

Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. академика И.П.Павлова



Цикл лекций «Этиология, эпидемиология,  
профилактика коронавирусной инфекции»  
Клинические ординаторы

Кафедра социально значимых инфекций

# Пандемия COVID-19. Клиника, диагностика, общие принципы лечения и профилактики. Часть 1

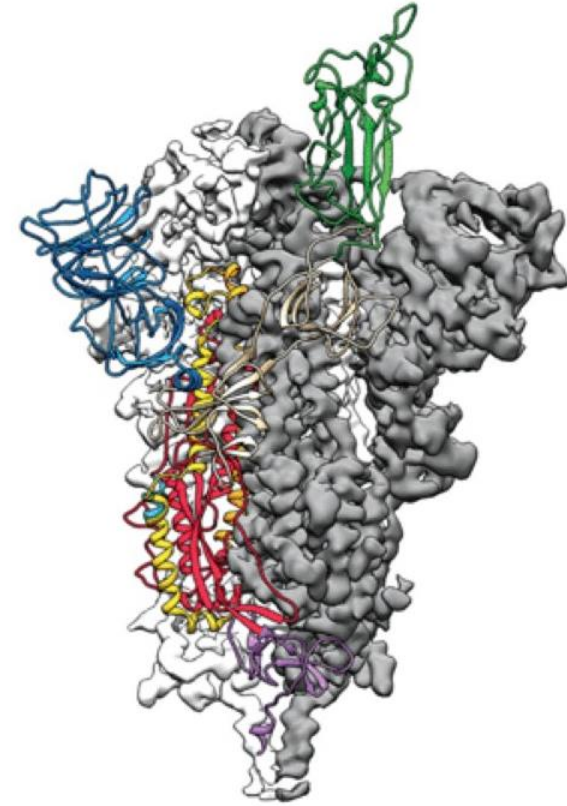
Д.м.н. Вадим Владимирович Рассохин  
профессор кафедры

## Содержание лекции:

- Вступление
  - Характеристика SARS-CoV-2. Основные механизмы инфицирования
  - Патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19
  - Клинические проявления COVID-19. Динамика, основные этапы
  - Диагностика COVID-19: клиническая, лабораторная, инструментальная.
- Оценка тяжести состояния пациента. Клинико-диагностические алгоритмы
- Принципы лечения пациентов с COVID-19
  - Характеристика основных групп терапевтических средств при COVID-19
  - Дискуссия (вопросы-ответы)

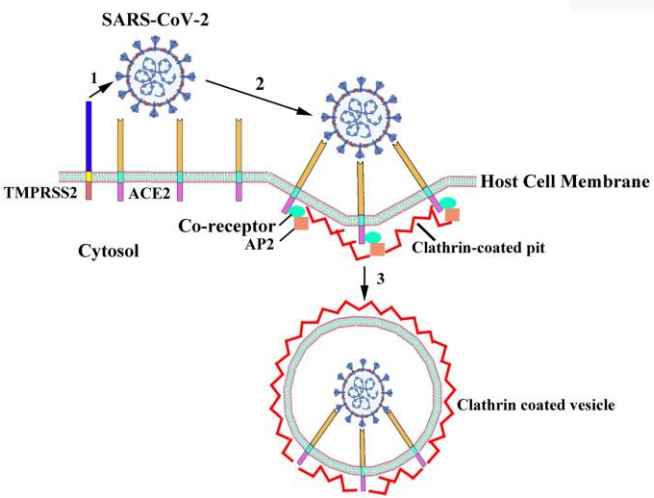
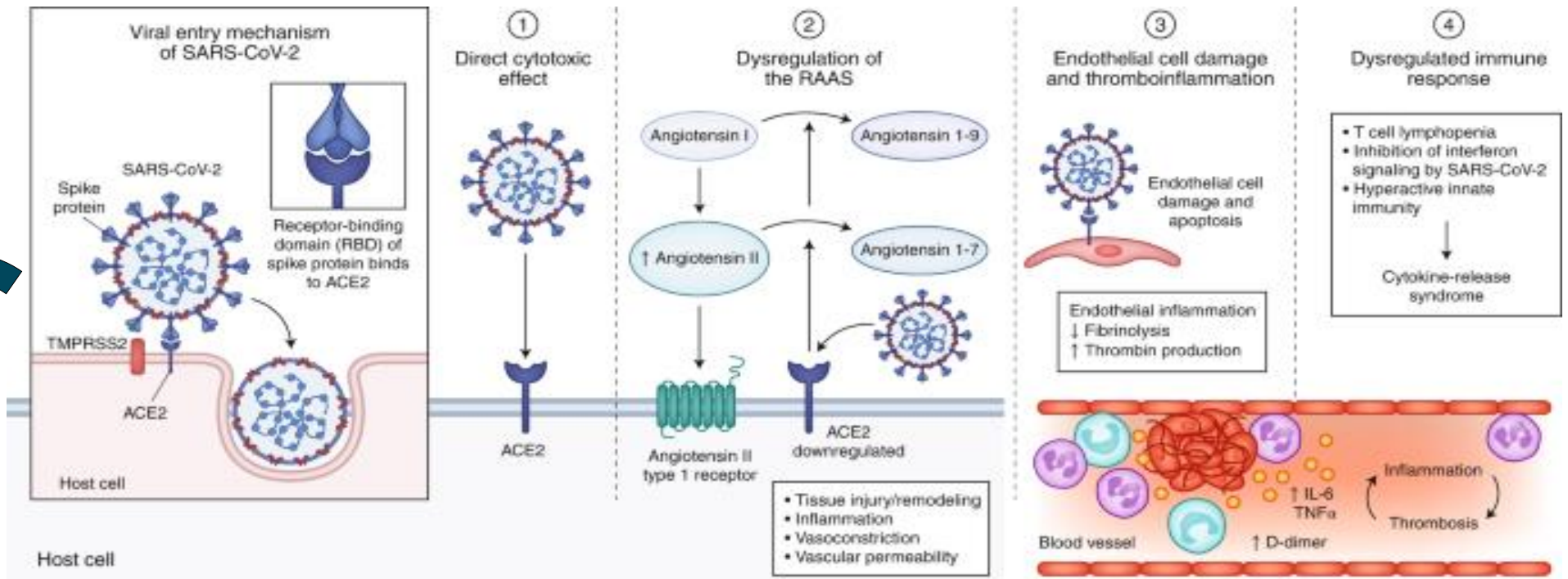
# SARS-CoV-2

