



Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России)

Кафедра акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова

С. В. Ришук, Е. И. Кахиани, О. С. Арнт,
Т. А. Дудниченко, М. С. Гогуа

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2022

УДК 378.09:61:004(06)

ББК 55.142

К68

Коронавирусная инфекция (COVID-19) и потенциальные риски нарушений репродуктивного здоровья / С.В. Ришук, Е.И. Кахиани, О.С. Арнт, Т.А. Дудниченко, М.С. Гогуа: учебное пособие. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022. — 128 с.

ISBN 978-5-89588-419-5

Рецензент:

профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, доктор медицинских наук *Савицкий А.Г.*

В учебном пособии изложены сведения о новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Представлены современные данные по этиологии, патогенезу и патоморфологии данного инфекционного заболевания. Рассмотрены клинические особенности инфекции, её влияние на репродуктивную систему у женщин и мужчин, а также на течение беременности и акушерскую тактику. Освещены диагностические и лечебные подходы с учётом накопленного мирового опыта из клинической практики и изменчивости возбудителя. Также представлены препараты специфической профилактики COVID-19, разрешенные для использования в России, а также перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок. В конце пособия приведены задания тестового контроля и ситуационные задачи.

Пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов, урологов, инфекционистов, терапевтов и медицинских микробиологов.

Рекомендовано Методическим советом
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
в качестве учебно-методического пособия,
протокол № 6 от 17 ноября 2022 г.

ISBN 978-5-89588-419-5

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

Авторы:

Ришук Сергей Владимирович — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Кахиани Екатерина Инвериевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Арит Ольга Сергеевна — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Дудниченко Татьяна Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Гогуа Манана Спиридоновна — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Данное пособие было подготовлено при совместном участии

Блохиновой Марии Андреевны — студентки V курса медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Тушиной Анастасии Викторовны — аспирантки кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ	9
2. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	16
3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ.....	19
4. SARS-COV-2 И РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА	22
4.1. Влияние SARS-CoV-2 на женскую репродуктивную систему.....	22
4.2. Коронавирусная инфекция и беременность.....	25
4.3. Влияние SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему	30
5. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	37
5.1. Алгоритм обследования пациента с подозрением на COVID-1937	
5.2. Лабораторная диагностика COVID-19.....	39
5.3. Лучевая диагностика COVID-19.....	44
5.4. Дифференциальная диагностика COVID-19	54
6. ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	55
6.1. Этиотропное лечение.....	55
6.2. Патогенетическое лечение	66
6.3. Симптоматическое лечение.....	86
6.4. Антибактериальная и антимикотическая терапия при осложненных формах инфекции	87
6.5. Акушерская тактика при COVID-19	95
7. ПРОФИЛАКТИКА COVID-19.....	105
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ С ЭТАЛОНАМИ ОТВЕТОВ.....	109
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	118
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	124

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АВП	— антипсихотики второго поколения
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АТФ	— аденозинтрифосфат
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БПВП	— базисный противовоспалительный препарат
ВГН	— верхняя граница нормы
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГИБП	— генно-инженерный биологический препарат
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГЛГ	— гемофагоцитарный лимфогистоцитоз
ДН	— дыхательная недостаточность
ДС	— дневной стационар
ДЭ	— депрессивный эпизод
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИВРЗ	— иммуновоспалительные ревматические заболевания
ИМАО	— ингибиторы моноаминоксидазы
ИФН	— интерферон
КНР	— Китайская Народная Республика
КТ	— компьютерная томография
МАНК	— метод амплификации нуклеиновых кислот
МЕ	— международные единицы измерения
МНО	— международное нормализованное отношение
МП	— метипреднизолон
НИВЛ	— неинвазивная вентиляция легких
НМГ	— низкомолекулярный гепарин
НПВП	— нестероидный противовоспалительный препарат
НФГ	— нефракционированный гепарин
ОГК	— органы грудной клетки
ОДН	— острая дыхательная недостаточность
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
ОРИ	— острая респираторная инфекция
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭП	— пероральное энтеральное питание
РДР	— рекуррентное депрессивное расстройство

- РНК — рибонуклеиновая кислота
- САМ — синдром активации макрофагов
- СЗП — свежемороженая донорская плазма
- СИЗ — средства индивидуальной защиты
- СИЗОД — средства индивидуальной защиты органов дыхания
- СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
- СКП — стационар кратковременного пребывания
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- СМП — скорая медицинская помощь
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СРБ — С-реактивный белок
- ТГВ — тромбоз глубоких вен
- ТИБ — транспортировочный изолирующий бокс
- ТОРИ — тяжелая острая респираторная инфекция
- ТОРС (SARS) — тяжелый острый респираторный синдром
- ТЦА — трициклические антидепрессанты
- ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
- УФБИ — ультрафиолетовое бактерицидное излучение
- ФНО- α — фактор некроза опухолей альфа
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
- ЭКГ — электрокардиография
- ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
- ЭП — энтеральное питание
- COVID-19 — инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2
- CPAP — режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением
- FiO₂ — концентрация кислорода в дыхательной смеси
- IgM — иммуноглобулины класса M
- IgG — иммуноглобулины класса G
- IgA — иммуноглобулины класса A
- MDR — штаммы с множественной резистентностью
- MERS — ближневосточный респираторный синдром
- MERS-CoV — коронавирус, вызвавший вспышку ближневосточного респираторного синдрома
- MRSA — метициллин-резистентный золотистый стафилококк
- NT-proBNP — мозговой натрий-уретический пептид

- PaCO_2 — парциальное давление в крови углекислого газа
- PaO_2 — парциальное давление в крови кислорода
- PEEP — постоянно положительное давление в дыхательных путях
(Positive End Expiratory Pressure)
- PvO_2 — напряжение кислорода в венозной крови
- SARS (ТОРС) — тяжелый острый респираторный синдром
- SARS-CoV — коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома
- SARS-CoV-2 — новый коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19
- SOFA — шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса
- SpO_2 — уровень насыщенности крови кислородом (сатурация)
- T — температура тела
- Vt — дыхательный объем (мл)/масса тела (кг) пациента
- XDR — штаммы с экстремальной резистентностью

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила 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 продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения.

Представленные данные в значительной степени базируются на материалах по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, опубликованных специалистами ВОЗ, китайского, американского и европейского центров по контролю за заболеваемостью; на анализе отечественных и зарубежных научных публикаций; на нормативно-правовых документах Правительства Российской Федерации, Минздрава России и Роспотребнадзора.

1. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Коронавирусы (*Coronaviridae*) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний — от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS).

До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). 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) и подтвержденной причиной смерти 774 человек в 37 странах мира. С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано. 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.

SARS-CoV-2 — оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*. Для представителей семейства *Coronaviridae* характерны выявляемые на поверхности вирусной частицы при электронной микроскопии булавовидные шипы (пепломеры), выглядящие как корона. Исходный штамм, выделенный из образцов от пациентов, госпитализированных в Ухане в декабре 2019 года, является референсным геномом для всех последующих полученных при секвенировании последовательностей.

Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 различных генетических линий. Большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2 не имеет функционального значения. Только отдельные линии имеют выраженное эпидемиологическое значение. Для анализа эпидемиологического и клинического значения вариантов вируса и облегчения обмена данными по появлению и распространению вариантов вируса ВОЗ создал

Рабочую группу, которая предложила унифицировать обозначение групп вариантов вируса и обозначить их буквами греческого алфавита.

Исходя из распространенности различных вариантов вируса среди населения и данных об их биологических свойствах (контагиозность, патогенность, отношение к нейтрализующей активности антител), ВОЗ предложила выделять варианты, вызывающие обеспокоенность (VOC — variant of concern), и варианты, вызывающие интерес (VOI — variant of interest). VOI — широко распространены во многих странах мира, имеют мутации, которые потенциально способны изменить их биологические свойства, но доказательства этому в настоящий момент отсутствуют. VOC — наряду с мутациями обладают биологическими свойствами, повышающими контагиозность, патогенность или снижающими нейтрализующую активность антител.

На сегодняшний день только омикрон (линия PANGO B.1.1.529, впервые обнаружена в ЮАР и Ботсване в ноябре 2021) отнесен к варианту VOC. Варианты, вызывающие интерес (VOI) в настоящее время отсутствуют.

Варианты дельта и омикрон, получившие широкое распространение, несут в своем геноме мутации, повышающие контагиозность вируса, мутации, повышающие сродство S-белка вируса к АПФ-2 и понижающие узнаваемость вирусных антигенов постинфекционными и поствакцинальными антителами. Вариант омикрон, несущий множественные замены в S-белке коронавируса, половина из которых расположена в рецептор-связывающем домене, — обладает наивысшей контагиозностью среди всех вариантов SARS-CoV-2.

Высокая патогенность вирусов SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV позволяет отнести их ко II группе патогенности. При комнатной температуре (20-25°С) 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 pH 4,0 и pH 11,0). При температуре +4° С стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37° С полная инактивация вируса происходит в течение 1 дня, при 56° С — в течение 45 минут, при 70° С — в течение 5 минут. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению дозой не менее 25 мДж/см² и к действию различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации.

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 АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. АПФ2 располагается в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов. АПФ2 и ТСП2 обнаружены в клетках тканей органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга и других.

Нуклеокапсидный белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, слезной жидкости, сперме, вагинальных выделениях. 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 гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы АПФ2. При развитии инфекционного процесса могут поражаться сосуды (эндотелий), а также миокард, почки и другие органы. 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 гемофагоцитарного 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 и других рецепторов в инвазии клеток SARS-CoV-2.

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

ных на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении центральной нервной системы (ЦНС) вирусом, проникающим прежде всего через обонятельный нерв, так и о морфологически продемонстрированном вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа.

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 и выраженного альвеолярно-геморрагического синдрома. Особенностью диффузного альвеолярного поражения при COVID-19 является дисхрония и пролонгация с нередким сочетанием двух ее фаз — экссудативной и пролиферативной. 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 пер-

вичного 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: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ -индуцируемый белок 10, ИФН- α и ИФН- β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (МВБ1 α), 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 к 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 на себя 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 макрофагальная инфильтрация, а также инфильтрация межальвеолярных перегородок и стенок мелких сосудов, представленная различными популяциями лимфоцитов и макрофагов. Преобладают CD3+ Т лимфоциты, среди них — CD2+, CD5+, CD8+ Т-клетки. В-лимфоциты (CD20+, CD80+) сравнительно немногочисленны, натуральные киллеры (CD16+/CD56+) практически отсутствуют.

Вирус SARS-CoV-2 выявляется в реснитчатых клетках бронхов, эпителии бронхиол, в альвеолоцитах и макрофагах, а также в эндотелии сосудов с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), при иммуногистохимическом, ультраструктурном исследованиях.

Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом (а в более поздние сроки — возможно, и аутоиммунное) повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированные эндотелиальная дисфункция и даже эндотелиит, и синдром гиперкоагуляции — основа характерных для COVID-19 тромботической микроангиопатии преимущественно легких, реже — других органов (миокарда, головного мозга, почек и др.), и тромбоза крупных артерий и вен (нередко с тромбоемболией). Не исключают возможность активации тромбоцитов антителами к SARS-CoV2 как важной причины развития синдрома гиперкоагуляции. В единичных наблюдениях развивается локальный легочный или системный продуктивно-деструктивный тромбоваскулит, возможно, в результате супе-

ринфекции. Существуют доказательства связи части наблюдений постковидного синдрома, наряду с другими патологическими процессами, с пролонгированной тромботической микроангиопатией и сохраняющимся синдромом гиперкоагуляции.

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, с замедлением кровотока, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся субстратом для кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния. Поражение сосудистого русла легких — важный фактор патогенеза гипоксии и ОРДС. 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 тромбоэмболов, так как тромбоэмболия 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 в их исходе 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, которые можно предположительно связать с генерализацией коронавирусной инфекции или иммунными нарушениями: кишечнике (катаральный и геморрагический гастроэнтероколит, ишемические поражения), головном мозге и мягкой мозговой оболочке (энцефалит, менингит, гипоксические и ишемические поражения), сердце (миокардит, острый коронарный синдром), поджелудочной железе, почках, селезенке, яичках. Весьма вероятны и прямые вирусные поражения плаценты, в единичных наблюдениях показана возмож-

ность внутриутробного инфицирования, клиническое значение которого требует дальнейшего изучения. Отмечены тяжелые поражения микроциркуляторного русла, аналогичные развивающимся в легких в виде распространенной тромботической микроангиопатии, — тромбозами крупных артерий и вен. 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 и особенностей танатогенеза можно выделить, как минимум, следующие клинические и морфологические маски COVID-19, но с обязательным поражением легких: сердечную, мозговую, кишечную, почечную, печеночную, диабетическую, тромбоземболическую (при тромбоземболии легочной артерии), септическую (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), кожную.

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 «вирусная (интерстициальная) пневмония», 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.

2. 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.

Источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания, и бессимптомный носитель SARS-CoV-2. Наибольшую опасность для окружающих представляет больной человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни.

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

РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в образцах фекалий больных COVID-19, однако риск инфицирования поредством фекально-орального механизма передачи является низким.

Установлена роль COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Медицинские работники подвергаются высокому риску инфицирования, поскольку в процессе выполнения профессиональных обязанностей имеют длительный аэрозольный контакт. Риск реализации воздушно-капельного, пылевого и контактно-бытового путей передачи возбудителя повышается в условиях несоблюдения требований санитарно-противоэпидемиологического режима, правил эпидемиологической безопасности, в том числе использования средств индивидуальной защиты.

Существует риск формирования эпидемических очагов COVID-19 в организованных коллективах и 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).

Стандартное определение случая заболевания COVID-19

Подозрительный на COVID-19 случай

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_2) $\leq 95\%$, 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, $SpO_2 \leq 95\%$, 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 7 дней до появления симптомов;
- наличие тесных контактов за последние 7 дней с лицом, находящимся под наблюдением по COVID-19, который в последующем заболел;
- наличие тесных контактов за последние 7 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 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.

3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Инкубационный период COVID-19 до начала распространения варианта Омикрон составлял от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вариантом Омикрон, характеризуется более коротким инкубационным периодом (2–7 суток, в среднем 3–4 суток).

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов ОРВИ:

- повышение температуры тела;
- кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев;
- одышка;
- утомляемость;
- ощущение заложенности в грудной клетке.
- могут отмечаться боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита.

Наиболее тяжелая одышка развивается к 6–8-му дню от момента заболевания. Также установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгия, спутанность сознания, головные боли, кровахарканье, диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в начале болезни 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.

Классификация COVID-19 по степени тяжести

Легкое течение

- температура тела $<38^{\circ}\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле;
- отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

Среднетяжелое течение

- температура тела $>38^{\circ}\text{C}$;
- ЧДД >22 в минуту;
- одышка при физических нагрузках;
- изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;
- $\text{SpO}_2 <95\%$;
- СРБ сыворотки крови >10 мг/л.

Тяжелое течение

- ЧДД >30 /мин;
- $\text{SpO}_2 \leq 93\%$;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 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/ч);
- изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;
- лактат артериальной крови >2 ммоль/л;
- qSOFA >2 балла.

Крайне тяжелое течение

- стойкая фебрильная лихорадка;
- ОРДС;
- ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких);
- септический шок;
- полиорганная недостаточность;
- изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.

В среднем у 50% инфицированных заболевание протекает бессимптомно. У 80% пациентов с наличием клинических симптомов заболевание протекает в легкой форме ОРВИ.

Кожные сыпи при COVID-19

Многообразие наблюдаемых дерматозов и кожных сыпей у больных COVID-19 можно разделить на семь групп в зависимости от их этиологии и механизмов развития:

1-я группа — Ангииты кожи.

Как правило, ангииты кожи имеют инфекционно-аллергический генез и возникают на фоне инфекционных процессов различной, в том числе вирусной этиологии. Классическим примером может служить острая узловатая 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 заболеванием гипоксией.

2-я 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-я 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-я 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-я группа — Токсидермии.

Напрямую не связаны с коронавирусной инфекцией и являются следствием индивидуальной непереносимости пациентами определенных лекарственных препаратов.

6-я 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 рас-

положение волдырей на фоне COVID-19 также можно отнести к специфическим особенностям уртикарного поражения кожи при этом вирусном заболевании.

7-я группа — Артифициальные поражения (трофические изменения тканей лица).

Являются следствием вынужденного длительного пребывания больных в прон-позиции с целью улучшения дыхательной функции.

4. SARS-COV-2 И РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

4.1. Влияние SARS-CoV-2

НА ЖЕНСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

ACE2 широко экспрессируется в тканях плаценты: в раннем трофобласте, децидуальных клетках, в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, эндотелии и гладкомышечных клетках первичных и вторичных ворсин, а также в клетках пуповины. Экспрессия ACE2 в плаценте выше, чем в легких, что предполагает вероятность внутриутробного проникновения SARS-CoV-2, о чем имеются свидетельства. ACE2 присутствует в тканях молочных желез у женщин, что предполагает возможность инфицирования грудного молока.

Экспрессия TMPRSS2 выявлена в тканях яичек, клетках эндометрия и плаценты. Еще одним рецептором для проникновения SARSCoV-2 в клетки человека является белок басыгин (CD147), который экспрессируется в клетках гранулы фолликулов всех стадий развития, поверхностном эпителии яичников, клетках теки и гранулы желтых тел, что предполагает его роль в фолликулогенезе, а также в тканях матки и плаценты; его экспрессия в тканях женской репродуктивной системы очень высока, что дает возможность инфицирования вирусом SARS-CoV-2 этих органов.

В экспериментальном исследовании Stanley и соавт. (2020) изучалась экспрессия ACE2, TMPRSS2 и CD147 в клетках кумулюса. Было выявлено, что из 18 образцов экспрессия ACE2 и CD147 наблюдалась во всех образцах, TMPRSS2 — всего лишь в 3 из 18 образцов в очень низкой концентрации. Авторы предполагают, что низкая экспрессия TMPRSS2 и, как следствие, отсутствие коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2 свидетельствует об отсутствии опасности инфицирования соматических клеток яичника. В этом же

исследовании была изучена экспрессия вышеуказанных белков в ооцитах приматов.

Была выявлена коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2, которая усиливалась по мере созревания фолликулов. Авторы предположили, что, несмотря на это, отсутствует возможность длительного влияния вируса на женскую репродуктивную систему, так как в случае инфицирования ооцита на стадии примордиального фолликула он атрезирован или созревает до доминантного и овулирует. Кроме того, низкая экспрессия TMPRSS2 в клетках кумулюса и, как следствие, низкая вероятность их инфицирования оказывают защитную роль для ооцитов.

Тем не менее, учитывая возможность инфицирования тканей яичника, существует вероятность усиления данного эффекта при трансвагинальной пункции фолликулов яичников, применяемой в программах ВРТ. Кроме того, заражение при трансвагинальной пункции возможно через инфицированные ткани и выделения влагалища. Так, вирус был обнаружен во влагалищных выделениях женщины на 7-й и 20-й дни после инфицирования.

На основании проведенных экспериментальных исследований можно предположить вероятность нарушений женской репродуктивной системы через следующие механизмы воздействия:

Поражение SARS-CoV-2 тканей яичников, что может способствовать нарушению овуляторной функции или получения инфицированных ооцитов со сниженным потенциалом фертилизации.

Поражение SARS-CoV-2 ооцитов, что может способствовать получению инфицированных анеуплоидных ооцитов или ооцитов с метаболическими нарушениями, также не способными к фертилизации.

Поражение SARS-CoV-2 клеток эндометрия, что может приводить к нарушению имплантации эмбрионов.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ACE2 широко экспрессируется в яичниках, матке, влагалище и плаценте. Поэтому помимо воздушно-капельной и контактной передачи существует также возможность передачи от матери ребенку и половым путем. Ang II, ACE2 и Ang-(1-7) регулируют развитие фолликулов и овуляцию, модулируют лютеиновый ангиогенез и дегенерацию, а также влияют на регулярные изменения в ткани эндометрия и развитие эмбриона. Принимая во внимание эти функции, 2019-nCoV может нарушать репродуктивные функции женщин за счет взаимодействия с ACE2.

АСЕ2 в яичниках

АСЕ2 наиболее широко экспрессируется в яичниках. Имеются данные, что уровень экспрессии АСЕ2 в ооцитах относительно высок. Следовательно, яичник и ооцит могут быть потенциальными мишенями для 2019-nCoV. АСЕ2 — это ключевой фермент оси, который играет синергетическую роль в балансировании уровней Ang II и Ang- (1-7):

Ang II индуцирует секрецию стероидов, способствует развитию фолликулов и созреванию ооцитов, способствует развитию атрезии фолликулов, влияет на овуляцию и поддерживает прогрессирующие желтого тела.

Ang- (1-7) способствует выработке эстрадиола и прогестерона и усиливает овуляцию и возобновление мейоза в ооците.

Недавнее исследование показало, что уровень Ang- (1-7) также связан со созреванием ооцитов человека.

