Клинические и патологические изменения трудно дифференцировать с полиорганным тромбозом, развивающимся при ДВС и тромботической микроангиопатии (ТМА).

Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода.

При микроскопическом исследовании обращают внимание интраальвеолярный отек с примесью в отечной жидкости эритроцитов, макрофагов, слущенных альвеоцитов, единичных нейтрофилов, лимфоцитов и плазмоцитов; интраальвеолярные гиалиновые мембраны, распространяющиеся иногда до внутренней поверхности бронхиол; десквамация альвеолярного (в виде отдельных клеток и их пластов) и бронхиолярного эпителия; появление крупных, неправильной формы альвеоцитов II типа, с увеличенными ядрами с грубозернистым хроматином и отчетливыми

ядрышками (в некоторых из них вокруг ядра видно гало, а в цитоплазме - округлые базофильные и эозинофильные включения, характерные для вирусного повреждения клеток); пролиферация альвеолоцитов II типа, образование их симпластов. Характерна слабо выраженная периваскулярная и перибронхиальная лимфоидная и



Изучается возможная связь между дефицитом фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемией и развитием осложнений COVID-19 со стороны сердечнососудистой системы, а также значение их коррекции препаратами, содержащими фолиевую кислоту, в лечении новой коронвирусной инфекции.

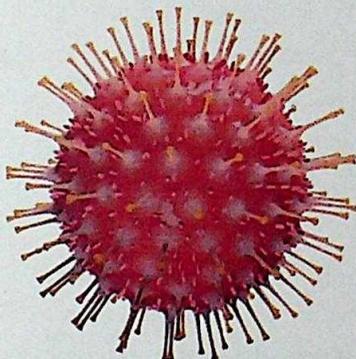
В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Для поражения легких при COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся субстратом для кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния. Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования, фактически, геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты не редки). Тромбы

сосудов легких важно отличать от тромбозов, так как тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) также характерна для COVID-19. Тромбоз легочных артерий иногда прогрессирует до правых отделов сердца, описан тромбоз артерий разных органов с развитием их инфарктов (миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки), описана также гангрена конечностей. Это отличает изменения в легких при COVID-19 от ранее наблюдавшихся при гриппе А/Н1N1 и других коронавирусных инфекциях. Несмотря на выраженный альвеолярно-геморрагический синдром, значительных отложений гемосидерина не наблюдается. Описанные поражения легких и других органов являются причиной смерти без присоединения бактериальной или микотической суперинфекции. Ее частота не превышает 30-35%, в основном у больных при длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В части наблюдений выявлены изменения и в других органах (помимо васкулита), которые можно предположительно связать с генерализацией коронавирусной инфекции: кишечнике (катаральный и геморрагический гастроэнтероколит), головном мозге и мягкой мозговой оболочке (энцефалит и менингит), сердце (миокардит), поджелудочной железе, почках, селезенке. Весьма вероятны и прямые вирусные поражения плаценты, в единичных наблюдениях показана возможность внутриутробного инфицирования, клиническое значение которого требует дальнейшего изучения. Отмечены тяжелые поражения микроциркуляторного русла в связи с развитием ДВС, которые оказались наиболее выраженными в легких и почках. Описаны типичные для COVID-19 кожные проявления - от геморрагического синдрома до высыпаний различного вида, патогенез которых не ясен. Есть данные, что SARS-CoV2 способен активировать предшествующие хронические инфекционные процессы.

На основании исследований аутопсийного материала с учетом клинической картины заболевания можно выделить, как минимум, следующие клинические и морфологические маски COVID-19: сердечную, мозговую, кишечную, почечную, печеночную,

диабетическую, тромбоэмболическую (при тромбоэмболии легочной артерии), септическую (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), микроангиопатическую (с системной микроангиопатией), кожную.



213/04

Таким образом, как и при других коронавирусных инфекциях, а также гриппе А/Н1N1 в большинстве наблюдений основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение, но, в отличие от них, с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и у ряда больных различных органов и систем. Термин вирусной (интерстициальной) пневмонии, широко используемый в клинике, по сути своей отражает именно развитие диффузного альвеолярного повреждения. В свою очередь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС).

Многие аспекты патогенеза и патоморфологии коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с использованием современных методов.



## 1.5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

**СИМПТОМЫ И ТЕЧЕНИЕ.** Клинические проявления острой респираторной инфекции (ОРИ) (температура (t) тела выше 37,5 °С и один или более из следующих признаков: кашель - сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO<sub>2</sub>) < 95%, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или anosmia), потеря вкуса (дисгевзия), конъюнктивит, слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.



**Вероятный (клинически подтвержденный) случай COVID-19**

1. Клинические проявления ОРИ (t тела > 37,5 °С и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, SpO<sub>2</sub> < 95%, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или anosmia), потеря вкуса (дисгевзия), конъюнктивит, слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) 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;

- Наличие профессиональных контактов с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтвержденный случай заболевания COVID-19.

2. Наличие клинических проявлений, указанных в п.1, в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии (КТ) вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза.

3. Наличие клинических проявлений, в сочетании с характерными изменениями в легких по данным лучевых исследований при невозможности проведения лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

### **Подтвержденный случай COVID-19**

1. Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений.

2. Положительный результат на антитела класса IgA, IgM и/или IgG у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19.

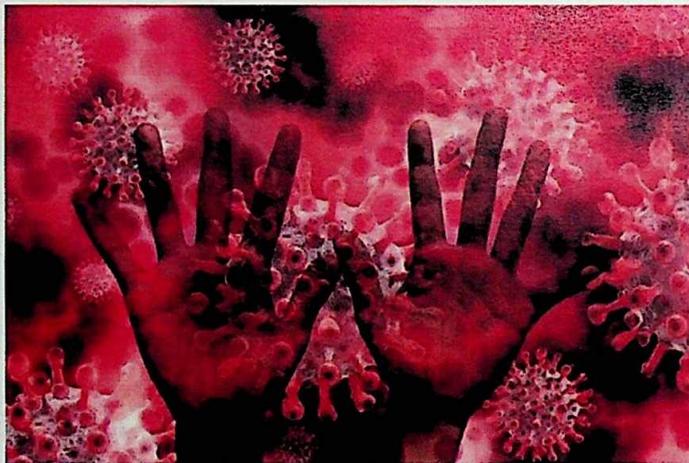
### **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5-7 суток. Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов ОРВИ:

- Повышение t тела (> 90%);
- Кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев;

- Одышка (30%);
- Утомляемость (40%);
- Ощущение заложенности в грудной клетке (> 20%).

Также могут отмечаться боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита. Наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента инфицирования. Также установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (2-3%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела.



### **Клинические варианты и проявления COVID-19:**

- ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- Пневмония без дыхательной недостаточности;
- ОРДС (пневмония с ОДН);
- Сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок;
- ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии.

Гипоксемия ( $SpO_2 < 88\%$ ) развивается более чем у 30 % пациентов.

## **Классификация COVID-19 по степени тяжести**

### **Легкое течение**

- Т тела < 38 °С, кашель, слабость, боли в горле
- Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения

### **Среднетяжелое течение**

- Т тела > 38 °С
- ЧДД > 22/мин
- Одышка при физических нагрузках
- Изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1-2)
- SpO<sub>2</sub> < 95%
- СРБ сыворотки крови > 10 мг/л

### **Тяжелое течение**

- ЧДД > 30/мин
- SpO<sub>2</sub> < 93%
- PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> < 300 мм рт.ст.
- Снижение уровня сознания, агитация
- Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час)
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3-4)
- Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л
- qSOFA > 2 балла

### **Крайне тяжелое течение**

- Стойкая фебрильная лихорадка
- ОРДС
- ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляции легких)
- Септический шок
- Полиорганная недостаточность

- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени (объем поражения



значительный или субтотальный; КТ 4) или картина ОРДС.

В среднем у 50% инфицированных заболевание протекает бессимптомно. У 80% пациентов с наличием клинических симптомов заболевание протекает в легкой форме ОРВИ. Двадцать процентов подтвержденных случаев заболевания, зарегистрированных в КНР, были классифицированы органами здравоохранения КНР как тяжелые (15% тяжелых больных, 5% в критическом состоянии). Средний возраст пациентов в КНР составил 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 и другие сердечно-сосудистые заболевания (15%).



## 1.6. COVID-АССОЦИИРОВАННЫЙ ДИАРЕЙНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

На сегодняшний день согласно статистике, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются у 5-18% заболевших. При этом чаще всего диарея при COVID-19 сопровождается респираторные симптомы: кашель, жжение в носу и глотке. Однако диарея может быть и единственным симптомом болезни. Помимо наиболее распространенного воздушно-капельного механизма передачи (при чихании, разговоре), не исключается и возможность и фекально-орального пути распространения инфекции. При попадании в желудочно-кишечный тракт вирус взаимодействует с рецепторами, которые расположены на слизистых оболочках пищевода, желудка и тонкого кишечника. Размножаясь на клетках слизистых, вирус повреждает их. Кроме того, активируются защитные иммунные механизмы. Это способствует уничтожению вируса, но может негативно влиять на клетки слизистых оболочек, вызывая воспаление. Иммунный ответ включает выделение цитокинов – веществ, которые поддерживают воспаление и нужны для борьбы с инфекцией. Однако избыток цитокинов («цитокиновый шторм») может ухудшать состояние слизистых и всего организма. В результате развиваются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, боль в животе и диарея.



Диарея может сопровождать, как легкие, так и тяжелые формы болезни. Наиболее характерными признаками такой диареи являются:

- частота 4-6 раз в сутки,
- слизистый характер выделений без прожилок крови и зелени,
- отсутствие сильных болей в животе.

Опасность диареи при COVID-19 состоит в риске обезвоживания и нарушения электролитного состава жидкостей организма. Поэтому важно проводить профилактику таких нарушений, а при появлении первых признаков - усилить регидратацию, то есть восполнение потерь жидкости и солей. При COVID-19 часто бывает лихорадка, что ускоряет потери жидкости организмом. Интоксикация, потеря аппетита и общая слабость могут способствовать тому, что больной отказывается от еды и питья, что повышает риски развития осложнений.

Обезвоживание и потеря электролитов несут несколько опасностей для организма:

- нарушение работы сердечно-сосудистой системы,
- ухудшение циркуляции крови,
- нарушение работы почек.

Почки при вирусных инфекциях обеспечивают естественную детоксикацию, выводя с мочой вещества, которые могут быть вредны для организма. Поэтому адекватное поступление жидкости помогает бороться с интоксикацией при COVID-19 и облегчает состояние больного.

## ПРИЗНАКИ ОБЕЗВОЖИВАНИЯ

Эти признаки могут указывать на начавшееся обезвоживание:

- сухость кожных покровов, губ и языка,
- мочеиспускание реже 5 раз за сутки,
- темный цвет мочи.



## ПРОФИЛАКТИКА ОБЕЗВОЖИВАНИЯ ПРИ COVID-19

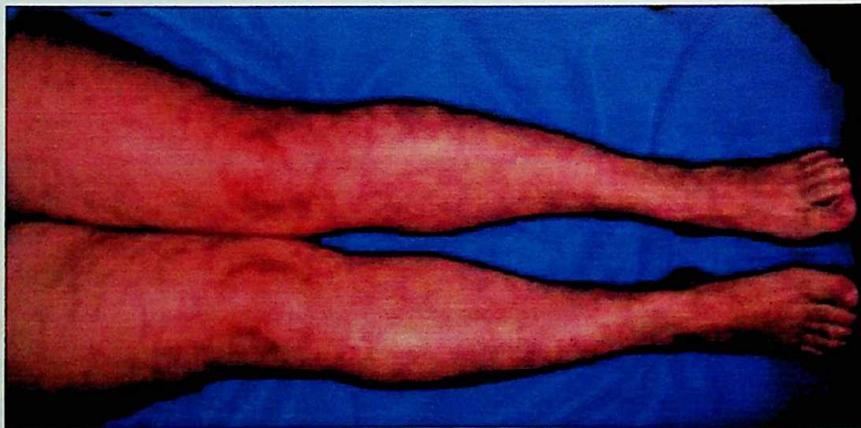
Эти простые правила помогут снизить вероятность обезвоживания при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-COV-2: Пейте больше жидкости. Это могут быть некрепкий чай с лимоном, компоты, минеральная вода, травяные чаи. Пейте часто и понемногу. Создайте в комнате комфортные условия. Чаше проветривайте помещение. Используйте увлажнитель воздуха – это поможет поддерживать защитные свойства слизистых оболочек и облегчит дыхание. Избегайте перегревания. Одевайтесь не слишком тепло – ориентируйтесь на собственный комфорт. Лучше всего носить одежду из натуральных, дышащих материалов. При начальных признаках обезвоживания поступление жидкости должно быть в 1.5 раза больше, чем теряется с естественными выделениями организма. Обратитесь к врачу, чтобы получить рекомендации по лечению, в том числе индивидуальную схему восполнения жидкости при диарее. «Регидрон» применяется для восполнения дисбаланса жидкости и электролитов при диарее. В состав приготовленного раствора входят электролиты (натрий, калий и хлор), декстроза и вода, которые помогают устранить обезвоживание и восстановить

нормальный водно-электролитный баланс. Прием «Регидрона» рекомендуется начинать при первых признаках диареи и заканчивать после полного исчезновения симптомов.

### 1.7. КОЖНЫЕ СЫПИ ПРИ COVID-19

В настоящее время имеется ряд клинических наблюдений, описывающих кожные сыпи при COVID-19, в связи с чем основной задачей клиницистов является дифференциальная диагностика поражений кожи при COVID-19 от других инфекционных экзантем, а также целого ряда дерматозов.

Анализ накапливающихся в литературе описаний клинических наблюдений кожных сыпей у больных COVID-19, а также собственный опыт продолжающегося динамического наблюдения наших соотечественников, страдающих этим вирусным заболеванием, позволяет прийти к выводу о том, что поражения кожи могут быть первыми признаками начала коронавирусной инфекции. Кроме того, многообразие наблюдаемых дерматозов и кожных сыпей можно разделить на семь групп в зависимости от их этиологии и механизмов развития:



**1 группа - Ангииты кожи.** Как правило, ангииты кожи имеют инфекционноаллергический генез и возникают на фоне инфекционных процессов различной, в том числе вирусной этиологии. Классическим примером может служить острая узловая эритема на фоне обычной ОРВИ.

При коронавирусной инфекции происходит поражение стенок мелких сосудов дермы циркулирующими иммунными комплексами в виде депозитов с вирусными антигенами. К особым формам, ассоциированным с COVID-19, можно отнести акроваскулиты. Акральная приуроченность сыпи, возможно, обусловлена сопутствующей заболеванию гипоксии.



а



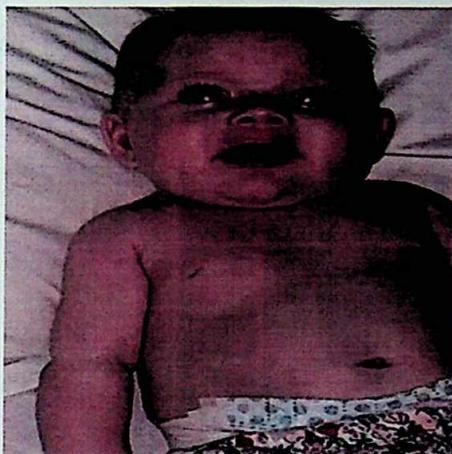
**2 группа - Папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай.** Представляют собой характерные инфекционно-аллергические поражения кожи, также часто ассоциированные с COVID-19. Клинической особенностью розового лишая при коронавирусной инфекции является отсутствие «материнской бляшки» (самого крупного элемента, возникающего первым при классическом течении дерматоза).



### **3 группа - Кореподобные сыпи и инфекционные эритемы.**

При COVID-19 эти сыпи напоминают по своим клиническим характеристикам таковые, характерные для кори или других вирусных инфекций и, тем самым, указывают на патогенетическую близость к классическим вирусным экзантемам.

**4 группа - Папуло-везикулезные высыпания (по типу милиарии или эккринной потницы).** Возникают на фоне субфебрилитета с многодневным повышенным потоотделением у пациентов. В отличие от классической милиарии, высыпания при COVID-19 характеризуются обширностью поражений кожных покровов.



**5 группа - Токсидермии.** Напрямую не связаны с коронавирусной инфекцией и являются следствием индивидуальной непереносимости пациентами определенных лекарственных препаратов. По сравнению с антибактериальными и комбинированными противовирусными препаратами, гидроксихлорохин реже вызывает аллергические реакции со стороны кожи.



**6 группа - Крапивница.** В зависимости от своего происхождения заболевание может иметь двоякий характер. С одной стороны, уртикарные высыпания могут быть предвестником начала COVID-19 или возникают вместе с ее первыми симптомами. С другой стороны, крапивница нередко развивается вследствие лекарственной непереносимости и в таком случае является клинической формой токсидермии. Акральное расположение волдырей на фоне COVID-19 также можно отнести к специфическим особенностям уртикарного поражения кожи при этом вирусном заболевании.



**7 группа - Артифициальные поражения (трофические изменения тканей лица). Являются следствием вынужденного длительного пребывания больных в про- позиции с целью улучшения дыхательной функции.**



## **ГЛАВА II. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

### **2.1.АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19**

**Анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза.**

При сборе эпидемиологического анамнеза устанавливается 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 COVID-19 подтвержден лабораторно.

**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 частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений;
- Пульсоксиметрию с измерением SpO<sub>2</sub> для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии.

**Лабораторная диагностика этиологическая:**

- Выявление РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК
- Выявление антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов.