- Позитивный, одноцепочечный РНК-вирус, заключенный в липидный двойной слой<sup>1</sup>
- Проникает в организм хозяина посредством связывания Spike-белка (S-белка) с рецептором ACE2 человека<sup>2</sup>
  - Тот же механизм проникновения в клетки хозяина, что и при SARS-CoV
- Более длительный инкубационный период; более контагиозный, быстро распространяется<sup>3</sup>



Структура Spike-белка SARS-CoV-2  
(трехмерное изображение)<sup>4</sup>

a. Chan JF, et al. *Lancet*. 2020;395:514-523.  
b. Ou X, et al. *Nat Commun*. 2020;11.  
c. Backer JA, et al. *Eur Surveill*. 2020;25:200062.  
d. Vinson V. *Science*. 2020;367:1207.



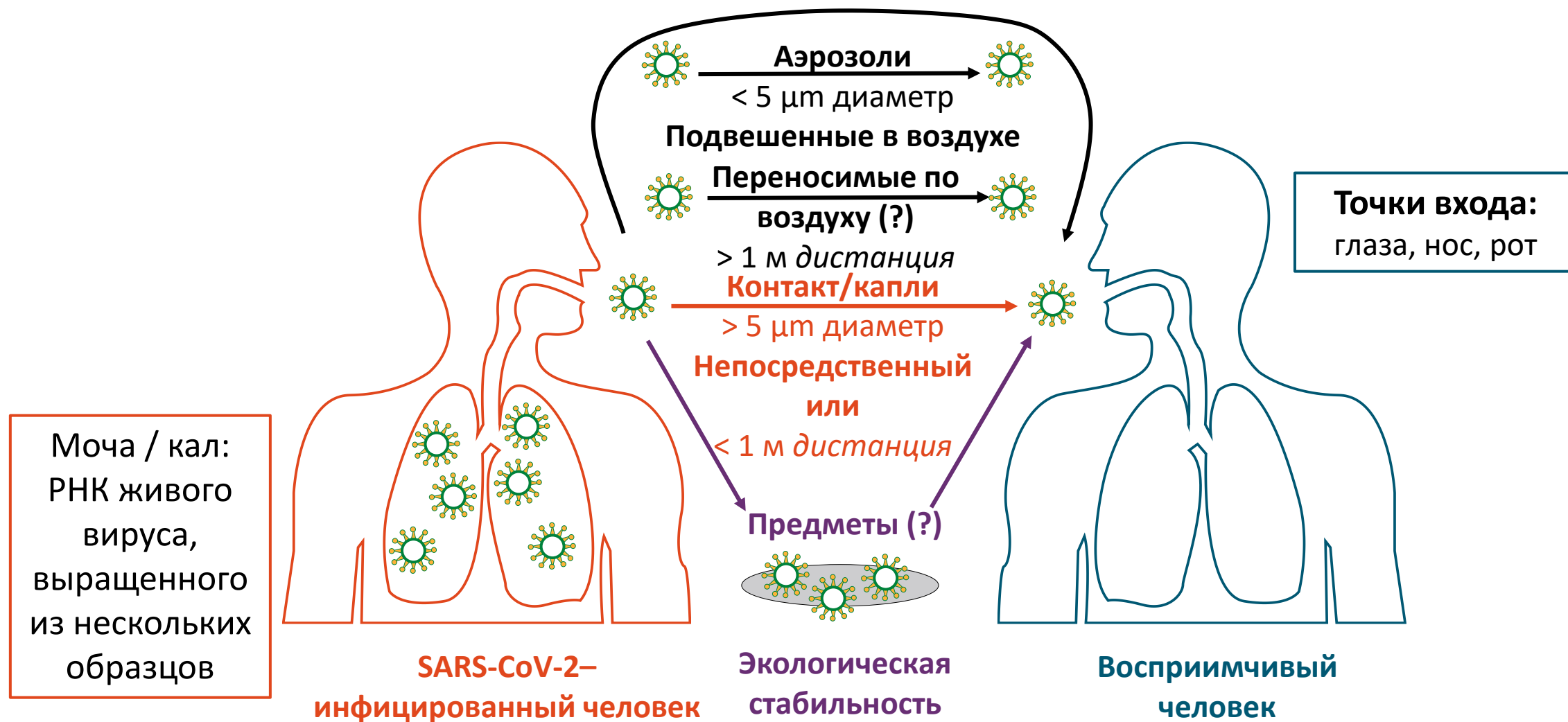
Путь проникновения SARS-CoV2 в клетку-хозяин. (1) Праймирование белков спайков (S) SARS-CoV-2 протеазой клетки-хозяина (TMPRSS2). (2) Взаимодействие белка S с эктодоменом ACE2 после прайминга. (3) Формирование ямок, покрытых клатрином, за счет взаимодействий между комплексом ACE2-SARS-CoV-2 и комплексом AP2 / клатрин через предполагаемый корецептор в нелипидно-рафтовой части мембраны клетки-хозяина

SARS-CoV-2 проникает в клетки посредством взаимодействия его «шипов» с рецептором ACE2 в присутствии сериновых протеаз, таких как TMPRSS2.