Значение АСЕ2 в матке и влагалище

Подтвердилось присутствие АСЕ2 в матке и влагалище. АСЕ2 более распространена в эпителиальных клетках, чем в стромальных клетках, и выше в секреторной фазе, чем в пролиферативной фазе.

Обращает на себя внимание сообщение о высоком уровне инфицирования среди половых партнеров 35 женщин, инфицированных 2019-nCoV, что указывает на возможность передачи половым путем. Ang II играет двойную роль в регенерации сосудов и эндометрия и инициирует менструацию за счет сужения сосудов спиральной артерии. Баланс между Ang II и Ang- (1-7) может регулировать регенерацию эндометрия и активность миометрия. Более того, Ang II увеличивает пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток матки и усиливает фиброз эндометрия, эффект, который может подавляться Ang- (1-7). Нормальная функция Ang II в эндометрии необходима для регулярных менструальных циклов, а изменения в его распределении и уровне рецепторов могут быть связаны с дисфункциональным маточным кровотечением, связанным с гиперпластическим эндометрием.

Многие авторы указывают на то, что интенсивная экспрессия АСЕ2 и Ang II коррелирует с метастазированием и прогнозом рака эндометрия, и подчеркнули, что повышенная активность пути АСЕ2 / Ang- (1-7) / MAS / AT2R при раке эндометрия может быть важным механизмом противодействия эффектам Ang II / AT1R.

4.2. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Беременность — это физиологическое состояние, создающее предрасположенность к респираторным вирусным инфекциям. В связи с физиологическими изменениями в иммунной и сердечно-легочной системе, у беременных женщин повышена вероятность тяжелого течения респираторных вирусных инфекций. В эпидемию 2009—2010 г. заболеваемость беременных свиным гриппом, вызванным вирусом А(Н1N1)09 достигала 27,9%. Кроме того, известно, что и SARS-CoV, и MERS-CoV вызывают тяжелые осложнения при беременности, в том числе необходимость в эндотрахеальной интубации и госпитализации в отделение реанимации, а также приводят к почечной недостаточности и смерти. Процент смертности от инфекции SARS-CoV среди беременных составляет до 25%. В настоящее время имеется недостаточное количество данных, которые носят противоречивый характер, о влиянии COVID-19 на беременных и детей грудного возраста, не существует конкретных рекомендаций для беременных относительно диагностики и лечения COVID-19.

Имеются противоречивые данные относительно большей подверженности беременных женщин коронавирусной инфекции из-за изменений в организме (прежде всего, в органах дыхательной и иммунной системы). Ранее считалось, что беременные не подвержены заражению инфекцией сильнее, чем население в целом. Ряд публикаций из Китая, Италии и США свидетельствовали о том, что беременные женщины имеют равноценное с общей популяцией взрослых людей течение COVID-19. В настоящее время показано, что заболеваемость у беременных COVID-19 выше, чем в популяции.

Установлено, что из-за своих уникальных иммунных характеристик и восприимчивости к респираторным патогенам беременные, инфицированные SARS-CoV-2, должны рассматриваться как группа высокого риска тяжелой заболеваемости и смертности. Многочисленные исследования свидетельствуют о неблагоприятных исходах беременности у пациенток с COVID-19. По данным министерства здравоохранения Швеции риск госпитализации в отделения интенсивной терапии у беременных женщин и родильниц с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 в Швеции выше по сравнению с небеременными женщинами аналогичного возраста.

В целом у беременных клинические характеристики COVID-19 схожи с общей популяцией, часто наблюдается бессимптомное течение.

Систематический обзор К. Diriba (2020), включивший 39 исследований и 1316 беременных, показал, что наиболее частыми кли-

ническими признаками у беременных с COVID-19 были лихорадка, кашель и миалгия с распространенностью от 30 до 97%, в то время как лимфоцитопения и С-реактивный белок были наиболее частыми отклонениями от нормы при лабораторных исследованиях (55–100%).

Крупномасштабное исследование М. Jafari (2021), включавшее 128176 небеременных пациенток (228 исследований) и 10000 беременных (121 исследование) с подтвержденным диагнозом COVID-19, средним возрастом беременных 33 (28–37) года и средним гестационным сроком 36 недель, продемонстрировало, что для беременных женщин характерны те же проявления COVID-19, что и у небеременных взрослых пациентов. Лихорадка (беременные — 75,5%; небеременные — 74%) и кашель (беременные — 48,5%; небеременные — 53,5%) являются наиболее частыми симптомами в обеих группах, за которыми следуют миалгия (26,5%) и озноб (25%), дисгевзия (27%) и утомляемость (26,5%). Из лабораторных данных для беременных характерна большая частота лейкоцитоза (27% против 14%) и тромбоцитопении (18% против 12,5%), но меньшая частота повышения С-реактивного белка (52% против 81%) по сравнению с небеременными пациентами. Частота лейкопении и лимфопении сходная в обеих группах. Пневмония является наиболее часто диагностируемым клиническим симптомом инфекции COVID-19 у беременных с распространенностью от 71 до 89%. Признаки двусторонней пневмонии (57,9%) и симптом «матового стекла» (65,8%) являются наиболее частыми изменениями при компьютерной томографии (КТ). По данным мета-анализа М. Jafari (2021), наиболее частый симптом при КТ у беременных — симптом «матового стекла» (57%), а у небеременных пациенток — уплотнение (76%).

У беременных с COVID-19 возможно внезапное развитие критического состояния на фоне стабильного течения заболевания. Систематический обзор 2021 г., включивший 10 000 беременных и 12 8176 небеременных женщин, сообщил о повышенной смертности беременных относительно небеременных пациентов (11,3% (9,6–13,3) против 6,4% (4,4–8,5)).

Группу наиболее высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 составляют беременные, имеющие соматические заболевания: хронические заболевания легких, в том числе бронхиальную астму средней и тяжелой степени тяжести, заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальную гипертензию, сахарный

диабет, онкологические заболевания, ожирение (ИМТ>30 кг/м²); хроническую болезнь почек, заболевания печени.

Документированные неонатальные случаи инфицирования COVID-19 до настоящего времени были приписаны тесному контакту с больной матерью или другими лицами, обеспечивающими уход. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2020) также отмечает, что передача SARS-CoV-2 от матери плоду во время беременности маловероятна, но после рождения ребенок может быть подвержен инфицированию вследствие контакта с COVID-положительным человеком. Однако систематический обзор, включивший 100000 беременных, показал возможность вертикальной трансмиссии у 5,3% и частоту рождения COVID-19 позитивных новорожденных в 8% наблюдений. Частота выделения SARS-CoV-2 из плаценты зарегистрирована в 12% случаев, из пуповины — в 6%, из амниотической жидкости — в 5,6%, из грудного молока — в 5,0%, из вагинального секрета — в 4,6% наблюдений.

Частота преждевременных родов у пациенток с COVID-19 составляет 14,3–25,0%, преэклампсии — 5,9%, выкидышей — 14,5%, преждевременного разрыва плодных оболочек — 9,2% и задержки роста плода — 2,8–25,0%.

Наиболее частым послеродовым осложнением у пациенток с COVID-19 являются послеродовые кровотечения (54,5%). Операцией кесарева сечения родоразрешается более половины беременных (48–100%). Сравнение исходов беременности показывает, что у беременных с COVID-19 значительно выше частота кесарева сечения, рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов, чем без COVID-19. Госпитализируется в отделение реанимации и интенсивной терапии 3,6–31,3% беременных, потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составляет около 4,0%, погибает 0,14–2,7% пациенток.

Среди перинатальных исходов наиболее часто регистрируются дистресс-синдром плода (26,5–30,0%), низкая масса тела при рождении (25,0%), асфиксия новорожденных (1,4%). Госпитализация новорожденных в отделение интенсивной терапии требуется в 43% случаев, а перинатальная летальность составляет 0,35–2,2%.

Влияние экспрессии ACE2 на течение и исходы беременности.

ACE2 широко экспрессируется в плаценте человека (рис. 1). В плазменных ворсинах ACE2 в основном экспрессируется в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, эндотелии и гладких мышцах сосудов первичных и вторичных ворсинок. В материнской строме

ACE2 экспрессируется во вторжающемся {???) и внутрисосудистом трофобласте, а также в децидуальных клетках. ACE2 также обнаруживается в артериальном и венозном эндотелии и гладких мышцах пуповины. ACE2 достигает наивысшего уровня на ранних сроках беременности.

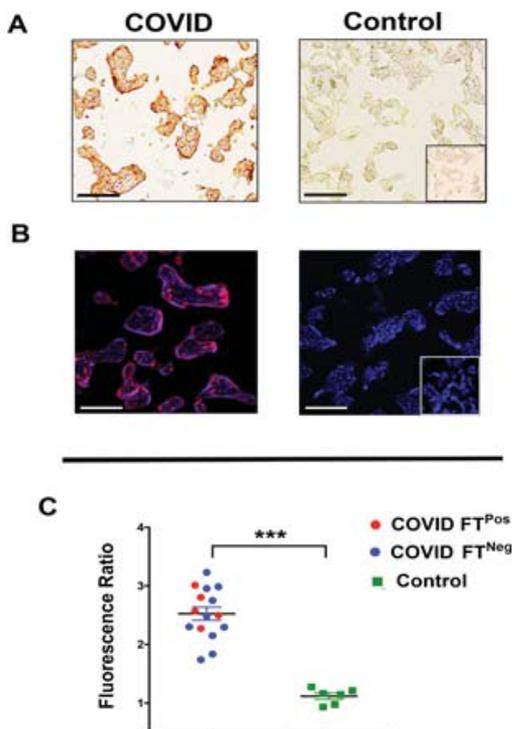


Рис. 1. Постоянная экспрессия гликопротеина SARS-CoV-2 в тканях плаценты с признаками передачи инфекции плода и без них

На ранних сроках беременности ACE2 экспрессируется в первичной и вторичной децидуальной зоне, а также в клетках просвета и железистого эпителия. На поздних сроках беременности окрашивание ACE2 визуализируется в лабиринте плаценты, амниотическом эпителии и эпителии желточного мешка. Более того, Ace2 в плаценте крыс начинает увеличиваться со середины беременности. Согласно данным GeneCards, экспрессия ACE2 в плаценте выше,

чем в легких, что указывает на возможность вирусной инфекции плаценты.

Недавно инфекция 2019-nCoV с ранним началом была выявлена у младенцев, у которых мазки из носоглотки и ануса были положительными на 2-й и 40й день жизни, а у новорожденного, родившегося от матери с COVID-19, был повышен уровень IgM-антитела через 2 ч после рождения. Доказано присутствие ACE2 в женской груди — вероятность передачи при грудном вскармливании.

Инфекция 2019-nCoV представляет большую угрозу для беременных женщин и плодов, вызывая преждевременные роды (20,8%), дистресс плода (26,7%), преждевременный разрыв плодных оболочек (13,0%) и кесарево сечение (92,6%). Во время беременности Ang II, ACE2 и Ang- (1-7) действуют, главным образом, за счет регулирования артериального давления и развития плода.

Между тем, они также взаимодействуют, чтобы поддерживать нормальную физиологию матки. Ang II стимулирует инвазию трофобластов в клетки крысы и человека. Ang- (1-7) и ACE2 могут действовать как локальный аутокринный/паракринный регулятор на ранних (ангиогенез, апоптоз и рост) и поздних (маточно-плацентарный кровоток) сроках беременности. ACE2 гидролизует Ang II в Ang- (1-7) и Ang I в Ang- (1-9), который быстро превращается в Ang- (1-7) и тем самым регулирует кровяное давление и электролитный баланс беременных женщины. Нарушение экспрессии Ang II, ACE2 и Ang- (1-7) может быть связано с гипертонией при беременности, преэклампсией и эклампсией.

Случаи заражения матери SARS-CoV-2 в современной литературе постоянно сообщают о значительных изменениях паренхимы плаценты, особенно в клеточных и субхориональных компартментах. Гистопатологические исследования плаценты из нескольких разных когорт выявили значительный фиброз, мальперфузию материнских сосудов и межворсинчатые тромбы среди наиболее часто регистрируемых патологических диагнозов (рис. 2).

Эти данные подчеркивают, что плацента претерпевает значительные изменения паренхимы вследствие заражения COVID-19 у матери, но передача SARS-CoV-2 плоду предотвращается в большинстве беременностей, что позволяет предположить, что органоспецифические противовирусные механизмы действуют у матери как плодный интерфейс.

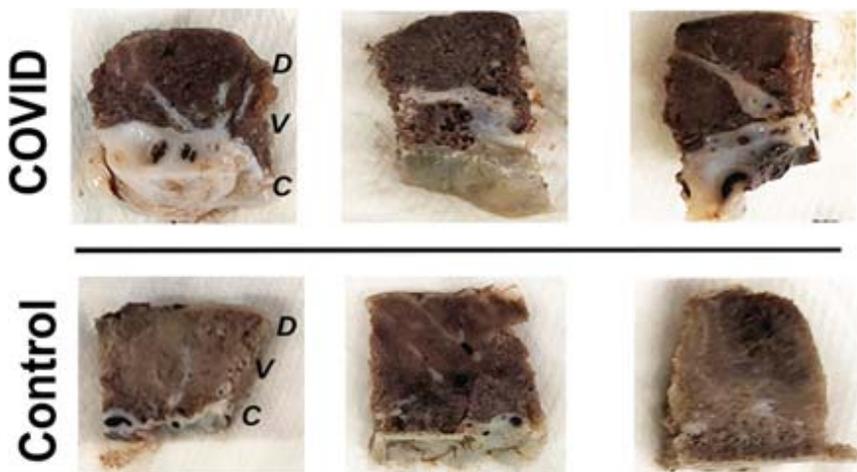


Рис. 2. Большой субхорионический и межворсинчатый фиброз в тканях плаценты беременных, пострадавших от COVID-19

4.3. Влияние SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему

Белки ACE2, TMPRSS2 и CD147 широко представлены в различных тканях яичек, включая клетки Лейдига, клетки Сертоли и клетки семенных канальцев, что может быть входными воротами для SARS-CoV-2 и вызывать поражение сперматозоидов и других клеток (рис. 3). Таким образом, существует высокая вероятность негативного влияния коронавирусной инфекции на мужскую репродуктивную систему и мужскую фертильность.

При COVID-19, особенно при тяжелом течении, значительное негативное влияние на мужскую фертильность может оказывать неконтролируемая воспалительная реакция, которая сопровождается системным оксидативным стрессом; в свою очередь, избыточное воспаление и оксидативный стресс обладают доказанным повреждающим действием на клетки и ткани мужской половой системы.

Согласно одной из гипотез, связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 приводит к изменениям регуляции процесса аутофагии (в сторону ее супрессии), в том числе в клетках Лейдига, клетках Сертоли и клетках семенных канальцев, что негативно влияет на сперматогенез.

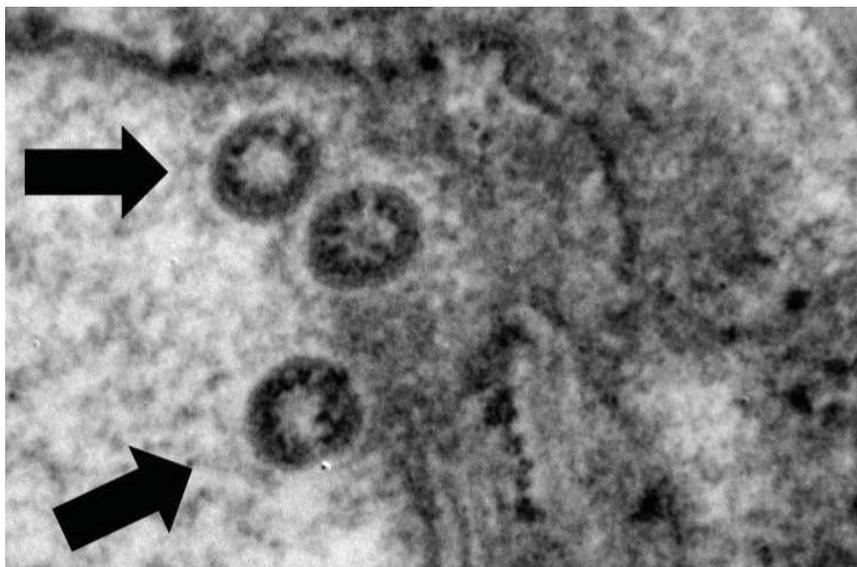


Рис. 3. Инфицирование SARS-CoV-2 яичка

АПФ2 преимущественно обнаруживался в сперматогониальных клетках, клетках Лейдига и клетках Сертоли, а сериновая пртеаза TMPRSS2 экспрессировалась только в сперматогониальных клетках и сперматидях. Гены, ассоциированные с репродукцией и трансмиссией вируса, были высоко экспрессированы в АПФ2-положительных сперматогониях, а активность генов, связанных с образованием мужских гамет, была подавлена. Межклеточные контакты и уровень экспрессии иммунозависимых генов были повышены в АПФ2-положительных клетках Лейдига и Сертоли, но экспрессия митохондриальных генов в репродуктивной системе была снижена. Экспрессия АПФ2 была выше в тубулярных клетках почек, клетках Лейдига и клетках семенных канальцев яичек.

Доказан орхит, как осложнение SARS: у всех умерших пациентов с орхитом в яичках наблюдалось широко распространенное разрушение зародышевых клеток, небольшое количество или отсутствие сперматозоидов в семенных канальцах, утолщенная базальная мембрана и инфильтрация лейкоцитов.

Не исключается возможность присутствия SARS-CoV-2 в семенной жидкости в период острой инфекции с тяжелыми симптомами COVID-19. Спермограмма, выполненная после заражения

COVID-19, показывала низкую концентрацию сперматозоидов и невысокую подвижность на протяжении до трех месяцев после заражения (рис. 4).

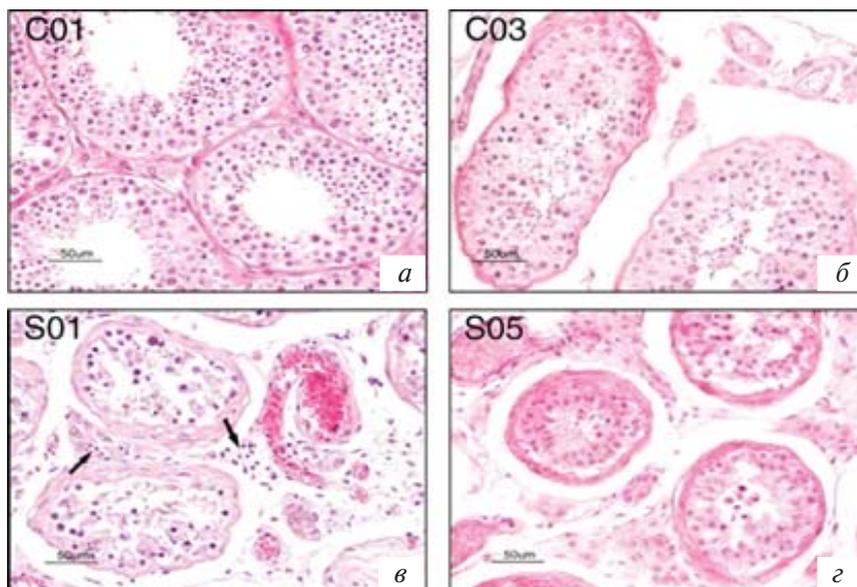


Рис. 4. Морфологические изменения ткани яичка у здоровых и инфицированных коронавирусом мужчин. Окраска гематоксилин-эозином: *а* — яички из контрольного случая C01 с нормальной морфологией; *б* — яички из контрольного случая C03, который умер от болезни с высокой температурой и лечился стероидами, показало легкое утолщение базальной мембраны и сосудистую полость; *в* — яички пациента S01 с SARS, демонстрирующие потерю половых клеток, инфильтрацию лейкоцитов (стрелки) и закупорку сосудов; *г* — яичко пациента S05 с атипичной пневмонией, демонстрирующее утолщение базальной мембраны, перитубулярный фиброз и закупорку сосудов. Бар = 50 мкм

У пациентов, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени, показатели спермограммы были значительно снижены по сравнению как с пациентами контрольной группы, так и с пациентами, перенесшими COVID-19 в легкой форме. Значимых отличий показателей спермограммы пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, от пациентов контрольной группы выявлено не было. Стоит отдельно отметить, что среди пациентов, перенесших

COVID-19, негативное влияние на параметры спермограммы оказывала перенесенная лихорадка.

Таким образом, вопрос остаётся открытым, — является ли негативное воздействие перенесенной инфекции постоянным или временным.

Крайне интересным представляется исследование Ci Song и соавт. (2020), в котором не только были проанализированы 12 образцов спермы пациентов с COVID-19, но и проведена одна посмертная биопсия яичек пациента, погибшего в острой фазе заболевания. Авторы не выявили РНК вируса ни в образцах спермы, ни в ткани яичек, что позволило им сделать вывод о низкой вероятности непосредственного повреждения клеток мужской половой системы под влиянием вируса SARS-CoV-2. Полученные результаты, в свою очередь, не исключают вероятности опосредованного повреждающего действия вируса.

