

Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19.

Часть 2. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания.

Течение заболевания с учетом сопутствующей патологии, в группах риска

^{1,2,3}В.В.Рассохин, ¹А.В.Самарина, ^{1,2,3}Н.А.Беляков, ¹Т.Н.Трофимова, ¹О.В.Лукина

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8);

²Институт экспериментальной медицины (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12);

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14)

Во второй части лекции продолжен анализ эпидемического процесса, связанного с COVID-19, представлены возможные сценарии развития событий. Достаточно подробно описаны наиболее частые анамнестические данные, симптомы инфекции, клиническая картина и возможные осложнения. Освещены особенности течения COVID-19 в группах риска и алгоритмы административных и медицинских действий, которые должны лежать в основе оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми, онкологическими, ревматологическими заболеваниями, беременным женщинам и др.

Раздел диагностики и особенностей обследования имеет особое значение, поскольку включает в себя не только определение возбудителя инфекционного заболевания, но и основных показателей, определяющих тяжесть клинической картины, прогноз, характер и объем медицинской помощи. Представлен немалый опыт применения в клинической практике компьютерной томографии легких, метода, основного и раннего метода выявления не только поражений легких, но и основного заболевания – COVID-19. Представлены сведения из литературных источников, основанные на опыте преодоления этого грозного заболевания и его последствий наших коллег, а также опыт отечественных клиницистов и ученых.

Ключевые слова: Коронавирусная инфекция, COVID-19, эпидемиология, клиника, диагностика, тестирование, ПЦР, сопутствующие заболевания, группы риска

Дальнейшее развитие эпидемии. По истечении нескольких месяцев течения эпидемического процесса специалистами закономерно осуществляются прогнозирование и построение моделей развития пандемии в различных регионах мира, где существуют демографические, социальные, медицинские и др. различия, что существенно влияет на уровень заболеваемости COVID-19. В период подготовки настоящей статьи на планете выделилось около десятка стран лидеров по заболеваемости, включая Китай, Италию, Испанию, Германию, Великобританию, США и др. Несмотря на принятые разнообразные противоэпидемические меры отмечается дальнейшее распространение инфекции, вовлекая все больше стран в процесс, что подтверждает присвоенный ВОЗ статус пандемии [1].

Обсуждается несколько возможных вариантов дальнейшего протекания эпидемического процесса COVID-19:

- активное распространение с расширением пространства и вовлеченных людей по аналогии с вирулентными формами гриппа (на примере «Испанки», Гонконгского гриппа и др.),
- угасание эпидемии в течение нескольких ближайших месяцев,
- волнообразное течение в пределах конкретных инфицированных территорий,
- развитие эпидемии по известному близкому сценарию, например, китайскому, итальянскому, американскому,
- смешанные модели в зависимости от территорий, географических, этнических и иных различий,
- abortивное течение по примеру коронавирусных инфекций MERS и SARS [2].

Все эпидемиологии и, вероятно, большинство жителей планеты отслеживают течение эпидемии на своей и других территориях, в первую очередь Китая, надеясь на благоприятный вариант развития эпидемии COVID-19.

Однако вслед за обнадеживающими сведениями из Китая в Шанхае после 18 дней работы снова закрылись кинотеатры, вводятся дополнительные ограничительные методы, что серьезно насторожило жителей. Гонконг и Синапур также опасаются новой волны коронавируса. После обнаружения новых заболевших там запретили въезд иностранцев и ввели карантин для приезжающих местных жителей [3].

Неизбежно, события, связанные с повсеместным распространением SARS-CoV-2, повлияют на государства, правительства которых будут вынуждены балансировать между поддержанием экономики и борьбой с распространением вируса. При этом следует отметить, что некоторые страны не вводят ограничительные мероприятия, даже в Европе, что угрожает формированием пролонгированных очагов эпидемии COVID-19. При этом, расчет идеи на то, что такое «невмешательство» может продлиться примерно год, пока не будет разработана вакцина или же пока большинство населения планеты не переболеет COVID-19. Тот и другой пути имеет свои ограничения. Первый - в силу своей масштабности и больших человеческих потерь, второй – в неопределенности перспективы создания вакцины для мутирующего РНК-содержащего вируса. Необходимо напомнить, что вакцина по ряду причин для близких вирусов с респираторным синдромом MERS и SARS создана не была, несмотря на вложенные значительные средства.

Несмотря на то, что Китай провозгласил окончание эпидемии COVID-19 на своей территории, опасность возникновения второй волны сохраняется. В стране прослеживается напряженность, связанная с тем, что ситуация в Ухани может повториться, как только карантинные меры будут отменены. За развитием ситуации в Китае пристально наблюдают другие страны, ведь через несколько месяцев они могут оказаться в таком же положении.

Меры, которые предпринимаются в Китае, могут показаться чрезмерными, учитывая, что в Цзя не нашли и десятка случаев COVID-19, но власти страны не хотят повторять своих ошибок. На начальных этапах эпидемии коронавируса в провинции Хубэй (как, впрочем, в большинстве европейских стран) масштаб проблемы не был адекватно оценен, и меры противодействия были приняты слишком поздно. Такая же проблема стоит перед другими азиатскими странами, которым удалось сдержать распространение коронавируса на начальных этапах: Южной Кореей, Сингапуром и автономными территориями Китая — Тайванем и Гонконгом [3].

Исследователи из группы доктора Киши Прем из Лондонской школы гигиены и тропической медицины предположили, что в случае преждевременной отмены карантина в марте в Китае уже с конца августа могла случиться вторая волна эпидемии.

В ряде стран Европы с наиболее неблагоприятной обстановкой по COVID-19 находятся в ожидании преодоления пика заболеваемости. Первые предпосылки к этому уже наблюдаются в Италии и, возможно, в Испании. Страны с меньшей заболеваемостью напряженно ждут развития событий, пытаясь внести какие-то коррективы в принятые административные решения. Надежда на возможность избежать эпидемии лишена смысла в силу рассеивания инфицированных людей по всем странам континента [4].

Мы в России только входим в эпидемию и пока не знаем возможные сценарии процесса, продолжая эвакуировать соотечественников из стран с высокой заболеваемостью, что повысит число пациентов с COVID-19, в первую очередь в Москве, Санкт-Петербурге и других крупных городах. Параллельно территории вводят ограничительные меры по переезду граждан России через административные границы без должных на то причин. Однако уже отмечается, что в

основном поток госпитализированных больных связан с инфицированием в нашей стране. Показания на госпитализацию постепенно ограничиваются случаями с наличием клинических проявлений и возможностью осложнений в течение заболевания. Вероятны коррекции условий изоляции и госпитализации с учетом возможностей регионов и других территориальных факторов [5]

Вместе с тем, поток госпитализированных больных в отечественных инфекционных и адаптированных для этих целей стационарах возрастает и требуется все большее количество подготовленных врачей инфекционистов, пульмонологов, реаниматологов. Контингенты этих больных разнообразны по возрасту от новорожденных до людей почтенного возраста с набором сопутствующей патологии. Сегодня врачи опираются пока на опубликованный опыт зарубежных коллег, который разнится по результатам лечения между азиатскими и европейскими странами в пользу первых. США и европейские страны опередили другие регионы мира по показателям распространенности, числу пациентов с активным течением и тяжелых случаев заболевания (табл. 1)

Таблица 1.
Текущая статистика по эпидемической ситуации COVID-19 среди первых стран по распространенности заболевания на 5 апреля 2020 г. в тысячах случаев.

Страна	Всего случаев	Общее число погибших	Всего восстановлено	Активное течение	Тяжелые критические состояния	Смертельные случаи/1М поп	Всего тестов	Тесты/1М поп
Мир	1,277,224	69,568	266,461	941,195	45,902	8.9		
США	336,851	9,620	17,977	309,254	8,702	29	1,772,369	5,355
Испания	131,646	12,641	38,080	80,925	6,861	270	355,000	7,593
Италия	128,948	15,887	21,815	91,246	3,977	263	691,461	11,436
Германия	100,123	1,584	28,700	69,839	3,936	19	918,460	10,962
Франция	92,839	8,078	16,183	68,578	6,838	124	224,254	3,436
Китай	81,708	3,331	77,078	1,299	265	2		
Иран	58,226	3,603	22,011	32,612	4,103	43	186,000	2,214
Великобритания	47,806	4,934	135	42,737	1,559	73	195,524	2,880
Турция	27,069	574	1,042	25,453	1,381	7	181,445	2,151

Россия на этом фоне пока выглядит благоприятно по показателям числа больных COVID-19 (около 6,5 тысяч), летальности (всего около 60 человек на момент подготовки материалов - первая неделя апреля) и числа выздоровевших (около 400-500 человек). Однако ежедневный рост заболеваемости, соизмеримый с лидерами первой тройки стран, является настораживающим проявлением эпидемического процесса [6].

Анамнез, симптомы инфекции, клиническая картина и возможные осложнения. Проявления вспышки COVID-19 клинически варьировались от бессимптомных легких симптомов до тяжелой болезни и крайней тяжелой течения со смертельным исходом. Симптомы могут включать лихорадку, кашель и одышку и др. неспецифические проявления. [7, 8, 9].

Wu и соавт сообщили, что среди 72 тысяч случаев COVID-19, зарегистрированных в Китайском центре по контролю и профилактике заболеваний, в 81% были легкими (отсутствие или очаговая пневмония), в 14% были тяжелыми (гипоксия, одышка, вовлечение более половины легких в течение 24-48 часов), в 5% были в критическом состоянии (Респираторный дистресс-синдром, шок, дыхательная недостаточность, полиорганная дисфункция) и в 2,3% - с летальным исходом [10].

К основным клиническим проявлениям инфекционного процесса можно отнести:

- высокую температуру более 38°C (90%);
- кашель, сухой или с небольшим количеством мокроты (80%); одышку с ЧДД >22 в мин (55%);
- миалгии, утомляемость, слабость (44%);
- ощущения заложенности в грудной клетке (>20%);
- спутанность сознания (9%);
- головные боли (8%);
- кровохарканье (5%);
- желудочно-кишечные симптомы, которые включали в себя анорексию (83,8% случаев), диарею (от 3 до 29% случаев), рвоту (0,8% случаев) и боль в животе (0,4% случаев).

В этой части наблюдения уровень смертности от COVID-19 колеблется от 5,8% в Ухане до 0,7% в остальной части Китая [11]. В большинстве случаев летальный исход наступает у пациентов пожилого возраста или имеющих сопутствующие заболевания (например, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания легких, рак, артериальная гипертензия и некоторые другие) [12]. Эти различия между территориями требуют своего объяснения по завершению эпидемии.

Симптомы у детей с инфекцией, по-видимому, редки, хотя сообщалось о некоторых детях с тяжелой формой COVID-19 [10]. К факторами риска неблагоприятного течения заболевания у детей были отнесены отягощенный преморбидный фон (заболевания легких, болезнь Кавасаки), иммунодефицитные состояния различного генеза (чаще заболевают дети >5 лет; в 1,5 раза чаще регистрируются пневмонии), коинфекция с респираторно-синцитиальным вирусом. Сообщалось о бессимптомных инфекциях, но их частота неизвестна [13].

В ходе исследования также наблюдались ассоциации между наличием симптомов и тяжестью COVID-19. Так, желудочно-кишечные симптомы становятся более выраженными по мере увеличения тяжести COVID-19, пациенты менее склонны к излечению и выписке по сравнению с пациентами без симптомов (34,3% против 60% соответственно).