**Основные механизмы COVID-19:**

- (1) прямое повреждение клеток вирусом;
- (2) нарушение регуляции РААС как следствие подавления ACE2 после взаимодействия с вирусом, что приводит к снижению расщепления ангиотензина I и ангиотензина II;
- (3) повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление;
- (4) нарушение регуляции иммунного ответа и гипервоспаление, вызванное ингибированием передачи сигналов интерферона, лимфодеплецией Т-лимфоцитов и выработкой провоспалительных цитокинов, особенно IL-6 и TNF $\alpha$

# Пути передачи SARS-CoV-2



# Способы передачи SARS-CoV-2 – основные положения

- Преобладающий способ передачи вируса от человека человеку – через выдыхаемые/выделяемые капли при кашле, чихании или разговоре <sup>[1,2]</sup>
  - Высокий уровень выделения вирусов в верхних дыхательных путях <sup>[3,4]</sup>
  - Передача воздушно-капельным путем подтверждена многочисленными исследованиями <sup>[2]</sup>
- Вирус редко культивируется в респираторных образцах > 9 дней после появления симптомов, особенно у пациентов с легкой формой заболевания <sup>[5]</sup>
- Многочисленные исследования описывают корреляцию между снижением инфекционности со снижением вирусной нагрузки и повышением титра нейтрализующих антител <sup>[5]</sup>
- ACOG: “Данные указывают на то, что вертикальная передача встречается редко” <sup>[6]</sup>

1. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>

2. WHO. Scientific Brief. July 9, 2020. 3. Wölfel. Nature. 2020;581:465. 4. Zou. NEJM. 2020;382:1177.

5. WHO. Scientific Brief. June 17, 2020. 6. ACOG. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics.



# Время передачи SARS-CoV-2 на основе симптомов

- Проспективное исследование лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 (n = 100) и их близких контактов (n = 2761) на Тайване<sup>[1]</sup>
  - Парные первично-вторичные случаи (n = 22) чаще встречались при контакте непосредственно перед или в течение 5 дней после появления симптомов, чем позже
- **Предсимптомные случаи**
  - В исследовании, проведенном в Сингапуре, на долю приходилось 6,4% местных инфекций (N = 157)<sup>[2]</sup>
  - Исследование моделирования передачи в Китае (n = 154) показало, что 44% случаев передачи могли произойти непосредственно перед появлением симптомов<sup>[3]</sup>
- Согласно недавнему систематическому обзору и метаанализу, доля истинно бессимптомных инфекций составляет от 6% до 41% (совокупная оценка – 15%)<sup>[4]</sup>
  - Частота бессимптомной передачи варьировала от 0% до 2,2% по сравнению с частотой передачи симптоматической передачи от 0,8% до 15,4%
  - В 3 исследованиях сообщалось, что порог определения РНК по результатам анализов ПЦР не различается у лиц с симптомами и бессимптомных

1. Cheng. JAMA Intern Med. 2020;180:1156. 2. Wei. MMWR. 2020;69:411. 3. He. Nature Medicine. 2020;26:672.

4. Byambasuren. MedRxiv. 2020;[Preprint]. Note: this study has not been peer reviewed.

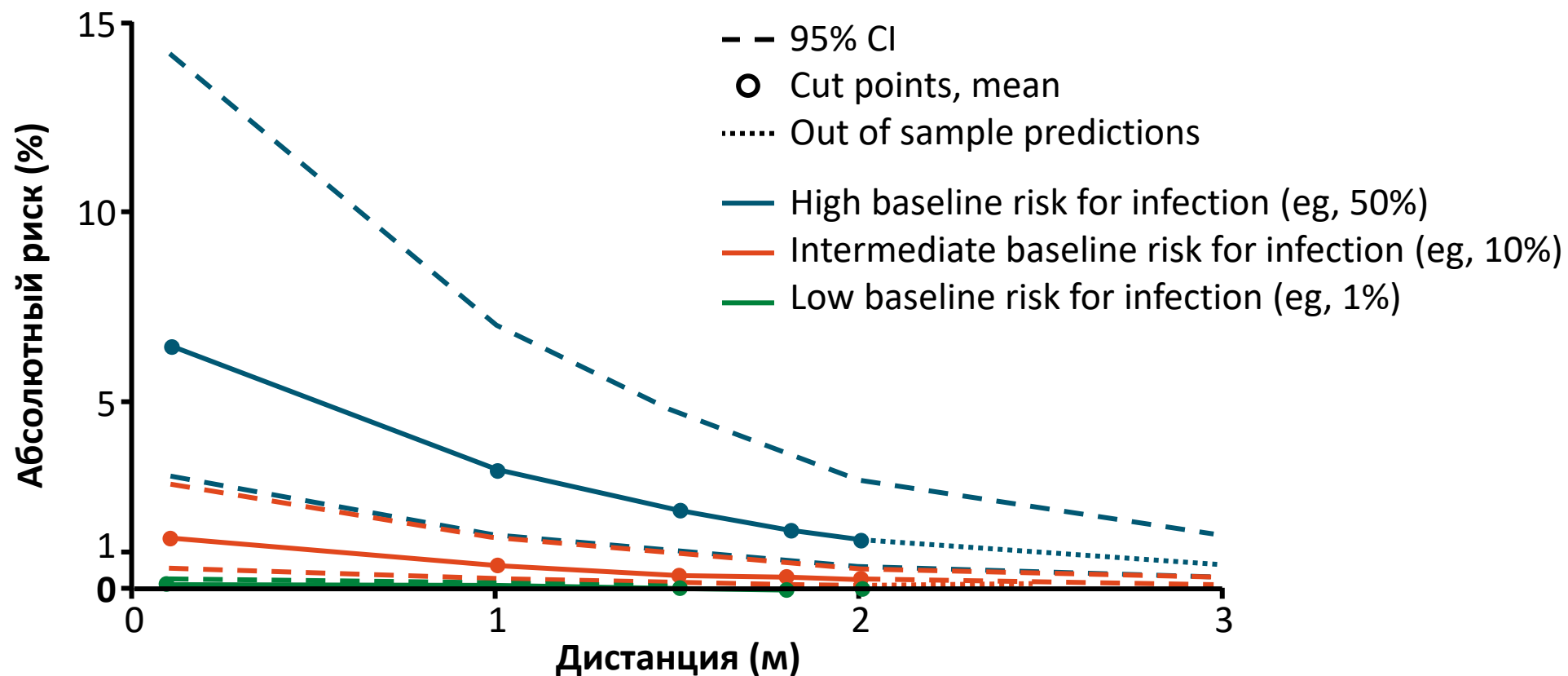
# Резюме: Передача SARS-CoV-2 в различных условиях