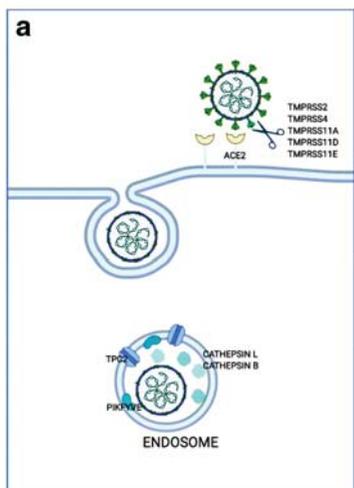
В одном из исследований авторы изучили патологические изменения в яичках 6 пациентов, умерших от SARS, и сравнили их с контрольной группой: был выявлен SARS-ассоциированный орхит с обширным повреждением тканей яичек; семенные канальцы имели утолщенную базальную мембрану и были инфильтрированы лейкоцитами; при этом вирус SARS не был обнаружен в пораженных тканях, на основании чего авторы предположили наличие иммунного воспаления.

Аналогичные результаты были получены для кошек в отношении кошачьего коронавируса.

В литературе описано одно клиническое наблюдение пациента 43 лет, первыми клиническими проявлениями COVID-19 у которого были симптомы острого орхита.

L. Ma и соавт. (2020) в своем исследовании пошли другим путем и проанализировали гормональный профиль 81 пациента репродуктивного возраста, перенесшего COVID-19, и 100 пациентов контрольной группы.

В плазме пациентов группы COVID-19 было выявлено значительное повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина, значительное снижение соотношения тестостерона (Т) и фолликулостимулирующего гормона и ЛГ по сравнению с пациентами контрольной группы. Кроме того, значительное снижение соотношения Т и ЛГ у пациентов, перенесших COVID-19, было ассоциировано с высоким сывороточным уровнем С-реактивного белка — маркера воспаления.



Выявленные изменения демонстрируют негативное влияние инфекции COVID-19 на мужскую репродуктивную систему и, по всей видимости, могут быть опосредованы негативным влиянием SARS-CoV-2 на клетки Лейдига.

Потенциальную инфекционность SARS-CoV-2 в репродуктивных тканях следует учитывать в репродуктивной медицине и управлении экстракорпоральным оплодотворением у нынешнего и будущих поколений (рис. 5).

Андрогены и SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2)

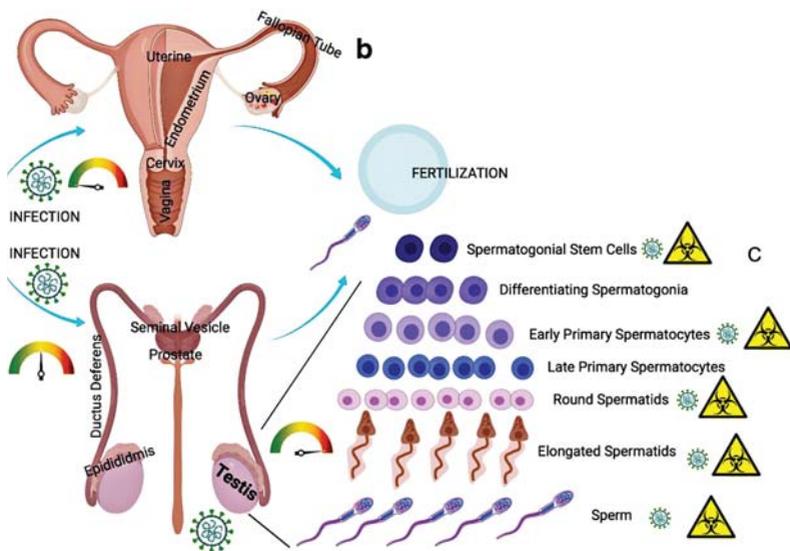


Рис. 5. Схематическое изображение потенциальной инфекции SARS-CoV-2 в репродуктивной системе: а) проникновение вируса в клетки с указанием возможных факторов хозяина; б) потенциальная инфекционность SARS-CoV-2 в женской (низкий риск заражения) и мужской (высокий риск заражения) репродуктивной системе; в) потенциальная инфекционность клеток семенников на основе коэкспрессии ACE2 и TMPRSS (изображение вируса вместе со значком опасности указывает на клетки с высоким риском)

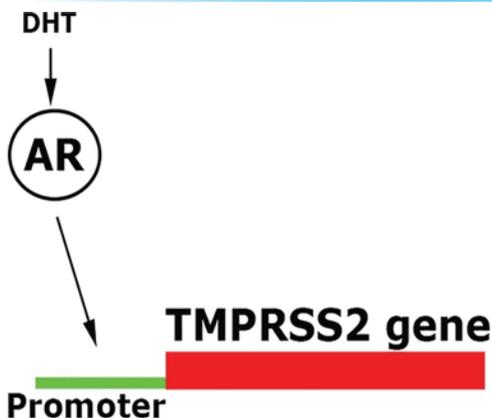
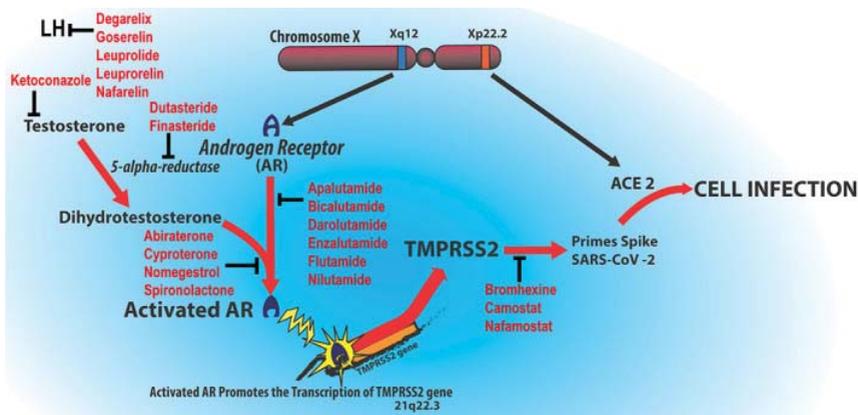


Рис. 6. Активация сайта промотора транскрипции гена TMPRSS2 посредством активирования рецептора андрогенов

SARS-CoV-2 проникает в клетку путем связывания молекул белка S с ангиотензинпревращающим ферментом-2, при этом важную роль в этом процессе играет трансмембранная серин-протеаза, кодируемая андроген-регулируемым геном сериновой протеазы — TMPRSS2 (рис. 6).

Самые андрогеновые рецепторы регулируют экспрессию сериновой протеазы 2 типа (TMPRSS2) в других органах и тканях, например, в легких. Поскольку антиандрогенная терапия (androgen deprivation therapy — ADT) снижает уровни сериновой протеазы 2 типа — TMPRSS2, можно предположить, что антагонисты андрогенных рецепторов «могли бы использоваться для блокирования или снижения тяжести инфекции SARS-CoV-2 у лиц мужского пола».

Сайт промотора транскрипции гена TMPRSS2 требует активированного рецептора андрогенов тестостероном. Также дигидротестостерон (ДГТ) является мощным активатором рецепторов андрогенов и производится внутриклеточно в определенных клетках тканей, таких как простата, волосы и печень, которые экспрессируют 5-альфа-редуктазу

Это объясняет непропорционально низкий уровень тяжелых случаев COVID-19 среди взрослых женщин по сравнению со взрослыми мужчинами.

Частота тяжелых случаев среди детей до полового созревания была исключительно низкой — 0,6%.

В исследованиях на животных было продемонстрировано, что половой диморфизм легочного сурфактанта (защищает от ОРВИ) плода на продукцию влияет рецептор андрогенов (AR)

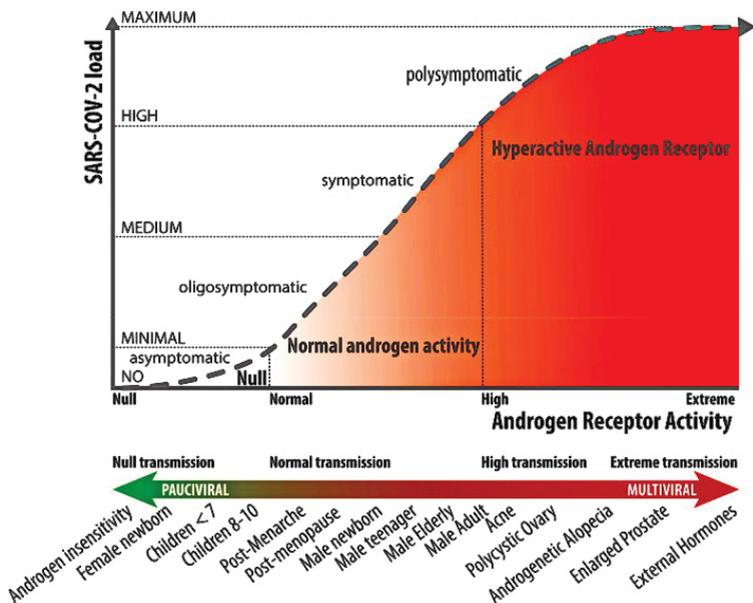


Рис. 7. Уязвимость групп в соответствии с гипотезой о COVID-19, управляемой андрогенами SARS-CoV-2 load — нагрузка; Newborn — новорожденные; Teenager — подросток; Elderly — пожилые; Adult — взрослые; Enlarged Prostate — опухоль простаты

В связи с этим можно выделить особые контингенты, склонные к тяжёлому течению инфекции (рис. 7):

- мужчины, страдающие андрогенетической алопецией;

- мужчины с доброкачественной гиперплазией предстательной железы;
- женщины, страдающие синдромом поликистозных яичников.

Таким образом, имеются потенциальные риски репродуктивных нарушений при новой коронавирусной инфекции у женщин и особенно у мужчин. Однако их возникновение, вероятнее всего, может зависеть от наличия патогенетических факторов в органах репродуктивной системы и тяжести инфекционного заболевания. Обратимость репродуктивных нарушений на сегодня требует уточнения.

5. ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

5.1. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19

При наличии факторов, свидетельствующих о случае, подозрительном на COVID-19, пациентам вне зависимости от вида оказания медицинской помощи проводится комплекс клинического обследования для определения степени тяжести состояния, включающий сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование диагностического материала с применением МАНК, пульсоксиметрию.

По результатам проведенного комплекса клинического обследования решается вопрос о виде оказания медицинской помощи и объеме дополнительного обследования. Диагноз устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований.

При сборе эпидемиологического анамнеза устанавливается наличие ранее перенесенного заболевания COVID-19, вакцинации и повторной вакцинации (ревакцинации) против COVID-19, зарубежных поездок за 7 дней до первых симптомов, а также наличие тесных контактов за последние 7 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или лицами, у которых диагноз COVID-19 подтвержден лабораторно.

Подробная оценка всех жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза

При сборе эпидемиологического анамнеза устанавливается наличие ранее перенесенного заболевания COVID-19, вакцинации и

повторной вакцинации (ревакцинации) против COVID-19, зарубежных поездок за 7 дней до первых симптомов, а также наличие тесных контактов за последние 7 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.

Лабораторная диагностика этиологическая:

- измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений;
- пульсоксиметрию с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии.

Инструментальная диагностика

Пульсоксиметрия с измерением SpO_2 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. Динамический мониторинг сатурации может проводиться с помощью приборов для суточной пульсоксиметрии. Пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (SpO_2 менее 90%) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата.

Электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам. Данное исследование не содержит какой-либо специфической информации, однако 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).

5.2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА COVID-19

Лабораторная диагностика этиологическая (табл. 1).

Прямые методы этиологической диагностики:

- выявление РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК.
- выявление антигенов SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов.

Непрямые методы этиологической диагностики:

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

Основное значение для этиологической лабораторной диагностики COVID-19 имеет выявление РНК SARS-CoV-2 с помощью МАНК или антигенов коронавируса с помощью иммунохимических методов.

Всем лицам с признаками ОРВИ рекомендуется проводить лабораторное обследование на РНК SARS-CoV-2. Также возможно проведение лабораторного обследования с использованием теста на определение антигенов SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки, а также в образцах слюны иммунохимическими методами (рис. 8).

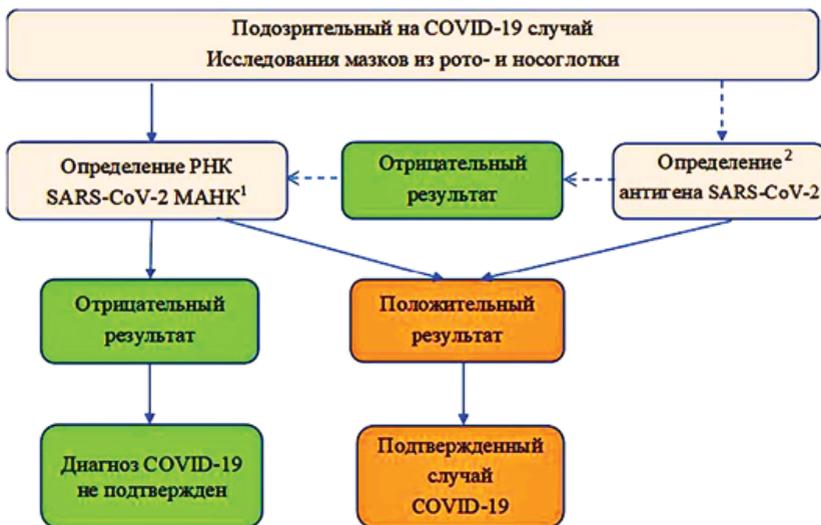


Рис. 8. Алгоритм этиологической диагностики у пациентов с подозрением на COVID-19.

¹МАНК — методы амплификации нуклеиновых кислот;

²определение антигена SARS-CoV-2 методами иммунохроматографии или другими иммунохимическими методами.

Таблица 1

Интерпретация результатов исследований методами амплификации нуклеиновых кислот и иммунохимическими методами

Результаты исследования SARS-CoV-2				Интерпретация*
PHK	Антиген	IgM/ IgA	IgG	
–	–	–	–	Отсутствие текущей и ранее перенесенной инфекции COVID-19.
+	+	–	–	Острая фаза инфекции. Серонегативный период. Результат может предшествовать появлению симптомов COVID-19
+	+	+	–	Острая фаза инфекции. Начало развития иммунного ответа
+	+	+	+	Острая фаза инфекции, выраженный иммунный ответ на инфекцию COVID-19
–	–	+	+	Поздняя фаза заболевания или выздоровление, выраженный иммунный ответ
–	–	–	+	1) Наличие инфекции COVID-19 в прошлом или период выздоровления 2) Вакцинация от COVID-19. Сформирован иммунитет к SARS-CoV-2

* Результаты исследований суммарных антител интерпретируются в соответствии с включенным в определение видом антител.

Интерпретация результатов иммунохимических исследований должна проводиться с учетом анамнеза и клинических данных, а также результатов других лабораторных и инструментальных исследований.

Необходимо также учитывать вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Ложноположительные результаты могут появиться при наличии в крови пациента так называемых «перекрестно-реагирующих» антител, сходных по своим иммунохимическим свойствам со специфическими антителами (других коронавирусов, ревматоидным фактором IgM).

Ложноотрицательные результаты могут быть получены при исследовании биологических образцов, взятых на серонегативном этапе развития инфекции или при применении наборов реагентов (тест-систем) с низким уровнем чувствительности. Ложноо-

трицательные результаты могут быть получены при обследовании пациентов со сниженным иммунитетом.

Ложноположительные и ложноотрицательные результаты могут также появляться при нарушении правил проведения лабораторных исследований на всех этапах.

Выявление антител к SARS-CoV-2 имеет вспомогательное значение для диагностики текущей инфекции и основное для оценки иммунного ответа на текущую или перенесенную инфекцию. Выявление антител к SARS-CoV-2 проводится с использованием иммунохимических методов.

Решение о тестировании на антитела к SARS-CoV-2 принимается лечащим врачом индивидуально, исходя из клинической целесообразности. 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 со 3-й недели или ранее определяются антитела класса G (IgG) к SARS-CoV-2. Особенностью гуморального ответа на инфекцию является небольшой временной промежуток между появлением антител IgM и IgG, а иногда и одновременное их формирование.

Для определения уровней иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 необходимо использовать наборы реагентов для количественного определения антител, а результаты исследований представлять с использованием условных единиц измерения ВАУ/мл (binding antibody units, «единицы связывающих анител»). Единицы измерения ВАУ/мл были приняты ВОЗ в качестве международного стандарта (First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulin (Human) (NIBSC code: 20/136).

Лабораторная диагностика общая

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. Дополнительно могут быть исследованы тропонин, как маркер повреждения миокарда, и ферритин, как белок острой фазы воспаления, дающий информацию о тяжести течения заболевания и прогнозе). Биохимический анализ крови не представляет 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.

С-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 и/или % протромбина по Квику, 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- α возрастают во время болезни и снижаются при выздоровлении. Пациенты, нуждающиеся в госпитализации, имеют значительно более высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-10 и TNF- α и сниженное количество CD4 и CD8 Т-клеток. Уровень ИЛ-6, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли- α обратно коррелирует с количеством CD4 и CD8, ассоциированных с лимфопенией. Отмечено увеличение острофазового белка ферритина при неблагоприятном течении заболевания.

При развитии ОРДС наибольшим значением для мониторинга состояния и оценки эффекта терапии обладают: 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 тромбопластинового времени.

Гипервоспаление при COVID-19 может манифестировать цитопенией (тромбоцитопения и лимфопения), коагулопатией (тромбоцитопения, гипофибриногенемия и повышение D-димера крови), повреждением тканей/гепатитом (повышение активности ЛДГ,

аминотрансфераз в сыворотке 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 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 целесообразно рассмотреть контроль тропонина, контроль NT-proBNP как маркера миокардиального стресса. У пациентов с нарастающей одышкой и $\text{NT-proBNP} \geq 2000$ пг/мл отмечен наивысший риск, при значениях $400 \leq \text{NT-proBNP} < 2000$ пг/мл пациенты относятся к группе с промежуточным риском.

5.3. Лучевая диагностика COVID-19

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 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 является 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. При первичном обращении пациента с подозрением на COVID-19 рекомендуется назначать КТ только при наличии клинических и инструментальных признаков дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 95\%$, ЧДД > 22).

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 своев-

ременной 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.

Рекомендации

1. Рекомендовано выбирать методы визуализации при известной/предполагаемой COVID-19 инфекции дифференцированно, в соответствии с имеющимся оборудованием и кадровыми ресурсами медицинской организации, а также структурой и количеством обследуемых пациентов.

2. Не рекомендовано применение методов лучевой диагностики при отсутствии симптомов ОРВИ у пациентов с положительными результатами на РНК или антиген SARS-CoV-2, а также при наличии эпидемиологических данных, указывающих на возможность инфицирования. Не рекомендовано проведение КТ беременным без снижения уровня сатурации ниже 95%.

Комментарии. В доступных на данный период времени клинических рекомендациях указано, что применение РГ, КТ и УЗИ для скрининга (выявления патологии при отсутствии клинических симптомов) внебольничных пневмоний в целом, и при COVID-19 в частности, не целесообразно.

3. Применение лучевых методов у пациентов с симптомами ОРВИ легкой степени тяжести и при стабильном состоянии пациента возможно только по конкретным клиническим показаниям,

в том числе при наличии факторов риска, при условии достаточных технических и организационных возможностей. Методом выбора в этом случае является КТ легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования или РГ при ограниченной доступности КТ. Использование УЗИ в этих случаях не целесообразно. Применение КТ исследования в сроки ранее 4–6 дней с момента появления симптомов заболевания, а также при отсутствии клинических проявлений поражения бронхолегочной системы является нецелесообразным. Выполнение КТ целесообразно при наличии клинических и инструментальных признаков дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 95\%$, ЧДД > 22) либо при дифференциальной диагностике с другим заболеванием.

4. Все выявляемые при лучевых исследованиях признаки, включая КТ-симптомы, не являются специфичными для какого-либо вида инфекции и не позволяют установить этиологический диагноз. Вне клинической (эпидемической) ситуации они не позволяют отнести выявленные изменения к пневмонии COVID-19 и дифференцировать их с другими пневмониями и невоспалительными заболеваниями. Нередко КТ-картина может являться результатом микст-инфекции, либо проявлением коморбидных состояний неинфекционного генеза. Данные лучевого исследования не заменяют результаты обследования на РНК или антиген SARS-CoV-2. Отсутствие изменений при КТ не исключают наличие COVID-19 и возможность развития пневмонии после проведения исследования.

5. Рекомендовано проведение лучевого исследования пациентам при среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении ОРИ с целью медицинской сортировки, оценки характера изменений в грудной полости и определения прогноза заболевания:

- выполнение КТ легких без внутривенного контрастирования в стационарных условиях или в амбулаторных — при показаниях к госпитализации;
- выполнение РГ легких в двух проекциях, если проведение КТ в данной медицинской организации/клинической ситуации невозможно.