1. Выявление иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (в том числе к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина

2. Лабораторная диагностика общая (дополнительная):

Объем, сроки и кратность лабораторных исследований зависят от степени тяжести заболевания. Легкое течение заболевания с наблюдением пациента в амбулаторных условиях не требует дополнительных лабораторных исследований. В случае госпитализации по поводу среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения необходимо выполнить следующие исследования:

**Общий (клинический) анализ крови** с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы.



**Биохимический анализ крови** (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, альбумин, лактат, лактатдегидрогеназа тропонин, ферритин). 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.

**C-реактивный белок (СРБ)** является основным лабораторным маркером активности процесса в легких. Его повышение коррелирует с объемом поражения легочной ткани и является основанием для начала противовоспалительной терапии.



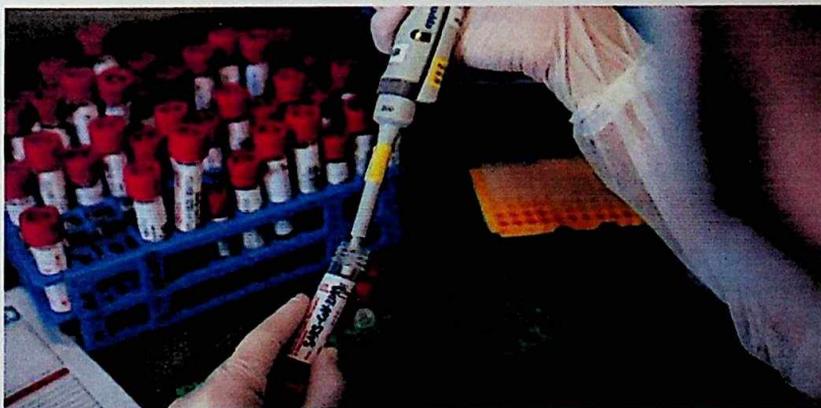
**Гормональное исследование:** прокальцитонин, мозговой натрий-уретический пептид - NT-proBNP/BNP. **Прокальцитонин** при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких находится в пределах референсных значений. Повышение прокальцитонина свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях.

**Коагулограмма** в объеме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, протромбиновое отношение, фибриноген, D-димер (количественным методом).

### **Прогностические лабораторные маркеры**

У большинства пациентов с COVID-19 наблюдается нормальное число лейкоцитов, у одной трети обнаруживается лейкопения, лимфопения присутствует у 83,2% пациентов. Тромбоцитопения носит умеренный характер, но более отчетлива при тяжелом течении и у лиц, умерших от COVID-19. Возрастание D-димера в 3-4 раза более возрастной нормы и удлинение протромбинового времени, особенно при тяжелом течении (снижение % протромбина), увеличение фибриногена имеет клиническое значение. Необходимо учитывать возрастные особенности: D-димер повышается после 50 лет в связи с

накоплением хронических заболеваний. Расчет возрастного уровня верхней границы референтного интервала может быть выполнен по формуле: возраст  $\times$  0,01 мкг/мл (при измерении в единицах FEU). Также с осторожностью нужно подходить к исследованию D-димера у беременных. Для беременности, даже физиологически протекающей, характерно повышение D-димера с существенным разбросом значений в этой группе. Вне инфекции SARS-CoV-2 D-димер не является определяющим в тактике и при назначении низкомолекулярных гепаринов. Клиническое значение его повышения при COVID-19 у беременных окончательно не определено. Наличие органной дисфункции, декомпенсации сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, выявленные биохимическим анализом крови, имеют прогностическое значение и оказывают влияние на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования. Возможно повышение активности аминотрансфераз и креатинкиназы, концентрации тропонина, креатинина или мочевины. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии. Концентрация СРБ увеличивалась у большинства пациентов, одновременно с увеличением интерлейкина-6 (ИЛ-6) и СОЭ в разной степени. ИЛ-6, ИЛ-10 и TNF- $\alpha$  возрастают во время болезни и снижаются при выздоровлении. Пациенты, нуждающиеся в госпитализации, имеют значительно более высокие уровни ИЛ-6,



ИЛ-10 и TNF-а и сниженное количество CD4 и CD8 Т-клеток. Уровень ИЛ-6, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли-а обратно коррелирует с количеством CD4 и CD8, ассоциированных с лимфопенией. Отмечено увеличение острофазового белка ферритина при неблагоприятном течении заболевания.

Лабораторные признаки цитокинового шторма: лейкопения, выраженная лимфопения, снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, высокие уровни интерлейкина-6 ( $> 40$  пг/мл), повышение уровня С-реактивного белка более  $75$  мг/л, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови, значительное повышение уровня D-димера (в 4 раза и более по сравнению с референтным значением) или его быстрое нарастание, повышение уровня продуктов деградации фибрина, гиперфибриногенемия, нормальное или укороченное протромбиновое и активированное частичное тромбластиновое время, нормальный уровень антитромбина III. При развитии ОРДС каждые 48-72 часа до стойкого получения отрицательных уровней необходимо определять: ИЛ-6, D-димер, ферритин, фибриноген, С-реактивный белок, триглицериды, ЛДГ. Лабораторные показатели прогрессирующего синдрома активации макрофагов: дву-трехростковая цитопения, нарастание уровня ферритина, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, гипонатремия, гипофибриногенемия, снижение уровня антитромбина III, пролонгирование протромбинового времени и активированного частичного тромбластинового времени.

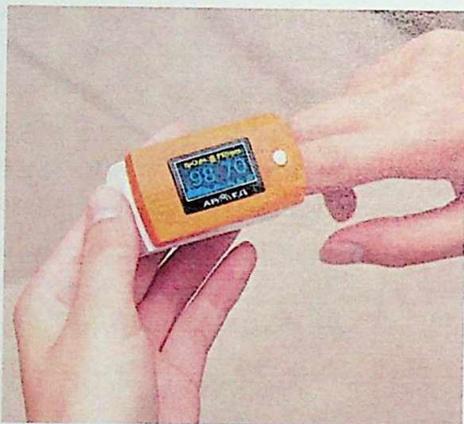
Гипервоспаление при COVID-19 может манифестировать цитопенией (тромбоцитопения и лимфопения), коагулопатией (тромбоцитопения, гипофибриногенемия и повышение D-димера крови), повреждением тканей/гепатитом (повышение уровня ЛДГ и аминотрансфераз сыворотки крови) и активацией макрофагов/гепатоцитов (повышение уровня ферритина сыворотки крови). В диагностике и прогнозе течения сепсиса имеет значение уровень прокальцитонина:  $< 0.5$  мкг/л - низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода;  $> 0.5$  мкг/л - пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция. Анализ на

прокальцитонин при поступлении является дополнительной информацией для ранней оценки риска и исключения бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19.

Развитие сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 также сопровождается лимфопенией, тромбоцитопенией, повышением СРБ, МВ-фракции креатинкиназы, высокочувствительного тропонина и мозгового натрий-уретического пептида (NT pro-BNP). Для выявления пациентов группы риска необходимо рассмотреть регулярный контроль тропонина (ежедневно в ОРИТ, через день - у стационарных пациентов), контроль NT-proBNP как маркера миокардиального стресса. У пациентов с нарастающей одышкой и NT-proBNP >2000 пг/мл отмечен наивысший риск и приоритет для очного осмотра и госпитализации в ОРИТ, при значениях  $400 < \text{NT-proBNP} < 2000$  пг/мл пациенты относятся к группе с промежуточным риском.

## **2.2. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБЩАЯ**

**Пульсоксиметрия** с измерением SpO<sub>2</sub> для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии 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) (SpO<sub>2</sub> менее 90%) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, бикарбонатов, лактата.



**Методы лучевой диагностики** применяют для выявления COVID-19 пневмоний, их осложнений, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких, а также для определения степени выраженности и динамики изменений, оценки эффективности проводимой терапии.

Лучевые методы также необходимы для выявления и оценки характера патологических изменений в других анатомических областях и как средства контроля для инвазивных (интервенционных) медицинских вмешательств.

К методам лучевой диагностики патологии ОГК пациентов с предполагаемой/установленной COVID-19 пневмонией относят:

- Обзорную рентгенографию легких (РГ),
- Компьютерную томографию легких (КТ),

- Ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей (УЗИ).

**Стандартная РГ** имеет низкую чувствительность в выявлении начальных изменений в первые дни заболевания и не может применяться для ранней диагностики. Информативность РГ повышается с увеличением длительности течения пневмонии. Рентгенография с использованием передвижных (палатных) аппаратов является основным методом лучевой диагностики патологии ОГК в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Применение передвижного (палатного) аппарата оправдано и для проведения обычных РГ исследований в рентгеновском кабинете. В стационарных условиях относительным преимуществом РГ в сравнении с КТ являются большая пропускная способность. Метод позволяет уверенно выявлять тяжелые формы пневмоний и отек легких различной природы, которые требуют госпитализации, в том числе направления в ОРИТ.

**КТ** имеет высокую чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для COVID-19. Применение КТ целесообразно для первичной оценки состояния ОГК у пациентов с тяжелыми прогрессирующими формами заболевания, а также для дифференциальной диагностики выявленных изменений и оценки динамики процесса. КТ позволяет выявить характерные изменения в легких у пациентов с COVID-19 еще до появления положительных лабораторных тестов на инфекцию с помощью МАНК. В то же время, КТ выявляет изменения легких у значительного числа пациентов с бессимптомной и легкой формами заболевания, которым не требуется госпитализация. Результаты КТ в этих случаях не влияют на тактику лечения и прогноз заболевания при наличии лабораторного подтверждения COVID-19. Поэтому массовое применение КТ для скрининга асимптомных и легких форм болезни не рекомендуется.

Ограничениями КТ в сравнении с РГ являются меньшая доступность технологии в отдельных медицинских организациях, городах и регионах; недоступность исследования для части

пациентов, находящихся на ИВЛ; высокая потребность в КТ-исследованиях для диагностики других заболеваний. Вместе с тем, комплексная оценка анамнестических, клинических и рентгенологических данных позволяет определить клинически подтвержденный случай COVID-19, маршрутизировать пациента и начать противовирусную терапию. В связи с этим КТ может быть исследованием «первой линии» в тех медицинских организациях/территориях, в которых имеется достаточное количество аппаратов и кадровое обеспечение для выполнения требуемого объема исследований без ущерба для своевременной диагностики других болезней (онкологических, неврологических и т.д.) у наиболее нуждающихся в этом исследовании пациентов.

**УЗИ** легких у пациентов с предполагаемой/известной COVID-19 пневмонией является дополнительным методом визуализации, который не заменяет и не исключает проведение РГ и КТ. При соблюдении правильной методики, выборе правильных показаний и наличии подготовленного врачебного персонала это исследование отличается высокой чувствительностью в выявлении интерстициальных изменений и консолидаций в легочной ткани, но только при субплевральном их расположении. Данные УЗИ не позволяют однозначно определить причину возникновения и/или действительную распространенность изменений в легочной ткани. Следует учитывать, что УЗИ не является стандартной процедурой в диагностике пневмоний, оно не включено в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. В связи с этим результативность исследований в значительной степени зависит от имеющегося опыта и квалификации врача, проводящего исследование.

**Электрокардиография (ЭКГ)** в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам. Данное исследование не содержит какой-либо специфической информации, однако в настоящее время известно, что вирусная инфекция и пневмония 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 (респираторные фторхинолоны, макролиды), противомаларийных препаратов.

### 2.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА COVID-19

Основное значение для этиологической лабораторной диагностики COVID-19 имеет выявление РНК SARS-CoV-2 с помощью МАНК. Перечень зарегистрированных в Российской Федерации диагностических наборов реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 представлен в Государственном реестре медицинских изделий.

Лабораторное обследование на РНК SARS-CoV-2 рекомендуется проводить всем лицам с признаками ОРВИ. В качестве предварительного скринингового обследования рекомендуется использовать тест на определение антигена SARS-CoV-2 в мазках носо-/ротоглотки методом иммунохроматографии.

В обязательном порядке лабораторное обследование на COVID-19 с применением МАНК проводится следующим категориям лиц:

- прибывшие из зарубежной поездки с наличием симптомов инфекционного заболевания (или при появлении симптомов в течение периода медицинского наблюдения);

- контактировавшие с больным COVID-19, при появлении симптомов, не исключающих COVID-19, в ходе медицинского наблюдения и при отсутствии клинических проявлений на 8-10 календарный день медицинского наблюдения со дня контакта с больным COVID-19;

- Пациенты с диагнозом "внебольничная пневмония";

- Работники медицинских организаций, имеющих риск инфицирования при профессиональной деятельности,

- о до появления IgG - 1 раз в неделю;

- о при появлении симптомов, не исключающих COVID-19, - немедленно;

• Лица, находящиеся в интернатах, детских домах, детских лагерях, пансионатах для пожилых и других стационарных организациях социального обслуживания, учреждениях уголовно-исполнительной системы при появлении респираторных симптомов;

• Лица старше 65 лет, обратившиеся за медицинской помощью с респираторными симптомами;

• Работники стационарных организаций социального обслуживания

населения, учреждений уголовно-исполнительной системы и работники при вахтовом методе работы до начала работы в организации с целью

предупреждения заноса COVID-19;

• Дети из организованных коллективов при возникновении 3-х и более случаев заболеваний, не исключаяющих COVID-19 (обследуются как при вспышечной заболеваемости).

При обращении в медицинские организации лабораторному обследованию на РНК SARS-CoV-2 подлежат пациенты без признаков ОРВИ 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 SARS-CoV-2, которые в последующем заболели;

• Наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;

• Наличие профессиональных контактов с биоматериалом от пациентов с COVID-19 и лиц с подозрением на данное заболевание (врачи, специалисты с высшим профессиональным (не медицинским) образованием, средний и младший медицинский персонал);

• Рождение от матери, у которой за 14 дней до родов был выявлен подозрительный или подтвержденный случай COVID-19.

Основным видом биоматериала для лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 является материал, полученный при заборе мазка из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки. Мазки со

слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки собираются в одну пробирку для большей концентрации вируса.

При признаках заболевания нижних дыхательных путей в случае получения отрицательного результата в мазках со слизистой носо- и ротоглотки дополнительно исследуются мокрота (при наличии) или промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират. У интубированных пациентов (у пациентов, находящихся на ИВЛ) с целью выявления SARS-CoV-2 рекомендуется получение и исследование аспирата содержимого трахеи.

В качестве дополнительного материала для исследования могут использоваться биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, фекалии.

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, следует считать потенциально инфицированными, и при работе с ними должны учитываться 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 ОРВИ, предварительно уведомив лабораторию о том, какой образец транспортируется. Транспортировка возможна на льду.

Срок выполнения исследования на выявление РНК SARS-CoV-2 МАНК в лабораториях медицинских организаций не должен превышать 48 ч с момента получения биологического материала. Лаборатории должны выдавать заключения по результатам

исследований немедленно по их получению.

Медицинские организации, в соответствии с действующим санитарным законодательством, направляют экстренное извещение (список, заверенный медицинской организацией) в территориальные органы. Учет больных COVID-19 и внесение в отчетные формы проводится территориальными органами только по полученным экстренным извещениям (спискам, заверенным медицинской организацией). Для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования с применением МАНК на возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. Рекомендуется проведение микробиологической диагностики (культуральное исследование) и/или ПЦР-диагностики на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type B*, *Legionella pneumophila*, а также иных возбудителей бактериальных респираторных инфекций нижних дыхательных путей. Для экспресс-диагностики могут использоваться экспресс-тесты с целью выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

Выявление антител к SARS-CoV-2 имеет вспомогательное значение для диагностики текущей инфекции и основное для оценки иммунного ответа на текущую или перенесенную инфекцию. Антитела класса А (IgA) начинают формироваться и доступны для детекции примерно со 2 дня от начала заболевания, достигают пика через 2 недели и сохраняются длительное время. Антитела класса М (IgM) начинают выявляться примерно на 7-е сутки от начала заражения, достигают пика через неделю и могут сохраняться в течение 2-х месяцев и более. Примерно с 3-й недели или ранее определяются антитела класса G (IgG) к SARS-CoV-2. Особенностью иммунного антительного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 является небольшой временной промежуток между появлением антител IgM и IgG, а иногда и одновременное их формирование.

С целью диагностики COVID-19 рекомендуется проведение раздельного тестирования на антитела класса IgM/IgA и IgG, а также

мониторинг появления антител в динамике (детекция сероконверсии) — повторное тестирование в неясных случаях через 5-7 дней.

Для определения наличия IgG рекомендуется использовать наборы реагентов с количественным определением титра антител, что позволит оценивать напряженность иммунитета в динамике и проводить отбор потенциальных доноров иммунокомпетентной плазмы. Для минимизации ложноположительных результатов рекомендуется ввести алгоритм последовательного тестирования пациентов, у которых получены первоначальные положительные результаты на антитела классов IgM/IgA или IgG, с использованием другого теста. С этой целью необходимо использовать тест-систему с максимальными чувствительностью и специфичностью, а также с одновременным выявлением антител классов А, М, G, которая будет играть роль референтной (верифицирующей) тест-системы. В качестве такой тест-системы может использоваться тест-система для выявления рецептор-связывающего домена поверхностного гликопротеина S SARS-CoV-2. Использование такого алгоритма позволит выполнять надежную диагностику. Тестирование на антитела к вирусу SARS-Cov-2 рекомендуется использовать в следующих случаях:

- в качестве дополнительного метода диагностики острой инфекции (с учетом серонегативного периода) или при невозможности исследования мазков методом амплификации нуклеиновых кислот, в том числе при госпитализации в стационар по поводу соматической патологии;

- для выявления лиц с бессимптомной формой инфекции;

- для установления факта перенесенной ранее инфекции при обследовании групп риска и проведении массового обследования населения для оценки уровня популяционного иммунитета;

- для отбора потенциальных доноров иммунокомпетентной плазмы.