- Переполненные замкнутые пространства способствуют передаче SARS-CoV-2
- Скорость передачи в закрытых помещениях коррелирует с продолжительностью воздействия
  - Длительнее период → выше риск передачи
- Основная – воздушная передача
  - Биологический источник → аэрозоль, генерируемый с чрезмерной силой, или если воздушный поток перемещает аэрозоль на расстояние > 1 метра (капли остаются на месте, нетронутыми)
- Необходимо продолжение наблюдательных и дозорных исследований на животных для лучшего понимания возможности передачи воздушным путем



# Физическая дистанция и передача

- Систематический обзор и метаанализ данных 172 исследований распространения SARS-CoV-2, SARS и MERS (n = 10,736)

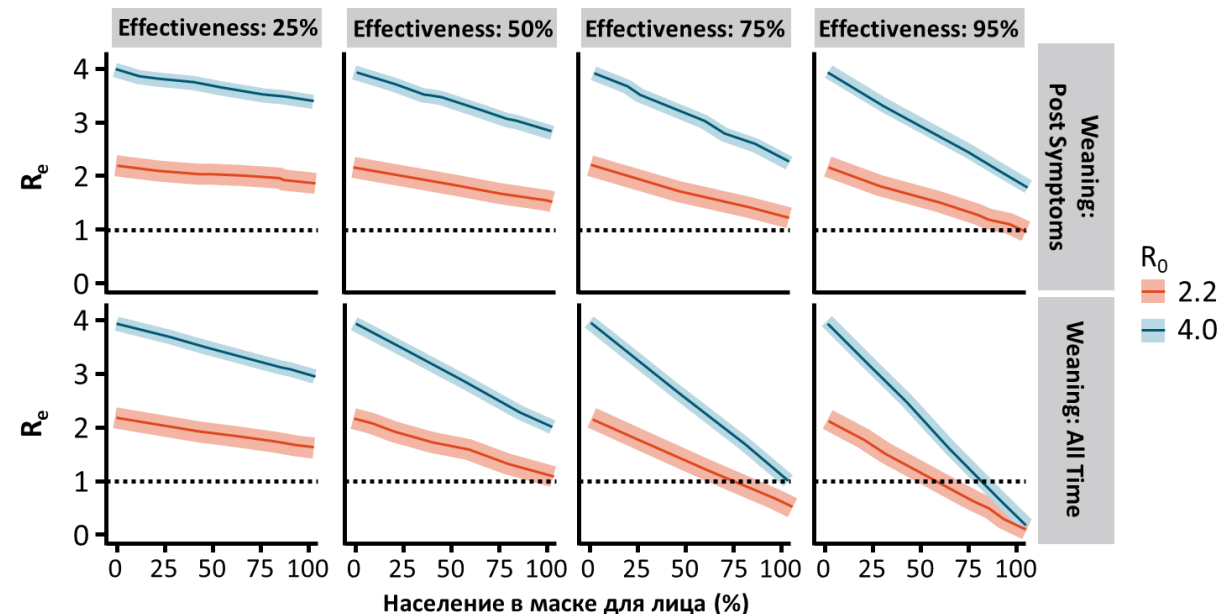


# Эффективность закрывания лица в профилактике передачи SARS-CoV-2

- Систематический обзор и метаанализ данных 172 исследований, посвященных распространению SARS-CoV-2, SARS и MERS (n = 2647)<sup>[1]</sup>
  - Использование маски для лица (хирургической, N95 или хлопковой маски) привело к значительному снижению инфицирования (**OR: 0.15; 95% CI: 0.07-0.34**)
- Ассоциация была сильнее для N95 или респираторов по сравнению с одноразовыми или 12-16-слойными хлопковыми масками ( $P_{\text{interaction}} = 0.090$ )
- Изучение коронавируса человека в выдыхаемом воздухе у детей и взрослых с острыми респираторными заболеваниями, носящих хирургические маски для лица и без маски (N = 246)<sup>[2]</sup>
  - Вирус обнаружен в респираторных каплях в 3 из 10 проб, собранных без масок, по сравнению с 0 из 11 проб с маской (**P = .07**)
  - Вирус обнаружен в аэрозолях в 4 из 10 проб, собранных без масок, по сравнению с 0 из 11 проб с маской (**P = .02**)

## Прогнозируемая эффективность масок для лица в динамике передачи SARS-CoV-2

- Моделирование с помощью модели процесса ветвления для исследования снижения передачи путем ношения лицевых масок на  $R_e$  (ожидаемое количество новых случаев, вызванных одним заразным человеком в любой момент)



# Рекомендации по предотвращению передачи

## Профилактические рекомендации<sup>[1,2]</sup>

Выявление и быстрое тестирование подозрительных случаев с последующей изоляцией инфицированных лиц

Помещать на карантин тесные контакты инфицированных лиц

Частое мытье рук водой с мылом

Необходимая социальная дистанция (1,5 м)

Ношение маски для лица в публичных местах<sup>[3,4]</sup>

Соблюдение дыхательного этикета

Регулярная дезинфекция поверхностей, к которым часто прикасаются

Избегать скоплений людей, тесного контакта и плохо вентилируемых помещений

Массовая вакцинация

- Инактивация SARS-CoV, MERS-CoV и других эндемичных коронавирусов человека легко достигается с помощью 62-71% этанола, 0,5% перекиси водорода или 0,1% гипохлорита натрия (за 1 мин)<sup>[5]</sup>
  - 0,05% - 0,2% хлорида бензалкония, 0,02% диглюконата хлоргексидина менее эффективны