6. Внутривенное контрастирование при КТ у пациентов с известной/предполагаемой вирусной (COVID-19) пневмонией проводится при подозрении на заболевания и патологические состояния, диагностика которых невозможна без использования контрастных средств (ТЭЛА, при стадировании/рестадировании онкологических заболеваний и др.). Внезапный рост концентрации D-димера в

анализах крови и клиническое подозрение на ТЭЛА являются важными критериями для выполнения КТ-ангиопульмонографии при условии, что ее положительный результат может оказать влияние на лечение и ведение пациента.

7. Решение о внутривенном контрастировании принимает врач-рентгенолог совместно с врачом, направляющим пациента на КТ. Введение контрастного средства выполняется в соответствии с общими правилами проведения рентгеноконтрастных исследований.

8. Рекомендовано проведение лучевого исследования пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением ОРИ, требующим лечения в условиях ОРИТ:

- оптимально: выполнение экстренного КТ исследования легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования, если возможна транспортировка пациента в кабинет КТ до ОРИТ;
- оптимально: выполнение экстренной РГ легких в ОРИТ с использованием передвижного (палатного) аппарата;
- возможно: выполнение УЗИ легких и плевральных полостей по клиническим показаниям в дополнении к РГ или КТ.

Комментарии.

1. Применение УЗИ легких как дополнительного исследования возможно только при наличии технических возможностей и подготовленного персонала, имеющего опыт проведения исследований легких. Данные УЗИ дополняют, но не заменяют РГ и КТ легких. Подробная информация о применении УЗИ легких при COVID-19 пневмонии размещена на сайте <http://www.rasudm.org> и в Приложении 1.

2. Применение МРТ легких для диагностики пневмоний, вызванных COVID-19, не рекомендуется для практического здравоохранения. Этот метод может применяться в исключительных случаях для оценки состояния легких при недоступности КТ (поломка единственного прибора) и неопределенных результатах РГ, а также при наличии врачей, обладающих опытом выполнения и интерпретации подобных исследований. Применение МРТ для исследований других органов и систем (головной мозг, позвоночник и т.д.) у больных COVID-19 осуществляется по жизненно важным показаниям, в специально выделенных для этой цели кабинетах с соблюдением всех методов защиты персонала отделений лучевой диагностики. Возможно также разделение времени работы МРТ, когда выделяются смены (временные интервалы) для отдельного

обследования инфицированных и неинфицированных пациентов. Для такого режима работы требуется тщательная дезинфекция кабинета перед началом обследования неинфицированных пациентов согласно установленным правилам.

9. Оценка динамики течения выявленной пневмонии COVID-19 проводится по клиническим показаниям с применением следующих методов визуализации:

- оптимально: выполнение КТ исследования легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования;
- возможно: РГ в двух проекциях в рентгеновском кабинете;
- возможно: выполнение УЗИ легких (как дополнительное исследование) при невозможности оценки динамики с помощью КТ и РГ при условии наличия первоначальной информации об истинном объеме и причине поражения легких и подготовленного врачебного персонала.

Комментарии. Кратность повторения КТ, РГ или УЗИ зависит от клинических показаний, диктующих необходимость оценки динамики. Рекомендуемая кратность повторения для КТ и РГ — по клиническим показаниям, но не чаще, чем один раз в 7-10 дней при отсутствии ухудшения состояния.

Объективная оценка динамики возможна только при сопоставлении данных одного вида исследования, например, КТ или РГ. Сравнение визуальной картины пневмонии при использовании различных методов визуализации затруднено и, как правило, субъективно. Возможно использование УЗИ легких, но только при условии наличия (1) первоначальной информации об истинном объеме и причине поражения легких и (2) подготовленного врачебного персонала.

10. Оценка динамики пневмонии COVID-19 в ОРИТ проводится по клиническим показаниям:

- оптимально: выполнение КТ легких при возможности транспортировки пациентов в кабинет КТ или с помощью мобильного КТ-аппарата;
- оптимально: выполнение РГ легких при возможности транспортировки пациентов в рентгеновский кабинет;
- возможно: выполнение РГ с помощью передвижного (палатного) рентгеновского аппарата;
- возможно: выполнение УЗИ легких (как дополнительного исследования) при невозможности оценки динамики с помощью КТ и РГ при условии наличия первоначальной инфор-

мации об истинном объеме и причине поражения легких и подготовленного врачебного персонала.

Комментарии. Следует учитывать ограниченную информативность РГ в ОРИТ с использованием передвижного (палатного) рентгеновского аппарата, в том числе из-за обычной практики исследования в одной прямой проекции. Выполнение УЗИ легких и плевральных полостей может быть дополнительным исследованием при невозможности проведения КТ, которое выполняется по клиническим показаниям, и при наличии персонала, имеющего опыт проведения и интерпретации таких исследований.

11. Рекомендовано использовать специальные меры по ограничению доз облучения при обследовании беременных, новорожденных и детей младшего возраста при возможности развития у них COVID-19 пневмонии.

Комментарии. Обследование беременных женщин с известной/предполагаемой пневмонией COVID-19 осуществляется с использованием стандартных методик РГ, КТ. Необходимо использовать предустановленные программы по ограничению доз облучения, нужна защита радиочувствительных органов и плода (области живота и таза) с применением стандартных защитных средств (фартуки, воротники), имеющихся в кабинетах. При невозможности и отказе от проведения КТ и РГ применяется УЗИ легких при наличии подготовленного врачебного персонала.

Обследование новорожденных и детей младшего возраста с известной/предполагаемой пневмонией COVID-19 по возможности начинается с применения УЗИ легких, плевральных полостей и средостения, при наличии клинических показаний продолжается с использованием РГ и/или КТ ОГК.

12. При наличии клинических показаний все указанные методы лучевой диагностики могут применяться для оценки состояния других анатомических областей и отдельных органов с целью выявления патологических изменений и оценки их динамики.

13. При всех лучевых исследованиях должны быть обеспечены эпидемиологическая безопасность и защита персонала и пациентов согласно временным рекомендациям Минздрава России для работы медицинских учреждений в условиях эпидемии COVID-19.

Комментарии. Основными компонентами защиты персонала являются зонирование кабинетов лучевой диагностики, ограничение контактов между потоками потенциально инфицированных

и неинфицированных пациентов, ограничение контактов персонала отделения/кабинетов лучевой диагностики, сменная работа персонала, обязательное применение средств индивидуальной защиты.

Уборка и дезинфекция помещений кабинетов РГ, КТ и УЗИ, оборудования и мебели кабинетов выполняются согласно настоящим временным методическим рекомендациям.

В кабинетах РГ, КТ и УЗИ в целях обеззараживания поверхностей проводится периодическая обработка помещений дезинфицирующими средствами. В целях быстрого и эффективного обеззараживания воздуха и поверхностей в отсутствие людей проводится периодическая обработка помещений с применением ультрафиолетовых бактерицидных облучателей открытого типа с УФ-дозой не менее 25 мДж/см² и суммарным бактерицидным потоком излучения не ниже 100 Вт. Бактерицидные установки с открытыми облучателями могут использоваться в повторно-кратковременном режиме тогда, когда на время облучения люди из помещения удаляются. При этом повторные сеансы облучения должны проводиться через каждые 2 ч в течение рабочего дня¹.

14. Работа кабинетов/отделений лучевой диагностики организуется в круглосуточном режиме (смены по 6, 12 или 24 ч в сутки в зависимости от штатного расписания и загрузки конкретного лечебного учреждения). Рекомендуется создание в медицинских организациях системы дистанционного описания изображений дежурными врачами-рентгенологами.

15. Рекомендации по формированию описаний и оценке изменений в легких и ОГК при имеющейся/подозреваемой пневмонии COVID-19 представлены в Приложении 1.

16. Для диагностики тромбозов глубоких вен рекомендуется проведение УЗИ сосудов нижних конечностей с доплерографией.

Оценка изменений после перенесенного COVID-19

Рекомендации

1. В заключениях по данным рентгенологических исследований (рентгенография и КТ), проведенных после выписки пациентов с вирусной (коронавирусной) пневмонией, выявленных изменения рекомендовано определять как остаточные изменения после перенесенной коронавирусной (вирусной) пневмонии и избегать употребления терминов фиброз (пневмофиброз) или склероз (пневмосклероз) в связи с отсутствием доказательной базы для такой характеристики.

Изменения в легких у пациентов, перенесших COVID-19, наблюдаются при КТ через 3 месяца у 78% пациентов, через 6 месяцев у 48% и через 12 месяцев у 27%. Наиболее часто изменения в отдаленные сроки сохраняются у пациентов после лечения в отделениях ОРИТ с применением ИВЛ, в связи с крайне тяжелым течением заболевания и с обширным поражением легочной ткани.

Изменения в легких после перенесенной коронавирусной пневмонии обычно представляют собой обратное развитие (разрешение) организующейся пневмонии. Этот вид интерстициальной пневмонии формируется как типичный морфологический ответ легочной ткани на диффузное альвеолярное повреждение, вызванное вирусной инфекцией. Признаки организующейся пневмонии в острый период заболевания при рентгенографии и КТ описаны выше.

Опубликованные в настоящее время исследования содержат сведения о больных, перенесших коронавирусную пневмонию в течение не более одного года. В связи с этим судить об изменениях в более отдаленные сроки затруднительно.

Изменения в легких в течение первого года после перенесенной коронавирусной инфекции включают:

- Участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, обычно расположенные в кортикальных отделах легких.
- Зоны ретикулярных изменений с видимыми в них расширенными просветами бронхов, тракционными бронхоэктазами.
- Относительно толстые линейные участки консолидации и перилобулярные участки уплотнения как этап медленного разрешения организующейся пневмонии.
- Линейные уплотнения/линейные ателектазы неправильной формы вдоль реберной плевры — субплевральные линии.
- Нарушение архитектоники (расположения) сосудов и бронхов, уменьшение размеров отдельных долей и сегментов.

В исследованиях показано, что к 12 месяцам наблюдения обычно исчезают ретикулярные изменения и расширенные бронхи, субплевральные линии и линейные тяжи. Остаточные изменения в этот период представлены в основном симптомом матового стекла. Ни у одного пациента не было обнаружено прогрессирование изменений в легких при наблюдении в динамике.

Результаты проведенных исследований не подтверждают развитие фиброза легочной ткани, но и не позволяют полностью исклю-

читать такую возможность у крайне ограниченного числа пациентов. В англоязычной литературе эти изменения часто определяются как «fibrotic-like changes» — фиброзоподобные или напоминающие фиброз.

Не выявлено закономерностей в характере и объеме изменений легочной ткани при рентгенологическом исследовании и типе нарушений функции дыхания, в частности выраженности одышки, бронхиальной обструкции, снижения форсированную жизненную емкость легких и других показателей.

В связи с отсутствием доказательной базы, изменения в легких у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, нецелесообразно определять как фиброз, в том числе как фиброзные изменения, остаточный фиброз, постковидный фиброз и др. В заключениях по данным проведенных рентгенологических исследований данную картину целесообразно определять как остаточные изменения после перенесенной коронавирусной (вирусной) пневмонии.

Выявленные остаточные изменения в легких требуют наблюдения в динамике в рамках программ диспансеризации для лиц, перенесших коронавирусную инфекцию. При наличии клинических показаний частота проведения рентгенографии или КТ исследований может быть изменена.

К изменениям в легких в отдаленные сроки не применяются полуколичественные критерии объема поражения («степени тяжести») при КТ и рентгенографии (КТ1-4) в связи с отсутствием данных об их клиническом или прогностическом значении.

2. Остаточные изменения в легких после перенесенной коронавирусной инфекции могут быть обусловлены не только основным патологическим процессом — вирусной пневмонией, но и ее осложнениями, что требует тщательной дифференциальной диагностики при рентгенологическом исследовании для исключения гипердиагностики

Остаточные изменения в легких после перенесенной коронавирусной инфекции могут быть следствием как вирусного поражения легочной ткани, так и его осложнениями. К относительно частым можно отнести инфаркты легких при ТЭЛА, бактериальную пневмонию, абсцесс легкого, эмпиему плевры и др. Рентгенологическая картина разрешения этих процессов может существенно отличаться от постковидных изменений и описана в специальных руководствах.

5.4. 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 до появления варианта Омикрон SARS-CoV-2 составляла от 2 до 14 дней (в среднем 5–7 дней). COVID-19, вызванная вариантом Омикрон, характеризуется более коротким инкубационным периодом (2–7 дней, в среднем 3–4 дня). 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-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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), симптомы поражения дыхательных путей, как правило, выражены минимально.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клинические симптомы и их динамику. Во всех подозрительных случаях показа-

но обследование на SARS-CoV-2 и возбудителей других респираторных инфекций с применением МАНК: вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы. Также 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, антигенов гриппа А и В, совместного выявления антигенов SARS-CoV-2 и гриппа А и В.

6. 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.

6.1. ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир+ритонавир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двухпочечная], умифеновир и интерферон-альфа.

Препарат фавипиравир — синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в

отношении РНК-содержащих вирусов. В Российской Федерации зарегистрированы препараты на основе фавипиравира для приема внутрь (в таблетированной форме) и для парентерального применения (лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; концентрат для приготовления раствора для инфузий; порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий). Фавипиравир в таблетированной форме может применяться как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Фавипиравир в формах для парентерального применения может использоваться только в стационарных условиях. В клинических исследованиях был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности фавипиравира для парентерального введения (частота нежелательных явлений у пациентов, получавших фавипиравир в клинических исследованиях, не отличалась от таковой в группе стандартной терапии) и высокая эффективность в отношении улучшения клинического статуса, в том числе у пациентов имеющих высокий риск тяжелого течения заболевания: пациенты старше 65 лет, пациенты с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы).

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. Применение препарата возможно только в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях. Учитывая благоприятный профиль безопасности препарата (частота нежелательных явлений у пациентов, получавших ремдесивир в клинических исследованиях, не отличалась от таковой в группе стандартной терапии), а также данные по его эффективности, ремдесивир может рассматриваться как препарат выбора для пациентов с повышенной активностью трансаминаз на начало лечения. Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная] представляет собой комбинированное лекарственное средство, обладающее противовирусным эффектом в отношении SARS-CoV-2. Противовирусное действие миРНК основано на механизме РНК-интерференции

и включает специфическое распознавание геномных мишеней вируса с последующим привлечением собственных белковых комплексов клетки, разрушающих вирусный геном (и его мРНК-транскрипты) и тем самым нарушающих процесс репликации вируса. Согласно инструкции по медицинскому применению препарат миРНК применяется ингаляционно с помощью меш-небулайзера в стационарных условиях в два приема с перерывом 7-8 часов. Разовая доза составляет 1,85 мг, суточная — 3,7 мг. Курс лечения — 14 дней (28 ингаляций). Однако учитывая результаты фазы 2 клинического исследования миРНК рекомендуется вводить препарат в дозе 5,55 мг/сут, то есть 3 ингаляции в разовой дозе 1,85 мг, с интервалом между ингаляциями 6–7 ч, а курс применения препарата сократить до 7 суток.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к действующему веществу или любому другому компоненту препарата и в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности — при тяжелом течении COVID-19, возрасте младше 18 и старше 65 лет, беременности и в периоде грудного вскармливания, при применении системных ГКС на постоянной основе.

Умифеновир относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран.

Имидазоллэтанами́д пентандиовой кислоты на уровне инфицированных клеток активирует факторы врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками; подавляет продукцию ключевых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкинов (IL-1 β и IL-6)), снижением активности миелопероксидазы.

Рекомбинантный интерферон альфа (ИФН- α) для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути.

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).

Этиотропное лечение COVID-19, особенно у больных с сопутствующей патологией, требует внимания к возможным лекарственным взаимодействиям (рис. 9).

Препарат	Фавипиравир	Ремдесивир	Нирмагелвир+ритонавир	Тонлизумаб, сарилумаб	Барicitиниб	Дексаметазон *
Аценокумарол	↔	↔	↓	↓	↔	↑
Аликсабан	↔	↔	↑	↓	↔	↓
Ацетилсалициловая кислота	↔	↔	↔	↔	↔	
Клопидогрел	↔	↔	↓	↓	↔	
Дабигатран	↔	↔	↓	↔	↔	↓
Дипиридамол	↔	↔	↔	↔	↔	
Эноксапарин	↔	↔	↔	↔	↔	
Фондапаринукс	↔	↔	↔	↔	↔	
НФГ	↔	↔	↔	↔	↔	
Прасутрел	↔	↔	↓	↓	↔	
Ривароксабан	↔	↔	↑	↓	↔	↓
Стрептокиназа	↔	↔	↔	↔	↔	
Тикагрелор	↔	↔	↑	↓	↔	
Варфарин	↔	↔	↑	↓	↔	↑
↑	Повышает экспозицию антитромботического препарата					
↓	Снижает экспозицию антитромботического препарата					
↔↔	Не влияет на экспозицию антитромботического препарата					

	Препараты не следует назначать одновременно
	Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторинг
	Препараты слабо взаимодействуют
	Препараты не взаимодействуют

Рис. 9. Лекарственные взаимодействия антитромботических и препаратов для лечения пациентов с COVID-19

*из-за возможного ослабления эффекта прямых пероральных антикоагулянтов, в период применения дексаметазона целесообразно использовать парентеральные антикоагулянты.

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, рекомендованные для лечения сезонных ОРВИ в соответствии Клиническими рекомендациями «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых», одобренные Минздравом России.

Вируснейтрализующим действием в отношении SARS-CoV-2 обладают искусственные моноклональные антитела (МКА). Рекомбинантные МКА человека класса IgG1, связываясь с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка, блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), что приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса.

В настоящее время используются однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб), а также комбинированные (бамланивимаб+этесевимаб; касиривимаб+имдевимаб) препараты.

Данные препараты, как однокомпонентные, так и комбинированные, не зарегистрированы в Российской Федерации, в связи с чем их назначение возможно при наличии препарата в субъекте РФ и решения врачебной комиссии, а также разрешения на временное обращение (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов»).

МКА характеризуются отсутствием феномена антителизависимого усиления инфекции. Применение препаратов на основе МКА рекомендуется в стационарных условиях, а также в условиях дневного стационара в срок не позднее 7 дня от начала болезни.

К приоритетным группам 1-го уровня относятся:

1. Беременные и женщины в послеродовом периоде, имеющие хотя бы один фактор риска тяжелого течения COVID-19;
2. Пациенты в возрасте старше 12 лет:
 - с первичными иммунодефицитами;
 - с вторичными иммунодефицитами (получающие системную иммуносупрессивную терапию, после трансплантации органов, с онкогематологическими заболеваниями).

К приоритетным группам 2-го уровня относятся:

1. Пациенты старше 12 лет, имеющие сопутствующие заболевания:
 - сахарный диабет 1 и 2 ти диабет 1-го и 2-го типа па тяжелого течения;
 - хроническая болезнь почек (4 стадия, СКФ <30, пациенты на гемодиализе);
 - муковисцидоз;

- ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (ОФВ1 ≤ 50%);
- тяжелая бронхиальная астма (прием системных ГКС, биологических препаратов).

2. Пациенты в возрасте 65 лет и старше, имеющие сопутствующие заболевания:

- ожирение 2–3 степени (ИМТ ≥ 35);
- хроническая сердечная недостаточность 3–4 функционального класса (по NYHA).

Комбинация моноклональных антител длительного действия (тиксагевимаб + цилгавимаб) может использоваться для лечения COVID-19 у взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, имеющих:

- подтвержденную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2: положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК или антигенов SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа. Положительный результат лабораторного исследования, зарегистрированный в анамнезе, приемлем, если образец был взят за ≤ 72 часов до исходного визита;
- высокий риск развития тяжелой инфекции, вызванной COVID-19; и не нуждаются в кислороде;

Препарат следует вводить в максимально короткие сроки после получения положительного теста на вирус SARS-CoV-2 и в течение 7 дней после появления симптомов.

Высокий риск определяется как (но не ограничивается этим):

- пожилой возраст ≥ 60 лет;
- ожирение;
- сердечно-сосудистое заболевание, включая артериальную гипертензию;
- хроническое заболевание легких, включая бронхиальную астму, ХОБЛ;
- сахарный диабет 1-го или 2-го типа;
- хроническое заболевание почек, включая заболевания, требующие диализа;
- иммуносупрессия, по оценке лечащего врача.

Примеры включают лечение онкологического заболевания, трансплантацию костного мозга или органов, иммунодефицит, ВИЧ-инфекция (при недостаточном контроле или при наличии СПИДа), серповидно-клеточную анемию, талассемию и длитель-

ное применение лекарственных препаратов, ослабляющих иммунитет.

Противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 и других РНК-содержащих вирусов обладает препарат молнупиравир, представляющий собой низкомолекулярное рибонуклеозидное пролекарство N-гидроксицитидина (ННС). После приема молнупиравира ННС фосфорилируется до трифосфата ННС. Трифосфат ННС встраивается в вирусную РНК с помощью РНК-полимеразы, создавая ошибки в вирусном геноме путем включения гуанозина или аденозина в цепь РНК. С каждым циклом репликации вируса мутации накапливаются, что в конечном итоге делает вирус SARS-CoV-2 неинфекционным и неспособным к репликации.