Особенности течения COVID-19 в группах риска и алгоритм действий.

Согласно постоянно публикуемым отчетам и обзорам около 1/3 населения развитых стран подвергаются более высокому риску серьезных заболеваний, если они заражаются COVID-19. Группой исследователей в США подсчитано, что 105,5 миллиона человек в Соединенных Штатах подвергаются высокому риску серьезных заболеваний в случае инфицирования, в том числе 29,2 миллиона взрослых моложе 60 лет из-за основного заболевания и 76,3 миллиона взрослых в возрасте 60 лет и старше [14]. Одна из групп особого риска - это люди, живущие в домах

престарелых [15], которые подвержены более высокому риску серьезных заболеваний, если они инфицированы коронавирусом, что подтверждают необходимость принятия беспрецедентных усилий для минимизации его распространения.

Несмотря на то, что в целом, у большинства инфицированных людей не развиваются симптомы заболевания, и многие из инфицированных быстро выздоравливают, не нуждаясь в лечении, по данным Всемирной Организации Здравоохранения [16], 41% (105,5 млн/258 млн в 2018 году) взрослых американцев попадают в группы повышенного риска серьезных заболеваний, если они заражены новым коронавирусом [14].

Исследователи определили "высокий риск", используя последнюю информацию из CDC, как взрослых в возрасте 60 лет и старше и молодых людей в возрасте от 18 до 59 лет с раком, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких или с[ф]fhysv диабетом. По данным Американской ассоциации сердца [17], примерно 1 из 3 взрослых американцев имеют высокое кровяное давление, что является дополнительным фактором риска.

Большинство таких пациентов проживает в крупных, индустриально развитых городах, мегаполисах, что составляет от 31 до 51%. В таких городах и регионах США, как Вашингтон, Калифорнии и Нью-Йорке, наиболее пострадавших от COVID-19 до сих пор, доля взрослых с высоким риском составляет 40%, 37% и 40% соответственно [14].

В развитых странах (США, Италия, Испания и др.) по разным данным около 40% всего населения подвержено высокому риску серьезных заболеваний. Из 105,5 миллиона человек в США, подверженных высокому риску, 76,3 миллиона имеют возраст ≥ 60 лет, а 29,2 миллиона – моложе, в более молодом возрасте, но с сопутствующими заболеваниями [14].

Национальный институт здравоохранения Италии (Istituto Superiore di Sanitarium) опубликовал отчет с характеристикой пациентов, умерших от COVID-19. Был проведен анализ историй болезни 6801 пациента, средний возраст умерших от COVID-19 в Италии составил 78 лет. Оценить количество сопутствующих заболеваний удалось у 710 умерших (табл. 2).

Таблица 2

Сопутствующие заболевания у 710 умерших больных в Национальном институте здравоохранения Италии (Istituto Superiore di Sanitarium)

Заболевание	Число пациентов	%
ИБС	249	27,8
Мерцательная аритмия	213	23,7
Сердечная недостаточность	153	17,1
Инсульт	101	11,3
Артериальная гипертензия	655	73,0
Сахарный диабет	281	31,3
Деменция	130	14,5
ХОБЛ	150	16,7

Активный рак в течение последних пяти лет	155	17,3
Хроническая болезнь почек	37	4,1
Хроническая почечная недостаточность	199	22,2

Только 15 из них не имели хронических заболеваний. Половина скончавшихся от коронавирусной инфекции имели три или более патологии – 360 пациентов (50,7%). Два сопутствующих заболевания были у 184 пациентов (25,9%), одно – у 151 пациента (21,3%). [18, 19].

Сформировалась еще одна точка зрения, основанная на реальной клинической практике. Высокая летальность от COVID-19 в Италии может указывать на ограниченный охват тестированием на инфекцию по сравнению с такими странами, Китай и Корея. В исследовании были проанализированы пациенты из всех регионов Италии на 17.03.2020. Летальность от COVID-19 оказалась на уровне 7,2% (1625 смертей на 22 512 случаев). Этот показатель оказался основными факторами (табл. 3).

Таблица 3.

Причины высокой летальности, связанной с COVID-19, у пациентов в Италии [19]

Показатель	Комментарии
<i>Возраст</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Демографические характеристики населения Италии отличаются от других стран. В 2019 году около 23% итальянцев были в возрасте ≥ 65 лет • Летальность от COVID-19 в Италии достигла 7,2%, в Китае – лишь 2,3%. Распределение по возрастным группам: у пациентов до 69 лет показатель сходен для обеих стран, у более пожилых – выше в Италии, особенно в группе старше 80 лет. • В Италии в группе ≥ 90 лет (687 пациентов) зафиксировано большое число случаев COVID-19, в которой наблюдается очень высокая смертность (до 22,7%). В Китае о случаях COVID-19 в этой возрастной группе не сообщалось.
<i>Критерии смерти от COVID-19</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Критерии, по которым умерших причисляют к жертвам COVID-19, на международном уровне еще не установлены, могут варьировать от страны к стране. • В Италии таким критерием считается смерть пациента с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 с применением метода ПЦР, независимо от сопутствующих заболеваний, которые могли бы послужить причиной летального исхода. • Такой подход мог привести к завышению показателя летальности. В Италии в выборке из 355 умерших пациентов с COVID-19 почти 1/2 имели три и более серьезных сопутствующих заболеваний и около 1/4 – два сопутствующих заболевания, которые могли привести к смерти независимо от наличия коронавирусной инфекции.
<i>Тестирование населения на коронавирус</i>	<ul style="list-style-type: none"> • После начального тестирования всех людей, имевших контакт с подтвержденными случаями COVID-19, с 25.02. тестирование охватывало главным образом людей с тяжелыми симптомами, нуждающихся в госпитализации. • Такая стратегия привела к большой доле положительных результатов (около 19,3%) и росту показателя летальности от COVID-19 (с 24.02 по 17.03 с 3,1 до 7,2%), так как, вероятно, были упущены пациенты с бессимптомным и легким течением заболевания • В Корее подход к тестированию населения на SARS-CoV-2 отличается. Тесты проводятся более широко, в том числе у людей с маловыраженными симптомами. Летальность подтвержденных случаев COVID-19 в Корее составила лишь 1%.

В этих и последующих исследованиях показана важная роль коморбидных состояний в исходах COVID-19.

Пациенты с онкологическими заболеваниями. Анализ полутора тысяч случаев заболевания COVID-19 в Китае показал, что, как пациенты, живущие с онкологическими

заболеваниями, так и выжившие после них люди, сталкиваются с уникальным риском развития COVID-19. Авторы обнаружили, что 18 из 1590 случаев (около 1%) имели в анамнезе рак по сравнению с 0,3% заболеваемости раком в общей популяции Китая, и 5 из этих 18 пациентов имели рак легких. В эту группу вошли 12 больных, у которых онкологическое заболевание было в ремиссии под наблюдением после первичной резекции, 4 пациента, получивших химиотерапию или перенесших операцию в прошлом месяце, и 2 пациента, чей статус лечения был неизвестен. Пациенты с раком могут быть более уязвимы из-за иммуносупрессии, вызванной онкопатологией и системным противоопухолевым лечением (химиотерапия или хирургическое вмешательство). Отмечено, что среди людей с COVID-19 т.е., у кого был рак в анамнезе, имели гораздо более высокий риск тяжелых событий (например, поступление в отделение интенсивной терапии, требующее инвазивной вентиляции легких, или смерть), чем те, у кого не было рака в анамнезе (39% пациентов против 8% пациентов) [20].

К группам повышенного риска среди онкологических пациентов можно отнести следующих пациентов:

- получающие химиотерапию или получившие химиотерапию в течение последних 3 месяцев, а также получающие обширную лучевую терапию;
- после трансплантации костного мозга или получавшие лечение с использованием стволовых клеток в течение последних 6 месяцев, продолжающие получать иммуносупрессивную терапию;
- с некоторыми типами опухолей кроветворной ткани, даже если они не проходят лечение в данный момент (хронический лейкоз, злокачественные лимфомы, множественная миелома);
- с лейкопенией и/или низким уровнем иммуноглобулинов.

В связи с этим были предложены ряд рекомендаций по ведению онкологических больных при одновременном снижении их подверженности COVID-19 [21, 22]. Одна из ключевых рекомендаций – это медицинское дистанцирование, которое должно относиться ко всем пациентам с благополучным течением онкологических заболеваний и исключать очные консультации, насколько это возможно, которые должны проводиться с помощью телемедицины. Также рекомендовано перенести плановые операции, перевод пациентов в специализированные учреждения, если пациенты начали лечение в другом месте. [22]. В любом случае решение о тактике лечения онкологического пациента должно быть принято на медицинском консилиуме и должно быть зафиксировано в медицинской карте.

Дополнительные меры включают в себя:

- общую координацию оказания помощи онкологическим больным;
- взаимодействие всех административных и управленческих структур, в том числе раковый регистр, специализированные онкологические и инфекционные центры,
- междисциплинарное взаимодействие;
- оказание консультативной помощи посредством телемедицины, в он-лайн режиме;
- принятие особых противоэпидемических мер в онкологических центрах, продолжающих осуществлять специализированную помощь пациентам, которые в ней нуждаются в безотлагательном режиме;
- обеспечение всем необходимым оборудованием, диагностическими и лечебными средствами;
- соблюдение безопасности медицинского персонала;
- предоставление пациентам получение симптоматической и паллиативной помощи в необходимом объеме и др.

Для пациентов с онкологическими заболеваниями, которые нуждаются в проведении лучевой терапии разработаны отдельные рекомендации по ведению в условиях пандемии COVID-19, включающие в себя особые противоэпидемические меры, разделение пациентов на отдельные группы по оказанию видов помощи и тех, кому данное лечение можно отложить, последовательность действий специалистов, сопроводительное лечение и др. [23].

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Во время подготовки к неизбежному воздействию пандемии COVID-19, в первую очередь необходимо решать проблему, как наилучшим образом минимизировать риск смертельного заболевания среди наиболее уязвимых групп населения. Предварительные эпидемиологические данные свидетельствуют о неравномерном воздействии на население с экспоненциальным увеличением тяжести заболевания и смертности среди лиц старше 60 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом (СД). Учитывая, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), фермент, ассоциированный с высоким риском поражения SARS-CoV-2 эпителиальных клеток, повышается у пациентов с ССЗ и СД, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), было высказано предположение, что увеличение экспрессии АПФ2 лежит в основе большей тяжести COVID-19 в этой популяции. Возникли существенные разногласия относительно подхода к пациентам, принимающим ИАПФ/БРА в рамках подготовки к пандемии, причем некоторые клиницисты выступали за прекращение приема этих препаратов, в то время как экспертные заключения рекомендовали не прекращать их прием, учитывая отсутствие убедительных доказательств [24].

В настоящее время хорошо установлено, что в то время как ИАПФ нацелены на предотвращение проникновения вируса в клетки, они также, видимо, играют важную противовоспалительную роль в сигнале ренин-ангиотензиновой системы путем преобразования ангиотензина II, основного виновника воспаления [25], в ангиотензин 1-7, который обладает противовоспалительными свойствами [26].