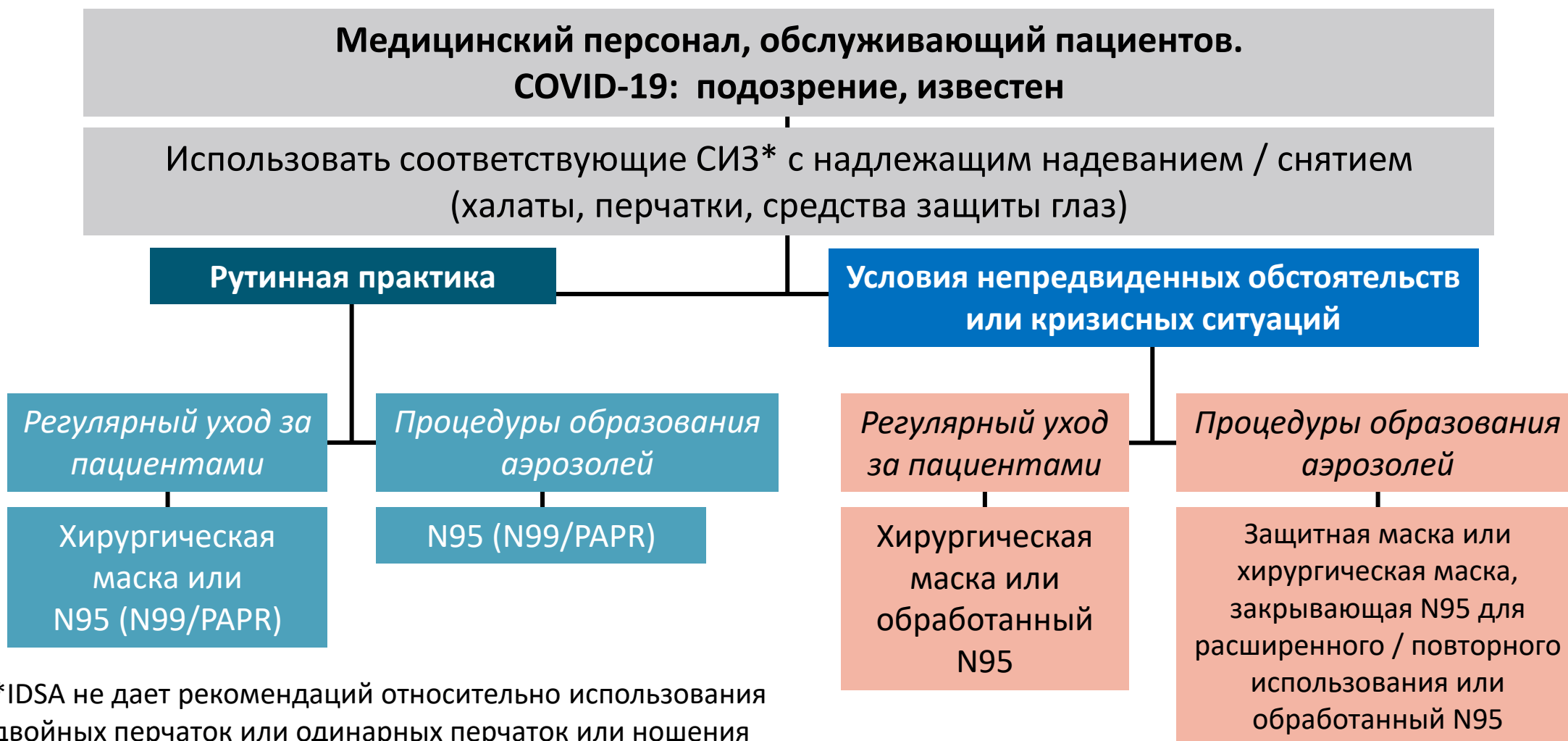
1. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html> 2. WHO. Scientific Brief. July 9, 2020.