В исследовании 3-й фазы (NCT04575597) с участием 1433 пациентов было установлено, что у пациентов в группе, получавших молнупиравир (n=716) в дозе 800 мг (четыре капсулы по 200 мг) каждые 12 часов в течение 5 дней, достоверно установлено снижение риска госпитализации или смерти по сравнению с группой плацебо. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: соотношение пациентов, которые имели хотя бы одно нежелательное явление, было сходным в двух группах (30,4% в группе молнупиравира и 33,0% в группе плацебо).

В Российской Федерации молнупиравир зарегистрирован для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) легкого или среднетяжелого течения у взрослых, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжелого течения и не требующих дополнительной оксигенотерапии. Лечение молнупиравиром должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

Принимая во внимание сходство клинической симптоматики легких форм COVID-19 с таковой, характерной для сезонных ОРВИ, для предотвращения риска перехода заболевания в более тяжелое течение, пациентам с начальными симптомами ОРВИ, особенно при подозрении или при наличии контактов с больными с подтвержденным COVID-19, рекомендуется до подтверждения этиологического диагноза и на основании клинической картины включать в схемы терапии препараты на основе молекул с прямым противовирусным действием в отношении вирусной РНК-полимеразы (молнупиравир, фавипиравир).

При назначении необходимо учитывать эпидемиологический анамнез, тяжесть течения ранее перенесенного COVID-19 (если применимо) и соотношение польза/риск для пациента.

Для лечения пациентов с COVID-19 может применяться препарат нирматрелвир+ритонавир (в таблетках). В основе механизма действия препарата нирматрелвир+ритонавир лежит блокирование активности протеазы SARS-CoV-2-3CL и предотвращение репликации вируса. Ритонавир выступает в качестве фармакокинетического бустера, помогает замедлить метаболизм или распад нирматрелвира с целью сохранения его активности в течение более длительного времени и в более высоких концентрациях.

Финальные данные клинического исследования фазы 2/3 у пациентов высокого риска показали, что препарат нирматрелвир+ритонавир (в таблетках) снижает риск госпитализации и смерти на 89% (в течение 3 дней от появления симптомов) и на 88% (в течение 5 дней от появления симптомов) по сравнению с плацебо. Не было зарегистрировано случаев смерти по сравнению с плацебо у не госпитализированных пациентов высокого риска с COVID-19. Препарат одобрен для экстренного применения Европейским медицинским агентством и FDA у пациентов с COVID-19 начиная с возраста 12 лет и массой тела не менее 40 кг.

В Российской Федерации нирматрелвир+ритонавир показан для лечения COVID-19 легкого и среднетяжелого течения у взрослых, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до более тяжелого течения и не требующих дополнительной оксигенотерапии. Лечение лекарственным препаратом, содержащим нирматрелвир+ритонавир, должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

При назначении препарата нирматрелвир+ритонавир необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия (Приложение 4). Ритонавир является ингибитором фермента CYP3A и может повышать концентрации лекарственных средств, чем основной путь метаболизма зависит от цитохрома CYP3A.

Ряд рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований показал способность препарата флувоксамин в дозировке 100-300 мг в сутки в течение 10-14 дней снижать риск госпитализации и смертность у амбулаторных пациентов с COVID-19.

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

Информация о случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственных препаратов, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами должна собираться и передаваться в установленном порядке в Росздравнадзор.

Клиническое использование плазмы антиковидной

Заготовка, хранение, транспортировка и клиническое использование антиковидной плазмы осуществляются 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

лицо 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:

Не ранее чем через 14 дней после исчезновения клинических симптомов и при отрицательном результате тестирования на РНК SARS-CoV-2 в орофарингеальном мазке;

При отсутствии в анамнезе установленного диагноза новой коронавирусной инфекции отбор доноров осуществляется на основании выявления IgG к SARS-CoV-2. Исследование для выявления IgG к SARS-CoV-2 осуществляется с помощью иммуноферментной (иммунохемилюминесцентной) тест-системы, зарегистрированной в установленном порядке и разрешенной к использованию на территории Российской Федерации, для которой экспериментально установлена корреляция между результатами определения содержания антител в плазме с вируснейтрализующей активностью, определенной в тесте с использованием перmissive культуры клеток.

С этой целью возможно применение иммуноферментного (иммунохемилюминесцентного) анализа IgG к S1 домену Spike гликопротеина вируса SARS-CoV-2.

Возможно сохранять контрольный образец плазмы донора для исследований ее вируснейтрализующей активности в более поздние сроки.

При незначительных изменениях, выявленных в ходе лабораторного обследования донора, решение о допуске к донации принимается врачом-трансфузиологом по согласованию с заведующим отделением.

Показания к клиническому использованию антиковидной плазмы:

Трансфузия антиковидной плазмы показана пациентам при отсутствии у них значимого собственного иммунного ответа (IgG к SARS-Cov2 менее 20 — у невакцинированных пациентов или IgG к S1 домену Spike гликопротеина вируса SARS-CoV-2 менее 50 ВАУ/мл — у вакцинированных пациентов).

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;
- Общие противопоказания для трансфузии свежезамороженной плазмы.

Применение иммуноглобулина человека против COVID-19.

Применение высокоочищенного препарата иммуноглобулина основано на концепции пассивной иммунизации. Действующим началом препарата являются иммуноглобулины класса G (не менее 95%), обладающие активностью антител к SARS-CoV-2, полученные из пула плазмы доноров. Препарат изготавливают по технологии, включающей процедуры инактивации и/или удаления вирусов. Молекулы IgG при изготовлении препарата не подвергаются изменению вследствие химического или ферментативного воздействия. Препарат не содержит консервантов и антибиотиков.

После внутривенной инфузии длительность содержания IgG к SARS-CoV-2 в максимальной концентрации варьирует от 25 минут до 6 часов. Период полувыведения IgG к SARS-CoV-2 составляет в среднем 11 суток.

Показания к применению иммуноглобулина человека против COVID-19:

Лечение инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в составе комплексной терапии. Рекомендуется для назначения пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы).

Противопоказания к применению иммуноглобулина человека против COVID-19:

- повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови иммуноглобулина класса A (IgA) и наличия антител против IgA;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты крови человека;
- беременность и период грудного вскармливания.

Способ применения иммуноглобулина человека против COVID-19

Препарат вводится однократно без разведения внутривенно капельно в дозе 1 мл/кг массы тела. Начальная скорость введения — от 0,01 до 0,02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 минут. Если

препарат хорошо переносится, скорость введения можно постепенно увеличивать максимально до 0,12 мл/кг массы тела в минуту.

Введение препарата должно осуществляться только в условиях стационара при соблюдении всех правил асептики. Перед началом введения температура раствора должна быть доведена до комнатной или температуры тела пациента. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим. Не пригоден к применению препарат во флаконах с нарушенной целостностью и/или маркировкой, в случае помутнения раствора, изменения цвета, присутствия в растворе осадка, при истекшем сроке годности, при несоблюдении условий хранения. Любое количество оставшегося после инфузии препарата должно быть уничтожено.

Препарат может применяться в сочетании с другими лекарственными средствами, в частности с антибиотиками. При этом не допускается смешивание препарата с другими лекарственными средствами в одном флаконе.

Иммуноглобулин человека может использоваться как компонент любой из схем для стационарного лечения у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19.

6.2. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетическое лечение COVID-19 включает генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и/или ГКС. Для терапии в амбулаторных условиях пациентам с легким течением COVID-19 в качестве дополнительной терапии возможно назначение ингаляционного будесонида (порошок для ингаляций дозированный) в дозе 800 мкг 2 раза в сутки до момента выздоровления, но не более 14 суток. Применение будесонида позволяет снизить частоту обращения за неотложной медицинской помощью, риск госпитализации и уменьшить время до выздоровления.

На амбулаторном этапе при среднетяжелом течении заболевания возможно назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниба или тофацитиниба или упадацитиниба). В течение первых 7 дней болезни и/или при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 и/или антигена SARS-CoV-2 терапия ингибиторами янус-киназ проводится в сочетании с этиотропными препаратами (фавипиравиром и интерфероном-альфа), а также с пероральным приемом антикоагулянтов.

В случае госпитализации в стационар пациента с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и факторами риска тяжелого течения

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 признаками:

- SpO₂ 97 и выше, без признаков одышки;
- 3N \leq уровень СРБ ≤ 6 N;
- 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 — 1–2,0 $\times 10^9$ /л.

Рекомендуется назначение ингибиторов янус-киназ 1,2 (барicitиниба или тофацитиниба) или селективного ингибитора янус-киназ 1 (упадацитиниба) или ГИБП: или антагониста рецептора ИЛ-6 левилимаба (подкожно/внутривенно), или блокатора ИЛ-6 олокизумаба (подкожно/внутривенно), или антагониста рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β — анакинры (см. Приложение 8-2).

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:

- SpO₂ 94-97% одышка при физической нагрузке;
- 6N \leq уровень СРБ < 9 N;
- температура тела 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

Рекомендуется назначение ингибиторов янус-киназ 1,2 (барicitиниба или тофацитиниба) или внутривенное назначение антагонистов рецептора ИЛ-6 — тоцилизумаба или сарилумаба, или левилимаба, или блокатора ИЛ-6 олокизумаба, или антагониста рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β — анакинры.

В течение первых 7 дней болезни и/или при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 и/или антигены SARS-CoV-2 терапия ингибиторами янус-киназ 1,2, антагонистами рецептора ИЛ-6, или блокаторами ИЛ-6, или антагонистом рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β сочетается с препаратами этиотропно-го лечения (фавипиравиром, или ремдесивиром, или моноклональными антителами к SARS-CoV-2, или иммуноглобулином человека против COVID-19), а также с антикоагулянтами.

При наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1-4, или пневмонии по данным рентгенологического обследования среднетяжелой степени (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности; вовлечение паренхимы легкого $\leq 50\%$) или тяжелой степени (сливные затемнения по типу инфильтрации (симптом «белых легких»), вовлечение паренхимы легкого $\geq 50\%$)) в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками:

- $SpO_2 \leq 93\%$, одышка в покое/прогрессирующая одышка в течение первых 2–3 дней;
- температура тела $>38^\circ\text{C}$ в течение 2–3 дней;
- уровень СРБ $\geq 9\text{N}$ или рост уровня СРБ в 3 раза на 3–5 дни заболевания;
- число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$;
- абсолютное число лимфоцитов крови $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- уровень ферритина* сыворотки крови ≥ 2 норм на 3–5 дни заболевания;
- уровень ЛДГ сыворотки крови $\geq 1,5$ норм на 3–5 дни заболевания;
- уровень ИЛ-6* > 40 пк/мл.

Рекомендуется назначение антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, левилимаба), блокаторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) или блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) внутривенно или ингибиторов янус-киназ 1,2 (барицитиниба, тофацитиниба, упадацитиниба).

Уровень ферритина и ИЛ-6 сыворотки крови определяется при допустимости исследований

В течение первых 7 дней болезни и/или при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 и/или антигены SARS-CoV-2 терапия ингибитором янус-киназ 1,2, антагонистами рецепторов ИЛ-6, блокаторами ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-1 сочетается с препаратами этиотропного лечения (ремдесивиром или моноклональными антителами к SARS-CoV-2 или иммуноглобулином человека против COVID-19), а также с антикоагулянтами.

Тоцилизумаб назначается в дозе 4–8 мг/кг внутривенно однократно (доза препарата рассчитывается на массу тела). Повторное введение тоцилизумаба возможно при сохранении фебрильной лихорадки более 12 ч после первой инфузии.

Сарилумаб назначается в дозе 200 мг или 400 мг п/к или внутривенно.

Канакинумаб назначается в дозе 4 мг/кг (не больше 300 мг) внутривенно при невозможности использования или неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба.

Анакинра

При легком течении заболевания у пациентов с высоким индексом коморбидности, факторами риска неблагоприятного прогноза по прогрессированию COVID-19 в качестве максимально ранней упреждающей терапии, например, в условиях дневного стационара:

- 200 мг подкожно — однократное введение;
- или 200 мг каждые 12 часов внутривенно или подкожно (суммарная доза 400 мг/сут) в течение одного дня;
- или 100 мг 1 раз в сутки внутривенно или подкожно 5–7 дней.

При среднетяжелой форме COVID-19 анакинра назначается с использованием гибкого дозирования согласно следующим возможным схемам.

Курс 5 дней (внутривенное введение):

- 200 мг каждые 12 часов (суммарная доза 400 мг/сут) — в 1–3-й дни;
- 100 мг каждые 12 часов (суммарная доза 200 мг/сут) — 4-й день;
- 100 мг однократно на 5-й день.

При неэффективности терапии в течение первых 3 дней, допустимо переключение на ингибитор ИЛ-6 (внутривенное введение) или продолжить терапию до 5 дней.

При достижении досрочного положительного эффекта возможно сокращение длительности курса терапии или редуцирование дозы.

Курс 3 дня (внутривенное введение):

- 200 мг каждые 12 часов (суммарная доза 400 мг/сут) — 1-й день;
- 100 мг каждые 12 часов (суммарная доза 200 мг/сут) — 2-й день;
- 100 мг однократно на 3-й день.

При достижении досрочного положительного эффекта возможно сокращение длительности курса терапии или редуцирование дозы.

При тяжелой форме COVID-19 препаратами первой линии терапии являются ингибитор ИЛ-6 или его рецептора (внутривенное введение). Анакинру следует рассматривать как препарат замены при отсутствии препаратов первой линии терапии, в комбинации со стандартной терапией в режиме гибкого дозирования, согласно следующей схеме:

- 1–3-й день — 200 мг в 200 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно каждые 12 часов (суммарная доза 400 мг/сут);

- 4-й день — 100 мг в 100 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно каждые 12 часов (суммарная доза 200 мг/сут);
- 5-й день — 100 мг в 100 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно однократно.

При сохраняющейся фебрильной лихорадке, отсутствии положительной динамики/нарастании лабораторных маркеров воспаления (СРБ, ферритин, ЛДГ, АЛТ, АСТ)/развитии гемофагоцитарного синдрома (некупирующаяся лихорадка, уровень ферритина ≥ 700 нг/мл и одно-трехростковая цитопения, и/или гипофебриногенемия $\leq 2,5$ г/л, и/или гипертриглицеридемия $\geq 1,5$ ммоль/л, АСТ > 50 Ед/л) переключение на ингибитор рецептора ИЛ-6 или ингибитор ИЛ-6.

Необходимо помнить, что на фоне повторного введения всех генно-инженерных биологических препаратов, а также первого введения тоцилизумаба возможно развитие аллергической реакции. На фоне применения блокаторов ИЛ-6 — повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП).

Противопоказания для назначения генно-инженерных биологических препаратов (блокаторов янус-киназ, рецептора ИЛ-6, ИЛ-6, ИЛ-1):

- сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;
- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- вирусный гепатит В;
- сопутствующие заболевания, связанные, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом;
- иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;
- нейтропения $< 0,5 \times 10^9$ /л;
- повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм;
- тромбоцитопения $< 50 \times 10^9$ /л.

Пожилой и старческий возраст не является противопоказанием для применения ГИБП. Пациентам, получающим иммунодепрессанты после трансплантации органов, ГИБП назначаются по решению врачебной комиссии с коррекцией исходной базовой иммуносупрессивной терапии. Этому контингенту пациентов проводятся: отмена цитостатика, увеличение дозы ГКС в 2 раза, снижение дозы ингибиторов кальциневрина до снижения концентрации циклоспорина в сыворотке крови 40-50 нг\мл, такролимуса 1,5–3 нг\мл.

Антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра) у пациентов со среднетяжелым, тяжелым и критическим течением COVID-19 назначаются в сочетании с ГКС.

Ингибиторы янус киназ могут использоваться в терапии новой коронавирусной инфекции при легком течении при наличии факторов риска, среднетяжелом течении, а также доказана эффективность использования препаратов при тяжелом течении COVID-19, в том числе у пациентов, требующих проведения ИВЛ и ЭКМО. Сроки использования 10–14 дней.

Не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения при лечении легких форм COVID-19, в том числе в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях.

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора для лечения больных с цитокиновым штормом (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.

Для терапии среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 (пневмония с дыхательной недостаточностью/ОРДС, признаки цитокинового шторма) могут применяться различные схемы введения ГКС: дексаметазон в дозе 6–20 мг/сут внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 1–2 введения; метилпреднизолон в дозе 60 мг/введение/внутривенно каждые 6–8 ч.

У пациентов с противопоказаниями для назначения ГИБП метилпреднизолон применяется в дозе 125 мг на введение внутривенно каждые 12 ч или 250 мг на введение внутривенно одномоментно.

При развитии синдрома активации макрофагов (нарастающие уровни ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двухтрехростковой цитопении) метилпреднизолон применяется в дозе 125 мг/введение/внутривенно каждые 6–12 ч или дексаметазон 6–20 мг/внутривенно.

Максимальная доза ГКС применяется в течение 3–4 суток, а затем снижается при стабилизации состояния (купирование лихорад-

ки, стабильное снижение уровня СРБ, активности АЛТ и/или АСТ, ЛДГ сыворотки крови).

Доза ГКС снижается на 20–25% на введение/сутки в первые 2 суток, далее — на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.

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 возникновения побочных эффектов. К ним относятся: гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ.

ГКС необходимо применять с осторожностью при:

- сахарном диабете;
- гипертонической болезни;
- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ожирении;
- признаках активной бактериальной инфекции;
- тромботических нарушениях.

Оценка эффективности патогенетической терапии

Основным критерием эффективности патогенетической терапии является динамика клинических показателей: снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение SpO₂. При этом эффект от блокаторов ИЛ-6 и ИЛ-1 наступает в течение 12 ч (чаще используются 1–2 инфузии/инъекции), лечения ГК — от 12 до 72 ч (курс 2–3 суток). Если эффект от патогенетической терапии не получен, необходимо предполагать другие причины ухудшения состояния (прогрессирование пневмонии, сепсис и др.).

Контроль инфекционных осложнений у пациентов с COVID-19, получающих ГКС в комбинации с генно-инженерными биологическими препаратами.

На фоне терапии ГКС, особенно в сочетании с ГИБП (блокаторами рецептора ИЛ-6, или ИЛ-6, или ИЛ-1), повышается риск развития инфекционных осложнений, в том числе вызванных оппортунистической инфекцией (бактериальной, пневмоцистной, грибковой, вирусной пневмонией), инвазивного микоза, гнойных осложнений, сепсиса, активации вирусов герпетической группы.

Инфекционные осложнения (бактериальные, грибковые), как правило, сопровождаются классическими признаками воспаления:

лихорадкой, повышением острофазовых показателей воспаления — СОЭ, числа лейкоцитов крови, уровня СРБ сыворотки крови, прокальцитонина крови.

Однако необходимо помнить об особенностях течения инфекционных осложнений, развивающихся в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами.

Они включают: отсутствие лихорадки или низкий субфебрилитет; низкий уровень СРБ сыворотки крови; низкий уровень прокальцитонина или незначительное его повышение; низкое число лейкоцитов или незначительное его повышение; нейтропению.

При нарастании признаков дыхательной недостаточности, появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки при нормальных/умеренно повышенных/значительно повышенных маркерах воспаления (СОЭ, показатели СРБ, прокальцитонина и лейкоцитов крови) необходимо заподозрить развитие инфекционных осложнений, в том числе грибковой и/или оппортунистической инфекции, и провести:

- контрольную КТ органов грудной клетки для подтверждения/исключения развития пневмонии;
- микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости, мокроты или эндотрахеального аспирата на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, дрожжевые, мецелиальные, плесневые грибы;
- микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis jirovecii*);
- определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости, в крови;
- определение ДНК *Pneumocystis jirovecii*, грибов рода аспергиллы (*Aspergillus* spp.), *Mycoplasma pneumoniae*, цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, в крови;
- определение ДНК вирусов Эпштейна–Барр (*Epstein–Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче;
- исследование крови на антитела класса А и М (IgA, IgM) к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus* spp.).

Характеристика коагулопатии при COVID-19

Следствием цитокинового шторма 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, незначительно удлинено протромбиновое время, значительно повышен фибриноген. Единичные исследования указывают, что концентрация в крови антитромбина редко снижается до менее 80%. Концентрация протеина С 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. Наличие коагулопатии при COVID-19 ассоциируется с риском смерти. Кроме того, у больных COVID-19 часто наблюдается 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 этим 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 свидетельствуют о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки

SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неонатического некроза.

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.

Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия у пациентов, которые лечатся дома

Профилактика ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ) или фондапаринукса натрия рекомендуется пациентам со средне-тяжёлой формой COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома, имеют высокий риск венозных тромбозных 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, антифосфолипидный 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, системные заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов).