Тем не менее, в экспериментах отсутствовало связанное с возрастом снижение экспрессии АПФ2, наблюдаемое в легких крыс [27], что согласуется с целым рядом основных провоспалительных изменений, вызванных возрастным повышением сигнала ренин-ангиотензиновой системы по всему организму [28]. Преувеличенные формы этого провоспалительного профиля являются также характерными патофизиологическими особенностями гипертонической болезни и СД, которые широко распространены в пожилом возрасте [28]. Повышенная регуляция АПФ2 у лиц с СД и артериальной гипертензией, получающих лечение ИАПФ/БРА, в некотором роде является, восстановлением физиологических функций. Таким образом, эти наблюдения вызывают очевидный парадокс: учитывая, что АПФ2 сам по себе является воротами входа SARS-CoV-2 в клетки, как может снижение уровня АПФ2 у пожилых людей и лиц с ССЗ предрасполагать к большей тяжести COVID-19?

Это очевидное противоречие становится более понятным, если мы начинаем разделять роль АПФ2 как шлюза для SARS-CoV-2, облегчающего инфекцию, от его ключевой противовоспалительной функции в сигнале ренин-ангиотензиновой системы, которая нарушается у людей с COVID-19, способствуя нарастанию тяжести его протекания (рис. 1) [26].



Рис. 1. Звенья схемы воспалительного процесса, способствующего развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19

Примечание: Последовательность развития воспалительных изменений до и после развития COVID-19, включая упрощенную схему преинфекционного воспалительного профиля у предрасположенных пожилых людей по сравнению с более молодыми людьми. АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; СС3 – сердечно-сосудистые заболевания; SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2.

Действительно, наблюдения во время эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома 2003 года показывают это расхождение в факторах, предрасполагающих к возникновению заболевания и его тяжести; во время предыдущей эпидемии, хотя большинство инфицированных составляли молодые люди на третьем и четвертом десятилетиях жизни [30]. Эти молодые пациенты имели более низкую тяжесть заболевания и риск смертности по сравнению с пожилыми людьми с уже существующими ССЗ.

Аналогично, в случае пандемии COVID-19 вполне вероятно, что более высокая экспрессия АПФ2 приводит к более высокой предрасположенности к развитию заболевания. Предварительные эпидемиологические данные из Южной Кореи, где было проведено наибольшее популяционное тестирование на COVID-2, показывают, что большинство случаев заболевания приходится на молодые группы населения [30], которые, как ожидается, имеют более высокие уровни ИАПФ2 [27], однако, когда речь заходит о тяжести COVID-19, снижение уровня ИАПФ2 со старением и ССЗ и связанная с ним повышенная регуляция провоспалительного пути ангиотензина II, вероятно, предрасполагают пожилых людей с сопутствующими ССЗ к тяжелым формам COVID-19, как это было отмечено в Италии [30, 31]. Эта предрасположенность реализуется при связывании SARS-CoV-2 с самим АПФ2, с дальнейшим снижением экспрессии ACE2 на поверхности клеток, в усиление воздействия ангиотензина II на уровне альвеолоцитов в легких и в развитии острого повреждения легких [26]. Следовательно, по сравнению с молодыми людьми, пожилые люди с ССЗ, которые уже имеют пониженный уровень ИАПФ, как предполагается, будут более предрасположены к развитию выраженных воспалительных изменений с дальнейшим снижением экспрессии ИАПФ в контексте COVID-19, проявляющимся нарастанием тяжести заболевания.

Таким образом, пожилые люди, особенно страдающие артериальной гипертензией и СД, имеют сниженную экспрессию ИАПФ и повышенную регуляцию провоспалительного воздействия ангиотензина II. Повышение уровня ИАПФ при лечении лекарственными препаратами, скорее всего, будет корректировать эти изменения. Ряд исследователей пришли к выводу, что при инфицировании COVID-19 связывание вируса с АПВ2 резко увеличивает провоспалительный фон у пожилых пациентов, приводя в этой субпопуляции к большей тяжести заболевания COVID-19 и смертности. Эта гипотеза согласуется с доказательствами защитной

роли антагонизма ангиотензина II против ассоциированного с сепсисом острого повреждения легких [32, 33] и поддерживает необходимость в продолжении терапии ингибиторами АПФ и ангиотензиновыми рецепторами ангиотензина, что находит отражение в увеличении количества проводимых рандомизированных контролируемых исследований с применением этих групп препаратов для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19.

В многочисленных исследованиях сообщалось о корреляции между пациентами, госпитализированными по поводу тяжелого COVID-19, и сопутствующими ССЗ, высоким риском осложнений. В наблюдении, проведенном на 138 пациентах, сообщалось, что около 10% этих пациентов были переведены в отделение интенсивной терапии из-за аритмии, из 36 пациентов, у которых развились тяжелые симптомы COVID-19, у 58% была артериальная гипертензия, у 25% - болезни сердца и у 44% - аритмия [34]. В другом независимом исследовании сообщалось, что 5 из 41 (12%) пациентов имели острые повреждения сердца (острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда), о чем свидетельствует повышение (более 28 пг/мл) уровня сердечного тропонина-I (сТNI). Национальная комиссия здравоохранения Китая сообщила, что среди лиц, умерших от COVID-19, около 12% не имели ранее существовавшего ССЗ, но показали повышенный уровень сТNI или остановку сердца во время госпитализации, что указывает на повреждение сердца [35].

Другие опубликованные сообщения указывают на возникновение ССЗ, включая остановку сердца, инфаркт миокарда, острую сердечную недостаточность и миокардит, у пациентов с COVID-19 [36]. Дополнительные данные о смертности, опубликованные НХС, показывают, что 17% пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца [35].

Американским колледжем кардиологии в марте 2020 года были опубликованы клинические рекомендации по ведению пациентов COVID-19 с основным ССЗ и подчеркнул роль кардиологов в оказании поддержки бригадам реанимации и интенсивной терапии. Некоторые из рекомендаций включают [36]:

- *необходимо в качестве координатора включать кардиологов в бригады интенсивной терапии, оказывающими экстракорпоральную поддержку кровообращения пациентам с COVID-19 (т. е. для использования вено-венозной и вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации);*
- *пациентам с изменениями на ЭКГ, кардиомегалией, аритмией или сердечной недостаточностью следует проводить эхокардиографию;*
- *обеспечивать плановую иммунизацию пациентов, особенно в отношении Streptococcus pneumoniae и гриппа;*
- *быть настороженным в отношении высоко риска возникновения симптомов острого инфаркта миокарда, так как это состояние может быть не обнаружено в контексте COVID-19;*
- *соблюдать осторожность при назначении противовирусных препаратов и количества переливаемых инфузионных растворов для лечения инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с основным ССЗ;*
- *разработать протоколы, специфичные для пациентов с острым инфарктом миокарда, с COVID-19 или без него, чтобы свести к минимуму использование гемоконтактных методик обследования и привлечение медицинского персонала.*
- *предоставлять консультационную помощь пациентам со стабильным течением ССЗ с применением телемедицины или по телефону.*

Пациенты с ревматическими заболеваниями. Люди с ревматическими заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия, недифференцированные заболевания соединительной ткани и васкулиты, составляют еще одну группу повышенного риска развития тяжелых инфекций. Европейская лига по борьбе с ревматическими заболеваниями (EULAR) выпустила Руководство для пациентов, получающих иммунодепрессанты, такие как биологические агенты, ингибиторы янус-киназы и модифицирующие болезнь противоревматические препараты [37]. Аналогичным образом, Британское общество Ревматологии [38] и Национальное общество ревматоидного артрита [39] опубликовали рекомендации и клиническую информацию, предназначенные для их членов, о COVID-19 и риске для здоровья пациентов.

Некоторые из ключевых идей этих руководств включают в себя:

- *улучшение связи между пациентами и медицинскими учреждениями, в которых оказывается помощь, для обеспечения того, чтобы пациенты знали алгоритм действий при возникновении необходимости получить эффективную помощь;*

- *обеспечивать непрерывность в помощи и консультационных услугах для пациентов по телефону или посредством телемедицины включая рекомендации по текущему лечению при стабильном течении заболевания, возможных изменениях схем терапии при обострении или прогрессировании;*

- *обеспечивать плановую иммунизацию пациентов, особенно в отношении Streptococcus pneumoniae, гриппа и потенциально коклюша;*

- *быть настороженным в отношении пациентов, которые получают терапию иммуносупрессивными препаратами, и у которых могут не возникать высокая лихорадка, а количество лейкоцитов может быть не таким высоким, как у людей, которые не иммуносупрессированы [40].*

Беременность и передача инфекции от матери ребенку. Беременные женщины обычно считаются группой риска по инфекционным заболеваниям, однако, до сих пор остается неясным, сделает ли беременность женщин более восприимчивыми к заражению COVID-19, и будет ли она связана с более тяжелой формой заболевания.

Было проведено несколько ретроспективных тематических исследований с целью изучения медицинских карт беременных женщин в Китае. В одном из них были проанализированы медицинские карты 9 беременных женщин, поступивших в больницу Уханьского университета из-за ассоциированной пневмонии COVID-19, давших положительный лабораторный результат. Образцы, взятые у этих женщин, включали мазки из полости рта, образцы околоплодных вод во время родов, пуповинную кровь и неонатальные мазки из полости рта, взятые сразу после родов, а также образцы грудного молока в первую лактацию. За исключением мазка из горла матери, во всех остальных образцах тесты на были отрицательными. Все 9 женщин находились в третьем триместре беременности, и ни у одной из них не было каких-либо основных факторов риска, таких как диабет, артериальная гипертензия или другие ССЗ. Кроме того, в медицинской документации было указано, что все 9 живорождений прошли без смерти плода или новорожденного, а также без асфиксии новорожденных. На основании этих наблюдений авторы пришли к выводу, что у этих 9 пациенток в настоящее время нет никаких доказательств того, что развитие пневмонии COVID-19 в третьем триместре беременности может привести к возникновению тяжелых неблагоприятных исходов у новорожденных и внутриутробной инфекции плода, которая может быть вызвана внутриутробной вертикальной передачей [41].

В более крупном исследовании были проанализированы истории болезни 32 беременных женщин, которые были затронуты COVID-19 во время их беременности. У двух женщин (6%) развилось тяжелое заболевание, требующее интенсивной терапии, но ни о какой материнской или фетальной смерти не сообщалось. Было зарегистрировано 29 живорождений, в том числе 1 пара близнецов, 1 мертворождение, 1 неонатальная смерть и 3 продолжающиеся беременности. У 25 младенцев не было зарегистрировано ни одного случая перинатальной передачи инфекции. В то время как 15 из 32 женщин (47%) имели преждевременные роды, а по сравнению с MERS (15% материнской смертности) или SARS (27% материнской смертности) материнской смертности не было зарегистрировано.

Тем не менее, учитывая нехватку доступных исследований, на основе этих анализов Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG) создал следующие рекомендации [42]:

- *решения относительно способа родоразрешения основывать в первую очередь на акушерских показаниях, а не на статусе по COVID-19;*
- *не рекомендовать разделять матерей и младенцев, пострадавших от COVID-19;*
- *у женщин, затронутых COVID-19 с продолжающейся беременностью, наблюдение за ограничением роста плода было бы разумным.*

Из современных терапевтических препаратов, активно рассматриваемых при лечении COVID-19, лопинавир/ритонавир уже используется для лечения ВИЧ, хлорохин – для профилактики и лечения малярии, а ремдесивир – для лечения лихорадки Эбола во время беременности [42]. Проводятся дополнительные наблюдательные исследования (NCT04315870 I-COVID), чтобы еще больше пролить свет на влияние COVID-19 на беременность и перинатальные исходы [43].