3. Leung. Nat Med. 2020;26:676. 4. Chu. Lancet. 2020;395:1973. 5. Kampf. J Hosp Infect. 2020;104:246.

# Достоверные пути предотвращения передачи SARS-CoV-2

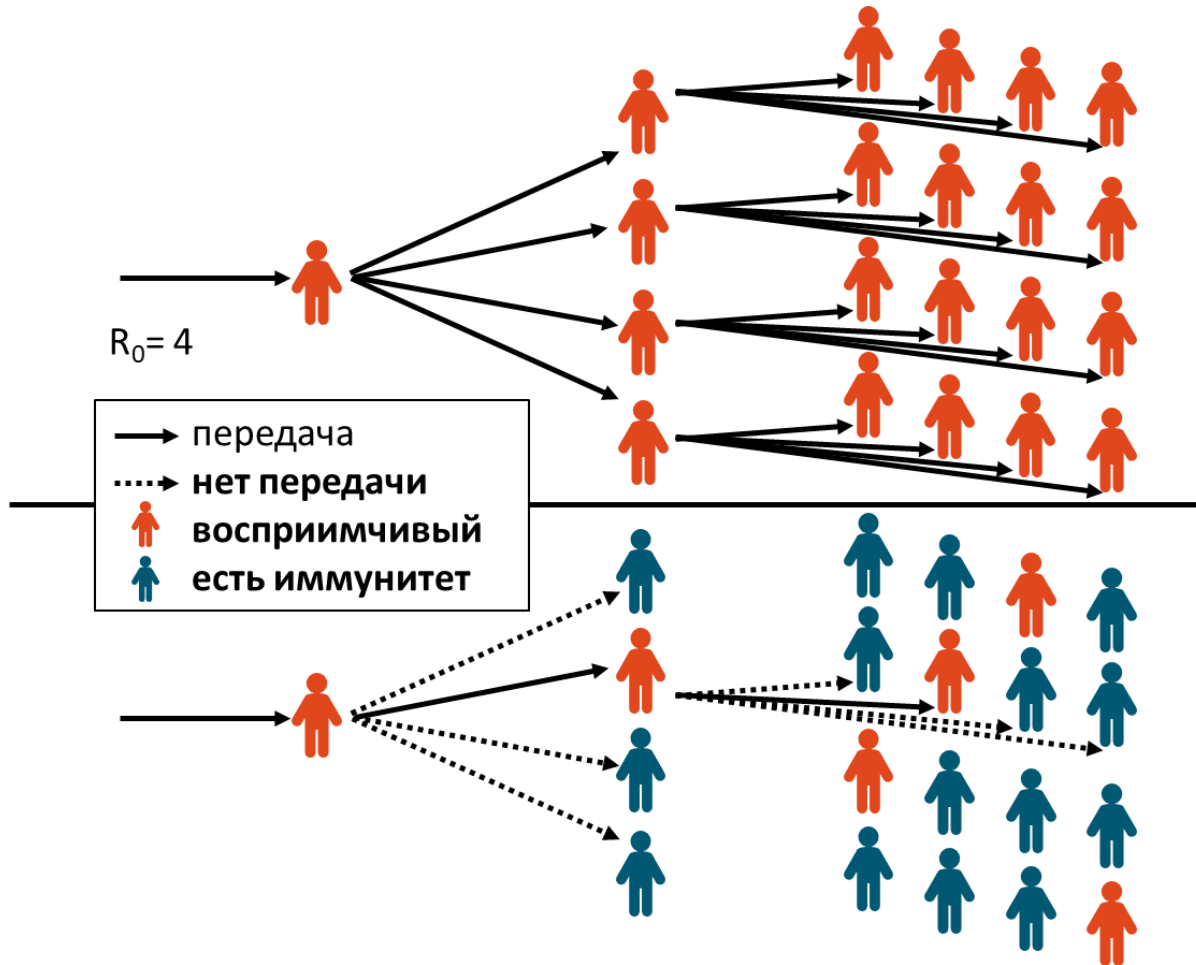
- **Защитить себя**
  - Физическое дистанцирование > 1 метр
  - Мытье рук и дезинфекция поверхностей, к которым часто прикасаются, для предотвращения передачи возбудителя
  - СИЗ для медицинских работников
- **Защита других (прикрывать нос / рот, когда физическое дистанцирование невозможно)**
  - Лица, осуществляющие уход за пожилыми людьми, с сопутствующими заболеваниями
  - Замкнутые пространства (например, железнодорожные вагоны, места с плохой вентиляцией)

# IDSA: Профилактика инфекции SARS-CoV-2



\*IDSA не дает рекомендаций относительно использования двойных перчаток или одинарных перчаток или ношения бахил по сравнению с отсутствием использования бахил.

# Концепция коллективного иммунитета



# Определения коллективного иммунитета

Термин	Определение
Коллективный иммунитет	<ul style="list-style-type: none"> <li>Непрямая защита восприимчивых людей от инфекции, когда достаточная часть населения имеет иммунитет</li> </ul>
Порог коллективного иммунитета	<ul style="list-style-type: none"> <li>Точка, в которой доля восприимчивого населения падает ниже уровня, необходимого для передачи</li> </ul>
$R_0$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Среднее количество вторичных инфекций, вызванных одним заразным индивидуумом в полностью восприимчивой популяции</li> </ul>



# Коллективный иммунитет для SARS-CoV-2

## Оценка пороговых значений

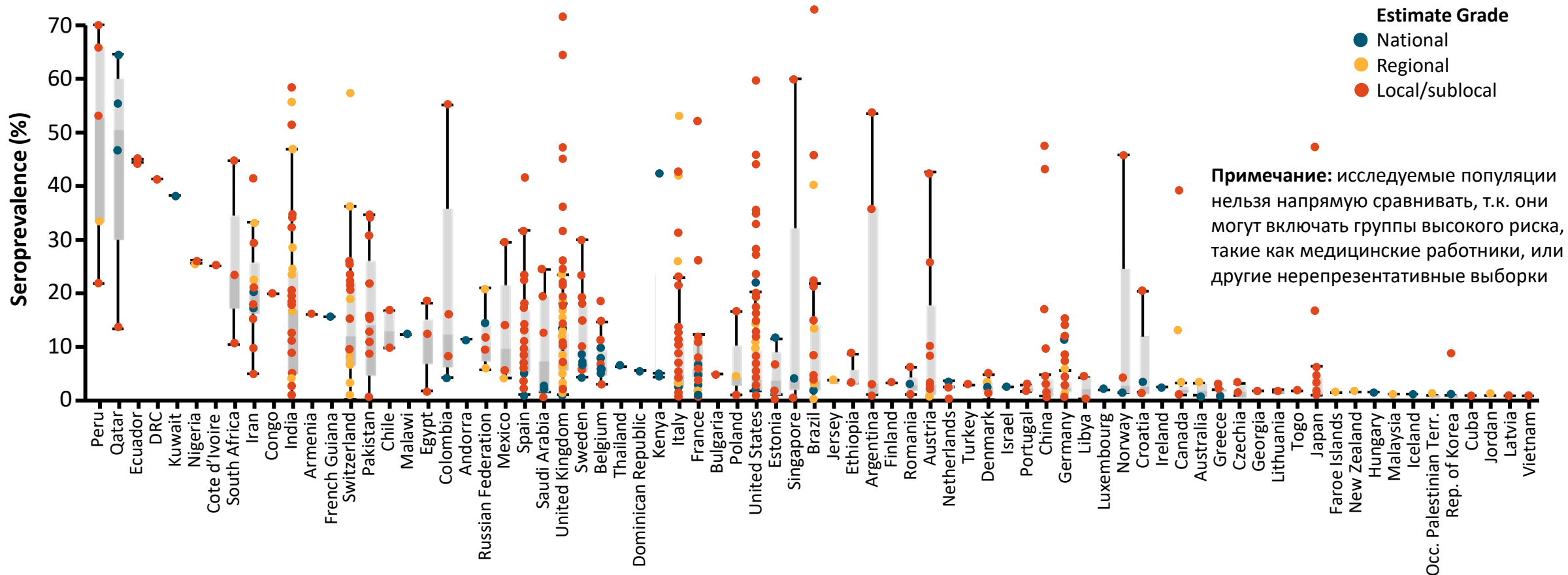
- При оценке порога коллективного иммунитета для SARS-CoV-2 используются различные предположения о  $R_0$  различной степени гетерогенного контакта<sup>[1,2]</sup>
- **Различные эпидемиологические модели порога коллективного иммунитета для SARS-CoV-2 в настоящее время составляют от 50% до 75% населения<sup>[1,2]</sup>**
  - Предположим, что инфекция обеспечивает длительную защиту от повторного заражения
  - Это составляет 5,6 млрд. человек в мире<sup>[1]</sup>