Лабораторное обследование на IgA, IgM и/или IgG (в отдельных исследованиях или суммарно) к SARS-CoV-2 рекомендуется проводить всем медработникам, которым не проводилось такое

исследование ранее или если был получен отрицательный результат. Кратность обследования 1 раз в 7 дней. Рекомендуется проводить тестирование всех пациентов, поступающих в медицинские организации для оказания плановой медицинской помощи, на наличие IgA, IgM и/или IgG (в отдельных исследованиях или суммарно) к SARS-CoV-2 с помощью иммунохимических методов диагностики (иммуноферментный анализ, иммунохемилюминесцентный анализа, иммунохроматографический анализ). При оценке напряженности поствакцинального протективного иммунитета методом иммуноферментного анализа рекомендуется определение антител к рецептор-связывающему домену (анти-RBD антител). В качестве материала для проведения лабораторных исследований на наличие IgA, IgM и/или IgG (в отдельных исследованиях или суммарно) к SARS-CoV-2 используется кровь или другие виды биоматериала в соответствии с инструкцией применяемого набора реагентов.

### ГЛАВА III. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА COVID-19

Необходимо дифференцировать новую коронавирусную инфекцию с гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями, вызываемыми риновирусами, аденовирусами, РС-вирусом, метапневмовирусами человека, MERS-CoV, вирусом парагриппа, вирусными гастроэнтеритами, бактериальными возбудителями респираторных инфекций, туберкулезом. Длительность инкубационного периода COVID-19 может колебаться от 2 до 14 дней, однако в среднем составляет 5-7 дней, тогда как длительность инкубационного периода гриппа и ОРВИ, как правило, не превышает 3 дней. При гриппе заболевание начинается резко, при COVID-19 и ОРВИ, как правило, постепенно. Как при COVID-19, так и при гриппе может отмечаться высокая лихорадка, кашель, слабость. При течении ОРВИ высокая лихорадка, слабость встречаются редко. При этом при гриппе и ОРВИ одышка и затрудненное дыхание отмечаются значительно реже, чем при COVID-19. Симптомы COVID-19 и туберкулеза могут быть схожи (кашель, повышение температуры, слабость). При туберкулезе симптомы в большинстве случаев развиваются постепенно, но может быть и острое течение заболевания. Оба заболевания могут протекать одновременно, утяжеляя течение друг друга. Для исключения туберкулеза целесообразно проведение теста *in vitro* для выявления эффекторных Т клеток, реагирующих на стимуляцию антигеном *Mycobacterium tuberculosis* методом ELISPOT, 3-х кратное исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий (после получения отрицательного результата на наличие РНК SARS-CoV-2). При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты проводится выявление маркеров ДНК *Mycobacterium tuberculosis* методом ПЦР, лучевое обследование.

При вирусных гастроэнтеритах ведущим будет поражение желудочнокишечного тракта (ЖКТ), симптомы поражения дыхательных путей, как правило, выражены минимально. В целом при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клинические симптомы и их динамику. Во всех подозрительных случаях показано обследование на SARS-COV-2 и возбудителей других респираторных инфекций.

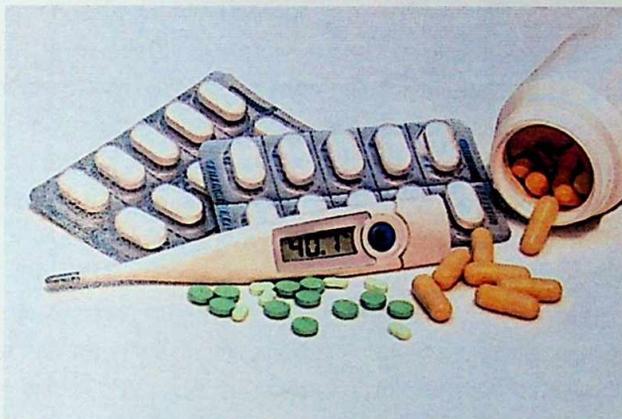
## ГЛАВА IV. ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса. Лечение COVID-19 в соответствии с протоколами настоящих рекомендаций проводится в подтвержденных и вероятных случаях заболевания. В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков ухудшения его клинического состояния. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую патогенетическую и симптоматическую терапию. Лечение сопутствующих заболеваний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям.

### 4.1. ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся препараты фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, интерферон-альфа. Для некоторых препаратов имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии 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 их применения. Препарат фавипиравир – синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. В ряде исследований было продемонстрировано, что фавипиравир эффективно ингибирует SARS-CoV-2 в культуре клеток. В январе 2020 г. в Китае было проведено открытое нерандомизированное исследование фавипиравира при лечении COVID-19 в сравнении с комбинацией лопинавир+ритонавир. В группе фавипиравира

медиана времени до элиминации вируса составила 4 дня и была значительно меньше, чем в группе сравнения (11 дней). При этом к десятому дню элиминация вируса была зарегистрирована у 80% пациентов, получавших фавипиравир.



Улучшение по данным КТ ОГК через 14 дней после окончания исследуемой терапии зафиксировано у 91,4% пациентов в группе фавипиравира и только у 62,2% пациентов в контрольной группе. Нежелательные реакции в группе фавипиравира наблюдались в 5 раз реже, чем в группе сравнения. В Российской Федерации проведено клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата фавипиравир с участием 168 пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 (в соотношении амбулаторных и стационарных пациентов 4:1). Частота достижения клинического улучшения на 7-й день терапии в группе пациентов, получавших фавипиравир, была практически в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения. Доля пациентов с элиминацией вируса в дни 3-й и 5-й дни терапии была выше в группе лечения фавипиравиром, что свидетельствовало о более раннем наступлении элиминации при применении препарата. В когорте стационарных пациентов, получавших фавипиравир, к 28-му дню терапии была выявлена клинически значимая разница по числу разрешившихся случаев по данным КТ ОГК. Полученные данные позволяют разрешить

применение препарата не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях. Другим препаратом, обладающим противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2, является ремдесивир. Его активный метаболит выступает в качестве аналога аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК. В одном из масштабных исследований, включавшем 1063 пациента, было показано, что у пациентов, получавших 10-дневный курс лечения ремдесивиром, время выздоровления было короче на 4 дня в сравнении с группой, получавшей плацебо (11 и 15 дней соответственно). Достоверной разницы в частоте смертности в описанных группах получено не было. Применение препарата возможно только в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях. До этого необходимо получить письменное согласие пациента. В соответствии с большинством случаев применения ремдесивира в клинических исследованиях на сегодняшний день, его следует использовать для лечения инфекции COVID-19 тяжелой степени у пациентов, SpO<sub>2</sub> которых составляет 94% и менее (требуется дополнительная подача кислорода, ИВЛ, ЭКМО). Среди препаратов, применяющихся для лечения COVID-19, следует отметить противомаларийное средство гидроксихлорохин. Оно используется для терапии малярии и некоторых других протозойных инфекций. Кроме того, в связи с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом, гидроксихлорохин нашел свое применение в лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. Механизм действия гидроксихлорохина против некоторых вирусных инфекций изучен не до конца, в опубликованных данных отмечаются несколько вариантов его воздействия на COVID-19, которые препятствуют проникновению вируса в клетку и его репликации. Результаты большого количества опубликованных зарубежных исследований, а

также отечественный опыт указывают на возможность эффективного применения гидроксихлорохина в низких дозах, в меньшей степени ассоциированных с нарушениями сердечного ритма, у пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19 при назначении в течение первых 3-5 дней заболевания. Использование гидроксихлорохина у пациентов с тяжелым течением заболевания, как правило, оказывается неэффективным. Решение вопроса о назначении гидроксихлорохина должно приниматься индивидуально на основе оценки соотношения пользы и риска для конкретного пациента. Возможно, применение гидроксихлорохина может предотвратить развитие тяжелых форм инфекции. Гидроксихлорохин обладает кардиотоксичностью, и его прием может сопровождаться развитием, например, синдрома удлиненного QT. На сегодняшний день нет четких указаний профессиональных сообществ относительно того, как организовать мониторинг безопасности при амбулаторном применении гидроксихлорохина, в том числе без возможности контроля ЭКГ. В случае амбулаторного применения гидроксихлорохина в условиях карантина и ограниченности ресурсов (отсутствие возможности контроля ЭКГ и электролитов в плазме) следует рассмотреть вариант ведения больного с обязательным соблюдением двух ограничительных условий:

1) низкий риск лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT по шкале Тисдейла ( $\leq 6$  баллов)

2) отсутствии дополнительных факторов риска удлинения интервала QT согласно модифицированному чек-листу

Рекомбинантный интерферон альфа (ИФН- $\alpha$ ) для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути. Беременным назначают только рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ . 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 ИФН- $\alpha$ , препараты индукторов ИФН, а также противовирусные препараты с широким спектром активности, такие как умифеновир. Согласно современным представлениям о патогенезе COVID-19, применение препаратов, рекомендуемых для этиотропной терапии, целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни (появления первых симптомов). Назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя).

Клиническое использование плазмы антиковидной Согласно рекомендациям ВОЗ, применение плазмы от доноров-реконвалесцентов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления) с целью лечения заболеваний, характеризующихся эпидемическими вспышками и отсутствием специфического лечения, основано на концепции пассивной иммунизации. По опубликованным данным, в КНР и других странах применялась плазма, полученная от доноров-реконвалесцентов COVID-19 (далее – антиковидная плазма), что нашло отражение в национальных руководствах по лечению COVID-19. Заготовка, хранение, транспортировка и клиническое использование антиковидной плазмы осуществляется в соответствии с требованиями, установленными постановлением Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2020 № 183н 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому

подлежит лицу при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов». Помимо установленных обязательных требований отбор доноров осуществляется по результатам предварительного исследования на наличие IgG к SARS-CoV-2, в том числе может быть проведено экспресс-тестирование крови. Дополнительные требования к донорам антиковидной плазмы:

- Возраст 18-55 лет;
- Масса тела более 50 кг;
- Концентрация общего белка крови не менее 65 г/л;
- Не ранее чем через 14 дней после исчезновения клинических симптомов и отрицательном результате тестирования на ПНК SARS-CoV-2 в орофарингеальном мазке;

- Вируснейтрализующая активность плазмы в разведении 1:160;

В случае отсутствия доноров с оптимальной вируснейтрализующей активностью плазмы допускается осуществлять заготовку от доноров с вируснейтрализующей активностью плазмы 1:802. Показания к клиническому использованию антиковидной плазмы:

1. Оптимально в период от 3 до 7 дней с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов:

- в тяжелом состоянии, с положительным результатом лабораторного исследования на ПНК SARS-CoV-2;
- при средней степени тяжести с проявлениями ОРДС.

В случае длительности заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения и положительном результате на ПНК SARS-CoV-2. Суммарный объем трансфузии составляет 5-10 мл антиковидной плазмы/кг веса пациента, в среднем 400-600 мл. Для повышения клинической эффективности, рекомендуется использовать 2 трансфузии антиковидной плазмы с интервалом 12-24 ч. в объеме 200-325 мл, заготовленной от разных доноров. Антиковидная плазма также может быть использована для плазмозамещения при выполнении плазмафереза. Противопоказания к клиническому использованию антиковидной плазмы:

- Аллергические реакции на белки плазмы или цитрат натрия в анамнезе;
- Пациентам с аутоиммунными заболеваниями или селективным дефицитом IgA в анамнезе необходима тщательная оценка возможных побочных эффектов.

## 4.2. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время продолжают клинические исследования эффективности и безопасности таргетных препаратов у пациентов с тяжелым/критическим течением коронавирусной инфекции. При наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1, или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности, вовлечение паренхимы легкого  $\leq 50\%$ ) в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками рекомендуется назначение ингибиторов янус-киназ (тофацитиниба или барицитиниба) или ингибитора ИЛ-17 (нетакамаб):

- SpO<sub>2</sub> – 97 и выше, без признаков одышки
- 3N  $\leq$  Уровень СРБ < 6N
- Температура тела 37,5-37,9 °С в течение 3-5 дней
- Число лейкоцитов – 3,5-4,0  $\times 10^9$  /л
- Абсолютное число лимфоцитов – 1,5-2,0  $\times 10^9$  /л

При наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1-2, или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности, вовлечение паренхимы легкого  $\leq 50\%$ ) в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками рекомендуется назначение ингибитора ИЛ-6 олокизумаба (подкожно/внутривенно в терапевтической дозе) или блокаторов рецептора ИЛ-6: левелимаба (подкожно/внутривенно в терапевтической дозе), или сарилумаба (подкожно):

- SpO<sub>2</sub> 94-97, одышка при физической нагрузке
- 6N  $\leq$  Уровень СРБ < 9N

- Температура тела  $\geq 38$  °С в течение 3-5 дней
- Число лейкоцитов –  $3,0-3,5 \times 10^9$  /л
- Абсолютное число лимфоцитов –  $1,0-1,5 \times 10^9$  /л

Таблица 4.2.1. «Эмпирическая» визуальная шкала оценки степени тяжести изменений легочной ткани по данным рентгенографии ОГК

Степень изменений	Основные проявления вирусной пневмонии
Среднетяжелая Н	Неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности Вовлечение паренхимы легкого $\leq 50\%$
Тяжелая	Сливные затемнения по типу инфильтрации (симптом «белых легких») Вовлечение паренхимы легкого $\geq 50\%$

Учитывая, что вторичный синдром активации макрофагов (САМ)/гемофагоцитарный лимфогистоцитоз (ГЛГ) при COVID-19 является следствием массивированной неконтролируемой активации иммунной системы, спровоцированной острой вирусной инфекцией, пациентам, наряду с симптоматической и этиотропной терапией, в подавляющем большинстве случаев должна проводиться иммуносупрессивная терапия для подавления гиперактивации иммунной системы. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора для лечения больных с первичным ГЛГ и вторичным САМ/ГЛГ, они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса. Для проявления полного эффекта ГКС необходимо несколько часов. Максимум фармакологической активности ГКС приходится на тот период времени, когда их пиковые концентрации в крови уже позади. Не рекомендуется использовать ГКС для лечения легкой и умеренной степени тяжести течения COVID-19, в том числе в амбулаторных условиях.

Для терапии цитокинового шторма могут применяться различные схемы введения ГКС: дексаметазон в дозе 8-20 мг/сутки внутривенно

в зависимости от тяжести состояния пациента за 1-2 введения; метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 ч. с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. При прогрессировании синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двух-трехростковой цитопении) метилпреднизолон применяется по схеме 125 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч или дексаметазон 20 мг/внутривенно в два введения в течение не менее 3 дней с последующим постепенным снижением дозы. Снижение дозы МП/дексаметазона начинается при условии снижения уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%. Максимальная доза ГКС применяется в течение 3-4 суток, а затем снижается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, ферритина, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови). Применение ГКС должно быть в сочетании с антикоагулянтной терапией НМГ. При наличии признаков надпочечниковой недостаточности внутривенно вводится гидрокортизон в дозе 50-100 мг, с последующим медленным внутривенным введением препарата в течение 1 ч в дозе 200 мг в сутки. Пациенты, получающие ГКС, должны находиться под наблюдением на предмет побочных эффектов. У тяжелобольных пациентов к ним относятся гипергликемия артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ и повышенный риск инфекций (включая бактериальные, грибковые); частота этих инфекций у пациентов с COVID-19 неизвестна. ГКС необходимо применять с осторожностью при:

- Сахарном диабете
- Гипертонической болезни
- Язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки
- Ожирении • Признаках активной бактериальной инфекции
- Тромботических нарушениях

При наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1-4, или пневмонии среднетяжелой/тяжелой

степени по данным рентгенологического обследования (сливные затемнения по типу инфильтрации (симптом «белых легких») вовлечение паренхимы легкого  $\geq 50\%$ ) в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками рекомендуется назначение ингибиторов рецепторов ИЛ6 тоцилизумаба (сарилумаба) или ингибитора ИЛ1 $\beta$  (канакинумаба):

- SpO<sub>2</sub>  $\leq 93$ , одышка в покое
- Температура тела  $> 38$  °C в течение 5 дней или возобновление лихорадки на 5-10 день болезни после «светлого промежутка»
- Уровень СРБ  $\geq 9N$  или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания;
- Число лейкоцитов  $< 3,0 \times 10^9$  /л
- Абсолютное число лимфоцитов  $< 1,0 \times 10^9$  /л
- Уровень ферритина\*\* крови  $\geq 250$  нг/мл
- Уровень ИЛ-6\*\*  $> 40$  пк/мл

#### 4.3. ХАРАКТЕРИСТИКА КОАГУЛОПАТИИ ПРИ COVID-19

Следствием тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов может стать развитие нарушений свертывания крови. В начальных стадиях заболевания характерно развитие гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС-синдрома. Коагулопатия при COVID-19 характеризуется активацией системы свертывания крови в виде значительного повышения концентрации D-димера в крови. Количество тромбоцитов умеренно снижено (число тромбоцитов  $< 150 \times 10^9$  /л находят у 70-95% больных), незначительно удлинено протромбиновое время, значительно повышен фибриноген. Единичные исследования указывают, что концентрация в крови антитромбина редко снижается менее 80%. Концентрация протеина С также существенно не меняется. Таким образом, коагулопатия при COVID-19, наряду с признаками, характерными для развернутой фазы ДВС-синдрома в виде высокого уровня D-димера, не имеет типичных признаков потребления фибриногена и тромбоцитов.

Также не отмечено потребления компонентов противосвертывающей системы антитромбина и протеина С, характерного для ДВС-синдрома, отмечаемого при сепсисе. Интерес к коагулопатии при COVID-19 связан с тем, что ее наличие ассоциируется с риском смерти. Кроме того, у больных COVID-19 часто находят артериальный и венозный тромбоз.