В настоящее время не получено достоверных данных за увеличение частоты акушерской патологии (прерывание беременности, инфекционные осложнения), как и информации о возможной перинатальной передаче COVID-19. По данным китайских исследователей, основанных на ограниченном числе случаев, наличие COVID-19 у беременной и роженицы с большой вероятностью может сопровождаться преждевременными родами, развитием дистресс-синдрома у плода, тромбоцитопенией и нарушением функции печени у новорожденного [44]. В настоящее время нет доказательств того, что нарушение роста плода может быть связано с заболеванием матери COVID-19. Тем не менее, в двух третьих случаев беременностей, где у женщины была диагностирована ОРВИ, выявлены нарушения роста плода [45].

Акушерская тактика ведения беременных с COVID-19 определяется несколькими аспектами: тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком гестации. В настоящее время нет данных о повышенной частоте прерывания беременности в первом триместре и преждевременных родов у беременных с COVID-19. При средней степени тяжести и тяжелом течении заболевания до 12 нед. гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений, связанных как с воздействием вирусной инфекции, так и эмбриотоксичным действием лекарственных препаратов, возможно прерывание беременности после излечения инфекционного процесса. При отказе пациентки от прерывания беременности необходима биопсия ворсин хориона или плаценты до 12-14 недель или амниоцентез с 16 недель гестации для выявления хромосомных аномалий плода.

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения. Однако при невозможности устранения

гипоксии на фоне ИВЛ или при прогрессировании дыхательной недостаточности, развитии альвеолярного отека легких, а также при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям в интересах матери и плода показано экстренное абдоминальное родоразрешение (Кесарево сечение) с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения.

При сроке беременности до 20 недель экстренное Кесарево сечение можно не проводить, так как беременная матка в этом сроке не влияет на сердечный выброс. В сроке беременности 20-23 недели экстренное Кесарево сечение проводится для сохранения жизни матери, но не плода, а в сроке более 24 недель – для спасения жизни матери и плода. Сообщается об одной беременной женщине, которая при сроке беременности 29 недель нуждалась в ИВЛ). После стабилизации состояния пациентка досрочно была родоразрешена путем операции кесарево сечение [46].

В настоящее время нет доказательств в пользу того, что один способ родоразрешения предпочтительнее другого и, следовательно, метод родоразрешения следует обсудить с женщиной, учитывая ее предпочтения и акушерские показания к вмешательству. Метод родоразрешения не должен зависеть от наличия COVID-19, если респираторное состояние женщины не требует срочных родов [47]. В случае развития спонтанной родовой деятельности в разгар заболевания (пневмонии) роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем за состоянием матери и плода.

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

Во втором периоде родов для профилактики развития дыхательной и сердечнососудистой недостаточности рекомендуется ограничить потуги. При необходимости быстрого окончания родов следует применить вакуум-экстракцию или акушерские щипцы. Кесарево сечение выполняется при наличии абсолютных акушерских показаний, а также в случае непредотвратимости/неизбежности летального исхода матери с целью попытки сохранения жизни плода. Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения. Экстренные внеплановые процедуры должны проводиться в отдельном родильном зале, где возможно выделение времени для полной послеоперационной обработки помещения в соответствии с рекомендациями [48, 49].

Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения решается индивидуально мультидисциплинарной командой врачей, включающей врача-инфекциониста.

Клиническими критериями выписки из стационара беременных и родильниц являются:

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

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

Прогноз для матери и плода зависит от триместра гестации, в котором произошло инфицирование, наличия преморбидного фона (курение, ожирение, фоновые заболевания органов дыхательной системы и ЛОР-органов, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция), степени тяжести инфекционного процесса, наличия осложнений и своевременности начала противовирусной терапии [5]. Описано 18 случаев родов у женщин в Китае, в восьми из которых

были зарегистрированы нарушения в жизнедеятельности плодов. Учитывая высокий процент страдания плодов в родах, когда матери были инфицированы COVID-19, рекомендуется непрерывный электронный мониторинг состояния плодов в родах [41, 44].

С ростом заболеваемости COVID-19 увеличивается число случаев данной инфекции у беременных женщин, и, соответственно, детей, рожденных матерями с данным заболеванием. В настоящее время имеется достоверная информация о трех случаях постнатального инфицирования COVID-19, диагностированного у новорожденных детей, рожденных матерями с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией. Все дети мужского пола, двое из них рождены в срок, третий родился на 32 неделе с оценкой по Апгар 3\4 балла. Все женщины были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Клинические симптомы у новорожденных манифестировали в первые 48 часов жизни, в эти же сроки был лабораторно подтвержден диагноз COVID-19. У всех трех детей рентгенологически была диагностирована пневмония, на фоне которой у недоношенного ребенка развился острый респираторный дистресс-синдром с дыхательной недостаточностью [50].

В пользу отсутствия риска заражения плода при беременности и в родах говорит тот факт, что за период эпидемии не зарегистрировано ни одного случая выявления COVID-19 в мазке из влагалища [51].

С учетом ограниченных данных в настоящее время критериями предположительного диагноза неонатальной инфекции COVID-19 могут являться:

- наличие одного из перечисленных симптомов – переменная температура тела, одышка, низкая активность, плохое питание,
- изменения на рентгенограмме грудной клетки, показывающие аномалии, включающие одно- или двусторонние изменения по типу «матового стекла»,
- наличие контактов у больного с ухаживающими членами семьи с подтвержденным COVID-19 или пневмонией.

Согласно исследованию, проведенному в феврале 2020 года у девяти беременных женщин с лабораторно подтвержденной пневмонией COVID-19, не были обнаружены доказательства внутриутробного заражения плодов, вызванного перинатальной передачей инфекции от матери ребенку [44]. В связи с данным фактом все случаи инфекции COVID-19 у новорожденных считаются приобретенными после рождения, а так как не получено доказательств внутриутробного заражения плода, на сегодняшний день говорить о воздействии вируса на развитие внутриутробного плода преждевременно [52].

Имеются ограниченные данные по ведению периода новорожденности детей, рожденных матерями с положительным результатом на COVID-19, заболевших в третьем триместре беременности. Все дети женщин с подозрением или подтвержденным COVID-19 должны также быть обследованы на COVID-19. До проведения масштабных исследований китайские исследователи рекомендуют изолировать ребенка от зараженной матери на 14 дней [44]. Тем не менее, обычное профилактическое разлучение матери и здорового ребенка не должно проводиться необдуманно, учитывая потенциальное пагубное воздействие на дальнейшее грудное вскармливание и становление контакта между матерью и ребенком. Британские исследователи напротив советуют совместное пребывание матерям и здоровым новорожденным, не нуждающимся в специальном уходе [52]. Рекомендуется в каждом отдельном случае обсуждение рисков и преимуществ совместного пребывания новорожденного с матерью. Рекомендации по совместному пребыванию могут меняться по мере получения дополнительной информации. Все дети, рожденные матерями с положительной реакцией на COVID-19, должны

тщательно наблюдаться педиатрами и иметь возможность получения специализированной помощи в неотложном порядке при необходимости.

По результатам 6 исследований грудного молока матерей с подтвержденным COVID-19, проведенных в Китае, во всех случаях в молоке не обнаружен COVID-19. Однако, учитывая ограниченное число исследований, к этим результатам следует относиться с осторожностью. Основной риск для новорожденного при грудном вскармливании – тесный контакт с матерью, при котором возможно инфицирование воздушно-капельным. На основании имеющихся данных, британские ученые считают, что преимущества грудного вскармливания перевешивают любые потенциальные риски передачи вируса через грудное молоко [52]. Риски и преимущества грудного вскармливания, в том числе, риск инфицирования новорожденного при непосредственном контакте следует обсудить с женщиной. Рекомендации по грудному вскармливанию могут меняться по мере получения данных исследований.

В условиях динамически меняющейся эпидемиологической ситуации в России Министерством здравоохранения РФ 8 апреля 2020 года были одобрены временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 5», в которых, в том числе, представлено экспертное мнение специалистов по лечению инфекции у беременных женщин и акушерской тактике у данной категории пациентов. Рекомендации по профилактике заражения для беременных женщин не отличаются от таковых для общей популяции [5].

Проведение рутинного тестирования беременных на COVID-19 в настоящее время не рекомендовано [5]. При появлении симптомов ОРВИ у беременных женщин необходимо обеспечить госпитализацию пациентки в специализированное родовспомогательное учреждение. В Санкт-Петербурге алгоритм маршрутизации беременных женщин с подозрением на инфекционную патологию определен в распоряжении Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 3 декабря 2019 года № 644-р «Об организации оказания медицинской помощи в Санкт-Петербурге по профилю акушерство и гинекология». В условиях обострения эпидемиологической ситуации по COVID-19 беременных женщин с клиническими признаками ОРВИ рекомендуется госпитализировать в специализированные инфекционные стационары, в Санкт-Петербурге это КИБ имени С.П.Боткина.

Приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 марта 2020 года № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» создаются федеральные дистанционные консультативные центры анестезиологии-реаниматологии (ФДРКЦ) по вопросам диагностики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19 и пневмоний, включая ФДРКЦ для беременных на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.акад.В.И.Кулакова» МЗ РФ. Задачами этих центров является обеспечение проведения дистанционных семинаров для медицинских работников по особенностям клинического течения, диагностике и лечению COVID-19, круглосуточной консультативной помощи в случае выявления пациентов с COVID-19 и создание выездных мультидисциплинарных бригад в целях осуществления организационно-методической поддержки.

Этим же приказом регламентирована организация дистанционных консультативных центров анестезиологии-реаниматологии для беременных по вопросам диагностики и лечения COVID-19, в том числе для беременных, на базе акушерских дистанционных центров с выездными акушерско-реанимационными акушерскими бригадами для оказания экстренной и

неотложной помощи перинатального центра и родильного дома. Эти центры осуществляют свою деятельность в соответствии с приказом МЗ РФ от 01.11.2012 года №572н «Об утверждении Порядка оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». В Санкт-Петербурге дистанционный консультативный центр анестезиологии-реаниматологии для беременных по вопросам диагностики и лечения COVID организован на базе КДЦ СПб ГБУЗ «Родильный дом №18».

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

Назначение препаратов лопинавир+ритонавир возможно, в случае если предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода: 400 мг лопинавира + 100 мг ритонавира назначаются каждые 12 часов в течение 14 дней в таблетированной форме. В случае невозможности перорального приема эти препараты (400 мг лопинавира + 100 мг ритонавира) вводятся через назогастральный зонд в виде суспензии (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней.

Лечение должно быть начато как можно раньше, что в большей степени обеспечивает выздоровление. Противовирусные препараты беременным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо назначать и в более поздние сроки от начала заболевания.

При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери.

С целью патогенетической терапии беременным, роженицам и родильницам рекомендуется назначение жаропонижающих препаратов, из которых препаратом первого выбора является парацетамол. В первом и втором триместрах беременности может быть назначен цефекоксид.