## Ключевые комментарии

- Естественный коллективный иммунитет от инфекций со значительной смертностью может возникать только при большом количестве смертей<sup>[1]</sup>
- Если болезнь не является равномерно смертельной для популяции, а популяция с наименьшим риском смертности – это популяция с наибольшим уровнем контактов, тогда коллективный иммунитет может возникнуть естественным образом с меньшим числом смертей<sup>[2]</sup>
- Если применяются строгие нефармацевтические вмешательства, то снижается способность к формированию коллективного иммунитета<sup>[2]</sup>
- Если будет внедрена вакцинация, как наиболее эффективный способ установления коллективного иммунитета, на глобальном уровне, это приведет к долгосрочному иммунитету во всех популяциях<sup>[1]</sup>

# SeroTracker: Оценка серологической распространенности SARS-CoV-2 по странам

- Систематическая интеграция глобальных проектов серологического надзора, получение данных о распространенности из научных публикаций, правительственных отчетов и статей в СМИ



# WHO: определение подозреваемого случая

1

Острое начало лихорадки и кашля ИЛИ  $\geq 3$  из следующих: лихорадка, кашель, общая слабость / утомляемость, головная боль, миалгия, боль в горле, насморк, одышка, анорексия / тошнота / рвота, диарея, изменение психического статуса

**И 1 из следующего в течение 14 дней с момента появления симптомов:**

Проживание или работа в районе с высоким риском передачи\*

Проживание или поездка в регион с передачей от населения

Работа в медицинском учреждении

**ИЛИ:**

2

Пациент с тяжелым острым респираторным заболеванием (острая респираторная инфекция с лихорадкой в анамнезе или измеренной лихорадкой  $\geq 38^\circ\text{C}$  и кашлем; начало в течение последних 20 дней; требуется госпитализация)

**ИЛИ:**

3

Бессимптомный человек, **не отвечающий эпидемиологическим критериям**, с положительным результатом. Антиген SARS-CoV-2-RDT (NAAT требуется для подтверждения)

\*Закрытые жилые районы, гуманитарные объекты, дома престарелых и др.

# WHO: Определение вероятного случая

**1** Острое начало лихорадки и кашля ИЛИ  $\geq 3$  из следующих: лихорадка, кашель, общая слабость / утомляемость, головная боль, миалгия, боль в горле, насморк, одышка, анорексия / тошнота / рвота, диарея, изменение психического статуса

И:

Контакт вероятного или подтвержденного случая или эпидемиологическая связь с, по крайней мере, с 1 подтвержденным случаем\*

**ИЛИ:**

**2** Подозрительный случай, имеется визуализация грудной клетки с результатами, указывающими на COVID-19<sup>†</sup>

**ИЛИ:**

**3** Недавняя потеря обоняния или вкуса при отсутствии какой-либо другой установленной причины

**ИЛИ:**

**4** Необъяснимая смерть взрослого с ОРДС, который был контактом с вероятным или подтвержденным случаем или эпидемиологически связан, по крайней мере, с 1 подтвержденным случаем\*

\*Лица с симптомами, связанные по времени, месту и общему воздействию, с  $\geq 1$  случаем, подтвержденным NAAT, или  $\geq 2$  эпидемиологически связанными людьми с положительными Ag-RDT.

<sup>†</sup> Обычно включает неясные помутнения с периферическим и нижним распределением легких при рентгенографии грудной клетки; множественные двусторонние помутнения матового стекла с периферическим и нижним распределением легких на КТ грудной клетки; или утолщенные плевральные линии, В-линии или консолидированные узоры на УЗИ легких

# CDC: Рекомендации по тестированию на SARS-CoV-2

*«Для диагностики острой инфекции рекомендуются тесты на вирус [нуклеиновая кислота или антиген]»*

## Комментарии относительно того, кому следует пройти тестирование

**Лица с легкими симптомами COVID-19:** пройти тест, если это рекомендовано медработником, или самостоятельно изолироваться в течение  $\geq 10$  дней после появления симптомов и  $\geq 24$  часов после исчезновения лихорадки без жаропонижающих средств, улучшения других симптомов

**Близкие контакты ( $\leq 1,5$  м) от известного случая в течение  $\geq 15$  мин:** тестировать и самоизолироваться в течение 14 дней после получения результатов

**Нет симптомов COVID-19 и нет тесного контакта с известным случаем:** Никаких тестов не требуется, если они не рекомендованы / не требуются медицинским работником или должностным лицом общественного здравоохранения

**Лица в зоне с высокой степенью передачи, которые посетили собрание из  $\geq 10$  человек без постоянного ношения маски или физического дистанцирования:** пройти тест по рекомендации медицинского работника или представителя общественного здравоохранения