При отсутствии НМГ/НФГ/фондапаринукса натрия можно рассмотреть вопрос о применении профилактических доз прямых пероральных антикоагулянтов: ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки, апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки (для больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин — 75 мг 2 раза в сутки). Предложенная доза дабигатрана этексилата основана на опыте его применения для профилактики ТГВ/ТЭЛА в ортопедической хирургии, а также для профилактики сосудистых осложнений после несердечных хирургических вмешательств у больных с синусовым ритмом и повышенным уровнем тропонина.

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.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 243 амбулаторных пациента в первые 3 дня после клинического начала COVID-19, применение сулодексида в дозе 500 ЛЕ 2 два раза в день в течение 21 дня ассоциировалось со снижением риска госпитализаций, а также потребности в кислородной поддержке. Полагают, что положительные эффекты сулодексида при COVID-19 связаны преимущественно с его воздействием на эндотелий.

Антитромботическая терапия у пациентов, поступивших в стационар

Назначение НМГ или фондапаринукса натрия как минимум в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ.

У больных с ожирением (индекс массы тела >30 кг/м²) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%.

По опубликованным результатам рандомизированных контролируемых исследований у больных, находящихся в ОРИТ, рутинное увеличение дозы НМГ/НФГ до промежуточной или лечебной не улучшает клинических исходов заболевания. У госпитализированных больных, не нуждающихся в пребывании в ОРИТ, данные трех рандомизированных контролируемых исследований указывают на преимущество лечебных доз НМГ/НФГ.

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА. Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки рекомендуется при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбозмболичес. Оценка риска кровотечений у больных с COVID-19 не разработана. Согласно шкале IMPROVE наиболее ких осложнений и низком риске кровотечений¹ в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям. При продленной профилактике ТГВ/ТЭЛА у терапевтических больных в исследованиях, выполненных до начала пандемии COVID-19, есть свидетельства пользы профилактической дозы эноксапарина (40 мг 1 раз в сутки) и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Тенденция к преимуществу продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА отмечалась также при использовании апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

В единственном к настоящему времени рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрирована польза прод-

ления профилактики ТГВ/ТЭЛА у больных с COVID-19 при применении ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 35 дней после выписки. Для отбора больных для продленного использования профилактических доз антикоагулянтов в этом исследовании применяли модифицированную шкалу IMPROVE VTE с учетом уровня D-димера во время госпитализации (табл. 2).

Таблица 2

Оценка риска венозных тромбозмболических осложнений у больных с COVID-19 после выписки из стационара

Фактор риска	Балл
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Известная врожденная или приобретенная тромбофилия, приводящая к повышению риска венозных тромбозов (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме карциномы кожи — не меланомы) в любое время последние 5 лет в состоянии ремиссии более 6 месяцев, не требующее активной химиотерапии или дополнительного лечения	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 1 дня (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст старше 60 лет	1

Примечание: продленная профилактика после выписки может быть рассмотрена у пациентов с суммой баллов 4 или при сочетании суммы баллов 2–3 с концентрацией D-димера в крови во время госпитализации выше верхней референсной границы.

Антиагреганты. Нет доказательств целесообразности широкого применения антиагрегантов для лечения COVID-19. Когда требуется лечение в ОРИТ, данные одного рандомизированного контролируемого исследования указывают на возможную пользу от добавления антиагреганта (ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела) к профилактической дозе гепарина. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями антиагреганты следует использовать при наличии соответствующих показаний.

В частности, ацетилсалициловая кислота, назначенная ранее с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, не

должна отменяться в условиях COVID-19 и ее прием должен быть продолжен. Если пациент получает два антиагреганта, решение о составе антитромботической терапии должно приниматься индивидуально с учетом риска тромботических осложнений и кровотечений, особенно во время использования высоких доз антикоагулянтов.

Лечение ТГВ/ТЭЛА

В случае развития ТГВ/ТЭЛА у пациента с COVID-19 следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ/фондапаринукса натрия. Применение лечебных доз НМГ/НФГ/фондапаринукса натрия 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.

Особенности использования антикоагулянтов

Список возможных к назначению антикоагулянтов и их дозы представлены в табл. 3.

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Однако, если возможно, его целесообразно использовать для подбора дозы у больных с очень низкой или высокой массой тела, выраженным нарушением функции почек, высоким риском кровотечений, при беременности. Целевые значения для профилактического применения 0,2–0,6 анти-Ха ЕД/мл, для лечебных доз 0,6–1,0 анти-Ха ЕД/мл.

При применении НМГ кровь для определения анти-Ха активности берется через 4–6 ч после введения препарата (оптимально после 3–4 инъекций), при подкожном введении промежуточных доз НФГ — посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ — через 6 часов после каждого изменения дозы. При измерении анти-Ха активности для каждой группы препаратов (НФГ или НМГ) используются специфические и взаимозаменяемые тест-системы.

Алгоритмы применения антикоагулянтов для лечения COVID-19 у взрослых пациентов в условиях стационара и в амбулаторных условиях представлены на рис. 10 и 11 соответственно.

Антикоагулянты для лечения COVID-19 у взрослых

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза ²	Лечебная доза
Антикоагулянты для парентерального введения			
Нефракционированный гепарин			
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2–3 раза/сут	Подкожно 7500 ЕД 2–3 раза/сут	Внутривенная инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть неначежной). Начальная доза при венозных тромбозах — внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч
Низкомолекулярные гепарины			
Далтепарин натрия ¹	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Надропарин кальция ¹	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Эноксапарин натрия ¹	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут

Парнапарин натрия ¹	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут
Бемипарин натрия ¹	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	
Синтетические антикоагулянты			
Фондапарин натрия ¹	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут При клиренсе креатинина 20-50 мл/мин — 1,5 мг 1 раз/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг
Пероральные антикоагулянты ³			
Ривароксабан	10 мг 1 раз /сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут как минимум 3 месяца
Дабигатрана этексилат ⁴	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин		Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг ² 2 раза/сут не менее 3 месяцев

Примечания: 1 — при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам); 2 — единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет; 3 — при отсутствии антикоагулянтов для парентерального введения; 4 — эффективность дабигатрана этексилата в профилактике ТГВ/ТЭЛА изучена только при крупных ортопедических вмешательствах.

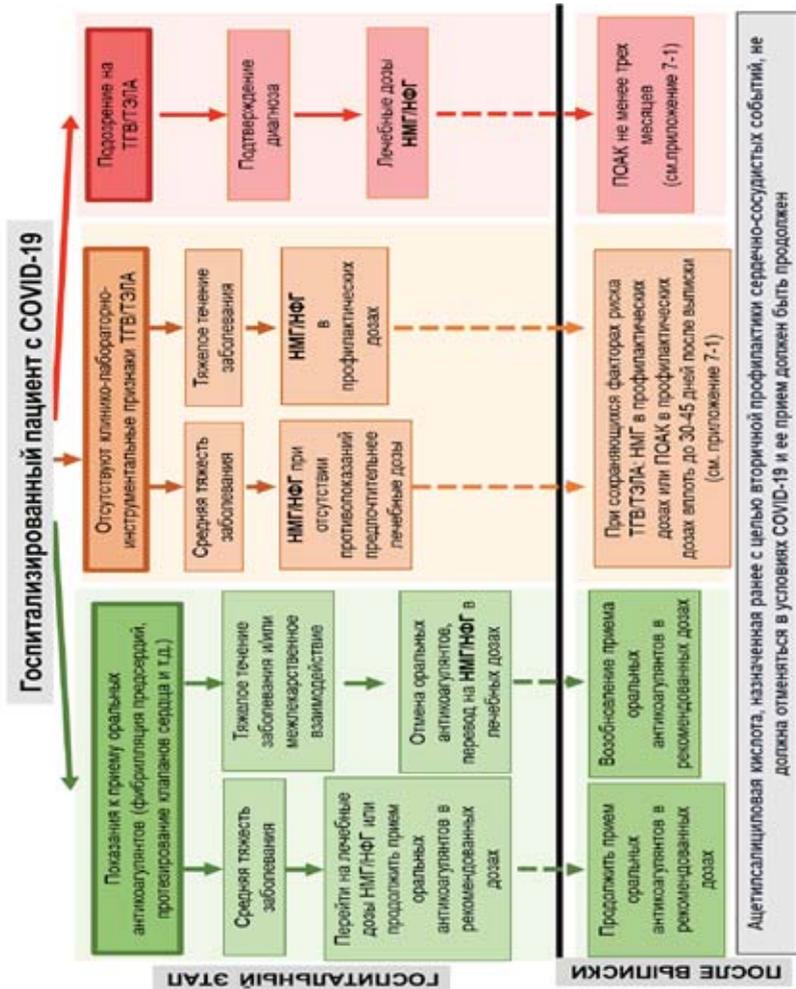


Рис. 10. Алгоритм применения антикоагулянтов для лечения COVID-19 у взрослых пациентов в условиях стационара

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 от 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 $25 \times 10^9/\text{л}$, гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе, 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 (рис. 9), а также у госпитализированных больных рекомендуется переход на лечебные дозы препаратов гепарина (предпочтительно НМГ).

Оценка показателей гемостаза в период пребывания в стационаре

Кратность определения D-димера (см. также Приложение 2-2), 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 течении болезни — ежедневно. Внеочередной анализ вышеперечисленных показателей берется при усугублении тяжести по COVID-19.

Для диагностики ДВС-синдрома рекомендуется использовать критерии Международного общества тромбоза и гемостаза (табл. 4). Диагноз ДВС-синдрома устанавливается при наличии 5 баллов по этим критериям.

Таблица 4

Критерии явного ДВС Международного общества тромбоза и гемостаза

Показатель	Балл	Значения показателя
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	2	<50
	1	≥ 50 , <100
Продукты деградации фибрина/ D-димер	3	Сильно повышен
	2	Умеренно повышен
Протромбиновое время	2	≥ 6 с
	1	≥ 3 с, <6 с
Фибриноген, мг/мл	1	<100

У пациентов с коагулопатией потребления при отсутствии кровотечений следует поддерживать количество тромбоцитов выше 20×10^9 /л, плазменную концентрацию фибриногена — выше 2,0 г/л. У пациентов с кровотечениями следует поддерживать количество тромбоцитов выше 50×10^9 /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 (целевые диапазоны представлены в табл. 3). 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/тромбоэластометрия) при наличии опыта их применения и интерпретации.

Инфузионная терапия

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 жид-

кости 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 большое 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 35%). При снижении объема диуреза, повышении артериального давления, увеличении количества хрипов в легких, снижении гематокрита — объем парентерально вводимой жидкости должен быть уменьшен.

Для снижения объема инфузионной терапии поддержание нутритивного статуса пациента при необходимости нужно проводить методом зондового питания с использованием стандартных и полуполуэлементарных 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.

Особенности применения экзогенного сурфактанта

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 аль-

веолах, 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.

Возможные замены лекарственных препаратов

Лекарственные препараты Надропарин кальция, парнапарин натрия и фондапаринукс натрия могут быть заменены любым доступным препаратом гепарина для парентерального введения. Фавипиравир на этапе стационарного лечения может быть заменен препаратом ремдесивир. В случае отсутствия лекарственного препарата тоцилизумаб могут быть использованы препараты сарилумаб или олоклизумаб или левилиумаб.

6.3. СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическое лечение включает:

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

Жаропонижающие назначают при t тела $>38,0-38,5$ °C. 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, леводропропизин.

Лечение беременных, рожениц и родильниц

Информация о профилактике и лечении беременных, рожениц и родильниц и новорожденных детей представлена в методических рекомендациях Минздрава России «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19».

6.4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И АНТИМИКОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ

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 не часто осложняют течение COVID-19. Так, в мета-анализе 24 исследований, включавших 3338 пациентов, частота бактериальной ко-инфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5%; вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов; в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9%; 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 (табл. 5–7).

У пациентов, не нуждающихся в госпитализации, целесообразно назначение пероральных лекарственных форм.

Таблица 5

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии (ВП)

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

Примечание: ИЗП — ингибиторозащищенный аминопенициллин (амоксициллин/ 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 ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, внутривенная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

³В 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 доксицилина.

⁴Цефдиторен.

**Антибактериальная терапия нетяжелой внебольничной пневмонии
в стационаре**

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний ¹ , не принимавших за последние 3 мес АМП ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска ²	Амоксициллин/ клавулановая кислота и др. ИЗП* внутривенно, внутримышечно <i>или</i> Ампициллин внутривенно, внутримышечно	РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями ¹ и/или принимавших за последние 3 мес АМП ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска ²	Амоксициллин/клавулановая кислота и др. ИЗП* внутривенно, внутримышечно <i>или</i> ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам, цефотаксим/ сульбактам) внутривенно, внутримышечно <i>или</i> РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно или Цефтаролин ³ внутримышечно или Эртапенем ⁴ внутривенно, внутримышечно или Биапенем внутривенно ⁴	

Примечание: * ИЗП — ингибиторозащищенный аминопенициллин (амоксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам,), ЦС — цефалоспорин, РХ — респираторный хинолон.

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 ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, внутривенная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

³ Предпочтителен при высокой распространенности пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* (ПРП) в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП.

⁴ Использовать по ограниченным показаниям — пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией.

Антибактериальная терапия тяжелой (пациент госпитализирован в ОРИТ) внебольничной пневмонии

Рекомендованный режим	Альтернативный режим
1. Пациенты без дополнительных факторов риска	
Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтаролин + азитромицин или кларитромицин	Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтаролин или цефотаксим/сульбактам или цефтриаксон/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин
2. Пациенты с факторами риска инфицирования ППП	
Цеftarолин или цефотаксим ² или цефтриаксон ² + азитромицин или кларитромицин	Цеftarолин или цефотаксим ² или цефтриаксон ² или цефтриаксон/сульбактам или цефотаксим/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин
3. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	
Пиперациллин/газобакам или цефепим или меропенем или имипенем + ципрофлоксацин или левофлоксацин или цефепим/сульбактам или цефоперазон/сульбактам	Пиперациллин/газобакам или цефепим или меропенем или имипенем + азитромицин или кларитромицин +/- амикацин или цефепим/сульбактам или цефоперазон/сульбактам
4. Пациенты с факторами риска инфицирования MRSA	
1. Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефепим + азитромицин или кларитромицин + линезолид или ванкомицин 2. Цеftarолин + азитромицин или кларитромицин	1. Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтриаксон/сульбактам или цефотаксим/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин + линезолид или ванкомицин 2. Цеftarолин + моксифлоксацин или левофлоксацин

5. Пациенты с факторами риска инфицирования энтеробактериями, БЛРС (+)	
Имипенем или меропенем или эртапенем или биапенем или цефепим/сульбактам или цефоперазон/сульбактам + азитромицин или кларитромицин	Имипенем или меропенем или эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин.
6. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией	
Ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем или биапенем + азитромицин или кларитромицин	Ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин

Примечание: ПРП — пенициллинорезистентные *S. pneumoniae*; MRSA — метициллинорезистентные *S. aureus*; БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра

¹ при наличии аллергических реакций немедленного типа на любой бета-лактам предпочтение нужно отдавать АБП с другой химической структурой (например, может назначаться респираторный хинолон в комбинации с линезолидом или ванкомицином).

² цефотаксим должен назначаться в дозе не менее 6 г/сут, цефтриаксон — 4 г/сут

В стационаре с целью уменьшения нагрузки на медицинский персонал целесообразно использовать пероральные формы антимикробных препаратов, ступенчатую терапию (например — амоксициллин/клавулановая кислота внутривенно — переход на прием амоксициллина/клавулановой кислоты внутрь, цефтриаксон, цефотаксим, цефтриаксон/сульбактам внутримышечно, внутривенно 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 или биапенем и др. Выбор антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций рекомендован на основании консультации клинического фармаколога.

Антимикотическая терапия инвазивного аспергиллеза, инвазивного кандидоза и муکورмикоза у больных COVID-19

Препараты выбора для лечения COVID-19 — вориконазол (в/в 2 раза по 6 мг/кг в 1-е сутки, затем 2 раза по 4 мг/кг/с) и изавуконазол (в/в 3 раза по 200 мг в 1–2-е сутки, затем 200 мг/с). После стабилизации состояния пациента возможно п/о применение этих ЛС. Альтернативные ЛС (липосомальный АмВ в/в 3 мг/кг/с, липидный комплекс АмВ в/в 5 мг/кг/с и каспофунгин в/в 70 мг в день 1, затем 50 мг/с) назначают при невозможности применения вориконазола или изавуконазола.

Оценку эффективности стартовой терапии следует провести в течение первой недели лечения. При отсутствии убедительных клинических и КТ признаков эффективности следует перейти на альтернативные препараты. Важные условия успешного лечения —

хирургическое удаление пораженных тканей и уменьшение степени иммуносупрессии (отмена или снижение дозы ГКС и пр.). Продолжительность противогрибковой терапии — 4–6 недель.

Риск развития COVID-ИК у больных в ОРИТ без специфических факторов риска (например, выраженной нейтропении) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется.

Раннее эмпирическое назначение эхинокандинов повышает выживаемость больных ИК. Показанием к эмпирической терапии COVID-ИК у больных в ОРИТ является резистентная к адекватной терапии антибактериальными ЛС лихорадка продолжительностью более 4 суток, в сочетании с наличием ≥ 2 факторов риска (длительное применение ЦВК, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессоров). При наличии факторов риска COVID-ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую терапию следует начинать немедленно. Препараты выбора для эмпирической терапии COVID-ИК — анидулафунгин (внутривенно 200 мг в день 1, затем 100 мг/с), каспофунгин (внутривенно 70 мг в день 1, затем 50 мг/с) и микафунгин (внутривенно 100 мг/с). При назначении эмпирической терапии COVID-ИК следует заменить ЦВК (не по проводнику), а также посеять кровь (≥ 40 мл в сутки для взрослого пациента), материал из возможных локусов диссеминации и дистальный фрагмент ЦВК.

При выделении *Candida* spp. из стерильных в норме субстратов (кровь, СМЖ и пр.) в течение 24 часов следует назначить противогрибковое ЛС и заменить ЦВК (не по проводнику). Анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин — препараты выбора для целенаправленной терапии всех вариантов COVID-ИК, кроме менингита и эндофтальмита. Триазольные ЛС (вориконазол внутривенно или п/о 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки, флуконазол внутривенно или п/о 12 мг/кг в 1-е сутки, затем по 6 мг/кг/с) можно назначать только в случае выделения чувствительного к препарату возбудителя COVID-ИК при стабильном состоянии пациента, а также для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита. Кроме того, вориконазол и флуконазол используют для де-эскалационной терапии после стабилизации больного на фоне применения эхинокандина. Липосомальный АмВ (внутривенно 3 мг/кг/с) и липидный комплекс АмВ (внутривенно 5 мг/кг/с) применяют в случае неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов. Амфотери-

цин В, позаконазол и итраконазол не рекомендованы для лечения ИК. Продолжительность лечения — не менее 14 суток после исчезновения клинических признаков COVID-ИК и отрицательно-го посева крови.

Для стартового лечения COVID-М используют липосомальный АмВ (внутривенно 5–10 мг/кг/с) или липидный комплекс АмВ (5 мг/кг/с). Амфотерицин В деоксихолат (1,0–1,5 мг/кг/с) менее эффективен и более токсичен, его применение возможно только при отсутствии липидных форм АмВ. Изавуконазол или позаконазол назначают при невозможности (почечная недостаточность и пр.) или неэффективности применения указанных форм АмВ, а также после стабилизации состояния пациента. Важные условия успешного лечения — хирургическое удаление пораженных тканей, стабилизация фоновых заболеваний и уменьшение степени иммуносупрессии (отмена или снижение дозы ГКС и пр.).

Особенности антибактериальной терапии у беременных, рожениц и родильниц

Информация об особенностях антибактериальной терапии во время беременности, родов и в послеродовом периоде представлена в методических рекомендациях Минздрава России «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19».

Особенности применения пробиотиков

Использование пробиотических препаратов в качестве дополнительной терапии при различных состояниях практикуется весьма широко, в том числе 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 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.

6.5. АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ COVID-19

Акушерская тактика определяется несколькими аспектами: тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком беременности.

В целях определения степени тяжести пациентки, методов стабилизации ее состояния, оценки состояния плода, проведения дополнительных методов обследования, целесообразности досрочного родоразрешения и выбора метода родоразрешения необходимо проведение междисциплинарного консилиума.

Рекомендуется при оценке состояния беременных, рожениц и родильниц учитывать физиологические изменения со стороны органов дыхания и газообмена, иммунного статуса и состояния системы гемостаза правильной интерпретации диагностических исследований и построения лечебной и анестезиологической тактики.

Ультразвуковой мониторинг во время беременности

Беременные с подтвержденной инфекцией с бессимптомной формой или перенесшие легкую или среднетяжелую форму заболевания должны быть мониторированы каждые 4 недели для оценки динамики роста плода, индекса амниотической жидкости, при необходимости — с оценкой кровотока в артерии пуповины. В случае тяжелых форм заболевания требуется более интенсивное УЗ, доплерометрическое и КТГ наблюдение.

Если заболевание диагностируется в I или в начале II триместра, детальное морфометрическое исследование плода производится в 18–23 недели, и эти пациенты должны быть отнесены в группу высокого риска осложнений. Необходимо проведение дополнительных исследований в 24–28–32–36 недель с биометрией плода, определением индекса амниотической жидкости, доплерометрических параметров среднемозговой артерии и артерии пуповины.