Во время беременности (II и III триместры), в послеродовом и постабортном периоде возможно симптоматическое применение муколитических средств с помощью mesh-небулайзера (амброксол 4 мл с изотоническим раствором 2 мл 3 раза в день) и бронходилататоров (ипратропия бромид + фенотерол по 20 капель в 2–4 мл изотонического раствора 3-4 раза в день). Во время беременности (I, II и III триместры), в послеродовом и постабортном периоде в качестве бронходилататора также может применяться сальбутамол. Необходимым компонентом комплексной терапии является адекватная респираторная поддержка. Показатели сатурации кислорода должны определяться у всех беременных с клиникой острого респираторного заболевания и/или с пневмонией. Показаниями для перевода ОРИТ при коронавирусной инфекции являются быстро прогрессирующая ОДН (ЧД > 25 в 1 мин, SpO₂ < 92%, а также другая органная недостаточность (2 и более балла по шкале SOFA).

При осложненных формах инфекции антибактериальная терапия должна быть назначена беременной или родильнице в течение первых 2-3 часов после госпитализации. Пациенткам с тяжелым течением заболевания антибактериальные препараты вводятся внутривенно. При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители – *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*) предпочтительнее использовать следующие схемы антибиотикотерапии:

- цефалоспорин III поколения ± макролид;

- защищенный аминопенициллин ± макролид;

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

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

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

COVID-19 и психиатрическая помощь. В недавнем исследовании, основанном на опросе 2091 китайского респондента (60,8% женщин; 18,4% высокого риска) установлено, что 4,6% населения сообщили об острых симптомах посттравматического стресса (ПТСС). Кроме того, показаны статистически значимые различия между полами, причем были больше подвержены ПТСС женщины, люди с плохим субъективным качеством сна, а также пациенты, подвергшиеся воздействию радиации. Возраст и уровень образования не были связаны с ПТСС. Авторы далее отметили, что с учетом ограниченного характера их исследования, при этом лишь небольшая подгруппа населения имеет подтвержденный или предполагаемый COVID-19) и самоотчетов о ПТСС реальное психологическое воздействие пандемии было бы намного сильнее. Они пришли к выводу, что при проведении психологической адаптации населения во время этой вспышки особое внимание следует уделять женщинам и тем, кто подвержен высокому риску заражения, например, людям, проживающим в регионах с высоким уровнем заболеваемости и имеющим тесный контакт с пациентами [53].

Другие эксперты рекомендуют уделять особое внимание пожилым людям и иностранным трудовым мигрантам, которые могут нуждаться в специальных вмешательствах [54]. Пожилые люди с психическими расстройствами или те, кто не имеет семьи или опекуна, могут испытывать дополнительные страдания в результате потери доступа к медицинской помощи из-за массовых карантинных ограничений и закрытия общественного транспорта [55].

Аналогичным образом иностранные трудовые мигранты, которые уже могут столкнуться с серьезными препятствиями в области здравоохранения в своих странах проживания, могут быть проигнорированы медицинскими учреждениями, не иметь возможность провести тестирование на COVID-19, что приведет к повышению риска распространения болезни среди населения. Все мероприятия должны основываться на всесторонней оценке факторов риска, приводящих к психологическим проблемам, включая плохое психическое здоровье до кризиса, тяжелую утрату, травму себя или членов семьи, опасные для жизни обстоятельства, панику, разлуку с семьей и низкий доход семьи [56].

Медицинские работники особенно уязвимы в результате такого внезапного повышения уровня стресса и недосыпания. В недавней серии публикаций в *Lancet Psychiatry* авторы сообщили о своих выводах о неудовлетворенных потребностях в психическом здоровье пациентов COVID-19 и сотрудников, ухаживающих за ними. В двух крупных больницах Китая сотрудники пытались облегчить давление на лиц, осуществляющих уход, с помощью медицинских бригад психологического вмешательства, горячей линии помощи и других мероприятий, таких как групповые мероприятия. Отмечено, что реализация услуг психологического вмешательства наталкивалась на препятствия, поскольку медицинский персонал неохотно участвовал в проводимых им групповых или индивидуальных психологических вмешательствах. Медицинские работники были обеспечены местами и

средствами для отдыха и психологической разгрузки, снижения стресса, продуктами питания и другими предметами первой необходимости [57].

Диагностика и особенности обследования. В настоящее время диагностическое тестирование на инфекцию COVID-19 может проводиться государственными лабораториями в системе общественного здравоохранения и Роспотребнадзора [58, 5, 59, 60].

Для оптимизации вероятности обнаружения вируса должны быть собраны образцы из верхних дыхательных путей, нижних дыхательных путей и сыворотки крови [61].

При этом в обязательном порядке необходимо предусматривать вероятность наличия других инфекционных и неинфекционных причин для поражения и дифференциальную диагностику проводить с другими ОРВИ, иными возможными причинами для развития пневмонии с выраженной дыхательной недостаточностью.

Лабораторное тестирование. При первичном контакте с биологическими жидкостями от больного человека необходимо помнить, что COVID-19 является высококонтагиозным вирусом, и все исследуемые материалы потенциально опасны и могут вызывать заражение, при работе с ними должны соблюдаться требования СП 1.3.3118–13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». Основным видом биоматериала для лабораторного исследования — мазок из носоглотки и/или ротоглотки.

Разработан важный регламент, который должен быть обязательным для выполнения во всех лабораториях, осуществляющих тестирование на COVID-19 [59, 60].

Сформирована панель одобренных для использования нескольких серийно выпускаемых тестов (табл. 4), что, как ожидается, облегчит бремя тестирования и улучшит способность системы лабораторной диагностики с высокой степенью надежности подтверждать диагноз COVID-19 на более ранних стадиях процесса и тем самым улучшить сдерживание пандемии [62].

Таблица 4.

Основные диагностические тест-системы, одобренные FDA, для тестирования COVID-19 методом ПЦР

Название теста	Время выполнения	Технические детали
Cobas® SARS-CoV-2	96 проб/4 часа и 384 проб/8 часов	Качественное обнаружение вируса SARS-CoV-2 в образцах мазков из носоглотки или ротоглотки у пациентов, соответствующих клиническим или эпидемиологическим критериям тестирования COVID-19. Тест должен выполняться на автоматических анализаторах Cobas® 6800 и Cobas® 8800 Systems [63]
TaqPath COVID-19	94 проб/4 часа	Предназначен для обнаружения специфических нуклеиновых кислот вируса SARS-CoV-2. Он одобрен для использования с РНК, извлеченной из носоглоточных тампонов, носоглоточного аспирата и бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с риском заражения вирусом SARS-CoV-2 или с признаками и симптомами COVID-19 [64]
RealTime SARS-CoV-2 EUA	470 проб/24 часа	Предназначен для определения уровней вирусной РНК, полученной с салфетки с содержимым из носоглотки и ротоглотки инфицированного SARS-CoV-2 пациента [65]
Xpert® Xpress SARS-CoV-2	45 минут с менее чем 1 минутой времени подготовки	Применение технологии картриджей Xpert® Xpress Flu/RSV для качественного обнаружения SARS-CoV-2 в образцах пациентов с использованием быстрой ПЦР в реальном времени, нацеленной на несколько областей вирусного генома. Одобрена для экстренного использования в лабораториях высокой и средней сложности,

		сертифицированных к тестированию проб на месте оказания медицинской помощи в определенных условиях ухода за пациентами [66]
Примечание: Недавний отчет в Журнале Американской Медицинской ассоциации (JAMA) предупреждает специалистов об относительно низкой чувствительности подтверждения инфекции SARS-CoV-2 в назальных (63%) и глоточных (32%) мазках по сравнению с мокротой (72%) или бронхоальвеолярным лаважем (93%) с использованием ПЦР-теста [67].		

В России разработаны и представлены к использованию в клинической практике ряд тест-систем. Росздравнадзор одобрил семь наборов диагностических тестов для выявления нового коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР и два набора для выявления вируса методом изотермической амплификации. Основной биологический материал для исследования – отделяемое из носоглотки и ротоглотки. Образцы направляют в референс-центр, где проводится тестирование. При использовании метода ПЦР длительность исследования занимает несколько часов (табл. 5).

Таблица 5

Диагностические тесты для выявления SARS-CoV-2, получившие одобрение Росздравнадзора

	Владелец РУ	РУ	Дата	Метод диагностики	Возбудитель
1	ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора	2020/9677	11.02.2020	ПЦР	SARS-CoV-2
2	ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора	2020/9700	14.02.2020	ПЦР	SARS-CoV-2
3	ФГБУ «ЦСП» Минздрава России	2020/9765	06.03.2020	ПЦР	SARS-CoV-2
4	ООО «СМАРТЛАЙФКЕА»	2020/9845	20.03.2020	Изотермическая амплификация	SARS-CoV-2
5	ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора	2014/1987	25.03.2020	ПЦР	MERS-Cov + SARS-Cov родственные вирусы ¹
6	АО «Вектор-Бест»	2020/9896	27.03.2020	ПЦР	SARS-CoV-2
7	ООО НПФ «Литех»	2020/9904	27.03.2020	ПЦР	SARS-CoV-2
8	ООО «ДНК-Технология ТС»	2020/9948	01.04.2020	ПЦР	SARS и SARS-CoV родственные вирусы ¹
9	АО «Генериум»	2020/9957	02.04.2020	Изотермическая амплификация	SARS-CoV-2
10	ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России	2020/9969	03.04.2020	ПЦР	SARS-CoV-2

Примечание: ¹ РНК-коронавирусы: MERS-CoV (вызывает Ближневосточный респираторный синдром), SARS-CoV (вызывает Тяжелый острый респираторный синдром), SARS-CoV-2 (вызывает COVID-19)

Диагностика методом изотермической амплификации требует меньших затрат времени. Разработка и испытания тест-системы на основе этой технологии SmartAmp сейчас проходят в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Для исследования используются биоматериалы: мазок из носоглотки и/или ротоглотки; промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж); (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират; мокрота; биопсийный/аутопсийный материал легких.

Во всех странах идет разработка или оптимизация существующих тестов разного уровня – от быстрых тестов и стационарных тестов с повышенной чувствительности до определения антител в крови. Последняя группа методик открывает новые возможности для оценки сформированной групповой резистентности, выявления больных со скрытым течением, отбором

специалистов для работы с инфицированными людьми, прослеживанием длительности сохранения специфического иммунитета.

К исследованиям, которые должны быть проведены при оказании медицинской помощи в качестве первой линии, необходимо отнести:

- *общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы.*
- *биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин, ЛДГ).*
- *СРБ, прокальцитонин, ферритин, D-димер, интерлейкины IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ и другие индикаторы воспаления и иммунного статуса: для оценки клинического течения болезни, тяжести пневмонии, осложнениях, для формирования стратегии лечения.*
- *Коагулограмма с определением протромбинового времени (повышено), МНО, АЧТВ: для определения признаков нарушения свертывания крови, надвигающегося ДВС-синдрома, острой дыхательной недостаточности и др.*

Включение указанных лабораторных показателей в необходимый перечень исследований продиктовано накопленным опытом лечения больных с COVID-19 и развившимися осложнениями. В качестве иллюстрации, рядом исследователей были представлены обзоры наиболее частых лабораторных нарушений, встречающихся у пациентов [68]. Наиболее частыми отклонениями были: лимфопения (35-75% случаев), повышенное значение СРБ (75-93% случаев), ЛДГ (27-92%) случаев, СОЭ (до 85% случаев) и D-димера (36-43% случаев), а также низкие концентрации сывороточного альбумина (58-98% случаев и гемоглобина (41-50% случаев).