Анализ секционных данных пациентов, погибших от COVID-19, указывает на наличие помимо диффузного повреждения альвеол, множества тромбозов мелких сосудов легких и связанных с ним множественных геморрагий в альвеолах. В тромботический процесс в легких вовлечены мегакариоциты, тромбоциты, формирующиеся тромбы богаты не только фибрином, но и тромбоцитами. Отмечаются признаки тромботической микроангиопатии в легких. Данные электронной микроскопии свидетельствует о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неоангиогенеза. ДВС-синдром развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Он встречается лишь у 0,6% выживших больных и в 71,4% у умерших больных. Развитие гиперкоагуляции сопряжено с риском развития тромботических осложнений. Для верификации диагноза ТЭЛА необходимо выполнение КТ с внутривенным контрастированием, для диагностики тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей – проведение УЗИ сосудов нижних конечностей.

#### 4.4. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Антитромботическая терапия у пациентов, которые лечатся дома. Профилактику ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ) стоит рассматривать для больных со среднетяжёлой формой COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбозмболических осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится прежде всего к больным с сильно ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифиосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов). Данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов при COVID-19 нет, тем не менее, при отсутствии НМГ/НФГ можно рассмотреть вопрос о применении прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки). При амбулаторном назначении антикоагулянтов следует уделять особое внимание наличию противопоказаний (прежде всего – выраженной почечной недостаточности), во время их использования необходимо повторно оценивать риск и активно искать признаки кровотечений. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 не ясна, и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности. Антитромботическая терапия у пациентов, поступивших в стационар. Назначение НМГ, как минимум, в профилактических

дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ. Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбозомболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19. По предварительным совокупным данным трёх небольших рандомизированных исследований АТТАСС, АСТIV-4а и REMAP-CAR у госпитализированных больных, которые не находятся в блоке интенсивной терапии и не получают высокопоточную оксигенотерапию, вентиляцию легких или инотропную/вазопрессорную поддержку, высокие (лечебные) дозы НМГ/НФГ дают наилучший клинический результат вне зависимости от исходного уровня D-димера и при этом сравнительно безопасны. У больных с ожирением (индекс массы тела  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> ) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%.

Лечение ТГВ/ТЭЛА. В случае развития ТГВ/ТЭЛА у пациента с COVID-19 следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ. Применение лечебных доз НМГ/НФГ может рассматриваться также у больных с клиническим подозрением на тромботические осложнения, когда нет возможности верифицировать диагноз. Лечение ТГВ/ТЭЛА, ассоциированных с COVID-19, антикоагулянтами следует продолжать не менее 3 месяцев; после выписки предпочтительно использовать прямые пероральные антикоагулянты в общепринятых дозах, если к ним нет противопоказаний.

#### 4.5. ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, а также при исходно низком количестве тромбоцитов, для профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. Фондапаринукс натрия, в отличие препаратов НМГ/НФГ, лишен потенциально благоприятных плейотропных эффектов, однако, с другой стороны, он не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению. НМГ, фондапаринукс натрия не рекомендуется использовать у пациентов с выраженной почечной недостаточностью или быстро меняющейся функцией почек. Противопоказания для использования антикоагулянтов – продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже  $25 \cdot 10^9$  /л, выраженная почечная недостаточность (для НМГ и фондапаринукса натрия). Повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению антикоагулянтов. Если антикоагулянты противопоказаны, следует использовать механические способы профилактики ТГВ нижних конечностей (предпочтительно перемежающуюся пневматическую компрессию). Применение механических способов профилактики ТГВ нижних конечностей в дополнение к антикоагулянтам можно рассмотреть также у больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Профилактика ТГВ/ТЭЛА у больных, принимающих пероральные антикоагулянты по другим показаниям. Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при не тяжелых проявлениях COVID-19, их прием можно продолжить. При неприемлемых лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения COVID-19, а также при тяжелой форме COVID-19 рекомендуется переход на лечебные дозы препаратов гепарина (предпочтительно НМГ).

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОД ПРЕБЫВАНИЯ В СТАЦИОНАРЕ.

Кратность определения D-димера, протромбинового времени, фибриногена и количества тромбоцитов зависит от тяжести COVID-19 инфекции, важна динамика как в сторону повышения, так и понижения показателей. У госпитализированных больных при средней тяжести 1 раз в два дня, при тяжелом – ежедневно. Внеочередной анализ вышеперечисленных показателей берется при усугублении тяжести по COVID-19. Для диагностики ДВС-синдрома рекомендуется использовать критерии Международного общества тромбоза и гемостаза (таблица 4.5.1.). Диагноз ДВС-синдрома устанавливается при наличии 5 баллов по этим критериям.

Таблица 4.5.1. Критерии явного ДВС Международного общества тромбоза и гемостаза

Показатель	Балл	Значения показателя
Количество тромбоцитов (на 109 /л)	2	< 50
	1	≥ 50, < 100
Продукты деградации фибрина/ D-димер	3	Сильно повышен
	2	Умеренно повышен
Протромбиновое время	2	≥ 6 сек
	1	≥ 3 сек, < 6 сек
Фибриноген (мг/мл)	1	< 100

У пациентов с коагулопатией потребления при отсутствии кровотечений следует поддерживать количество тромбоцитов выше  $20 \cdot 10^9$  /л, плазменную концентрацию фибриногена – выше 2,0 г/л. У пациентов с кровотечениями следует поддерживать количество тромбоцитов выше  $50 \cdot 10^9$  /л, плазменную концентрацию фибриногена – выше 2,0 г/л, протромбиновое отношение < 1,5. У пациентов с очень низкой или высокой массой тела, выраженным нарушением функции почек, высоким риском кровотечений, а также при беременности подбор дозы гепарина целесообразно осуществлять под контролем анти-Ха активности в крови. У больных в критическом состоянии, а также при использовании методов экстракорпоральной поддержки

кровообращения, при отсутствии возможности мониторировать состояние системы гемостаза традиционными методами допустимо использовать глобальные тесты (тромбоэластография) при наличии опыта их применения и интерпретации.

#### **4.6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Основными критериями эффективности упреждающей противовоспалительной терапии являются динамика клинического ответа: снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение SpO<sub>2</sub>. При этом эффект от блокаторов ИЛ-6 наступает в течение 12 ч (чаще используются 1-2 инъекции), лечения ГК – от 12 до 72 ч (курс 2-3 суток), терапии антикоагулянтами – от 120 ч (курс от 5 дней). Если эффект от упреждающей противовоспалительной терапии не получен, то необходимо предполагать другие причины ухудшения состояния (прогрессирование пневмонии, сепсис и др.). При лечении COVID-19 необходимо обеспечивать достаточное поступление жидкости в организм. 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 (в случае наличия у пациента таких симптомов). С целью профилактики отека легких пациентам следует ограничить объем вводимой жидкости, соблюдать нулевой или отрицательный гидробаланс. При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте показаны энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксанаполигидрат и другие). Пациентам в тяжелом состоянии (в ОРИТ) 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 ИВЛ, 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, увеличения 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. С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин). Бронхолитическая ингаляционная терапия с использованием салбутамола, фенотерола, с применением комбинированных средств (ипратропия бромид+фенотерол) целесообразна при наличии бронхообструктивного синдрома. Одним из перспективных методов лечения при ОРДС, ассоциированным с COVID-19, является применение препаратов экзогенного сурфактанта. Важнейшим свойством легочного сурфактанта является его способность снижать поверхностное натяжение в альвеолах, кроме того, сурфактант участвует в барьерной и защитной функциях легких, влияя на врожденный и адаптивный местный иммунитет. При ОРДС происходит повреждение альвеолоцитов второго типа, что приводит к нарушению синтеза легочного сурфактанта *de novo*, а также в результате выхода лейкоцитов и белков плазмы крови в альвеолярное пространство происходит ингибирование сурфактанта. В России для лечения ОРДС у взрослых пациентов разрешено использование

природного препарата Сурфактант-БЛ. Согласно результатам пилотных исследований, применение ингаляций Сурфактант-БЛ при ОРДС, ассоциированным с COVID-19, сопровождалось улучшением уровня оксигенации и уменьшением риска использования инвазивной респираторной поддержки. Препарат рекомендовано назначать при  $SpO_2 \leq 92\%$  у неинтубированных пациентов с помощью небулайзера (преимущество имеют меш-небулайзеры) в дозе 75-150 мг 2 раза в сутки в течение 3-5 суток.

#### 4.7. СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическое лечение включает:

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

Жаропонижающие назначают при  $t$  тела  $> 38,0-38,5$  °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. С целью купирования кашля при COVID-19 используются противокашлевые препараты: бутамират, леводропризин, ренгалин.

#### 4.8. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков. В патогенезе поражения легких при COVID-19 лежат иммунные механизмы – синдром активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия.

Антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение ПКТ более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%).



Бактериальные инфекции нечасто осложняют течение COVID-19. Так, в метаанализе 24 исследований, включавших 3338 пациентов, частота бактериальной коинфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5% (95% ДИ-0,4-6,7%); вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов (95% ДИ-9,6-18,9%); в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9% (95% ДИ-4,3-9,5%); бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (8,1%, 95% ДИ-2,3-13,8%). Поэтому

подавляющее большинство пациентов с COVID-19, особенно при легком и среднетяжелом течении, НЕ НУЖДАЮТСЯ в назначении антибактериальной терапии. При развитии бактериальной инфекции вне стационара или в первые 48 ч пребывания в стационаре антибактериальная терапия соответствует таковой при внебольничной пневмонии (таблицы 4-6). У пациентов, не нуждающихся в госпитализации, целесообразно назначение пероральных лекарственных форм.

Таблица 4.8.1. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии (ВП)

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний <sup>1</sup> , не принимавших за последние 3 мес антибиотики $\geq 2$ дней и не имеющих других факторов риска <sup>2</sup>	Амоксициллин внутри	Макролид внутрь <sup>3</sup>
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями <sup>1</sup> и/или принимавшими за последние 3 мес антибиотики $\geq 2$ дней и/или имеющих другие факторы риска <sup>2</sup>	Амоксициллин/ клавулановая кислота и др. ИЗП внутри	РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутри ИЛИ ЦС III <sup>4</sup> внутри

Примечание: ИЗП – ингибиторозащищенный аминопенициллин (амоксциллин/ клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам), РХ – респираторный хинолон, ЦС – цефалоспорин

1 ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение

2 К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение  $\geq 2$  суток в

предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

3 В районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения РХ. Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин); при известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения РХ или доксициклина.

#### 4 Цефдиторен

В стационаре, с целью уменьшения нагрузки на медицинский персонал целесообразно использовать пероральные формы антимикробных препаратов, ступенчатую терапию (например – амоксициллин/клавулановая кислота в/в – переход на прием амоксициллина/клавулановой кислоты внутрь, цефтриаксон, цефотаксим, цефтриаксон/сульбактам в/м, в/в с последующим переходом на цефдиторен внутрь). В случае клинической неэффективности или развития нозокомиальных (внутрибольничных) осложнений выбор режима антимикробной терапии необходимо осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, результатов мониторинга антибиотикорезистентности в стационаре, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики. Для терапии нозокомиальных (внутрибольничных) бактериальных инфекций в стационаре, в зависимости от результатов мониторинга чувствительности возбудителей нозокомиальных инфекций и результатов микробиологической диагностики у конкретного пациента, могут использоваться следующие антибактериальные препараты: азтреонам (в комбинации с цефтазидимом/авибактамом), имипенем/циластатин, линезолид, меропенем, пиперациллин/тазобактам, полимиксин В (только в комбинации), телаванцин, тигециклин, фосфомицин (только в

комбинации), цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, цефепим/сульбактам и др. Выбор антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций рекомендован на основании консультации клинического фармаколога.

### **Особенности применения пробиотиков**

Использование пробиотических препаратов в качестве дополнительной терапии при различных состояниях практикуется весьма широко, в т.ч. обсуждается их возможный благотворный эффект при лечении пациентов с COVID-19. Однако следует отметить, что из возможных направлений применения пробиотиков при COVID-19 только их назначение во время и/или после антибактериальной терапии для профилактики и лечения различных побочных эффектов имеет более чем убедительную доказательную базу. Как правило, в качестве пробиотиков используются препараты, содержащие различные виды и штаммы бифидобактерий и лактобактерий (в том числе МНН: Бифидобактерии бифидум и Бифидобактерии бифидум + Лактобактерии плантарум). Важно подчеркнуть, что применение пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи достоверно более эффективно, если они назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика.

## **4.9. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ(ОДН)**

ОДН является одним из наиболее частых осложнений COVID-19. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением (10-15%) после 5-го дня болезни сохраняется лихорадка, появляются симптомы дыхательной недостаточности, прогрессируют инфильтративные изменения в легких (вирусная пневмония), ОРДС. Даже при легком течении COVID-19 у большинства пациентов при КТ легких видны инфильтративные изменения. Так, 8AK8-CoV-2 обнаруживался в носоглоточных смывах у 59% пациентов, а инфильтративные изменения на КТ легких - у 88% пациентов с вероятным COVID-19.

## Особенности вирусной пневмонии и ОРДС при COVID-19

Поражения легких при COVID-19 отличается выраженной артериальной гипоксемией, часто не соответствующей объему поражения и степени снижения податливости лёгочной ткани, что связано с феноменом избыточной перфузии пораженных альвеол при COVID-19 (расширение сосудов) и несоответствием между вентиляцией и перфузией. При развитии ОРДС, у этих пациентов, как правило, нет других причин для интубации трахеи - нарушения сознания, мышечной слабости (дисфункция диафрагмы при полинейромиопатии критических состояний), нестабильной гемодинамики, интраабдоминальной гипертензии, низкой податливости грудной стенки, нарушений биомеханики дыхания, ведущих к повышенной работе дыхания. Вследствие этого у значимой части таких пациентов компенсация гипоксемии и ОДН достигается неинвазивными методами - оксигенотерапией и неинвазивной ИВЛ (НИВЛ) даже при снижении индекса  $PaO_2/PiO_2$  до 100 мм рт.ст., а у некоторых - и ниже.

При COVID-19 описаны два варианта поражений легких, являющихся, по сути, стадиями одного процесса, которые приводят к ОДН:

• Очаговое поражение лёгких (вирусная пневмония, более ранняя стадия): нормальная или немного сниженная податливость лёгочной ткани, на КТ только участки матового стекла, расположенные субплеврально и вдоль междолевых щелей, низкая рекрутабельность легких. Таким пациентам в большей степени показана кислородотерапия, при неуспехе - неинвазивная ИВЛ (шаги 1-2).

• Диффузное повреждение альвеол (соответствует 3-4 стадиям КТ) (собственно ОРДС). Альвеолы заполнены экссудатом, диффузное нарушение соотношения вентиляции-перфузии, часть альвеол может быть коллабирована, возможно ателектазирование участков легких, более выраженное в дорсальных отделах. Показаны высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная и инвазивная ИВЛ в про-позиции. При диффузном повреждении альвеол у пациентов с COVID-19 очень высока вероятность волюмотравмы (травмы

альвеол повышенным объемом), поэтому не следует устанавливать дыхательный объем на величину более 6 мл/кг ИМТ (или следует следить за величиной дыхательного объема при неинвазивной ИВЛ) и следует использовать умеренный РЕЕР (как правило, 8-10 см вод.ст, при прогрессировании заболевания - меньше).

Диффузное повреждение альвеол (ОРДС) при COVID-19 диагностируют в среднем на 8-е сутки от начала болезни, при поступлении в ОРИТ частота ОРДС около 60%, а индекс  $PaO_2/GiO_2$  - 136 (103-234) мм рт.ст.

При ОРДС у пациентов с COVID-19 высока частота гиперкапнии, сохраняющейся даже на фоне инвазивной ИВЛ из-за роста альвеолярного мертвого пространства (микротромбоз легочных капилляров, тромбоэмболия легочной артерии) и/или увеличения шунта (венозного примешивания), что ведет к большой (выше 5 мм рт.ст.) разнице напряжений  $CO_2$  в артериальной крови и в конце выдоха.

## **АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Рекомендован пошаговый подход в респираторной терапии (схема 1):

1 шаг – при  $SpO_2 < 92\%$  начать обычную  $O_2$ -терапию (через лицевую маску или назальные канюли, лучше маска с расходным мешком) потоком до 15 л/мин до  $SpO_2$  96-98%; у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, хронической сердечной недостаточностью) вместо шага 1 следует сразу переходить к шагу 2.

2 шаг (при неэффективности шага 1) – prone-позиция не менее 12-16 ч в сутки с высокопоточной оксигенацией (ВПО, рекомендуется надеть на пациента защитную маску) потоком 30-60 л/мин или НИВЛ в режиме CPAP 7-10 см вод.ст., а при сохранении видимой работы дыхания и участия вспомогательных дыхательных мышц – НИВЛ в режимах с заданным уровнем инспираторного давления (S, S/T, Pressure Support, BiPAP) 14-24 см вод.ст. (минимальный уровень при сохранении комфорта пациента) и минимальной инспираторной

фракцией кислорода для поддержания целевого значения SpO<sub>2</sub> (как правило, 60-100%)" (см. клинические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов «Применение неинвазивной вентиляции легких»);

3 шаг – при сохранении гипоксемии (SpO<sub>2</sub> <92%), признаках повышенной работы дыхания (участие вспомогательной мускулатуры, частое глубокое дыхание), усталости пациента, нарушении сознания, нестабильной динамике, появлении «провалов» давления на 2 и более см вод.ст. ниже уровня СРАР на фоне шага 2 показана интубация трахеи и инвазивная ИВЛ в сочетании с пропозицией. Важно, что изолированное увеличение ЧД до 30-35 в мин при отсутствии вышеописанных признаков не является показанием для интубации трахеи. При неэффективности шага 2 у пациентов с COVID-19 не рекомендуется задерживать интубацию трахеи и начало ИВЛ, так как отсрочка интубации трахеи ухудшает прогноз. Важно помнить, что дыхательная недостаточность может прогрессировать чрезвычайно быстро.

## ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ

Все системы доставки кислорода в дыхательные пути пациента делят на низкопоточные (поток кислорода до 15 л/мин) (носовые канюли, простые ороназальные маски, маски Вентури, ороназальные маски с резервуарным мешком) и высокопоточные (поток кислорода 30-60 л/мин). Результирующая величина FiO<sub>2</sub> зависит не только от потока кислорода, но и от состояния самого пациента (следует принимать во внимание такие факторы, как минутная вентиляция и инспираторы поток пациента – чем они больше, тем меньшая FiO<sub>2</sub> получается в итоге).



Низкопоточная оксигенотерапия эффективна при легкой и средней степени тяжести гипоксемической ОДН – с индексом  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  300-150 мм рт.ст. (сатурация на воздухе без кислорода 75-93%) (шаг 1).

Низкопоточные системы можно расположить следующим образом в порядке повышения степени результирующей инспираторной фракции кислорода: носовые канюли -> простые ороназальные маски -> маски Вентури -> ороназальные маски с резервуарным мешком.

Высокопоточная оксигенотерапия – это метод кислородной терапии, при использовании которого обеспечивается доставка подогретой и увлажненной кислородовоздушной смеси через специальные носовые канюли при высоких скоростях потока (до 60 л мин), при этом имеется возможность обеспечить  $F_{iO_2}$  до 100%. Высокопоточная оксигенотерапия эффективна при тяжелой степени гипоксемической ОДН – с индексом  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  менее 150 мм рт.ст. (сатурация на воздухе без кислорода ниже 75%) (шаг 2). Одним из важных физиологических свойств высокого потока для пациентов с COVID-19 является эффект промывания анатомического мертвого

пространства, что приводит к улучшению элиминации углекислоты и уменьшению работы дыхания пациента. С целью точного дозирования и экономии кислородно-воздушной смеси пациентам на самостоятельном дыхании необходимо использовать назально-оральные маски с накопительным мешком и клапаном переключения (клапан Рубена или модификации представлены в большом разнообразии).

### НЕИНВАЗИВНАЯ ИВЛ

Ввиду невысокой рекрутабельности альвеол и отсутствии выраженной внелегочной патологии у большинства пациентов с COVID-19, неинвазивная ИВЛ становится одним из основных методов респираторной поддержки, вытесняя инвазивную ИВЛ. Неинвазивная ИВЛ показана при неэффективности низкопоточной и высокопоточной оксигенотерапии (если ее применяли) (шаг 2). Применение НИВЛ рекомендовано только при следующих условиях:

- Сохранность сознания, стабильная гемодинамика;
- Возможность сотрудничать с персоналом;
- Отсутствие клаустрофобии (при применении шлемов);
  - Сохранение механизма откашливания мокроты. НИВЛ не рекомендуется при:
- Отсутствии самостоятельного дыхания (апноэ);
- Нестабильной гемодинамике (гипотензия, ишемия или инфаркт миокарда, жизнеугрожающая аритмия, неконтролируемая артериальная гипертензия);
  - Невозможности обеспечить защиту дыхательных путей (нарушение кашля и глотания) и высокий риск аспирации;
  - Избыточной бронхиальной секреции;
  - Признаках нарушения сознания (возбуждение или угнетение сознания), неспособности пациента к сотрудничеству;
  - Травме или ожоге лица, анатомических дефектах, препятствующих установке маски;
    - Неспособности пациента убрать маску с лица в случае рвоты;
    - Активном кровотечении из желудочно-кишечного тракта;

- Обструкции верхних дыхательных путей;
- Дискомфорте от маски.

Неинвазивную ИВЛ можно проводить как специальными аппаратами для неинвазивной ИВЛ (включая аппараты для домашней НИВЛ), так и универсальными аппаратами ИВЛ с режимом НИВЛ. Следует отметить, что эффективность использования специализированных аппаратов НИВЛ выше. Для неинвазивной ИВЛ могут быть использованы специальные маски для НИВЛ (ороназальные и полнолицевые), а также шлемы (для СРАР и для НИВЛ, в зависимости от выбранного режима и типа контура аппарата). При использовании ороназальных и полнолицевых масок НИВЛ следует обратить внимание на следующие моменты:

- если применен аппарат ИВЛ с двухшланговым контуром и наличием клапана выдоха (стандартный аппарат ИВЛ), то следует использовать невентилируемые маски (без утечки в «колене» маски);
- если применен специализированный аппарат для НИВЛ с одношланговым контуром, то при наличии порта выдоха в контуре используют маски с невентилируемым «коленом», а отсутствии такого порта – маски с вентилируемым «коленом»;
- оптимальная утечка составляет около 30 л/мин, при снижении утечки менее 7 л/мин следует ослабить маску, при утечке 30-60 л/мин – плотно прикрепить маску, при утечке более 60 л/мин – сменить маску;
- следует подбирать оптимальный размер маски в соответствии с размером лица пациента, большинству взрослых пациентов подойдут маски размера М
- при развитии пролежней от маски следует сменить маску на другой тип (ротация маски), например, ороназальную на полнолицевую, для профилактики пролежней рекомендовано использовать ротацию масок.

При использовании шлемов для НИВЛ следует обращать внимание на соответствие между типом шлема, типом контура, выбранным режимом ИВЛ и типом аппарата ИВЛ.

При проведении НИВЛ следует следить за величиной выдыхаемого дыхательного объема, которая не должна превышать при ороназальной и полнолицевой маске 9 мл/кг ИМТ, а при шлеме может быть на 50-75% выше ввиду высокой податливости и большого объема мёртвого пространства шлема. При прогрессировании заболевания задержка интубации трахеи может приводить к ухудшению прогноза. При уменьшении степени поражения лёгких, снижения потребности кислороде следует поэтапно снижать: сначала FiO<sub>2</sub>, затем уровень инспираторного давления (IPAP, Pressure Support), затем уровень CPAP (EPAP).

### **Прон-позиция и положение лежа на боку у неинтубированных пациентов**

У пациентов с COVID-19 формируются ателектазы в дорсальных отделах легких, в связи с чем самостоятельная прон-позиция (положение лежа на животе) высокоэффективна и у неинтубированных пациентов, которые получают кислородотерапию или НИВЛ. Прон-позиция проводится не реже двух раз в сутки (оптимально общее время на животе 12-16 ч в сутки). Раннее применение прон-позиции в сочетании с кислородотерапией или с НИВЛ помогает избежать интубации у многих пациентов. Основные механизмы действия прон-позиции:

- Расправление гравитационно-зависимых ателектазов;
- Улучшение вентиляционно-перфузионных соотношений;
- Улучшение дренажа секрета дыхательных путей;
- На фоне CPAP вентиляция распределяется более равномерно.

Противопоказания к самостоятельной прон-позиции:

- Нарушение сознания (угнетение или агитация);
- Гипотензия;
- Недавняя операция на брюшной или грудной полостях;
- Выраженное ожирение;
- Массивное кровотечение;
- Повреждения спинного мозга;

- Нарушения ритма, могущие потребовать дефибрилляции и/или массажа сердца.

У пациентов с выраженным ожирением вместо прон-позиции предпочтительнее использовать положение лежа на боку со сменой стороны несколько раз в сутки. Показания для интубации трахеи (достаточно одного критерия):

- Гипоксемия ( $SpO_2 < 92\%$ ), несмотря на высокопоточную оксигенотерапию или НИВЛ в положении лежа на животе с  $FiO_2 100\%$ ;

- Усталость пациента на фоне ВПО или НИВЛ в прон-позиции с  $FiO_2 100\%$ ;

- Нарастание видимых экскурсий грудной клетки и/или участие вспомогательных дыхательных мышц, несмотря на ВПО или НИВЛ в положении лежа на животе с  $FiO_2 100\%$ ;

- Угнетение сознания или возбуждение;

- Остановка дыхания;

- Нестабильная гемодинамика.

Вентиляция в положении лежа на животе (прон-позиция) и в положении на боку При ИВЛ у пациентов с COVID-19 рекомендовано положение лежа на животе в течение не менее 16 ч в сутки для улучшения оксигенации и возможного снижения летальности. Пациента следует положить на живот, предварительно подложив валики под грудную клетку и таз, а также подушку для лица (желательно использовать специальные подушки для прон-позиции) с таким расчетом, чтобы живот не оказывал избыточного давления на диафрагму, а также не создавалось условий для развития пролежней лица. При выраженном ожирении вместо прон-позиции при проведении ИВЛ предпочтительно положение лежа на боку со сменой стороны несколько раз в сутки. Осложнения при вентиляции в положении лежа на животе:

- Перегибы и дислокации интубационных трубок и венозных катетеров;

- Трудность выполнения сердечно-легочной реанимации;

- Развитие невритов периферических нервов верхних конечностей;

Повреждение носа и глаз – лицевой и периорбитальный отек – развивается почти в 100% случаев; кератоконъюнктивит, требующий лечения, развивается у 20% пациентов; В прон-позиции затруднены санация полости рта и трахеи, обработка глаз, лица. Критерий прекращения прон-позиции: увеличение  $P_{aO_2}/F_{iO_2} > 200$  мм рт.ст. при  $PEEP < 10$  см вод.ст., сохраняющееся в течение 4 ч после последнего сеанса пронпозиции.

### **ПРЕКРАЩЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ**

Рекомендовано продлевать респираторную поддержку до 14 суток и более даже при положительной динамике оксигенирующей функции легких, т.к. при COVID-19 возможно повторное ухудшение течения ОРДС; средняя длительность ИВЛ у выживших 14-21 суток.

Для улучшения исходов и уменьшения продолжительности респираторной поддержки рекомендуют использовать общие и респираторные критерии готовности к ее прекращению.

## ГЛАВА V. ПАЦИЕНТЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Последствия заражения COVID-19 у больных туберкулезом до конца неясны, но уже появляются первые публикации, свидетельствующие о том, что наличие туберкулезной инфекции, в том числе латентной, утяжеляет течение COVID-19. С целью предупреждения развития сочетанной патологии и исключения туберкулезной инфекции на начальном этапе ведения пациента с подозрением на COVID-19 необходимо проведение обследования на туберкулез одновременно с тестированием на вирус SARS-CoV-2. У пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, в анализах крови отмечается лейкопения и лимфопения, что можно рассматривать как фактор риска перехода латентной туберкулезной инфекции в активную и отнести группу пациентов с COVID-19 к группам риска, которым требуется не только исключение активного туберкулеза, но и обязательное тестирование на латентную туберкулезную инфекцию во время нахождения в стационаре. После перенесенного COVID-19 у многих пациентов в легких формируются выраженные остаточные изменения в виде фиброза. Можно предположить, что эта категория пациентов имеет повышенный риск развития туберкулеза в последующем. Таким образом, туберкулез может возникнуть до, одновременно или уже после перенесенного COVID-19. Для выявления туберкулезной инфекции оптимальным является проведение лабораторных тестов на высвобождение гамма-интерферона, требующих однократного посещения лаборатории. Проводить забор крови возможно одновременно для исследования на иммуноглобулины к COVID-19 и для проведения обследования на туберкулез. Учитывая высокую вероятность развития лимфопении у пациентов с COVID-19, целесообразно проводить тестирование с помощью теста *in vitro* для выявления эффекторных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию антигеном *Mycobacterium tuberculosis*, методом ELISPOT. В исследованиях доказано, что в условиях низкого количества лимфоцитов методом ELISPOT превосходит

другие для выявления туберкулеза, независимо от возраста, пола и питания.

## **ГЛАВА VI. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С COVID-19**

Медицинскую реабилитацию пациентов с коронавирусной пневмонией рекомендуется начинать в условиях отделений интенсивной терапии при достижении стабилизации состояния пациента и продолжать их после завершения лечения в стационаре в домашних условиях. Мероприятия по медицинской реабилитации рекомендуется организовывать в медицинских организациях 4-х уровней с учетом особенностей оказания помощи пациентам с коронавирусной пневмонией на 3-х этапах. Мероприятия по медицинской реабилитации на 1-м этапе должны включать в себя оказание медицинской помощи по медицинской реабилитации в отделениях интенсивной терапии и инфекционных/терапевтических отделениях, организованных для пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, в медицинских организациях силами специалистов мультидисциплинарной реабилитационной командой, прошедших специальное обучение по отлучению от ИВЛ, респираторной реабилитации, нутритивной поддержке, восстановлению толерантности к физическим нагрузкам, поддержанию и ведению пациентов с последствиями ПИТ-синдрома, формированию мотивации на продолжение реабилитационных мероприятий, соблюдению противоэпидемического режима и здорового образа жизни.

2-й этап медицинской реабилитации рекомендовано организовывать в отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями. 3-й этап медицинской реабилитации рекомендуется организовывать в отделениях медицинской реабилитации дневного стационара, амбулаторных отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями медицинских

организаций в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации, а также на дому с использованием телемедицинских технологий по направлению врачебной комиссии медицинской организации, оказывавшей помощь пациенту на 1-м или 2-м этапе или врачебной комиссии поликлиники, осуществляющей мероприятия по вторичной профилактике. Повторный курс реабилитации следует проводить для пациентов, которые прошли курс реабилитации более 1 года назад.

### **ОСОБЕННОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С COVID-19**

Объем и кратность диспансерного наблюдения зависят от тяжести течения пневмонии и наличия осложнений. Пациентам, которым длительно проводилась неинвазивная и/или искусственная вентиляция легких и у которых при выписке имелись признаки значительных функциональных/органических нарушений, рекомендовано дистанционное консультирование через 4 недели после выписки из медицинской организации для оценки общего состояния, выявления депрессии, симптомов подозрительных на тромбоэмболию или других синдромов и заболеваний, требующих внимания. Через 8 недель после выписки рекомендуется посещение врача и проведение инструментальных исследований (по показаниям):

1. рентгенографии органов грудной клетки ;
2. спирографии ;
3. измерение насыщения крови кислородом (сатурация) в покое и при нагрузке (возможно проведение теста с 6-минутной ходьбой с определением сатурации до и после теста) ;
4. эхокардиографии (ЭхоКГ);
5. других методов исследования (диффузионный тест, газы артериальной крови и др.).

Дальнейшая тактика диспансерного наблюдения определяется врачом в зависимости от результатов осмотра и обследования. При

отсутствии жалоб и патологических изменений по результатам исследований дальнейшее диспансерное наблюдение осуществляется в соответствии с определением сатурации и проведением рентгенографии легких. При выявлении на КТ легких патологических изменений (признаков легочного фиброза, интерстициальных болезни легких, васкулита) рекомендуется направление к специалисту (пульмонологу). При отсутствии патологических изменений на КТ легких, но наличии у пациента жалоб или изменений в результатах других исследований, рекомендуется провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями/состояниями.

Пациенты с перенесенной пневмонией легкой или средней тяжести, которые не нуждались в лечении в ОРИТ (в том числе пациенты, которые проходили лечение амбулаторно), наблюдаются в соответствии с приказом «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» с определением сатурации и проведением рентгенографии легких. В случае, если в процессе стационарного лечения выявлено подозрение на злокачественное новообразование в легких, рекомендуется провести повторную рентгенографию органов грудной клетки через 6 недель после выписки, при необходимости направить пациента на КТ легких и проконсультировать с онкологом. Если при выписке из стационара у пациента сохранялись изменения на рентгенограмме или КТ легких, рекомендуется визуализирующее исследование (рентгенография легких, КТ) через 8 недель после последнего КТ легких и/или рентгенографии органов грудной клетки. В случае выявления на рентгенограмме легких патологических изменений:

- проведение спирографии (запись и последующее клиническое консультирование специалистом может быть выполнено дистанционно);
- измерение насыщения крови кислородом (сатурация) в покое и при нагрузке (возможно проведение теста с 6-минутной ходьбой с определением сатурации до и после теста);
- ЭхоКГ;

- при подозрении на ТЭЛА рекомендуется сразу выполнить КТ-ангиографию легочных артерий;

- при подозрении на легочный фиброз, интерстициальные болезни легких – КТ высокого разрешения (и диффузионный тест).

При выявлении патологических изменений на КТ легких (признаки интерстициальных заболеваний легких, легочных васкулитов, легочной гипертензии) рекомендуется направление к специалисту (пульмонологу, кардиологу). Если патологические изменения не выявлены, но у пациента имеются жалобы или изменения в результатах других исследований, рекомендуется провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями/состояниями. При диспансерном наблюдении необходимо проводить оценку психосоциальных факторов риска, включающую выявление симптомов тревожности и депрессии с помощью валидизированных опросников (например, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии), с последующей коррекцией выявленных отклонений, при необходимости, с привлечением психолога, психиатра, социальных работников. Необходимо информировать пациентов о том, что, в случае прогрессирования или развития новых респираторных симптомов до даты планового осмотра, им следует обратиться за медицинской помощью.