Тактика при COVID-19 до 12 недель беременности

COVID-19, перенесенный до 12 недель беременности, в связи с недоказанным отрицательным влиянием на плод, не является медицинским показанием к прерыванию беременности. При тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания вопрос о пролонгировании беременности решается консилиумом врачей.

Амбулаторное наблюдение беременной

Профессиональные сообщества акушеров-гинекологов разных стран мира едины во мнении, что в условиях пандемии ведение беременности не должно прерываться, все необходимые обследования должны быть выполнены своевременно согласно сроку бере-

менности. Допустимо дистанционное проведение консультативного приема (в том числе с использованием ресурсов телемедицины).

Необходимо поддерживать эффективную коммуникацию с беременными в условиях повышенного стресса и неопределенности. Беременным следует быть на связи со своими врачами, разговаривать со своими врачами и акушерками и обсуждать все беспокоящие вопросы о течении беременности и безопасном родоразрешении.

Целесообразно проводить дистанционный опрос о состоянии беременной по чек-листу. Рекомендуется соблюдать социальное дистанцирование и использовать лицезовую маску при посещении женских консультаций и стационаров. Необходимо выполнять требования дородового наблюдения (скрининг), так как отказ от него приводит к высокому риску материнской и перинатальной смертности.

Для оценки клинического состояния беременных, инфицированных COVID-19, важны результаты рентгенологических исследований органов грудной клетки, в частности, компьютерной томографии.

Сроки и способы родоразрешения

Ведение родов у пациенток с подозрением на COVID-19 или подтвержденным COVID-19 (FIGO, 2020). Наличие COVID-19 не является показанием к родоразрешению, за исключением случаев, требующих улучшения уровня оксигенации крови беременной. При вероятных/подтвержденных случаях COVID-19, в идеале, роды должны проходить в изолированном помещении с отрицательным давлением.

Вагинальные роды связаны с низким риском инфицирования новорожденного.

Партнерские роды должны быть запрещены при вероятных/подтвержденных случаях COVID-19 для снижения риска инфицирования.

Также следует максимально уменьшить количество присутствующего медперсонала. При «отрицательном» статусе COVID-19 у роженицы возможны партнерские роды, если у партнера имеется результат ПЦР, подтверждающий «отрицательный» статус по COVID-19, давностью не менее, чем за 48 часов до предполагаемой даты родов.

При этом важно сохранить баланс между соблюдением мер социального дистанцирования и необходимостью социальной и эмоциональной поддержки во время важных этапов, таких как беременность и роды.

Срок и метод родоразрешения должны определяться индивидуально, в зависимости от клинического состояния женщины, срока беременности, состояния плода.

Для женщин с подозреваемым или подтвержденным COVID-19 в третьем триместре, которые выздоравливают и не имеют медицинских/акушерских показаний для экстренного родоразрешения, разумно отложить запланированное кесарево сечение или индукцию родов до получения отрицательного результата тестирования или отмены статуса изоляции и, тем самым, минимизировать риск постнатального инфицирования новорожденного.

Показания к индукции родов должны определяться в индивидуальном порядке (учитывая состояние пациентки) и, по возможности, отложены, так как родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения.

При проведении индукции родов применять схему подготовки шейки матки, соответствующую протоколу «быстрой индукции».

В случае развития спонтанной родовой деятельности в разгар заболевания (пневмонии) роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под непрерывным мониторингом состояния матери и плода (повышен риск дистресс-синдрома плода в родах).

С целью ускорения процесса родоразрешения при дистресс-синдроме плода, слабости родовой деятельности и/или ухудшении состояния женщины возможно применение вакуум-экстракции или акушерских щипцов.

Родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, послеродовые гнойно-септические осложнения.

Показания к родоразрешению при тяжелом и критическом состоянии

В сроке беременности до 22 недель экстренное кесарево сечение можно не проводить, так как беременная матка в этом сроке не влияет на сердечный выброс. Учитывая, что тяжесть состояния плода

при COVID-19 во время беременности при использовании современных перинатальных технологий не позволяет надеяться на благоприятный результат выхаживания детей, родившихся на сроках 22–23 недели беременности, следует исходить из того, что в сроке беременности 22–23 недели экстренное кесарево сечение проводится для сохранения жизни матери, но не плода, а в сроке более 24 недель — для спасения жизни матери и плода.

При невозможности устранения гипоксии на фоне ИВЛ или при прогрессировании дыхательной недостаточности, развитии альвеолярного отека легких, а также при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям в интересах матери и плода показано экстренное абдоминальное родоразрешение (кесарево сечение) с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения, а также всех необходимых как медикаментозных, так и хирургических мероприятий, включая методы деваскуляризации матки.

Тактика в отношении беременных с нарастающими признаками дыхательной недостаточности индивидуальна и определяется консилиумом врачей. Решение о пролонгировании беременности или экстренном родоразрешении зависит от срока беременности, тяжести состояния пациентки, режима респираторной поддержки, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Показания к родоразрешению при тяжелых формах COVID-19. При сроке беременности до 22 недель: медицинские показания для прерывания беременности отсутствуют (за исключением неотложных акушерских ситуаций (кровотечение, разрыв матки и т.д.).

При сроке беременности 22 недели и более (независимо от срока гестации):

- акушерские показания к экстренному родоразрешению;
- невозможность устранения гипоксического состояния матери на фоне проведения ИВЛ;
- рефрактерный септический шок;
- остановка сердечной деятельности у матери (мортальное кесарево сечение);
- некупируемый альвеолярный отек легкого.

Дополнительно:

- В сроке беременности 28–34 нед:
 - показания к проведению процедуры ЭКМО.
- В сроке беременности 34–37 нед;

- состояние беременной, требующее интубации трахеи и перевода пациентки на ИВЛ.
- В сроке беременности 37 нед и более:
- состояние беременной, требующее перевода на неинвазивную искусственную вентиляцию легких при отсутствии условий для родоразрешения через естественные родовые пути;
- состояние беременной, требующее интубации трахеи и перевода пациентки на ИВЛ.

Рекомендуется ранняя установка эпидурального катетера роженицам с COVID-19 и высоким риском оперативного родоразрешения (хорошо функционирующий катетер может предотвратить риск конверсии в общую анестезию) (рис. 12).



Рис. 12. Алгоритм принятия решения об обезболивании родов у роженицы с COVID-19

Нет доказательств того, что эпидуральная или спинальная анальгезия противопоказаны при наличии COVID-19. Все обычные противопоказания к нейроаксиальной анальгезии применяются и при COVID-19.

Эпидуральная анальгезия родов должна быть рекомендована для рожениц с подозрением (подтвержденным) COVID-19, чтобы минимизировать потребность в общей анестезии, если потребуется срочное родоразрешение.

У беременных пациенток чаще, чем у небеременных, развивается тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$), поэтому целесообразно проверить количество тромбоцитов до выполнения эпидуральной или спинальной анальгезии и, возможно, до удаления эпидурального катетера.

Медперсонал должен иметь соответствующие средства индивидуальной защиты в случае проведения аэрозоль-генерирующих манипуляций, таких, как интубация. Поэтому большинство больниц в мире пытаются по возможности избегать общей анестезии при проведении кесарева сечения.

В случае спонтанного развития преждевременных родов у пациентки с COVID-19, не рекомендуется использовать токолитики с целью антенатального применения кортикостероидов, но целесообразно применение сульфата магния с целью нейропротекции и снижения частоты церебрального паралича (КР по преждевременным родам) — при отсутствии противопоказаний со стороны матери (нарастание дыхательной недостаточности).

Рекомендуется во время родов с подозреваемым или верифицированным COVID-19 постоянный мониторинг состояния плода (КТГ) и SpO_2 у матери (SpO_2 должна быть более 94%).

Противовирусная, антибактериальная, детоксикационная терапия, респираторная поддержка проводятся по показаниям.

Случаи лихорадки в родах или подозреваемого хориоамнионита следует рассматривать с особой осторожностью в отношении развития дистресс-синдрома плода, антенатальной гибели плода, развития кровотечения во время беременности и в послеродовом периоде, гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде.

Роды — это ситуация, которая может привести к образованию аэрозолей. При акушерской помощи в родах следует использовать лицевые фильтры FFP2/FFP3, одноразовую водоотталкивающую одежду с длинными рукавами TNT, двойные перчатки, козырьки/защитные очки, одноразовые головные уборы, обувь с утилизацией в соответствии с действующими стандартами.

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

Рекомендуется использовать нейроаксиальную анестезию роженицам с COVID-19 в случае проведения операции кесарева сечения при отсутствии дыхательной недостаточности (рис. 13).

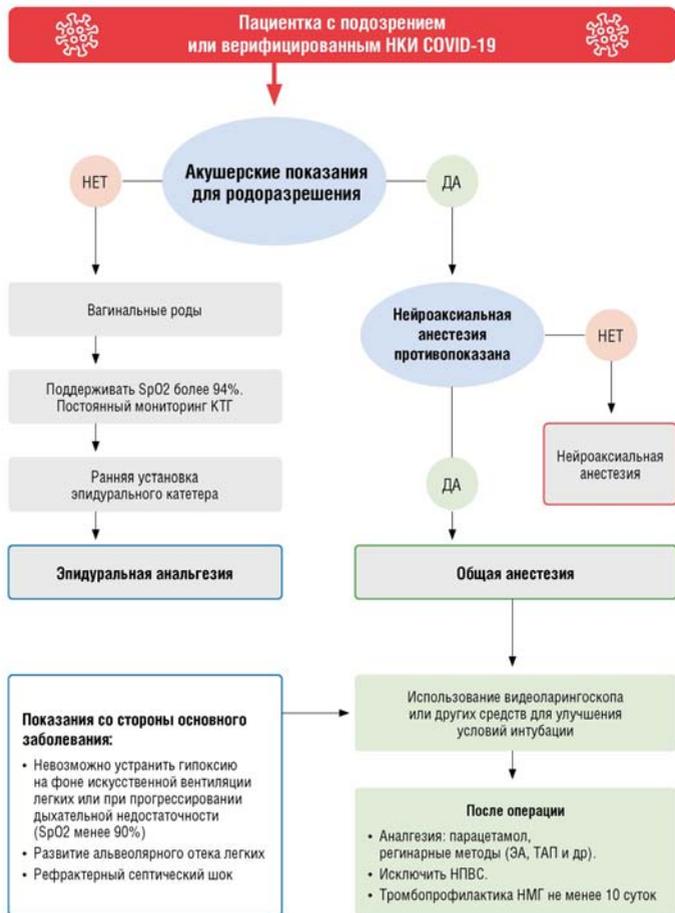


Рис. 13. Алгоритм анестезиологического обеспечения у беременных и рожениц с COVID-19 при операции кесарева сечения

Следует минимизировать возможность проведения общей анестезии за исключением случаев, когда это абсолютно необходимо при стандартных показаниях. Осмотр анестезиологом-реаниматологом и согласие на анестезию необходимо провести в операционной. Возможно, потребуется пересмотреть локальные протоколы анестезиологического обеспечения кесарева сечения I категории срочности. Надевание специального костюма является обязательным и отнимает много времени, что, несомненно, будет влиять на время извлечения новорожденного при кесаревом сечении I категории срочности, независимо от того, какой метод анестезии используется. Роженицы должны быть уведомлены об этой задержке.

Рекомендуется использовать активную тактику профилактики артериальной гипотензии при кесаревом сечении у рожениц с COVID-19 с применением внутривенного микроструйного введения норадреналина или фенилэфрина (мезатона). Почти 86% рожениц с COVID-19, которым была проведена эпидуральная анестезия для кесарева сечения, имели артериальную гипотензию.

Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения. Рекомендуется при любом способе родоразрешения у рожениц с COVID-19 использовать минимально эффективные дозы утеротоников (окситоцина, карбетоцина) с профилактической и лечебной целью.

Исключить простагландины из схемы лечения послеродовых кровотечений, поскольку они могут провоцировать бронхоспазм и усиливать одышку.

При нарастании дыхательной недостаточности на фоне тяжелой преэклампсии с COVID-19 рекомендуется отменить магниальную терапию.

У беременных и родильниц с COVID-19 в тяжелом или крайне тяжелом состоянии не рекомендуется использовать нестероидные противовоспалительные средства.

У беременных и родильниц с COVID-19 не рекомендуется использовать наркотические анальгетики для рутинного обезболивания, в связи с высоким риском развития респираторной депрессии.

У беременных и родильниц с COVID-19 рекомендуется использовать проводниковые методы анальгезии (TAP-, QL-блок).

Рекомендуется в послеродовом (послеоперационном) периоде родильницам с COVID-19 назначать НМГ при отсутствии противо-

показаний. Изменения в системе гемостаза во время беременности, способствующие развитию венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО), могут усиливаться на фоне воспалительной реакции при COVID-19.

После пережата пуповины новорожденного следует сразу передать врачу-неонатологу для оценки состояния ребенка. В отсутствие врача неонатолога, оценка состояния ребенка и оказание при необходимости неотложной помощи проводится в соответствии с правилами, изложенными в разделе 8. Abortивный материал и плацента COVID-19-инфицированных женщин должны рассматриваться как потенциально инфицированные ткани и должны быть утилизированы соответствующим образом. По возможности необходимо провести анализ данного биоматериала на SARS-CoV-2 методом ПЦР в режиме реального времени.

Ведение послеродового периода у пациенток с вероятным/подтвержденным COVID-19

Меры предосторожности при контакте с пациенткой и использование средств индивидуальной защиты следует соблюдать в течение послеродового периода до получения отрицательного анализа на SARS-CoV-2 у женщины:

- средства индивидуальной защиты для персонала;
- хирургическая маска для пациента;
- отсутствие посещений родственников/партнеров.

Ранняя выписка пациентов с легкой симптоматикой и без акушерских осложнений на амбулаторный уход и с инструкций по изоляции [120].

Критерии выписки из стационара беременных и родильниц

- а) стойкое улучшение клинической картины;
- б) уровень насыщения крови кислородом на воздухе $\geq 95\%$;
- в) температура тела $< 37,5^\circ \text{C}$;
- г) уровень С-реактивного белка $< 10 \text{ мг/л}$;
- д) уровень лимфоцитов крови $> 1,2 \times 10^9/\text{л}$.
- е) отсутствие акушерских осложнений;
- д) однократный отрицательный результат нозофарингеального мазка методом ПЦР в режиме реального времени на наличие возбудителя COVID-19.

При соблюдении вышеуказанных критериев перевод пациента для продолжения лечения в стационарных условиях на койки для

пациентов, находящихся на долечивании, или выписки пациента, за исключением пациентов, указанных в пункте 8 приложения № 12 к приказу Минздрава России от 19.03.2020 № 198н, для продолжения лечения в амбулаторных условиях может осуществляться до получения отрицательного результата лабораторных исследований биологического материала на наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19.

При выписке или переводе пациента, в случае отсутствия отрицательного результата лабораторных исследований биологического материала на наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19, его транспортировка осуществляется специально выделенным или санитарным транспортом при условии использования пациентом, водителем и сопровождающим лицом средств индивидуальной защиты.

Информация о выписке пациента из медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях, передается в медицинскую организацию, в которой пациенту будет оказываться медицинская помощь и реабилитация в амбулаторных условиях, а также в женскую консультацию.

При оказании пациенту медицинской помощи ему должно быть обеспечено:

Дистанционное наблюдение врачами стационара кратковременного пребывания (СКП), акушерского дистанционного консультативного центра (АДКЦ). Требуется оформление согласия на наблюдение и лечение врачом АДКЦ, передачу полученной информации о состоянии пациентки. Беременная женщина или родильница наблюдается АДКЦ с аудио-контролем не менее 1 раза в сутки. По результатам аудиоконтроля специалистами АДКЦ может быть принято решение о необходимости госпитализации.

Повторные осмотры беременной или родильницы проводятся каждые 3 дня выездной бригадой СКП или АДКЦ по месту фактического пребывания или в СКП

После получения отрицательного теста на COVID-19 беременная женщина передается под наблюдение врача женской консультации

При наличии медицинских показаний время наблюдения может быть пролонгировано более чем на 14 дней врачами СКП и АДКЦ.

Проведение повторного лабораторного исследования методом полимеразной цепной реакции на наличие возбудителя COVID-19

на 3–10-е сутки. В случае получения положительного результата следующее лабораторное исследование проводится не ранее чем через 3 календарных дня.

Ведение послеродового периода после выписки из стационара

Большинство консультативных приемов в послеродовом периоде могут быть проведены дистанционно, если у пациентки нет особых жалоб, требующих очного осмотра. Определенные жалобы (со стороны молочных желез или послеоперационного рубца) могут быть оценены по видео или фотографиям. Сокращение количества приемов также может быть полезным в случае потенциальной нехватки медицинских работников, поскольку значительная часть сотрудников может быть изолирована из-за контакта с пациентами с COVID-19.

7. ПРОФИЛАКТИКА COVID-19

Специфическая профилактика

В РФ для специфической профилактики COVID-19 применяются следующие вакцины: вакцины **Гам-Ковид-Вак** и **ЭпиВакКорона** разрешены для использования у лиц 18 лет и старше; **АВРОРА-КоВ**, **Конвасэл**, **Салнавак** у лиц 18–60 лет.

1. Вакцина **Гам-КОВИД-Вак-М** применяется для профилактики COVID-19 у подростков в возрасте от 12 до 17 лет (включительно). Вакцина **Гам-КОВИД-Вак-М** представляет собой рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (с уменьшенным содержанием аденовирусных частиц).

2. **Гам-КОВИД-Вак** состоит из двух компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 и рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2. Применяется в форме раствора для внутримышечного введения и в форме назальных капель.

3. **Спутник Лайт** аналогичен первому компоненту **Гам-КОВИД-Вак**.

4. Вакцины на основе пептидных антигенов **ЭпиВакКорона** и **АВРОРА-КоВ** химически синтезированные пептидные анти-

гены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адъюванте.

5. Инактивированная вакцина **КовиВак**. Очищенная концентрированная суспензия коронавируса SARS-CoV-2 штамм «AYDAR-1», полученного путем репродукции в перевиваемой культуре клеток Vero, инактивированного бета-пропиолактоном.

6. Вакцина субъединичная рекомбинантная **Ковасэл** представляет собой рекомбинантный нуклеокапсидный белок вируса SARS-CoV-2, полученный в *Escherichia coli*, и смесь вспомогательных веществ (сквалан, (D,L)- α -токоферол, Полисорбат 80) в форме эмульсии.

7. Комбинированная векторная вакцина **Салнавак** в форме спрея назального из двух компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 и рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2.

Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19

1. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19, устанавливаемые бессрочно:

1) гиперчувствительность к веществам, входящим в состав иммунобиологического лекарственного препарата для иммунопрофилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 (далее — вакцина), или вакцине, в состав которой входят аналогичные вещества;

2) тяжелые аллергические реакции в анамнезе;

3) тяжелые поствакцинальные осложнения (анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, судорожный синдром, температура тела выше 40° С, гиперемия или отек в месте инъекции) на предыдущее введение вакцины или любого из ее компонентов (в случае многокомпонентных вакцин).

2. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19, устанавливаемые на определенный срок:

1) острые инфекционные заболевания, протекающие в средней и тяжелой средней степени тяжести, неинфекционные заболевания,

обострение хронических заболеваний — на период острого заболевания или обострения хронического заболевания и на 2–4 недели после выздоровления или наступления ремиссии;

2) острые респираторные вирусные заболевания, протекающие в легкой степени тяжести, острые инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта — до нормализации температуры тела.