В докладе Wang et al. представлены обобщенные данные о прогностических лабораторных данных, которые могут быть еще более важными для своевременного выявления пациентов с более высоким риском неблагоприятного исхода. Было изучено поведение шести лабораторных показателей в течение 19 дней госпитализации у 138 пациентов с инфекцией COVID-19 (33 из них с тяжелым течением заболевания), пять из которых умерли во время пребывания в стационаре [34]. Между пациентами, нуждавшимися в поступлении в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), и всеми остальными было отмечено несколько значимых различий, особенно в отношении более высокого содержания лейкоцитов (1,5 раза), более высокого содержания нейтрофилов (1,7 раза), более низкого содержания лимфоцитов (0,9 раза), а также более высоких значений ЛДГ (2,1 раза), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (1,5 раза), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (1,8 раза), общего билирубина (1,2 раза), креатинина (1,1 раза), сердечного тропонина I (2,2 раза), D-димера (2,5-кратный) и прокальцитонина (1,2-кратный). Что касается прокальцитонина, то доля пациентов с аномальными значениями, поступивших в ОРИТ, была более чем в 3 раза выше, чем у остальных пациентов (75% против 22%).

Также было сообщено, что умерших людей чаще развивались лимфопения и лейкоцитоз, наряду с аномальными значениями D-димера, азота мочевины крови и креатинина. В исследовании Zhang et al. на основании 140 пациентов с COVID-19 (58 с тяжелым течением заболевания) [69], достоверно более высокие значения D-димера (в 2 раза), СРБ (в 1,7 раза) и прокальцитонина (в 2 раза) наблюдались у пациентов с тяжелой формой заболевания по сравнению с пациентами с более легкой формой.

В исследовании, опубликованном Huang et al., сообщено о результатах лечения 140 COVID-19 пациентов (13 с тяжелой болезнью) [70]. Значимыми предикторами поступления в ОРИТ были лейкоцитоз (увеличение в 2,0 раза у пациентов с ОРИТ), нейтрофилия (увеличение

в 4,4 раза), лимфопения (уменьшение в 0,4 раза), протромбиновое время (увеличение в 1,14 раза), D-димер (увеличение в 4,8 раза), АЛТ (увеличение в 1,8 раза), общий билирубин (увеличение в 1,3 раза). Аналогичные выводы были сделаны в статье, опубликованной Liu et al., показано, что тяжесть заболевания может быть предсказана по лимфопении, нейтрофилии, низким значениям альбумина, а также по повышенным значениям ЛДГ и СРБ [71].

Наконец, в исследовании Tang et al. под наблюдением находилось 183 пациента с подтвержденной инфекцией COVID-19 (54% женщин; средний возраст – 54 года) во время их пребывания в стационаре [72], и обнаружили, что параметры коагуляции чаще нарушались у тех, кто умер (n=21), чем у тех, кто выжил. В частности, было обнаружено, что значения протромбинового времени, D-димера и продуктов деградации фибрина/фибриногена в 1,14, 3,5 и 1,9 раза были выше у умерших пациентов, чем у выживших, соответственно. В целом, 71,4% умерших пациентов соответствовали критериям диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) по сравнению только с 0,6% выживших.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что многие лабораторные показатели меняются у пациентов с COVID-19, и некоторые из них могут считаться значимыми предикторами неблагоприятных клинических исходов. За исключением исследования Liu et al. среди которых были только дети с легкой формой инфекции COVID-19, у которых наиболее частыми изменениями лабораторных показателей были лимфопения (35-75% случаев), повышенные значения СРБ (75-93% случаев), ЛДГ (27-92% случаев), СОЭ (до 85% случаев) и D-димера (36-43% случаев), а также низкие концентрации сывороточного альбумина (50-98% случаев) и гемоглобина (41-50% случаев).

Особое внимание следует уделить прокальцитонинным и коагуляционным тестам. Первый тест не представляется существенно измененным у пациентов с COVID-19 при поступлении, но прогрессирующее увеличение его значения, по-видимому, отражает плохой прогноз заболевания. Это не является неожиданным, поскольку уровень прокальцитонина в сыворотке крови обычно нормален у пациентов с вирусными инфекциями (или вирусным сепсисом), в то время как его постепенное увеличение, вероятно, отражает бактериальную суперинфекцию [73], которая может способствовать продвижению клинического течения в сторону неблагоприятного прогрессирования.

Измерение других инновационных биомаркеров сепсиса, таких как пресепсин, вероятно, помогло бы повысить точность идентификации тяжелых случаев COVID-19, а также улучшить текущий подход, используемый для прогнозирования риска смертности [74]. Что касается тестов на гемостаз, то данные о том, что лабораторные критерии диагностики ДВС-синдрома присутствуют почти у трех четвертей умерших пациентов, подчеркивают крайне важную роль этих тестов в этой и других клинических ситуациях [75], тем самым предполагая, что их оценка должна рассматриваться как постоянная часть наблюдения за пациентами с COVID-19.

Wu et al сообщили, что среди 200 пациентов с COVID-19, которые были госпитализированы, пожилой возраст, нейтрофилия и повышенные уровни лактатдегидрогеназы и D-димера увеличивали риск развития ОРДС и смерти [76].

Анализ процитированных работ показал наиболее часто упоминаемые показатели лабораторного обследования, которые могли бы быть предиктором развития тяжелого течения COVID-19:

- *D-димер,*
- *продукты деградации фибриногена/фибрина,*
- *прокальцитонин,*
- *количество нейтрофилов, лимфоцитов,*

- скорость оседания эритроцитов (СОЭ),
- сердечный тропонин,
- С-реактивный белок (СРБ)

Эти маркеры, выделенные разными авторами, свидетельствуют о том, что вероятность неблагоприятных исходов COVID-19 пропорциональна процессам гиперкоагуляции, характерной для всех тяжелых состояний (D-димер, продукты деградации фибриногена/фибрина, прокальцитонин), угнетению сердечной деятельности (сердечный тропонин), изменениям в центральном и периферическом звеньях гемопоза (на фоне септического состояния и эндотоксикоза), интенсивности системного воспалительного процесса (СРБ, СОЭ).

Пульсоксиметрия с измерением SpO₂ является скрининговым методом для выявления дыхательной недостаточности, оценки выраженности гипоксемии у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, оценки эффективности терапии. Для пациентов с признаками поражения дыхательной системы, или из групп повышенного риска осуществляется исследование газов артериальной крови с определением PaO₂, PaCO₂, pH, бикарбонатов, лактата: для выявления признаков острой дыхательной недостаточности, при пульсоксиметрии SpO₂ <90%.

С целью дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования методом ПЦР на возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. При подозрении на вторичную легочную инфекцию осуществляется микробиологическая диагностика (культуральное исследование) и/или ПЦР-диагностика на Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae type B, Legionella pneumophila, а также иные возбудители бактериальных респираторных инфекций нижних дыхательных путей. Для экспресс-диагностики могут использоваться экспресс-тесты по выявлению пневмококковой, легионеллезной антигенурии [60, 77].

Если в процессе лабораторного исследования подтверждается наличие альтернативного патогена, то COVID-19 может быть исключена, тем не менее, целесообразно в таких случаях сопоставлять сведения об обнаружении вируса и рассматривать возможные варианты полиэтиологического поражения [61] (рис. 2).



Рис. 2. Диагностика COVID-19

Примечание: ¹Приказ Минздрава РФ №198н от 19.03.2020 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19»; Приказ Минздрава РФ №246н от 27.03.2020 «О внесении изменений в приказ №198н»

Лучевая диагностика поражений легких у пациентов с COVID-19. Лучевые методы исследований, применяемые для диагностики у пациентов с подозрением на наличие коронавирусной инфекции (COVID-19) и вирусных пневмоний:

- Рентгенография (стационарным и палатным аппаратом)
- Компьютерная томография – *метод выбора*
- Ультразвуковое исследование легких

Рентгенография легких применяется в амбулаторных и стационарных условиях как часть обследования при подозрении на наличие вирусной пневмонии другой этиологии. В стационарных условиях, при возможности выполнения КТ органов грудной клетки, в связи с низкой информативностью выполнение рентгенографии легких, **не рекомендуется**, поскольку влечет увеличение сроков обследования пациента и количества контактов с инфекционным пациентом). Применение этой технологии приемлемо только у пациентов, находящихся в критическом состоянии при невозможности транспортировки. Рекомендовано проведение обзорной рентгенографии органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях при неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции. Рентгенография грудной клетки позволяет выявить легочные инфильтраты [78], при этом основным применением стандартного рентгеновского исследования является контроль состояния легких у пациентов в условиях реанимации и интенсивной терапии.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки является на сегодняшний день наиболее информативным и чувствительным из лучевых методов исследований при подозрении на вирусное поражение легких, в том числе COVID-19. Ее проведение показано всем пациентам с подозрением на пневмонию, в том числе у детей [70, 5], как правило выявленные изменения локализуются с обеих сторон. Вместе с тем, при выполнении МСКТ необходимо строго соблюдать все требования противоэпидемических мероприятий, поскольку в противном случае трудно избежать распространения инфекции. Метод позволяет выявить ранние признаки вирусного поражения легких.

Диагноз «внебольничная пневмония предположительно коронавирусной этиологии» в условиях эпидемии COVID-19 устанавливается при наличии у больного подтвержденной инфильтрации легочной ткани на МСКТ, изменений общеклинического анализа крови (лейкопения, лимфопения, увеличение СРБ), лихорадки. Этого набора диагностических манипуляций достаточно для постановки диагноза и принятия клинических решений до проведения лабораторного теста на наличие коронавирусной инфекции [5].

Ультразвуковое исследование легких при вирусной пневмонии имеет вспомогательное значение. Может применяться для сортировки больных при массовом поступлении, динамического наблюдения за степенью тяжести и распространенности процессов, в условиях отделений интенсивной терапии и реанимации, при технической невозможности выполнения рентгенологических исследований. В таблице 6 описаны основные принципы выбора лучевых методов диагностики в реальной клинической практике.