## ГЛАВА VII. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С COVID-19

Подробная информация о диагностике, профилактике и лечении детей представлена в методических рекомендациях Минздрава России «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». По имеющимся данным, дети болеют реже, с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В Российской Федерации дети составляют 7,6% зарегистрированных случаев COVID-19, количество и возрастная структура манифестных заболеваний у детей в настоящее время не известны. Заболевание у новорожденных детей наблюдается крайне редко, при этом внутриутробной передачи инфекции не доказано. У детей существенно отличаются факторы риска, т.к. только в 9% случаев заражение вирусом SARS-CoV-2 связано с путешествиями в другие страны и 91% заболевших имели местные контакты, преимущественно в семейных очагах. У детей отмечается более легкое течение болезни в сравнении со взрослыми, 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. Инкубационный период у детей колеблется от 2 до 10 дней, чаще составляет 2 дня. Клинические симптомы COVID-19 у детей соответствуют клинической картине ОРВИ, обусловленной другими вирусами: лихорадка, кашель, боль в горле, чихание, слабость, миалгия. Выраженность лихорадочной реакции может быть различна: лихорадка до 38 °С отмечается у половины больных детей,

у трети детей регистрируется повышение  $t$  тела от 38,1 до 39,0 °С. Накопленный опыт наблюдения за манифестными случаями COVID-19 у детей показывает, что характерное сочетание лихорадки, кашля и одышки имеет место только у 73% (у взрослых – 93%). Сопоставление частоты отдельных симптомов также показывает преобладание их у взрослых. По данным американских исследователей, лишь 56% пациентов детского возраста сообщили о лихорадке, 54% о кашле и 13% об одышке, по сравнению с 71%, 80% и 43% соответственно среди пациентов в возрасте 18-64 лет. У детей не только реже отмечают клинические проявления интоксикации (головная боль 28% против 58% у взрослых; миалгия – 23% против 61% взрослых) и дыхательной недостаточности, но и желудочно-кишечные проявления (тошнота/рвота – у 11% против 16%; абдоминальная боль – 5,8% против 12%; диарея – 13% против 31%). Тахикардия отмечается у половины госпитализированных детей, тахипноэ – у трети. У детей редко наблюдается снижение  $SpO_2 < 92\%$ . По разным данным, от 5,7% до 20% детей с COVID-19 были госпитализированы, остальные лечились амбулаторно, в том числе пациенты с легкими, субклиническими и бессимптомными формами, у которых вирус SARS-CoV-2 был выделен при обследовании по контакту. В США у детей с COVID-19 госпитализация потребовалась только 1,6-2,5% пациентов, причем необходимости в оказании реанимационной помощи не было. Выраженность клинических проявлений коронавирусной инфекции варьирует от отсутствия симптомов (бессимптомное течение) или легких респираторных симптомов до тяжелой ТОРС, протекающего 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 ТОРС является двусторонняя вирусная пневмония, осложненная ОРДС или отеком легких. Возможна остановка дыхания, что требует ИВЛ и оказания помощи в условиях ОРИТ. 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).

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 у детей с подозрительными случаями заболеваний на основании клинкоэпидемиологических данных.

Легкая степень тяжести характеризуется повышением  $t$  тела не выше  $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , отсутствием одышки в покое, но возможно появление ее при физической нагрузке,  $\text{SpO}_2 > 95\%$ .

Средняя степень тяжести характеризуется повышением  $t$  тела выше  $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , отсутствием одышки в покое, но ее появлением при физической нагрузке (крике/плаче),  $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ .

Тяжелая степень COVID-19 характеризуется диспноэ (чувство нехватки воздуха, стеснения в области грудной клетки, одышка или тахипноэ), цианозом/акроцианозом,  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ .

Крайне тяжелую степень регистрируют при развитии дыхательной недостаточности с необходимостью респираторной поддержки, ОРДС, шока, признаков полиорганной недостаточности (энцефалопатии, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной недостаточности, ДВС-синдрома).

Частота тяжелых и крайне тяжелых случаев заболевания не превышает 1%. Случаи крайне тяжелого COVID-19 у детей регистрируют обычно при наличии факторов риска: тяжелых преморбидных заболеваний (дети, имеющие заболевания легких, врожденные пороки сердца, бронхолегочную дисплазию, болезнь Кавасаки, гидронефроз, лейкомию и др.), иммунодефицитные состояния разного генеза (чаще заболевают дети старше 5 лет; в 1,5 раза чаще регистрируют пневмонии), нельзя также исключить влияние на тяжесть состояния коинфекции с другими респираторными вирусами (респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус, аденовирус), для которых характерно поражение нижних отделов респираторного тракта (пневмония, бронхиолит). При выявлении бессимптомной формы или легкой степени тяжести COVID-19 допустимо лечение в амбулаторных условиях в том числе и на дому. В случае решения о возможности лечения в амбулаторных условиях врач должен объяснить родителям или другим законным представителям ребенка необходимость соблюдать режим изоляции. Законные представители ребенка, осуществляющие уход, подписывают информированное согласие установленного образца. При условии амбулаторного лечения возможно использовать дистанционное консультирование больного (законного представителя) с помощью телемедицинских технологий.

### **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С COVID-19 ИЛИ ПОДОЗРЕНИЕМ НА НЕГО:**

1. Тяжелая или среднетяжелая степень респираторного заболевания или внебольничная пневмония.

2. Лихорадка выше 38,5 °С, в том числе по данным анамнеза, или ниже 36,0 °С или при длительности лихорадки выше 38,0 °С более 5 дней.

3. Одышка в покое или при беспокойстве.

4. Тахипноэ, не связанное с лихорадкой, более 20% от возрастной нормы: до 1 года – более 50, от 1 до 5 лет – более 40, старше 5 лет – более 30 в мин.

5. Тахикардия, не связанная с лихорадкой, более 20% от возрастной нормы: до 1 года – более 140, от 1 до 5 лет – более 130, старше 5 лет – более 120 в мин.

6.  $SpO_2 \leq 95\%$ .

7. Угнетение сознания (сонливость) или повышенное возбуждение, инверсия сна, отказ от еды и питья.

8. Судороги.

9. Отсутствие положительной динамики или нарастание клинической симптоматики на фоне проводимой терапии через 5 дней после начала заболевания.

10. Наличие тяжелых фоновых заболеваний:

- Врожденные и приобретенные заболевания сердца, в том числе в анамнезе (пороки сердца, нарушения ритма, миокардиопатия или миокардит);

- Хронические заболевания легких (бронхолегочная дисплазия, бронхиальная астма, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, врожденные пороки легких и др);

- Первичный или вторичный иммунодефицит, в том числе ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания, иммуносупрессивная терапия;

- Онкогематологические заболевания, химиотерапия;

- Метаболические заболевания (сахарный диабет, ожирение и др);

- Заболевания печени и почек.

11. Невозможность изоляции при проживании с лицами из групп риска.

12. Отсутствие условий для лечения на дому или гарантий выполнения рекомендаций (общежитие, учреждения социального обеспечения, пункт временного размещения, социально неблагополучная семья, плохие социально-бытовые условия).

## Показания для перевода в ОРИТ:

1. Нарушение сознания (14 баллов и менее по шкале комы Глазго для соответствующей возрастной категории) или необъяснимое выраженное возбуждение (плач, крик) на фоне течения ОРИ;

2. Увеличение ЧДД более чем на 15% от физиологических возрастных показателей в состоянии покоя;

3. Стонущее или кряхтящее дыхание;

4. Увеличение ЧСС более чем на 15% от физиологических возрастных показателей в состоянии покоя;

5. Цианоз и одышка, определяемые при визуальном осмотре, раздувание крыльев носа у детей первого года жизни;

6.  $SpO_2 \leq 93\%$ ;

7. Респираторный ацидоз ( $pCO_2 > 50$  мм рт. ст.);

8. Декомпенсированные нарушения кислотно-основного состояния крови ( $pH < 7,25$ );

9. Выраженные нарушения тканевой перфузии, артериальная гипотензия;

10. Лактат-ацидоз (концентрация лактата  $> 2,5$  ммоль/л);

11. Артериальная гипотония с клиническими проявлениями шока;

12. Снижение диуреза до уровня олигоурии и ниже (ниже 50% от возрастной нормы и менее);

13. Появление кашля с примесью крови в мокроте, боли или тяжести в груди; 14. Появление признаков геморрагического синдрома.

В оказании медицинской помощи в условиях ОРИТ нуждаются от 0,5% до 2% госпитализированных детей. В качестве противовирусной терапии детей с COVID-19 в случаях заболеваний среднетяжелой и легкой степени тяжести рекомендуются препараты ИФН- $\alpha$ , при тяжелой степени тяжести используется внутривенные иммуноглобулины. Интерферон-альфа может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях болезни, облегчить симптомы и уменьшить длительность болезни. Исследования в КНР у детей

показали возможность более длительного выделения вируса с фекалиями, чем из верхних дыхательных путей (до 28 против 14 дней). Поэтому обоснованно применение препаратов ИФН- $\alpha$  в свечах, особенно с антиоксидантами, которые обеспечивают системное действие препарата, могут способствовать сокращению периода выделения вируса SARS-CoV-2 с фекалиями. Умифеновир применяется у пациентов с COVID-19, однако отсутствуют доказательства его эффективности и безопасности. У детей возможно применение препарата в возрасте старше 6 лет. Антибактериальная терапия показана при наличии признаков присоединения к инфекции COVID-19 бактериальной инфекции. Выздоровление у детей преимущественно происходит в течение 1-2 недель.

## ГЛАВА VIII. ПРОФИЛАКТИКА

Продлённая профилактика ТГВ/ТЭЛА. Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбозмболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям. В качестве антикоагулянтов для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА имеется доказательная база для профилактических доз эноксапарина и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Кандидатами для продленной профилактики ТГВ (вплоть до 30-45 дней после выписки) могут быть больные пожилого возраста, больные, лечившиеся в блоке интенсивной терапии, с активным злокачественным новообразованием, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющимся выраженным ограничением подвижности, концентрацией D-димера в крови  $>2$  раз выше верхней границы нормы.

### СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА COVID-19 У ВЗРОСЛЫХ

Для специфической профилактики COVID-19 у взрослых лиц зарегистрированы следующие вакцины:

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

Комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» получена биотехнологическим путем, при котором вирус SARS-CoV-2 не используется. Препарат состоит из двух компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I) и рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II).



Вакцина «Гам-КОВИД-Вак» в форме замороженного препарата должна храниться в защищенном от света месте, при температуре не выше минус 18 °С1 . При проведении вакцинации допускается хранение размороженной однодозовой ампулы не более 30 минут. Флакон, содержащий 3,0 мл вакцины, предназначен для вакцинации пяти пациентов, содержит 5 доз по 0,5 мл. Допускается хранение вскрытого флакона по 3,0 мл не более 2 часов при комнатной температуре.

Вакцина «Гам-КОВИД-Вак» в форме жидкого препарата и вакцина «Гам-КОВИД-Вак-Лио» в форме лиофилизата для приготовления раствора должны храниться в защищенном от света месте, при температуре от +2 до +8 °С. Хранение восстановленного препарата не допускается!

Вакцинация взрослого населения вакциной «Гам-КОВИД-Вак» проводится в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Порядок проведения вакцинации вакциной Гам-КОВИД-Вак против COVID-19 взрослого населения»[11,12].

Вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона») представляет собой химически синтезированные пептидные

антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адъюванте (алюминия гидроксиде). Вакцина хранится при температуре от +2 до +8 °С. Вакцину не замораживать! Вакцину вводят двукратно с интервалом не менее 14-21 день в дозе 0,5 мл внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча, а при невозможности – в латеральную широкую мышцу бедра. В день проведения вакцинации пациент должен быть осмотрен медицинским работником с обязательным измерением температуры тела. В случае повышения температуры тела более 37 °С вакцинацию не проводят. После введения вакцины пациент должен находиться под наблюдением медицинского работника в течение 30 минут

В Календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям определены категории граждан с учетом приоритетности получения вакцины против COVID-19. Вакцинации подлежат лица, не болевшие COVID-19. В приоритетном порядке также рекомендуется вакцинировать лиц старше 60 лет, не имеющих противопоказаний к вакцинации. При подготовке к вакцинации против COVID-19, проведение лабораторных исследований на наличие иммуноглобулинов классов G и M к вирусу SARS-CoV-2 не является обязательным. Вместе с тем лица, имеющие положительные результаты исследования на наличие иммуноглобулинов классов G и M к вирусу SARS-CoV-2, полученные вне рамок подготовки к вакцинированию, не прививаются. Исследование биоматериала из носо- и ротоглотки методом ПЦР (или экспресс-тестом) на наличие коронавируса SARS-CoV-2 проводится только при наличии контакта с больными с инфекционными заболеваниями в течение последних 14 дней, а также при наличии какого-либо симптома заболевания в течение последних 14 дней.

С 18.01.2021 г. в Российской Федерации проводится массовая вакцинация населения против COVID-19. В многочисленных исследованиях показано, что более 80% вируснейтрализующих антител направлены к рецептор-связывающему домену (RBD) S-белка SARS-CoV-2. При оценке напряженности поствакцинального

протективного иммунитета методом иммуноферментного анализа рекомендуется определение антител к рецептор-связывающему домену (анти-RBD антител).

### **НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА COVID-19**

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

- ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе с бессимптомными формами;
- 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.



Противоэпидемические мероприятия при новой коронавирусной инфекции проводятся в отношении источника инфекции (больного человека и бессимптомного носителя), механизма передачи возбудителя инфекции, а также восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком).



### **МЕРОПРИЯТИЯ В ОТНОШЕНИИ ИСТОЧНИКА ИНФЕКЦИИ:**

- диагностические;
- лечебные;
- изоляционные, включая госпитализацию по клиническим и эпидемиологическим показаниям, с использованием специального транспорта и соблюдением маршрутизации в медицинские организации.

### **МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНФЕКЦИИ:**

- очаговая дезинфекция: текущая и заключительная;
- соблюдение правил личной гигиены (мытьё рук, использование антисептиков, медицинских масок, перчаток);
- использование СИЗ для медработников;
- обеззараживание и утилизация медицинских отходов класса В.

### **МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ВОСПРИИМЧИВЫЙ КОНТИНГЕНТ:**

- экстренная профилактика;
- режимно-ограничительные мероприятия, включая клиническое наблюдение и карантин;
- обследование на 8AK8-CoV-2 при появлении клинических признаков инфекции.

# ГЛАВА IX. САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА МАГИСТРОВ НА ПРАКТИЧЕСКОМ ЗАНЯТИИ ПО ОСВОЕНИЮ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ

## ПЕРЕЧЕНЬ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ:

- принять инфекционного больного, оформить документацию;
- осмотр инфекционного больного, выявить диагностические признаки инфекционного заболевания;
- оценка психомоторного и физического развития ребенка;
- кормление тяжелых инфекционных больных;
- расчет доз и разведений лекарственных препаратов (вакцин и сывороток);
- Техника забора материала на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2
- техника проведения спинномозговой пункции, ее интерпретация;
- определение титра антител при внутриутробных инфекциях и взятие биоматериала для выделения возбудителя;
- расчет программы инфузионной терапии;
- Провести комплекс профилактических мероприятий при выявлении больного коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2
- Составление плана лечения пациента с COVID-19
- Особенности маршрутизации больных COVID-19
- Методы специфической диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2
- Дифференциальная диагностика новой коронавирусной инфекцией.
- Этиотропная терапия коронавирусной инфекции
- Принципы терапии неотложных состояний при COVID-19
- организация стационара на дому и лечение детских инфекционных болезней в домашних условиях с оформлением необходимой документации;
- оказать неотложную помощь на догоспитальном этапе при :

- а) синдроме гипертермии
- б) синдроме крупа
- в) судорожном синдроме
- г) менингоэнцефалитическом синдроме

### **УЧЕБНЫЕ ВОПРОСЫ:**

**I. Общие: этиология, характеристика и особенности возбудителя**

- 1. Что такое коронавирусы?
- 2. Что такое новый коронавирус?
- 3. Что такое COVID-19?
- 4. Известен ли геном SARS-CoV-2 (коронавируса)?
- 5. Как началась вспышка коронавируса?
- 6. С чего началась вспышка коронавируса?
- 7. Почему коронавирусная инфекция называется COVID-19?

**II. Эпидемиология, особенности распространения в Китае, Европе, глобально, РФ**

1. Какова была эпидемиология коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) в Ухане, Китай?

2. Каковы были эпидемиологические и клинические особенности вспышки коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) в Китае?

3. Какова глобальная и российская распространенность коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

4. В каких возрастных группах наиболее вероятно развитие коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

5. Какие возрастные группы наиболее вероятно будут госпитализированы с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19)?

6. Какие возрастные группы с наибольшей вероятностью будут госпитализированы в ОРИТ по поводу коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

7. Люди каких возрастных групп наиболее подвержены риску летального исхода от коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

8. Распространяется ли коронавирус в РФ?
9. Какова оценка риска Федерального Центра для коронавирусной болезни 2019 года (COVID19) в РФ?
10. Кто имеет самый высокий риск заражения коронавирусной болезнью 2019 года (COVID19)?
11. Как распространяется коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19)?
12. Может ли коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) распространяться от человека к человеку?
13. Какие меры предосторожности следует принимать лицам высокого риска для предотвращения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?
14. Может ли быть среди людей бессимптомное распространения заболевания коронавирусом 2019 (COVID-19)?

### **III. Диагностика**

1. Какой тип лабораторного теста используется для оценки коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?
2. Какие тесты доступны для коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?
3. Где осуществляется забор проб для диагностического тестирования на коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19)?
4. Где осуществляется обработка и диагностическое тестирование на коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19)?
5. Можно ли использовать вирусную культуру для диагностики коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?
6. Каковы наиболее распространенные лабораторные особенности у больных с заболеваниями синдрома 2019 (COVID-19)?
7. Какова роль рентгенографии грудной клетки в диагностике коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?
8. Какова роль компьютерной томографии в диагностике коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?
9. Какова диагностическая роль других методов в диагностике коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

#### **IV. Клиника**

1. Как следует оценивать состояние пациента, находящегося под наблюдением по поводу коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), в медицинских учреждениях?
2. Какие группы пациентов имеют самый высокий риск смерти от коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?
3. Является ли коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) более тяжелой, чем ТОРС и БВРС?
4. Какие группы пациентов были более склонны к развитию тяжелой коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) в Китае?
5. Каковы были симптомы и проявления коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) в Ухане, Китай?
6. Каковы возможные симптомы коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?
7. Как долго развиваются симптомы коронавирусной болезни 2019 (COVID-19)?
8. Каков инкубационный период для коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?
9. Каковы были диапазон тяжести и уровень смертности от коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) в Китае?
10. Являются ли симптомы коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) у детей распространенными?
11. Как часто это заболевание протекает бессимптомно коронавирус 2019 (COVID-19)?
12. Каковы важные детали анамнеза при оценке пациента на коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19)?
13. Что является наиболее распространенным серьезным симптомом коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?
14. Насколько распространен острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19)?
15. Где и кем должны быть оценены пациенты, проходящие обследование и лечение по поводу коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

16. Каковы общие меры профилактики вирусных респираторных инфекций, в том числе коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

## **V. Лечение**

1. Как лечится коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19)?