3. К медицинским противопоказаниям к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19 также относятся:

1) злокачественные новообразования — в случае применения вакцин ЭпиВакКорона, вакцины на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19, ЭпиВакКорона-Н, вакцины на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19, КовиВак (Вакцины коронавирусной инактивированной цельновирионной концентрированной очищенной);

2) беременность и период грудного вскармливания — в случае применения вакцин Гам-КОВИД-Вак-Лио, Комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, Гам-КОВИД-Вак-М, Комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, Спутник Лайт, векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, ЭпиВакКорона, вакцины на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19, ЭпиВакКорона-Н, вакцины на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19, КовиВак (Вакцины коронавирусной инактивированной цельновирионной концентрированной очищенной);

3) недостижение возраста 18 лет — в случае применения вакцин (за исключением вакцины Гам-КОВИД-Вак-М, Комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, для которой противопоказанием к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19 является возраст до 12 лет);

4) возраст старше 60 лет — в случае применения вакцин Гам-КОВИД-Вак-Лио, Комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, Гам-КОВИД-Вак-М, Комбинированной векторной

вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, ЭпиВакКорона-Н, вакцины на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19, КовиВак (Вакцины коронавирусной инактивированной цельновирионной концентрированной очищенной);

5) иные медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19, определенные инструкциями по медицинскому применению вакцин.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ С ЭТАЛОНАМИ ОТВЕТОВ

1. Новый коронавирус SARS-Cov-2 относится к роду:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	<i>Gammacoronavirus</i>	–
	<i>Deltacoronavirus</i>	–
	<i>Alfacoronavirus</i>	–
	Betacoronavirus	+

2. Случаи заболевания, вызванного коронавирусом MERS-Cov географически ассоциированы с:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Юго-Восточной Азией	–
	Скандинавским полуостровом	–
	Аравийским полуостровом	+
	Дальневосточным регионом	–

3. Основным природным резервуаром коронавирусов MERS-Cov являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Насекомые	–
	Грызуны	–
	Представители семейства кошачьих	+
	Одногорбые верблюды (дромадеры)	–

4. Актуальный источник инфекции, вызванной SARS-Cov-2:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Грызуны	–
	Птицы	–
	Больной человек	+
	Змеи	–

5. Актуальный механизм передачи при инфекции, вызванной SARS-Cov-2:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Трансмиссивный	–
	Воздушно-капельный	+
	Фекально-оральный	–
	Парентеральный	–

6. Коронавирус (MERS-COV), возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, впервые выявлен в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	1974 г.	–
	2002 г.	–
	2012 г.	+
	1996 г.	–

7. Коронавирус (SARS-Cov), возбудитель атипичной пневмонии, впервые выявлен в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	1974 г.	–

	2002 г.	+
	1996 г.	—
	2019 г.	—

8. Основными клиническими признаками COVID-19 у беременных являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Геморрагический цистоуретрит	—
	Мезаденит	—
	Лихорадка	+
	Менингит	—

9. Для среднетяжелого течения материнской CoV-пневмонии характерно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Температура тела не выше 38,5° С	—
	Лихорадка выше 38,5° С, частота дыхательных движений >22 в минуту, S _p O ₂ >93%	+
	Легочные инфильтраты составляют более 50% с дыхательной недостаточностью — частота дыхательных движений >30 в минуту, S _p O ₂ ≤93%	—
	Нестабильная гемодинамика и изменения шкалы динамической оценки органной недостаточности (SOFA score >2 балла)	-

10. Случай с COVID-19 является подтвержденным при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Клинических проявлениях тяжелой пневмонии	—
	Наличии строго респираторного-дистресс-синдрома	—
	Положительном результате на наличие SARS-Cov-2, вне зависимости от клинических проявлений	+
	Положительном результате на наличие SARS-Cov-2, при наличии клинических проявлений	—

11. В этиологической диагностике COVID-19 на практике используют:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	РТГА в парных сыворотках	—
	Изоляция вируса из смывов носоглотки	—
	ИФА	—
	Иммуногистохимический метод	—
	Рентгенологические методы исследования	—
	ПЦР	+
	Эхографию	—
	Физикальные методы	—

12. Основным методом лабораторной диагностики инфекции, вызванной SARS-Cov-2, является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	ПЦР	+
	Серологический	—
	Иммунохроматографический	—
	Вирусологический	—

13. Основным видом биоматериала для лабораторной диагностики инфекции, вызванной SARS-Cov, является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Материал, полученный при взятии мазка из носоглотки/ротоглотки	+
	Кал	—
	Моча	—
	Материал, полученный при взятии мазка из шейки матки	—

14. При рентгенографии грудной клетки у больных при инфекции, вызванной SARS-Cov-2, чаще выявляются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Формирование каверн	—
	Одностороннее абсцедирование	—
	Двусторонние сливные инфильтративные затемнения	+
	Односторонние инфильтративные изменения	—

15. При ведении потенциально инфицированных COVID-19 новорожденных в родильном доме:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Вакцинация откладывается до установления COVID-отрицательного статуса	+
	Вакцинация проводится в плановом порядке	—
	Вакцинация проводится по письменному согласию родителей до установления COVID-отрицательного статуса	—
	Вакцинация не проводится в течение месяца	—

16. Специфические осложнения у беременных при COVID-19:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Острый респираторный дистресс-синдром	+
	Вторичная пневмония	—
	Инфаркты	—
	Миокардит	—

17. В случае развития материнской пневмонии при инфекции, вызванной SARS-Cov-2, предпочтительно назначение:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Цефалоспоринов III поколения и респираторных фторхинолонов	—
	Цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов	+
	Тетрациклинов	—
	Рифампицина	—

18. Основные неблагоприятные перинатальные исходы беременности при COVID-1

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Уродства	—
	Выкидыши	+
	Симметричная форма задержки роста плода	—
	Все ответы верны	—

19. Быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности при CoV-пневмониях связано с:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Гиперкоагуляцией	—
	Снижением остаточных объемов легких, замедлением бронхиального дренажа	+
	Вазомоторным ринитом	—
	Задержкой жидкостью	—

20. Как часто проводится текущая дезинфекция в палатах при работе с изолированным пациентом (при инфекции, вызванной SARS-Cov-2) и пациентами, находящимися в обсервации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Два раза в день в палатах проводится текущая дезинфекция	+
	При полном освобождении палаты	—
	Два раза в день в палатах проводится текущая дезинфекция, 1 раз в неделю — заключительная	—
	Один раз в день в палатах проводится текущая дезинфекция	—

21. Медицинские отходы, образующиеся при оказании медицинской помощи и уходе за пациентом, инфицированным COVID-19 и лиц, находящихся под обсервацией, относятся к отходам

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Класса А	-
	Класса Б	-
	Класса В	+
	Класса Г	-

22. Очаг COVID-19 после выявления, госпитализации последнего больного и проведения заключительной дезинфекции считается ликвидированным через ____ дней

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	14	+
	20	-
	30	-
	10	-

23. Основными мероприятиями с выраженной потенциальной эффективностью по профилактике COVID-19 являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Изоляционные	+
	Общие санитарно-гигиенические	-
	Вакцинация	-
	Таковых нет	-

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

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Применение НПВС	—
	Применение антибиотиков	—
	Интраназальное введение рекомбинантного интерферона	+
	Применение антигистаминных препаратов	—

**25. В настоящее время методы специфической профилактики
COVID-19**

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
	Не разработаны	—
	Подразумевают назначение антибактериальных препаратов	—
	Подразумевают назначение противовирусных препаратов	—
	Подразумевают проведение вакцинации	+

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 1

Беременная А., 30 нед, обратилась в 1-й день болезни. Заболевание началось остро с озноба, повышения температуры тела до 39,5° С, головной боли в лобной части головы. Через несколько часов присоединились боли в глазных яблоках при движениях, заложенность носа, сухой кашель, ощущение саднения за грудиной. Объективно: состояние средней тяжести, кожные покровы влажные, лицо гиперемировано, склеры инъецированы. Пульс 110 ударов в минуту, АД — 110/60 мм рт.ст. Число дыханий 18 в 1 минуту, дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены. Слизистая оболочка мягкого нёба, задней стенки глотки, нёбных дужек гиперемированы. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезёнка не увеличены. Матка соответствует сроку гестации. Положение плода продольное, предлежит головка плода, подвижна над входом в малый таз. Сердцебиение плода 158 ударов в минуту.

Вопросы

- Предварительный диагноз, с учетом синдромального подхода, и его обоснование.
- Предположительный возбудитель заболевания, его характеристика.
- Методы лабораторной диагностики.
- Заболевания для дифференциальной диагностики.
- Тактика врача на госпитальном этапе.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 2

Беременная А., 17 нед, обратилась к врачу с жалобами на затрудненное носовое дыхание, отсутствие восприятия запахов и незначительную ринорею, повышение температуры не было. При осмотре состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 36,7° С, кожа чистая. Незначительные явления катарального конъюнктивита и ринита. Увеличены подчелюстные и шейные лимфатические узлы от 0,5×0,5 до 1×1 см, безболезненные, подвижные.

Слизистая оболочка мягкого нёба и задней стенки глотки без особенностей. Пульс 88 в минуту, ритмичный. Тоны сердца чистые, ясные. Над лёгкими при перкуссии ясный лёгочный звук, при аускультации без патологии. Язык чистый, влажный. Живот

мягкий, безболезненный. Селезёнка не увеличена. Матка в нормальном тоне, безболезненна

Вопросы

- Предварительный диагноз, с учетом синдромального подхода, и его обоснование.
- Предположительный возбудитель заболевания, его характеристика.
- Методы лабораторной диагностики.
- Заболевания для дифференциальной диагностики.
- Тактика врача на догоспитальном этапе.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 3

Беременная И., 30 нед, заболела остро. Накануне вечером температура тела увеличилась до 38,3⁰ С, появилась осиплость голоса. Спала плохо из-за сухого лающего кашля, к утру стала задыхаться. Состояние ближе к тяжелому, дыхание шумное, с затрудненным вдохом, лицо гиперемировано, небольшой цианоз губ, ЧД — 32 в мин. Пульс — 110 ударов в мин. АД — 120/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, в легких дыхание жесткое, сухие хрипы, перкуторно — без изменений. Живот мягкий безболезненный. Матка соответствует сроку гестации. Положение плода продольное, предлежит головка плода, подвижна над входом в малый таз. Сердцебиение плода 150 ударов в минуту. Печень и селезенка не увеличены. Лимфоузлы не пальпируются. Слизистая мягкого неба, язычка, задней стенки глотки слегка гиперемирована с цианотичным оттенком. Живет в коммунальной квартире с мужем и сыном 5 лет. В квартире еще 4 человека, среди них ребенок 12 лет.

Вопросы

- Предварительный диагноз, с учетом синдромального подхода, и его обоснование.
- Предположительный возбудитель заболевания, его характеристика.
- Патогенез возникшего осложнения.
- Меры неотложной терапии.
- Противоэпидемические мероприятия.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 4

Беременная В., 41^{3/7} нед, обратился в приемный покой родильного дома самостоятельно. Обследование методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 проведено в 38 недель (результат отрицательный). Са-

мочувствие удовлетворительное, жалоб нет. Со стороны дыхательной системы — без патологии. Заключение КТГ: состояние плода компенсированно.

Вопросы

- Предварительный диагноз и его обоснование.
- Акушерская тактика в зависимости от стратификации степени риска инфицирования COVID-19.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 5

Беременная З., 10/11 нед, обратилась к врачу женской консультации. Неделю назад выписана из инфекционной больницы в связи с перенесенной COVID-19 пневмонией, осложненной вторичной бактериальной инфекцией. Из анамнеза известно, что заболела остро. Появилась резкая головная боль, температура повысилась до 40° С, присоединились головокружение, влажный кашель. Госпитализирована в крайне тяжелом состоянии. Температура тела до 40,2° С. Получала симптоматическую, дезинтоксикационную и противовирусную терапию (по жизненным показаниям). Проводилась респираторная поддержка инвазивной вентиляцией легких. По поводу развития вторичной пневмонии на фоне ИВЛ получала комбинированную массивную антибактериальную терапию.

Вопросы

- Дальнейшая тактика ведения беременности.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 6

Беременная Р., 30/31 нед. Заболела остро в период эпидемии гриппа. Температура 40° С, резкая слабость, головная боль, озноб, кашель с мокротой и примесями алой крови, насморк. Больна вторые сутки, состояние тяжелое. В легких с обеих сторон обильные, рассеянные влажные хрипы. Частота дыхания 36 уд.в мин. Тоны сердца глухие, пульс 140 в мин. АД 90/50 мм рт.ст. По КТГ — состояние плода компенсированно.

Вопросы

- Предварительный диагноз, с учетом синдромального подхода, и его обоснование.
- Предположительный возбудитель заболевания, его характеристика.
- Заболевания для дифференциальной диагностики.
- Терапевтическая тактика.
- Профилактические и противоэпидемические мероприятия.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 7

В родильное отделение инфекционной больницы поступила роженица М., 35/36 нед, с предварительным диагнозом: «Пневмония? Преждевременные роды при сроке гестации 35/36 нед». Заболела 2 дня назад: в первый день было познабливание, боль в суставах, недомогание; со 2-го дня болезни температура поднялась до 38,7° С, появился сухой кашель. При осмотре: кожа без сыпи, в легких некоторое укорочение перкуторного звука в нижних отделах справа, мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичны, тахикардия, ЧСС равна пульсу — 92 удара в минуту, АД — 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, пальпируется селезенка. Матка соответствует сроку гестации. Положение плода продольное, предлежит головка плода, подвижна над входом в малый таз. Сердцебиение плода 150 ударов в минуту. Со слов больной: «В семье все болеют».

Вопросы

- Предварительный диагноз, с учетом синдромального подхода, и его обоснование.
- Предположительный возбудитель заболевания, его характеристика.
- Лабораторная диагностика.
- Заболевание для дифференциальной диагностики.
- Акушерская тактика.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 8

Беременная Н., 7 нед, обратился в женскую консультацию на 3-й день болезни. Заболела постепенно, когда появились недомогание, слабость, познабливание, заложенность носа, першение в горле. Лечилась самостоятельно. К 3-му дню болезни самочувствие ухудшилось: повысилась температура тела до 37,6° С, присоединился лающий кашель, чувство саднения за грудиной, осиплость голоса. При осмотре состояние удовлетворительное. Кожа обычной окраски, носовое дыхание затруднено, умеренная ринорея. В ротоглотке — разлитая гиперемия, зернистость задней стенки. Небные миндалины гиперемированы, без налетов. Лимфатические узлы не увеличены. Пульс — 80 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Печень и селезенка не увеличены. При бимануальном исследовании определяется повышенный тонус матки, укорочение шейки, незначительное расширение цервикального канала.

Вопросы

- Предварительный диагноз, с учетом синдромального подхода, и его обоснование.
- Предположительный возбудитель заболевания, его характеристика.
- Методы лабораторной диагностики.
- Заболевания для дифференциальной диагностики.
- Акушерская тактика. Маршрутизация.
- Профилактические и противоэпидемические мероприятия.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 9

Беременная А., 40 нед, заболела остро. Накануне вечером температура тела увеличилась до 38,3° С, появилась осиплость голоса. Спала плохо из-за сухого лающего кашля, к утру стала задыхаться. Состояние ближе к тяжелому, дыхание шумное, с затрудненным вдохом, лицо гиперемировано, небольшой цианоз губ, ЧД — 32 в мин. Пульс — 110 ударов в мин. АД — 120/60 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, в легких дыхание жесткое, сухие хрипы, перкуторно — без изменений. Живот мягкий безболезненный. Матка соответствует сроку гестации. Положение плода продольное, предлежит головка плода, подвижна над входом в малый таз. Сердцебиение плода 150 ударов в минуту. Печень и селезенка не увеличены. Лимфоузлы не пальпируются. Слизистая мягкого неба, язычка, задней стенки глотки слегка гиперемирована с цианотичным оттенком. Живет в коммунальной квартире с мужем и сыном 5 лет. В квартире еще 4 человека, среди них ребенок 12 лет.

Вопросы

- Предварительный диагноз, с учетом синдромального подхода, и его обоснование.
- Предположительный возбудитель заболевания, его характеристика.
- Патогенез возникшего осложнения.
- Меры неотложной терапии.
- Акушерская тактика. Маршрутизация
- Противоэпидемические мероприятия.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 10

Беременная Н., 38 нед, заболела остро. Температура тела увеличилась до 38,5° С. Спала плохо из-за сухого лающего кашля, к утру стала задыхаться. Состояние ближе к тяжелому, дыхание шумное,

с затрудненным вдохом, лицо гиперемировано, небольшой цианоз губ, ЧД — 32 в мин. Пульс — 110 ударов в мин. АД — 120/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, в легких дыхание жесткое, сухие хрипы, перкуторно — без изменений. Живот мягкий безболезненный. Матка соответствует сроку гестации. Положение плода продольное, предлежит головка плода, подвижна над входом в малый таз. Сердцебиение плода 150 ударов в минуту. Печень и селезенка не увеличены. Лимфоузлы не пальпируются. Слизистая мягкого неба, язычка, задней стенки глотки слегка гиперемирована с цианотичным оттенком. Сатурация крови (S_pO_2) — 91%.

Вопросы

- Предварительный диагноз, с учетом синдромального подхода, и его обоснование.
- Предположительный возбудитель заболевания, его характеристика.
- Патогенез возникшего осложнения.
- Меры неотложной терапии.
- Акушерская тактика. План ведения родов.
- Противоэпидемические мероприятия.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022).
2. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: методические рекомендации. Версия 5 (28.12.2021).
3. Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19: приказ МЗ РФ от 13 января 2022 г. N8н.
4. Долгушин Г.О., Романов А.Ю. Влияние SARS-CoV-2 на репродукцию человека // Акушерство и гинекология. 2020. № 11. С. 6–12.
5. Stanley K.E., Thomas E., Leaver M., Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues // Fertil. Steril. 2020. Vol. 114, No. 1. P. 33–43.
6. Yan Jing, Li Run-Qian, Wang Hao-Ran, Chen Hao-Ran, Liu Ya-Bin, Gao Yang, Chen Fei Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system // Mol. Hum. Reprod. 2020. Jun 1. Vol. 26, No. 6. P. 367–373.
7. Taglauer E., Benarroch Y., Rop K., Barnett E., Sabharwal V., Yarrington Ch., Wachmanb E.M. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads // Placenta. 2020. Oct. Vol. 100. P. 69–74.
8. Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, Hao Y, Wu G, Duan P, Wang Y, Cheng D, Zhou Q, Zafar MI, Xiong C, Li H, Yang J, Qiao J. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online*. 2020 Jul. Vol. 41, No. 1. P. 89-95. doi: 8.1016/j.rbmo.2020.04.018. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32466994; PMCID: PMC7192111.
9. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, Winter H, Meister M, Veith C, Boots AW, Hennig BP, Kreuter M, Conrad C, Eils R. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells // *EMBO J*. 2020 May 18. Vol. 39, No. 10. P. e105114. doi: 10.15252/embj.20105114. Epub 2020 Apr . PMID: 32246845. Vol. PMCID: PMC7232010.Fan et al., 2020.

10. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens // *JAMA*. 2020 May 12. Vol. 323, No. 18. P. 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521.
11. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells // *Cells*. 2020 Apr 9. Vol. 9, No. 4. P. 920. doi: 10.3390/cells9040920. PMID: 32283711. Vol. PMCID: PMC7226809.
12. Holtmann N., Edimiris P., Andree M., Doehmen C., Baston-Buest D., Adams O. et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil. Steril.* 2020. Vol. 114, No. 2. P. 233–238.
13. Song C., Wang Y., Li W., Hu B., Chen G., Xia P. et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients† // *Biol. Reprod.* 2020. Vol 103, No. 1. P. 4–6.
14. Xu J., Qi L., Chi X., Yang J., Wei X., Gong E. et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Biol. Reprod.* 2006. Vol. 74, No. 2. P. 410–416.
15. Sigurdardóttir O.G., Kolbjørnsen O., Lutz H. Orchitis in a cat associated with coronavirus infection // *J. Comp. Pathol.* 2001. Vol. 124, No. 2–3. P. 219–222.
16. La Marca A., Busani S., Donno V., Guaraldi G., Ligabue G., Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis // *Reprod. Biomed. Online.* 2020. Vol. 41, No. 5. P. 903–906.
17. Ma L., Xie W., Li D., Shi L., Ye G., Mao Y. et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients // *J. Med. Virol.* July 4 2020. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26259>.
18. Luisa Zupin, Lorella Pascolo, Gabriella Zito, Giuseppe Ricci, Sergio Crovella SARS-CoV-2 and the next generations: which impact on reproductive tissues? // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020. Oct. Vol. 37, No. 10. P. 2399–2403.
19. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, Carbone GM, Cavalli A, Pagano F, Ragazzi E, Prayer-Galetti T, Alimonti A. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532) // *Ann. Oncol.* 2020. Aug. Vol. 31, No. 8. P. 1040–1045. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479. Epub 2020 May 6. PMID: 32387456; PMCID: PMC7202813.

20. Andy Goren, John McCoy, Carlos G. Wambier, Sergio Vano-Galvan, Jerry Shapiro, Rachita Dhurat, Kenneth Washenik, Torello Lotti What does androgenetic alopecia have to do with COVID-19? An in-sight into a potential new therapy // *Dermatol Ther.* 2020 Apr 8: e13365.
21. Carlos Gustavo Wambier, Andy Goren, Sergio Vaño-Galván, Paulo Müller Ramos, Angelina Ossimetha, Gerard Nau, Sabina Herrera, John McCoy Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity // *Drug Dev Res.* 2020 Nov. Vol. 81, No. 7. P. 771–776.
22. Tahaghoghi-Hajghorbani S., Zafari P., Masoumi E., Rajabinejad M., Jafari-Shakib R., Hasani B., Rafieih A. The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis // *Virus Res.* 2020 Dec. Vol. 290. P. 198197.

С. В. Рищук, Е. И. Кахиани, О. С. Арнт, Т. А. Дудниченко,

**КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)
И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ НАРУШЕНИЙ
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ**

Учебное пособие

Редактор: *Т.В. Руксина*

Технический редактор: *Е.Ю. Паллей*

Подписано в печать 16.12.2022 г. Формат бумаги 60×84/16.

Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 5,5. Усл. печ. л. 8,0.

Тираж 10 экз. Заказ №

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д.41