Основными паттернами поражения легочной ткани у пациентов с вирусными инфекциями легких являются признаки повышения плотностных характеристик паренхимы легких вызванные вытеснением воздуха из альвеол и заполнением их другим субстратом: матовое стекло, ретикулярные изменения, консолидация, очаги различного размера

Принципы выбора лучевых методов исследований у пациентов с подозрением на вирусную пневмонию (в том числе COVID-19)

Модель пациента	Метод выбора	Дополнительные методы
Контакт с пациентом, у которого подтверждена коронавирусная инфекция при отсутствии клинических признаков ОРВИ	Применение лучевых методов диагностики не требуется	Применение лучевых методов диагностики не требуется
Пациент с симптомами и клиническими признаками ОРВИ легкой степени получающий лечение в домашних условиях (при разрешении в субъекте РФ, возможности лечения пациентов с легким течением COVID-19 на дому)	Применение лучевых методов диагностики не требуется. При изменении клинической картины лучевые исследования выполняются на госпитальном этапе	Применение лучевых методов диагностики не требуется
Пациент с симптомами и клиническими признаками ОРВИ легкой степени выявленный при обращении в амбулаторно поликлиническое учреждения, при наличии эпидемиологической настороженности (подозрение на COVID-19)	Рекомендуется выполнение МСКТ или рентгенографии легких, при отсутствии возможности выполнения МСКТ	По результатам рентгенографии решение вопроса о госпитализации и выполнении МСКТ в условиях стационара
Симптомы и клинические признаки ОРВИ есть, имеется подозрение на вирусную пневмонию (в том числе на COVID-19) при госпитализации в стационар. Пациент не требующий ИВЛ	Рекомендуется выполнение МСКТ легких У детей МСКТ после рентгенографии, при несоответствии клинико-рентгенологических данных, с целью дифференциальной диагностики	При технической невозможности выполнения МСКТ рекомендовано выполнение рентгенографии легких. УЗИ легких может применяться для сортировки больных при массовом поступлении, при технической невозможности выполнения рентгенологических исследований, у беременных и у детей раннего возраста
Симптомы и клинические признаки ОРВИ есть, имеется подозрение вирусную пневмонию (в том числе на COVID-19) при госпитализации в стационар. Пациент, требующий нахождения в условиях реанимационного отделения и ИВЛ	Рекомендуется выполнение рентгенографии легких палатным рентген аппаратом (при технической возможности – выполнение МСКТ)	УЗИ легких может применяться при технической невозможности выполнения рентгенологических исследований, у беременных и у детей раннего возраста
Оценка динамики верифицированной вирусной пневмонии, вызванной COVID-19. Пациент, не требующий нахождения в условиях реанимационного отделения и ИВЛ	Рекомендуется выполнение МСКТ легких 1 раз в 4 дня.	При технической невозможности выполнения МСКТ рекомендовано выполнение рентгенографии легких. УЗИ легких может применяться для сортировки больных при массовом поступлении, при технической невозможности выполнения рентгенологических исследований, у беременных и у детей раннего возраста
Оценка динамики верифицированной вирусной пневмонии, вызванной COVID-19. Пациент, требующий нахождения в условиях реанимационного отделения и ИВЛ	Рекомендуется выполнение рентгенографии легких палатным рентгенаппаратом в зависимости от клинической картины (при технической возможности – выполнение МСКТ легких 1 раз в 4 дня)	УЗИ легких может применяться, при технической невозможности выполнения рентгенологических исследований, у беременных и у детей раннего возраста

При оценке паренхимы легких так же следует обращать внимание на чрезвычайно важный в диагностическом плане синдром «лоскутного одеяла» («булыжной мостовой») - наличие участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» на фоне которого определяются ретикулярные изменения (рис. 3).

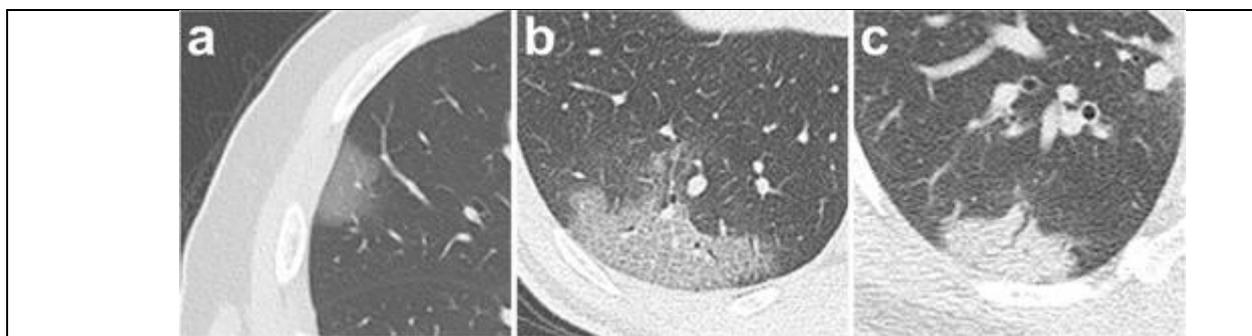


Рис. 3. Типичные лучевые симптомы поражения при COVID-19. а) КТ-картина «матового стекла», б) КТ-паттерн «булыжной мостовой» (утолщение меж- и внутримальковых перегородок), в) консолидация [79]

Тяжесть поражения легких по данным МСКТ коррелирует с тяжестью заболевания. Хорошо изучены КТ-признаки поражений легких при COVID-19, которые включены в качестве критериев для определения степени тяжести клинического течения заболевания (табл. 7).

Таблица 7.

КТ-признаки и степень тяжести поражения легких при COVID-19

Степень тяжести / клиническое течение	КТ-признаки
Легкое течение	Не более 3-х очагов уплотнения по типу «матового стекла» <3 см по максимальному диаметру
Среднетяжелое и тяжелое течение	Более 3-х очагов уплотнения по типу «матового стекла» <3 см по максимальному диаметру, уплотнения легочной ткани по типу матового стекла в сочетании с очагами консолидации
Тяжелое течение	Диффузное уплотнение легочной ткани по типу матового стекла и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями
Не характерны	Лобарный инфильтрат, кавитация, очаговая диссеминация, симптом «дерево в почках»
Критическое состояние	Может наблюдаться повышенная замутнённость всех зон легких («белое лёгкое»)
Выздоровление	Возможное полное рассасывание субплевральных фокусов уплотнения по типу «матового стекла», некоторые уплотнённые поражённые участки могут оставлять после себя фиброзные полосы или субплевральный сетчатый узор
Вероятность обострения	Пациенты с несколькими дольковыми поражениями, особенно с обширными поражёнными участками, должны оставаться под наблюдением

Существующая достоверная корреляционная связь между тяжестью поражения легких, определенной методом МСКТ и клиническим течением заболевания, а также прогнозированием исхода, требует количественной оценки протяженности изменений в паренхиме легких. Суммируя лучевые проявления вирусного поражения легких вызванного COVID-19 можно сказать, что:

– до 50% COVID-19 инфицированных могут иметь нормальные КТ в 0–2 дни с момента возникновения респираторных синдромов

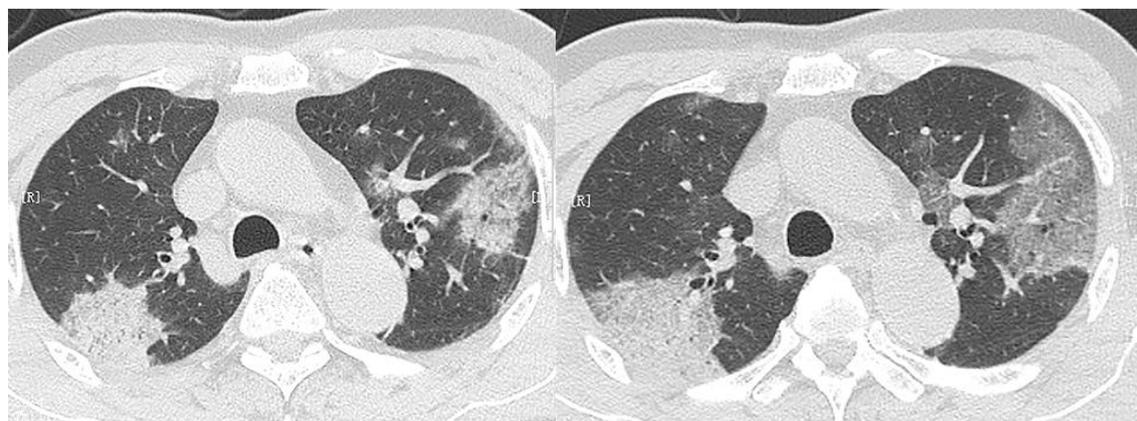
– на раннем этапе развития заболевания преобладают билатеральные, базальные периферические изменения по типу матового стекла (50%–75%). По мере прогрессирования заболевания формируются участки изменения легочной ткани по типу «лоскутного одеяла», участки консолидации, напоминающий проявления организующейся пневмонии – «обратное гало» (с 13-16 дня развивается диффузное повреждение альвеол)

– при благополучном исходе разрешение патологических изменений длится более 1 месяца, формируется фиброз.

Наиболее типичные проявления поражения легких при COVID-19 представлены на рисунках 4, 5.



Рис. 4. Множественные двусторонние области консолидации легочной ткани с зонами пониженной плотности в центре (симптомы «булыжной мостовой», «обратного Гало», «тающего сахара») (а, в). через 2 дня, двусторонние участки консолидации увеличились в размерах, центр их уплотнился (с, d) [80].



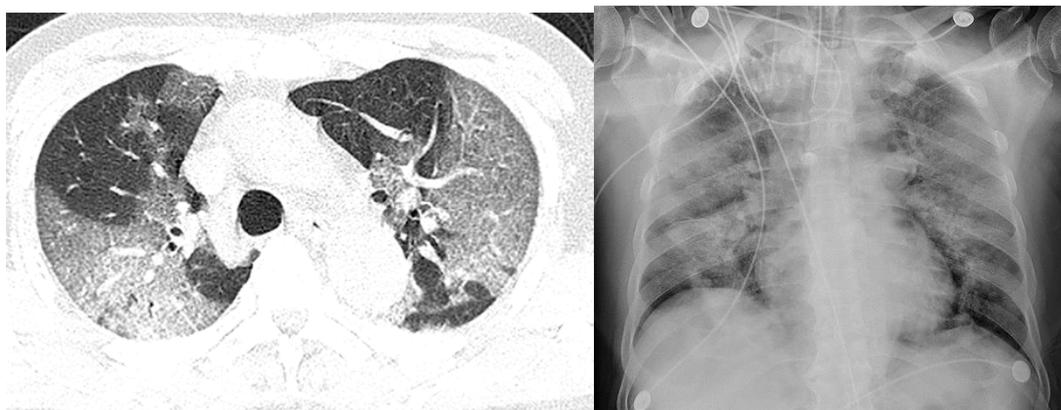


Рис. 5. 71-летний мужчина. (а) КТ 21.01.2020 г. – участки уплотнения легочной ткани альвеолярного (верхняя правая доля) и интерстициального (симптомы «матового стекла», «бульжной мостовой») (верхняя доля левого легкого) характера; пятнистые, очаговые, округлые перибронховаскулярные и субплевральные уплотнения. (б) Через два дня нарастание протяженности «матового стекла» (с). Рентгенограмма грудной клетки на 6-й день после поступления (д) - нарастание двусторонних альвеолярных изменений в ядерных отделах [81].

Функциональные, эндоскопические, морфологические исследования. Всем пациентам на этапах оказания медицинской помощи необходимо выполнять ЭКГ. Особенно эта рекомендация касается пациентов из групп риска, имеющих ССЗ, с высоким риском развития ССЗ и осложнений со стороны сосудов и сердца, а также нуждающиеся в интенсивной терапии. SARS-CoV-2, как и некоторые другие вирусные инфекции увеличивают риск развития нарушений ритма, острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых существенно влияет на прогноз заболевания. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) ассоциированы с приемом ряда антибиотиков (макролиды, фторхинолоны) и других лекарственных средств.

К другим исследованиям, которые позволят восполнить необходимый объем информации о пациенте с COVID-19, можно отнести фибробронхоскопию, биопсии, а в случае летального исхода – аутопсия легких.

Заключение. Таким образом, постепенно формируется понимание серьезности демографических, социальных и медицинских последствий повсеместно разворачивающейся пандемии COVID-19, комплекс предварительных направлений и подходов в оценке результатов проведения эпидемиологических, диагностических и лечебных мероприятий в целом.