2. Какие методы лечения рекомендуются при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

3. Какие препараты и биологические препараты доказали свою эффективность при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

4. Какова роль противовирусного препарата ремдесивир в лечении коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

5. Какова роль противовирусных препаратов лопинавир/ритонавир в лечении коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

6. Какова роль противовирусного препарата ринтатолимод в лечении коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

7. Какие еще противовирусные препараты исследуются для лечения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

8. Какова роль ингибиторов интерлейкина-6 (IL-6) в лечении коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

9. Какова роль ингибитора IL-6 сарилумаба (Кевзара) в лечении коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

10. Какова роль ингибитора IL-6 тоцилизумаба (Actemra) в лечении коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

11. Какова роль гидроксихлорохина и хлорохина в лечении коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

12. Какова роль кортикостероидов (метилпреднизолона) в лечении коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

13. Какова роль оксида азота в лечении коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

14. Какие еще иммуномодуляторы и исследовательские методы терапии рассматриваются для лечения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

15. Доступна ли вакцина против коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

16. Каков статус вакцины мРНК-1273 для коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

17. Какие вакцины исследуются для профилактики коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19)?

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

### 1. Коронавирус COVID-2019 предположительно является(\*)

А) рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и панголинов

В) рекомбинантным вирусом между коронавирусом верблюда и летучих мышей

С) рекомбинантным вирусом между коронавирусом верблюда и виверры

Д) рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и грызунов

Е) рекомбинантным вирусом между коронавирусом виверры и растений

### 2. Эпидемиология коронавируса COVID-2019(\*):

А) источник инфекции – больной человек

В) механизм заражения – аэрогенный

С) путь передачи – воздушно-капельный, фактор передачи – капельки слюны

Д) характер эпидемий – «взрывной» и охватывает коллективы на больших территориях

Е) все ответы верны

### 3. Наиболее эффективное профилактическое средство от коронавируса COVID-2019(\*):

А) мытье рук

В) живая вакцина

С) убитая вакцина

Д) иммуноглобулин

Е) интерферон

### 4. Показания для госпитализации больных коронавирусом COVID-2019(\*):

А) клинические

В) эпидемиологические

С) рентгенологические

- D) лабораторные
- E) не госпитализируются

**5. Источником инфекции для заражения коронавирусом COVID-2019 служит (\*):**

- A) больной человек
- B) животные
- C) птицы
- D) растения
- E) морепродукты

**6. Укажите способы профилактики коронавирусной инфекции COVID-19(\*):**

- A) вакцинация против гриппа
- B) введение иммуноглобулина
- C) изоляция на 30 дней
- D) мытье рук и ношение масок
- E) применение антибиотиков

**7. Госпитализированные больные с COVID-19должны размещаться (\*):**

- A) в боксы или одноместные палаты
- B) в хирургическое отделение
- C) в общие палаты
- D) не должны госпитализироваться
- E) ни одно из перечисленного

**8. Вирусы делятся на какие основные группы? (\*):**

- A) РНК-содержащие вирусы
- B) РНК и ДНК-содержащие вирусы
- C) ДНК-содержащие вирусы
- D) протестующие
- E) простейшие

**9. Какие органы чаще поражает COVID-19(\*):**

- A) верхние дыхательные пути
- B) желудочно-кишечный тракт

- C) сердечно-сосудистую систему
- D) поражение печени
- E) эндокринная система

**10. Коронавирус это (\*):**

- A) РНК-содержащий вирус
- B) ДНК-содержащий вирус
- C) РНК и ДНК-содержащий вирус
- D) белоксодержащий вирус
- E) геномсодержащий вирус

**11. Что из нижеследующего является наиболее точным в отношении лечения и профилактики COVID-19?**

A. Все люди должны соблюдать необходимые меры предосторожности и профилактики контактного, воздушнопылевого и воздушнокапельного инфицирования перед входом в палату с пациентом, у которого подтвержден или заподозрен COVID-19;

B. Ингибиторы интерлейкина противопоказаны пациентам с тяжелым течением инфекции COVID-19;

B. Дезинфицирующие средства на спиртовой основе совершенно неэффективны в профилактике COVID-19;

Г. Комбинация занамивира и перамивира рекомендуется пожилым пациентам с тяжелым течением инфекции COVID-19.

**12. Пациент с положительным результатом теста на COVID-19 подлежит госпитализации при наличии:**

A. Легкого течения заболевания;

B. Беременности;

B. ЧДД 16 и более движений в минуту;

Г. Насыщении крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO<sub>2</sub>) более 93%;

**13. Для медикаментозной профилактики COVID-19 у беременных возможно только:**

A. Интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа 2b;

Б. Интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа;

В. Применение гидроксихлорохина;

Г. Применение мефлохина.

**14. Показаниями для интубации трахеи являются:**

А. Лихорадка;

Б. ЧДД более 20 в мин;

В. Субъективная одышка;

Г. Цианоз

**15. Какой из ниже перечисленных параметров лабораторного обследования был признан значимым фактором риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и смерти у пациентов с COVID-19?**

А. Снижение уровня лактатдегидрогеназы;

Б. Повышенные уровни D-димера;

В. Нейтропения;

Г. Лимфоцитоз.

**16. Какой из ниже перечисленных показателей наиболее точно отражает предполагаемый инкубационный период COVID-19?**

А. В течение 24 часов;

Б. 3-4 недели;

В. От 2 дней до 2 недель;

Г. Больше, чем 1 месяц.

**17. Какое из нижеперечисленных клинических проявлений является наиболее часто регистрируемым у пациентов с COVID-19?**

А. Чихание;

Б. Гипотония;

В. Диарея;

Г. Лихорадка.

**18. Какой из ниже перечисленных диагностических тестов чаще всего должен использоваться в диагностике COVID-19?**

- А. Иммунофлуоресцентный анализ (ИФА);
- Б. Анализ полимеразной цепной реакции обратной транскрипции в реальном времени (ПЦРРТ);
- В. Выделение вируса в культуре клеток;
- Г. Тест на обнаружение вирусных антигенов.

**19. В период пандемии новой коронавирусной инфекции все беременные женщины нуждаются в обследовании на COVID-19:**

- А. Да, рекомендовано проведение рутинного тестирования беременных на COVID-19 при постановке на учет по беременности;
- Б. Проведение рутинного тестирования беременных на COVID-19 в настоящее время не рекомендовано;
- В. Да, рекомендовано проведение рутинного тестирования беременных на COVID-19 при поступлении в родильный дом на роды;
- Г. Да, рекомендовано проведение рутинного тестирования беременных на COVID-19 перед выпиской домой после родов.

**20. В условиях обострения эпидемиологической ситуации по COVID-19 беременных женщин с клиническими признаками ОРВИ рекомендуется госпитализировать в специализированные инфекционные стационары:**

- А. Только при наличии акушерских показаний;
- Б. Да;
- В. Нет;
- Г. Только при тяжелом течении заболевания.

**21. Передается ли новая коронавирусная инфекция перинатально (при беременности и в родах)?**

- А. Да, при беременности и в родах;
- Б. Доказательства внутриутробного заражения плодов, вызванного перинатальной передачей инфекции от матери ребенку не получены;
- В. Да, только при беременности (интранатально);
- Г. Да, только в родах.

**22. Основным видом биоматериала для лабораторного исследования является:**

- А. Материал, полученный при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки;
- Б. Фекалии;
- В. Мокрота;
- Г. Цельная кровь.

**23. При компьютерной томографии органов грудной клетки основными типичными проявлениями вирусной пневмонии (COVID-19) являются:**

- А. Многочисленные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», преимущественно округлой формы периферической, мультилобарной локализации
- Б. Уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» центральной и прикорневой локализации
- В. Единичные солидные узелки
- Г. Плевральный выпот

**24. Симптоматическая терапия инфекции, вызванной коронавирусом, не включает:**

- А. Применение антибактериальных препаратов;
- Б. Купирование лихорадки;
- В. Комплексную терапию бронхита;
- Г. Комплексную терапию ринита и/или ринофарингита.

**25. К какому роду относится новый коронавирус SARS-CoV-2?**

- А. Alphacoronavirus;
- Б. Betacoronavirus;
- В. Gammacoronavirus;
- Г. Deltacoronavirus.

**26. Основным природным резервуаром коронавирусов MERS-CoV являются:**

- А. Одногорбые верблюды (дромадеры);
- Б. Летучие мыши;
- В. Человек;
- Г. Кошки.

**27. Основным природным резервуаром коронавирусов SARS-CoV являются:**

- А. Одногорбные верблюды (дромадеры);
- Б. Летучие мыши;
- В. Человек;
- Г. Кошки.

**28. Какой из препаратов рекомендован для постконтактной профилактики Covid-19 у медицинских работников:**

- А. Лопинавир/ритонавир
- Б. Осельтамивир
- В. Интерферон –альфа
- Г. Гидроксихлорин

**29. На какой день от момента инфицирования чаще всего развивается наиболее тяжелая одышка при заболевании COVID-19?**

- А. 2-4 день;
- Б. 3-5 день;
- В. 6-8 день;
- Г. 8-10 день.

**30. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обозначила наиболее актуальные в мире эмерджентные болезни.**

- А. Коронавирус тяжелого респираторного синдрома SARS-CoV;
- Б. Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV;
- В. Коронавирус 2019-nCoV (COVID-19);
- Г. Все вышеперечисленное.

**31. Эпидемиологическая характеристика инфекции, вызванной коронавирусом COVID-19. Источник инфекции:**

- А. Собака;
- Б. Крысы;
- В. Человек
- Г. Домашняя птица

**32. Эпидемиологическая характеристика инфекции, вызванной коронавирусом COVID-19. Природный резервуар:**

- А. Змея
- Б. Кошка
- В. Летучая мышь
- Г. Верблюд

**33. Эпидемиологическая характеристика инфекции, вызванной коронавирусом COVID-19. Пути передачи:**

- А. Через воду;
- Б. Через пожатие рук;
- В. Воздушно-капельный, контактный. От человека к человеку вирус передается при тесном контакте.
- Г. Парентеральный

**34. Госпитализация детей с диагнозом Covid-19 показана:**

- А. если нет клинических симптомов
- Б. легкое течение и возраст ребенка с 3 до 12 лет
- В. Легкое течение и возраст до 3 лет
- Г. легкое течение и возраст от 12 до 18 лет

**35. Эпидемиологическая характеристика инфекции, вызванной коронавирусом COVID-19. Летальность:**

- А. 100%;
- Б. 8%;
- В. 3% .
- Г. 80%

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1	А	19	Б
2	Е	20	Б
3	А	21	Б
4	С	22	А
5	А	23	А
6	Д	24	А
7	А	25	Б
8	В	26	А
9	А	27	Б
10	А	28	Г
11	А	29	В
12	Б	30	Г
13	А	31	В
14	Г	32	В
15	Б	33	В
16	В	34	В
17	Г	35	В
18	Б		

### КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

#### Клиническая ситуационная задача №1

Больной А., 18 лет, вызвали скорую медицинскую помощь по поводу высокой температуры. Заболел остро, два дня назад, температура тела повышалась до 39,1°C, появился сухой кашель. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно купировал лихорадку парацетамолом и ибупрофеном, начал принимать АЦЦ. На следующий день симптомы сохранялись. На третий день болезни появилось чувство нехватки воздуха, ощущение сдавленности в грудной клетке, температура тела – 38,9°C. Вызвал СМП, доставлен в приемный покой Инфекционной клинической больницы. Эпид.анамнез: за границу не выезжал. Анамнез жизни: Хронических болезней нет, аллергологический анамнез не отягощен. При осмотре состояние средней тяжести. Беспокоит сухой кашель, ощущение сдавленности в грудной клетке. Температура 38,6°C, пульс- 96 уд/мин, ритмичен, АД 120/80 мм.рт.ст., частота дыхания 20/мин.

Кожные покровы чистые. Склеры не инъецированы. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Зев гиперемирован, выражена зернистость задней стенки глотки. Язык обложен белым налетом. Аускультативное выслушивается жесткое дыхание по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, тахикардия. Живот мягкий, безболезненный. Стул и мочеиспускание не нарушены. ОАК: Лейк.-9,5\*10<sup>9</sup>/л, Эритроциты – 4,2\*10<sup>12</sup>/л, Hb – 129г/л, тромбоциты – 203\*10<sup>9</sup>/л, СОЭ – 16 мм/ч; Б/х анализ крови: общ белок – 72г/л, глюкоза – 5,6 ммоль/л, АЛТ-68Е/л, АСТ – 55Е/л, брб – 8,9 мкмоль/л

**ЗАДАНИЕ.** 1. Поставьте предварительный диагноз. 2. Какие лабораторно-инструментальные исследования следует назначить для уточнения диагноза? 3. Особенности специфической лабораторной диагностики данного заболевания. 4. Назначьте лечение.

### **Клиническая ситуационная задача №2**

Больной С., 38 лет, доставлен машиной скорой медицинской помощи в боксовое отделение инфекционной больницы. Жалобы: высокая температура тела (до 40,50С), ломота в теле, першение в горле, сухой кашель, чувство «нехватки воздуха», сильная головная боль, тошнота, однократная рвота Заболел после командировки в Испанию. Заболевание началось остро с повышения температуры тела (до 39,0°С), сильной головной боли, першения в горле, сухого кашля. В течение 2-х дней указанная симптоматика сохранялась. Затем температура повысилась до 40°С, у больного появилось чувство «нехватки воздуха», ломота в теле, тошнота, была однократная рвота. Анамнез жизни: Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа, краснуха, хронические заболевания: сахарный диабет 2 типа, Профессиональных вредностей не имеет, аллергологический анамнез не отягощен При осмотре пациента на 3-й день болезни: состояние тяжелое, выражена интоксикация, температура - 40,5°С, Sp O<sub>2</sub> – 94%. Кожные покровы гиперемированы, отмечается инъекция сосудов склер. В зеве – гиперемия слизистой нёба, зернистость задней стенки глотки. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца

приглушены, ритм правильный. Пульс 110 ударов в минуту, ритмичный. АД-100/60 мм.рт.ст. Аускультативно в легких выслушиваются сухие хрипы. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, болезнен в околопупочной области. Диурез снижен. Стул разжижен, 1 раз в сутки. ОАК: Эритроциты (RBC)  $3,8 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин (HGB) 98 г/л, лейкоциты (WBC)  $2,7 \times 10^9/л$ , тромбоциты (PLT) -  $243 \times 10^9/л$ , СОЭ- 24 мм/ч, п/я - 3%, э-2%, сегм - 55%, мон13%, лимф - 27%. **ЗАДАНИЕ.** 1.Укажите и обоснуйте предварительный диагноз. 2.Укажите исследования, необходимые для подтверждения диагноза. 3. Назначьте терапию данному пациенту.

### **Клиническая ситуационная задача №3**

К больному А. 26 лет вызвана «скорая помощь» на 2-й день болезни. Заболел остро, температура тела поднялась до  $40^{\circ}C$ , появилась сильная головная боль, слабость, тошнота, однократная рвота. На следующий день продолжал лихорадить, резко нарастала слабость, заметил обильную сыпь на коже. За неделю до заболевания вернулся из отпуска в Европе. При осмотре: пациент в сознании, но адинамичный, вялый. Кожные покровы бледные, на коже нижних конечностей обильная, с неровными краями, звездчатая геморрагическая сыпь, единичные элементы располагаются на лице, туловище, местами они сливаются, в центре сыпи имеются некрозы. В легких дыхание ослабленное, хрипы не выслушиваются, одышка – 36 в мин., тоны сердца глухие, ритм правильный, пульс нитевидный – 104 уд/мин., АД 60/0 мм.рт.ст. Язык сухой, обложен. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Самостоятельно не мочится. Очаговых и менингеальных симптомов нет. Общий анализ крови: эритроциты (RBC)  $3,7 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин (HGB) – 108 г/л, лейкоциты (WBC) –  $24 \times 10^9/л$ , тромбоциты (PLT)-  $56 \times 10^9/л$  э 1%, п - 2%, сегм. - 68%, лимф 28 - 15%, м - 12%, СОЭ – 32 мм/час. Общий анализ мочи: уд. вес - 1016, белок отр., эп. – ед. в п/зрения, л- 4-8 в п/зрения, эр-01 п/ зрения. **ЗАДАНИЯ:** 1. Ваш предварительный диагноз? 2. Какова должна быть тактика врача «скорой помощи»? 3. Какие исследования необходимы для

подтверждения диагноза? 4. Перечислите клинические формы данного заболевания? 5. Основные компоненты неотложной терапии заболевания?

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

**Ответы к клинической ситуационной задаче № 1** Острое начало болезни, высокая лихорадка, сухой кашель, ощущение сдавленности в грудной клетке, чувство нехватки воздуха, наряду с особенностями эпидемиологического анамнеза (частые командировки в г.Москва) позволяют заподозрить новую коронавирусную инфекцию, среднетяжелое течение. Диагноз: Острая респираторновиральная инфекция, среднетяжелая форма. Обследование на КВИ. 2. Для уточнения диагноза необходимо назначение ПЦР на ОРВИ, ПЦР на выявление РНК SARS-CoV-2 3. Исследование проводится трёхкратно. Пробы от пациентов должны быть транспортированы с соблюдением требований санитарных правил. Транспортировка возможна на льду. На сопровождающем формуляре необходимо указать наименование подозреваемой ОРИ, предварительно уведомив лабораторию о том, какой образец транспортируется. Образцы биоматериалов в обязательном порядке направляют в научно-исследовательскую организацию Роспотребнадзора или Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте РФ с учетом удобства транспортной схемы 4. Патогенетическая терапия: достаточное количество жидкости; при выраженной интоксикации показаны энтеросорбенты, мукоактивные препараты с целью улучшения отхождения мокроты. Симптоматическая терапия: купирование лихорадки (при температуре  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ), комплексная терапия бронхита.