Первое, население и лидеры стран за редким исключением осознали важность и опасность новой эпидемии для развития цивилизации. Ее влияние не ограничивается медицинскими аспектами и охватывает экономику, политику, промышленность и др.

Второе, население большинства стран откликнулись или были вынуждены подчиниться жестким ограничительным или карантинным мероприятиям. Опыт Китая показал возможность сохранения психологически терпимой обстановки для большинства людей в изоляции. Однако правительства понимают напряженность обстановки в ряде стран и опасность дестабилизации порядка.

Третье, возникают противоречия по целесообразности карантинных мероприятий, которые спонтанно поддерживает часть населения, которая не подчиняется выдвигаемым ограничительным мерам. Однако страны – диссиденты, ранее отвергающие необходимость изоляции части населения в домашних условиях вводят эти мероприятия (США, Великобритания, Нидерланды и др.)

Четвертое, медицинская служба проводит мобилизацию своих кадровых и материальных ресурсов, адаптируется и приобретает опыт работы в условиях эпидемии, не в полной мере обеспечивая собственную безопасность, о чем свидетельствуют случаи инфицирования и летальных исходов у медицинского персонала.

Пятое, значительное количество излечившихся людей и снижение летальности дают основание для позитивной оценки перспективы выхода из пандемии. Вместе с тем, формируется осознание необходимости реорганизации санитарной и медицинской служб ввиду опасности новых эпидемий на фоне климатических и экологических перемен.

В третьей части обзора будут освещены вопросы профилактических и лечебных мероприятий в борьбе с развивающейся пандемией коронавирусной инфекции.

Литература.

1. The New York Times. Coronavirus Live Updates: W.H.O. Declares Pandemic as Number of Infected Countries Grows. The New York Times. Available at <https://www.nytimes.com/2020/03/11/world/coronavirus-news.html#link-682e5b06>. March 11, 2020; Accessed: March 11, 2020.
2. <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2020arXiv200309800H/abstract>.
3. <https://news.ru/asia/kitayu-grozit-vtoraya-volna-epidemii-covid-19/>.
4. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
5. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 5. 08.04.2020.
6. https://vk.com/wall-193456356_85.
7. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Symptoms. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>. January 26, 2020; Accessed: January 27, 2020.
8. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020 Jan 14. 91:264-266. [Medline].
9. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 Mar 10. [Medline].
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. [Medline].
11. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. February 16-24, 2020; Accessed: March 04, 2020.
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. [Medline].
13. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Jan 24. [Medline].
14. Koma W, Neuman T, Claxton G, et al. How many adults are at risk of serious illness if infected with coronavirus? Kaiser Family Foundation (KFF) website. <https://www.kff.org/global-health->

policy/issue-brief/how-many-adults-are-at-risk-of-serious-illness-if-infected-with-coronavirus/.
Published March 17, 2020. Accessed March 27, 2020.

15. Chidambaram P. Data note: How might coronavirus affect residents in nursing facilities? Kaiser Family Foundation (KFF) website. [kff.org/medicaid/issue-brief/data-note-how-might-coronavirus-affect-residents-in-nursing-facilities/](https://www.kff.org/medicaid/issue-brief/data-note-how-might-coronavirus-affect-residents-in-nursing-facilities/). Published March 13, 2020. Accessed March 27, 2020.

16. Q&A on coronaviruses (COVID-19). World Health Organization (WHO) website. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>. Published March 9, 2020. Accessed March 27, 2020.

17. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6-e245. https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_319587.pdf. Accessed March 27, 2020.

18. Requested URL: [/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia/](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses).

19. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683.

20. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337.

21. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: Agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Mar 20:1-4. doi: 10.6004/jnccn.2020.7560.

22. National Comprehensive Cancer Network. JNCCN: How to manage cancer care during COVID-19 pandemic. <https://www.nccn.org/about/new...> Accessed March 22, 2020.

23. Simcock R., Thomas T.V., Mercy Ch.E. "Global Radiation Oncology's Targeted Response for pandemic Preparedness" *Clinical Translational Radiation Oncology* (2020) Doi:<https://doi.org/10/1016/j.ctro.2020.03.009>.

24. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 22, 2020. https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp?utm_campaign=sciencenews19-20&utm_source=science-news&utm_medium=email&utm_content=phd03-17-20.

25. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003;107(2):346-354. doi:10.1161/01.CIR.0000048893.62841.F7PubMedGoogle ScholarCrossref.

26. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-879. doi:10.1038/nm1267PubMedGoogle ScholarCrossref.

27. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166-2171. Published correction appears in *Life Sci*. 2006;79(26):2499. doi:10.1016/j.lfs.2005.09.038PubMedGoogle ScholarCrossref.

28. Lakatta EG. The reality of getting old. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):499-500. doi:10.1038/s41569-018-0068-yPubMedGoogle ScholarCrossref.

29. Liang W, Zhu Z, Guo J, et al; Beijing Joint SARS Expert Group. Severe acute respiratory syndrome, Beijing, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(1):25-31. doi:10.3201/eid1001.030553PubMedGoogle ScholarCrossref.

30. Backhaus A. Coronavirus: why it's so deadly in Italy. Accessed March 22, 2020. <https://medium.com/@andreasbackhausab/coronavirus-why-its-so-deadly-in-italy-c4200a15a7bf>.
31. Rodrigues Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL, Simoes-E-Silva AC. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. *Curr Drug Targets.* 2017;18(11):1301-1313. doi:10.2174/1389450117666160727142401PubMedGoogle ScholarCrossref.
32. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112-116. doi:10.1038/nature03712PubMedGoogle ScholarCrossref.
33. Wang D, Chai XQ, Magnussen CG, et al. Renin-angiotensin-system, a potential pharmacological candidate, in acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101833. doi:10.1016/j.pupt.2019.101833PubMedGoogle Scholar.
34. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
35. Yang Y, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
36. American College of Cardiology. ACC Clinical Bulletin COVID-19 Clinical Guidance For the CV Care Team. <https://www.acc.org/~media/66...> Accessed March 22, 2020.
37. European League Against Rheumatism. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. https://www.eular.org/eular_gu... Accessed March 22, 2020.
38. British Society for Rheumatology (BSR). British Society for Rheumatology: Covid-19 (Coronavirus) - update for members. <https://www.rheumatology.org.u...> Accessed March 22, 2020.
39. National Rheumatoid Arthritis Society (NRAS). Coronavirus: What we know so far. <https://www.nras.org.uk/news/c...> Accessed March 22, 2020.
40. American College of Rheumatology (ACR). ACR Updates: COVID-19. <https://www.rheumatology.org/A...> Accessed March 22, 2020.
41. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):809-815.
42. Mullins E, Evans D, Viner RM, et al. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/uog.22014. Accessed March 22, 2020.
43. NCT04315870. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: The Italian registry on coronavirus in pregnancy. (I-COVID). <https://clinicaltrials.gov/ct2...> Accessed March 22, 2020.
44. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>.
45. Swartz D, Graham A. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARSCoV- 2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* 2020:1-16/
46. Wang X., Zhon Z., Zhang J. et al. A case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clinical Infectious Diseases* 2020 doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200/>
47. Rasmussen S, Smulian J, Lednický J, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017/>

48. COVID-19: Infection, prevention and control guidance 2020 [COVID-19 - guidance for secondary care 2020 [Available from: <https://www.hps.scot.nhs.uk/web-resources-container/covid-19-guidance-for-secondary-care/> accessed 06 March 2020];
49. COVID-19: Infection, prevention and control guidance 2020 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control/wuhan-nov-el-coronavirus-wn-cov-infection-prevention-and-control-guidance> accessed 05 January 2020/
50. Chen S, Huang B, Luo DJ, et al. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49(0):E005-E05. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
51. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine* 2020;382(10):929-36. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
52. Morris E., O'Brien P., G.Goodyear et al. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version1: printed 09.03.2020. P.23.
53. Sun L, Sun Z, Wu L, et al. Prevalence and risk factors of acute posttraumatic stress symptoms during the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *medRxiv* 2020.03.06.20032425. doi.org/10.1101/2020.03.06.20032425/
54. Liem A, Wang C, Wariyanti Y, et al. The neglected health of international migrant workers in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Feb 18. pii: S2215-0366(20)30076-6.
55. Yang Y, Li W, Zhang Q, et al. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020 Feb 18. pii: S2215-0366(20)30079-1.
56. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Feb 18. pii: S2215-0366(20)30073-0.
57. Chen Q, Liang M, Li Y, et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020 Feb 18. pii: S2215-0366(20)30078-X.
58. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Frequently Asked Questions and Answers. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>. January 27, 2020; Accessed: January 27, 2020.
59. Письмо Минздрава России № 30–4/И/2–1198 от 07.02.2020. «Временные рекомендации по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV». <https://ncov.ncmbr.ru>.
60. Письмо Роспотребнадзора в адрес органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья письмом от 21.01.2020 № 02/706–2020–27; <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novelcoronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
61. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Interim Guidance for Healthcare Professionals. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/clinical-criteria.html>. January 17, 2020; Accessed: January 27, 2020.
62. U.S. Food & Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Alerts Consumers About Unauthorized Fraudulent COVID-19 Test Kits. <https://www.fda.gov/news-event...> Accessed March 22, 2020.
63. Roche. General Information — cobas® SARS-CoV-2 (coronavirus) test. <https://diagnostics.roche.com/...> Accessed March 22, 2020.
64. ThermoFisher Scientific. TaqPath COVID-19 multiplex diagnostic solution. <https://www.thermofisher.com/u...> Accessed March 22, 2020.

65. Abbott Newsroom. Abbott launches novel coronavirus test. <https://www.abbott.com/corpnew...> Accessed March 22, 2020.
66. Cepheid. Xpert® Xpress SARS-CoV-2 has received FDA Emergency Use Authorization <https://www.cepheid.com/coronavirus> Accessed March 23, 2020.
67. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020 Mar 11. doi:10.1001/jama.2020.3786.
68. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. 2020-03-03 *J Clin Chem Lab Med* / DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.
69. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238. [Epub ahead of print].
70. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
71. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020 Feb 9. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8. [Epub ahead of print].
72. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/jth.14768. [Epub ahead of print].
73. Lippi G. Sepsis biomarkers: past, present and future. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1281–3.
74. Cervellin G, Schuetz P, Lippi G. Toward a holistic approach for diagnosing sepsis in the emergency department. *Adv Clin Chem* 2019;92:201–16.
75. Lippi G, Favaloro EJ. Laboratory hemostasis: from biology to the bench. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:1035–45.
76. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13. [Medline].
77. Инструкция об организации работы по диагностике новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (письмо Роспотребнадзора от 18.03.2020 №02/4457-2020-27).
78. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan, China: Potential for International Spread Via Commercial Air Travel. *J Travel Med*. 2020 Jan 14. [Medline].
79. Feng Pan, Tianhe Ye, Peng Sun, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia Published Online: radiol.
80. Yicheng Fang, Huangqi Zhang, Yunyu Xu, et al. CT Manifestations of Two Cases of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia *Radiology* 2020; xxx:xxx–xxx • <https://doi.org/10.1148/2020200280>.
81. Fengxiang Song, Nannan Shi, Fei Shan, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia // *Radiology* 2020; 00:1–8 • <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274>.