**Эталон ответа к задаче № 2.** 1. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, тяжелой степени тяжести. (Учитывая данные объективного осмотра, жалоб и эпидемиологического анамнеза – пребывание в Испании) 2. Для уточнения диагноза необходимо назначение ПЦР на выявление РНК SARSCoV-2 3.

Этиотропная терапия: по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, выделяют препараты этиологической направленности (как правило, использованных в комбинации): лопинавир+ритонавир; рибавирин; препараты интерферонов. Патогенетическая терапия: достаточное количество жидкости; при выраженной интоксикации показаны энтеросорбенты, инфузионная терапия под контролем состояния у пациентов в тяжелом состоянии (с осторожностью), для профилактики отека мозга, легких целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза; мукоактивные препараты с целью улучшения отхождения мокроты. Симптоматическая терапия: купирование лихорадки (при температуре  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ), комплексная терапия бронхита. В связи с высоким риском суперинфекции пациентам с клиническими формами коронавирусной инфекции, протекающими с пневмонией, показано назначение антимикробных препаратов. Оксигенотерапия.

Эталон ответа к задаче № 3. 1. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, тяжелая форма. Осл. ДВСсиндром Инфекционно-токсический шок 2-3 степени. 2. Госпитализация в боксовое отделение инфекционной болезни. Меры предосторожности в соответствии с санитарными правилами «Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)». 3. Для уточнения диагноза необходимо назначение ПЦР на ОРВИ, ПЦР на выявление РНК SARS-CoV-2 4. Клинические варианты COVID-19: Острая респираторная вирусная инфекция легкого течения. Пневмония без дыхательной недостаточности. Пневмония с ОДН. ОРДС Сепсис Септический шок 5. Инфузионная терапия: Гипотонические кристаллоидные растворы, растворы на основе крахмала не рекомендуются к применению. Необходимо вести пациентов в нулевом или небольшом отрицательном балансе НИВЛ: При отсутствии эффекта от первичной респираторной терапии – оксигенотерапии, начальной тактикой допускается НИВЛ; альтернативной НИВЛ также может служить высокоскоростной назальный поток ИВЛ: Проводится при неэффективности НИВЛ—

гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса  $PaO_2/FiO_2$  в течение 2 часов, высокой работе дыхания ЭКМО: Основным показанием является ОРДС средней тяжести и тяжелого течения с длительностью проведения любой ИВЛ не более 5 суток. Показания для перевода в ОРИТ (достаточно одного из критериев): Нарастающая и выраженная одышка; Цианоз; Частота дыхания  $> 30$  в минуту; Сатурация  $SpO_2 < 90\%$ ; Артериальное давление АД сист  $< 90$  мм рт. ст.; Шок (мраморность конечностей, акроцианоз, холодные конечности, симптом замедленного сосудистого пятна ( $>3$  сек), лактат более 3 ммоль/л); Дисфункция центральной нервной системы (оценка по шкале комы Глазго менее 15 баллов); Острая почечная недостаточность (мочеотделение  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение 1 часа или повышение уровня креатинина в два раза от нормального значения); Печеночная дисфункция (увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы); Коагулопатия (число тромбоцитов

## СПИСОК АББРЕВИАТУР И СОКРАЩЕНИЙ

<b>AVPU</b>	Шкала оценки уровня сознания
<b>CDC</b>	Центры по контролю и профилактике заболеваний
<b>COVID-19</b>	Заболевание вызванное коронавирусной инфекцией
<b>ЕТАТ</b>	Экстренная сортировка, диагностика и лечение
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Фракция кислорода во вдыхаемом воздухе
<b>FiO<sub>2</sub></b>	фракция вдыхаемого кислорода
<b>I:E</b>	Вдох : выдох
<b>LPV</b>	Защитная вентиляция легких (Lung protective ventilation)
<b>OI</b>	Кислородный индекс
<b>OI</b>	индекс оксигенации
<b>OSI</b>	Индекс насыщения кислородом
<b>OSI</b>	индекс оксигенации с использованием SpO <sub>2</sub>
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Парциальное давление кислорода в артериальной крови
<b>PEEP</b>	Положительное давление в конце выдоха
<b>PIP</b>	Пиковое давления на вдохе
<b>pH</b>	мера кислотности
<b>Plat</b>	Целевой уровень давления плато
<b>PS</b>	Уровень поддерживающего давления
<b>PSV</b>	Pressure Support Ventilation

<b>ScvO<sub>2</sub></b>	Сатурация центральной венозной крови
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Сатурация (насыщение крови кислородом)
<b>Vt</b>	Дыхательный объем
<b>АД</b>	Артериальное давление
<b>АД ср.</b>	Среднее артериальное давление
<b>АЛТ</b>	Аланинаминотрансфераза
<b>АСТ</b>	Аспартатаминотрансфераза
<b>в/в</b>	Внутривенно
<b>в/м</b>	Внутримышечно (внутримышечный, внутримышечная)
<b>ВАП</b>	Вентилятор-ассоциированная пневмония
<b>ВИЧ</b>	Вирус иммунодефицита человека
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения
<b>ВПЖ</b>	Вентиляция в положении на животе
<b>ГГТ</b>	<i>Гамма-глутамилтрансфераза</i>
<b>ГКС</b>	Глюкокортикостероиды
<b>ДВС</b>	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
<b>ДН</b>	Дыхательная недостаточность
<b>ДО</b>	Дыхательный объем
<b>ДС</b>	Дыхательная система
<b>ЖЕЛ</b>	Жизненная емкость легких
<b>ИВЛ</b>	Инвазивная искусственная вентиляция легких
<b>ИТ</b>	Интенсивная терапия
<b>КОС</b>	Кислотно-основное состояние

<b>КФК</b>	креатинфосфокиназа
<b>ЛДГ</b>	Лактатдегидрогеназа
<b>ЛР</b>	Лактат Рингера
<b>МАНК</b>	Метод амплификации нуклеиновых кислот
<b>МОД</b>	Минутный объем дыхания
<b>НИВЛ</b>	Неинвазивная искусственная вентиляция легких
<b>НК</b>	Наполнение капилляров
<b>ОДН</b>	Острая дыхательная недостаточность
<b>ОПН</b>	Острая почечная недостаточность
<b>ОРДС</b>	Острый респираторный дистресс-синдром
<b>ОРИ</b>	Острая респираторная инфекция
<b>ОРИТ</b>	Отделение реанимации и интенсивной терапии
<b>ПЦР</b>	Полимеразная цепная реакция
<b>РМТ</b>	Расчетная масса тела
<b>СРАР</b>	постоянное положительное давление в дыхательных путях
<b>САД</b>	Систолическое артериальное давление
<b>СИЗ</b>	Средства индивидуальной защиты
<b>ССВО</b>	Синдром системного воспалительного ответа
<b>ССВО</b>	синдром системного воспалительного ответа
<b>ССС</b>	Сердечно-сосудистая система
<b>ТБ</b>	Туберкулез
<b>ТВО</b>	Тепло- и влагообменник

<b>ТОРИ</b>	Тяжёлая острая респираторная инфекция
<b>ФР</b>	Физиологический раствор
<b>ХОБЛ</b>	Хроническая обструктивная болезнь легких
<b>ЦВД</b>	Центральное венозное давление
<b>ЦНС</b>	Центральная нервная система
<b>ЦСЖ</b>	Цереброспинальная жидкость
<b>ЧД</b>	Частота дыхательных движений
<b>ЧСС</b>	Частота сердечных сокращений
<b>ШКГ</b>	Шкала ком Глазго
<b>ЭКГ</b>	Электрокардиограмма
<b>ЭКМО</b>	Экстракорпоральная мембранная оксигенация
<b>ЭТТ</b>	Эндотрахеальная трубка

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов ВЕ, Бояринцев ВВ. Венозные тромботические осложнения как спутник новой коронавирусной инфекции COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 22–27. Barinov VE, Boyarin-tsev VV. Venous thrombotic complications as a satellite of the new coronavirus infection COVID-19. Kremlevskaya medicina. Klinicheskii vestnik. 2020; 2: 22–27. [In Russ]. doi: 10.26269/ayxs-2p77.
2. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней [Текст]: в 2-х ч.: учебное пособие / Д.Х. Хунафина [и др.]; ГБОУ ВПО "БГМУ" МЗ РФ. – Уфа, Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2012. Ч. 2. - 2012. - 161 с. /elibdoc/elib462.pdf.
3. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней [Текст]: в 2-х ч.: учебное пособие / Д.Х. Хунафина [и др.]; ГБОУ ВПО "БГМУ" МЗ РФ. - Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2012. - Ч. 1. - 2012. - 152 с. /elibdoc/elib461.pdf.
4. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней [Текст]: в 2-х ч.: учебное пособие / Д. Х. Хунафина [и др.]; ГБОУ ВПО "БГМУ" МЗ РФ. – Уфа, Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2012. Ч. 2. - 2012. - 161 с. /elibdoc/elib462.pdf.
5. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я Венгерова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2019. – 1056 с.
6. Инфекционная иммунология / С.Н. Занько, В.М. Семенов, Д.М. Семенов / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.:Фолиант, 2006. – 171 с.
7. Камкин Е.Г. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. /Версия (08.02.2021). – 260 с.-Министерство Здравоохранения Российской Федерации.-Авторский коллектив.
8. Порядок проведения вакцинации вакциной Гам-КОВИД-Вак против COVID-19 взрослого населения. Методические рекомендации (Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 января 2021г. №1/И/1-333).

9. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях / Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб.: Элби, 2005. – 274 с.
  10. Пульмонология: национальное руководство/под ред. А.Г. Чучалина. – М.:ГЭОТАРМедиа, 2009. – 960 с.
  11. Руководство по инфекционным болезням / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина. 3-е изд., доп. и перераб. – СПб.: Изд-во Фолиант, 2013. – 1040с.
  12. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство / С.С. Багненко, Е.Н. Байбарина, В.Б. Белобородов и др. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.:МИА, 2010. – 352с.
  13. Требования к условиям транспортирования и хранения вакцины Гам-Ковид-Вак утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 3 декабря 2020 г. № 41 "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3671-20 "Условия транспортирования и хранения вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции (СОУГО-19) Гам-Ко вид-Вак"
  14. Ющук, Н.Д. Лекции по инфекционным болезням. 4-е изд., перераб. и доп. / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2016. – 1032 с.
  15. Эмонд Р.Т.Д. Атлас инфекционных заболеваний [Электронный ресурс] / Р.Т.Д. Эмонд. - Электрон. текстовые дан. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/06-COS-2367.html>
  16. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>. 2. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. DOI: 20.1056/NEJMoa2001282. [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282?query=featured\\_coronavirus](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282?query=featured_coronavirus)
  17. An experimental peptide could block Covid-19. <http://news.mit.edu/2020/peptide-drug-block-covid19-cells-0327>
- Информационный источник:

<https://hightech.plus/2020/03/31/eksperimentalniipeptid-blokiruet-proniknoveniekoronavirusa-v-kletki>

18. Australia's Trialing a TB Vaccine Against COVID-19, And Health Workers Get It First. <https://www.sciencealert.com/australiais-trialling-a-tb-vaccine-for-coronavirus-and-health-workersget-it-first>

Информационный источник: <https://hightech.plus/2020/03/30/v-avstralii-viyasnyatzashishaet-li-ot-koronavirusa-privivka-ot-tuberkuleza>

19. Bai Y., Yao L., Wei T., et al. Предполагаемая бессимптомная несущая передача COVID-19. JAMA. Опубликовано в сети 21.02.2020 г. Doi: 10.1001/jama.2020.2565 Статья PubMedGoogle Scholar.

20. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845>

21. CDC: Сайт Американского Центра Контроля и Предотвращения заболеваний посвященный COVID-19.

22. Coronavirus (COVID-19). //Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1/

<https://www.massgeneral.org/news/coronavirus> .

23. Coronavirus Could Cost the Global Economy \$2.7 Trillion. Here's How. <https://www.bloomberg.com/graphics/2020coronavirus-pandemic-global-economicrisk/?srnd=premium-europe&sref=6G2RWwOr>

24. Coronavirus: Novel Coronavirus (COVID-19) Infection. Reviewed by: Stanley Perlman, MD, PhD (Professor Department of Microbiology and 38 Immunology Department of Pediatrics University of Iowa). Published February 5, 2020; Updated March 25, 2020. — Elsevier, 2020 – 10 p.

25. COVID-19 recession to be deeper than that of 2008-2009. <https://ihsmarkit.com/researchanalysis/covid19-recession-to-bedeepertan-that-of20082009.html?ite=987501&ito=1273&itq=cf67517e-e4d9-45c1-bcb9-1e6e1d8fad32&itx%5Bidio%5D=34024198>

26. Del Rio C., Malani PN. COVID-19 - новое понимание быстро меняющейся эпидемии. JAMA. Опубликовано в Интернете

28.02.2020 г. Doi: 10.1001/jama.2020.3072 Статья PubMedGoogle Scholar.

27. ECDC: Сайт Европейского Центра Контроля и Предотвращения заболеваний (сейчас тема коронавируса вынесена на главную страницу).

28. ERS: Обучающие вебинары Европейского Респираторного Общества.

29. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ideprocess-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergencyinds>

30. JHU: Онлайн статистика по пациентам с COVID-19 Университета Johns Hopkins University.

31. Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K. and oth. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19^ en epidemiological study.- Preprint

32. Physical exercise as therapy to fight against the mental and physical consequences of COVID-19 quarantine: Special focus in older people <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.009>,

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>

33. Poston J.T., Patel B.K., Davis A.M. Management of Critically Ill Adults With COVID-19. JAMA. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4914.

34. Pregnancy & Breastfeeding. Information about Coronavirus Disease 2019. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/needextra-precautions/pregnancybreastfeeding.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019ncov%2Fprepare%2Fpregnancy-breastfeeding.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/needextra-precautions/pregnancybreastfeeding.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019ncov%2Fprepare%2Fpregnancy-breastfeeding.html)

35. Some COVID-19 Patients Still Have Coronavirus After Symptoms Disappear.

<https://www.thoracic.org/about/newsroom/pressreleases/journal/2020/some-covid-19-patients-stillhave-coronavirus-after-symptoms-disappear.php>

36. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.15049>
37. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. DOI: 10.1001/jama.2020.4783 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.2020.4783>
38. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 Feb 7 [Epub ahead of print].
39. Wang et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein.
40. WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.
41. WHO: Сайт ВОЗ (Всемирной Организации Здравоохранения) с последними обновлениями.
42. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic statistics [updated 2020 July 17]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>.
43. Xia et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein.
44. Zhong, Perspectives of the management of COVID-19 infection in China, [www.ers-education.org](http://www.ers-education.org)

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>3</b>
<b>ГЛАВА I. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 .....</b>	<b>4</b>
1.2. Этиология.....	7
1.3. Эпидемиологическая характеристика.....	8
1.4. Патогенез. ....	10
1.5. Клиническая картина .....	18
1.6. COVID-ассоциированный диарейный синдром у детей .....	23
1.7. Кожные сыпи при COVID-19.....	26
<b>ГЛАВА II. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....</b>	<b>32</b>
2.1. Алгоритм обследования пациента.....	32
2.2. Инструментальная диагностика общая.....	37
2.3. Лабораторная диагностика covid-19.....	41
<b>ГЛАВА III. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА COVID-19.....</b>	<b>47</b>
<b>ГЛАВА IV. ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ....</b>	<b>48</b>
4.1. Этиотропное лечение.....	48
4.2. Патогенетическое лечение .....	54
4.3. Характеристика коагулопатии при COVID-19.....	57
4.4. Анти тромботическая терапия .....	59
4.5. Особенности использования антикоагулянтов .....	61
4.6. Оценка эффективности противовоспалительной терапии .....	63
4.7. Симптоматическое лечение .....	65
4.8. Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции COVID-19.....	66
4.9. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности(одн) .....	69
<b>ГЛАВА V. ПАЦИЕНТЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ.....</b>	<b>79</b>

<b>ГЛАВА VI. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С COVID-19 .....</b>	<b>80</b>
<b>ГЛАВА VII. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С COVID-19</b>	<b>84</b>
<b>ГЛАВА VIII. ПРОФИЛАКТИКА.....</b>	<b>91</b>
<b>ГЛАВА IX. САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА МАГИСТРОВ НА ПРАКТИЧЕСКОМ ЗАНЯТИИ ПО ОСВОЕНИЮ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ .....</b>	<b>97</b>
Тестовые задания.....	103
Клинические ситуационные задачи.....	111
Список аббревиатур и сокращений .....	117
Использованная литература.....	121

ДАМИНОВА МАЛИКА НОСЫРОВНА  
ТАШПУЛАТОВА ФАТИМА КУДРАТОВНА

# КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Редактор: Г. Т. Нормуродова  
Ответственный редактор: В. Ё. Эшмуродов  
Технический редактор: И. И. Баходиров  
Дизайнер: Л. Н. Эшмуродова  
Компьютерная верстка: С. У. Шодмонов

Подписано в печать “11” ноябрь 2021 г.  
Формат 84x108 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Офсетная бумага  
Гарнитура «Times New Roman»  
Печатные листы 4,48 у.п.л. Тираж 40 шт.  
Заказ номер № 30

“NURFAYZ NASHRIYOTI”  
Лицензия: АI № 298 от 22.05.2017 г.

г. Ташкент, Чиланзар – 2 56-37  
e-mail: nurfayz\_nashr@mail.ru

ISBN 978-9943-6878-7-5



9 789943 687875