**Работа в доме престарелых:** наличие симптомов (в рамках плана открытия / повторного открытия учреждения), если в учреждении возникла вспышка, и на основе положительного показателя региона пребывания

**Живете или получаете уход в доме престарелых:** наличие симптомов (в рамках плана открытия / повторного открытия учреждения), если в учреждении происходит вспышка, и если покидаете учреждение на регулярной основе (например, для диализа)

**Работник критически важной инфраструктуры, работник здравоохранения или служба быстрого реагирования:** пройти тестирование в соответствии с рекомендациями работодателя

## Типы тестов на SARS-CoV-2

- **Анализы нуклеиновой кислоты:** обнаруживают присутствие вирусной РНК, указывающей на инфекцию; золотой стандарт диагностики
- **Анализы на антигены:** иммунные анализы, выявляющие наличие вирусных антигенов, указывающих на инфекцию
- **Анализы на антитела:** обнаружение антител IgM и IgG к вирусу, указывающих на перенесенную инфекцию; полезен для эпидемиологического надзора за COVID-19 и идентификации доноров плазмы выздоравливающих



# ВОЗ: Временное руководство по диагностическому тестированию на SARS-CoV-2

- Регулярное подтверждение инфекции SARS-CoV-2 основано на обнаружении уникальных последовательностей РНК с помощью тестов амплификации нуклеиновых кислот, таких как ПЦР
- 1 или несколько отрицательных результатов не исключают возможность заражения SARS-CoV-2

## Факторы, потенциально ведущие к отрицательному результату у инфицированного человека

Плохое качество образца

Время или место сбора образцов (на поздней стадии заражения или в локализации без вируса)

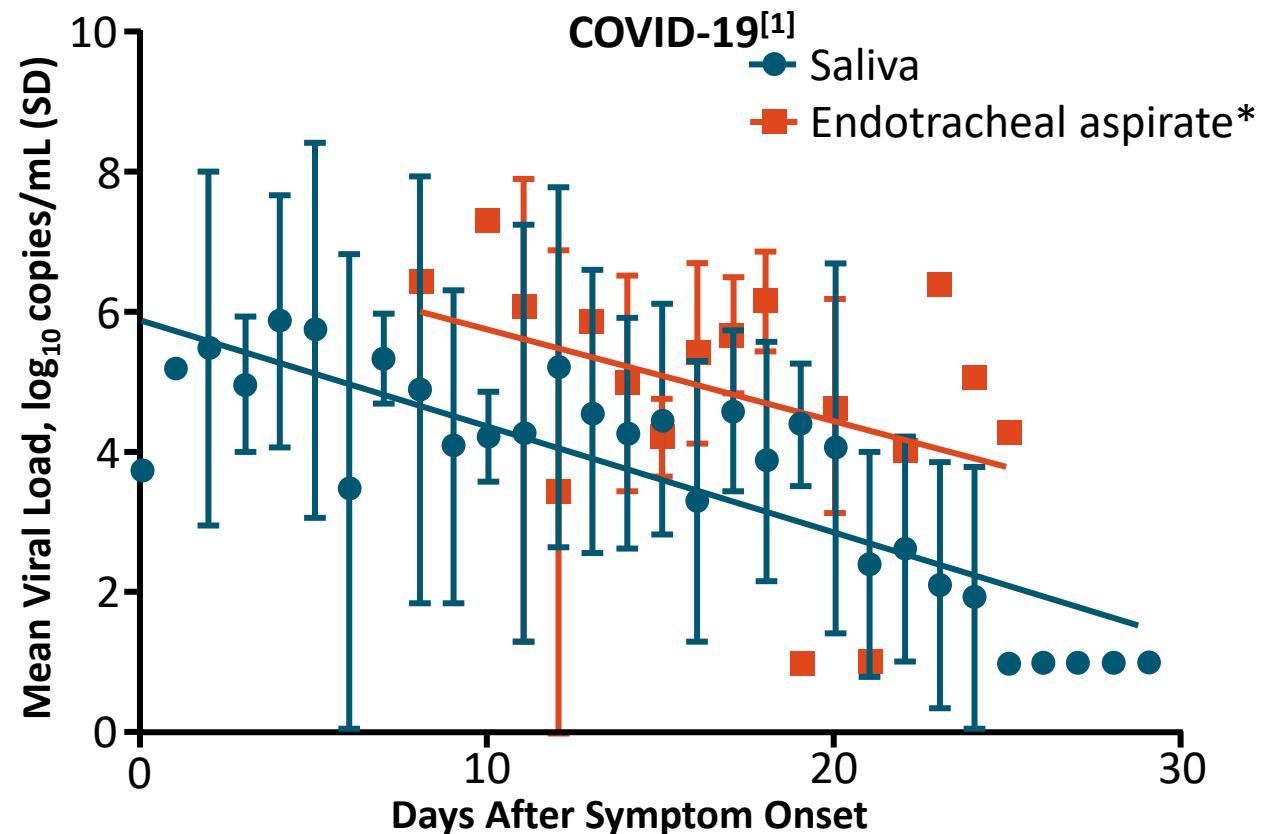
Плохое хранение и обращение с образцом

Технические причины, присущие тесту (мутация вируса или ингибирование ПЦР)

# Временной профиль вирусной нагрузки SARS-CoV-2

- Серия ВН, оцененных с помощью ПЦР, из слюны задней ротоглоточной области или эндотрахеального аспирата\* (госпитализированные пациенты в Гонконге с лабораторно подтвержденным COVID-19 (N=23)<sup>[1]</sup>
- Наибольшая вирусная нагрузка в течение первой недели после появления симптомов<sup>[1]</sup>
- Пневмония может развиться поздно и при отрицательном результате ПЦР из верхних дыхательных путей<sup>[2]</sup>

Вирусная нагрузка во времени у пациентов с COVID-19<sup>[1]</sup>

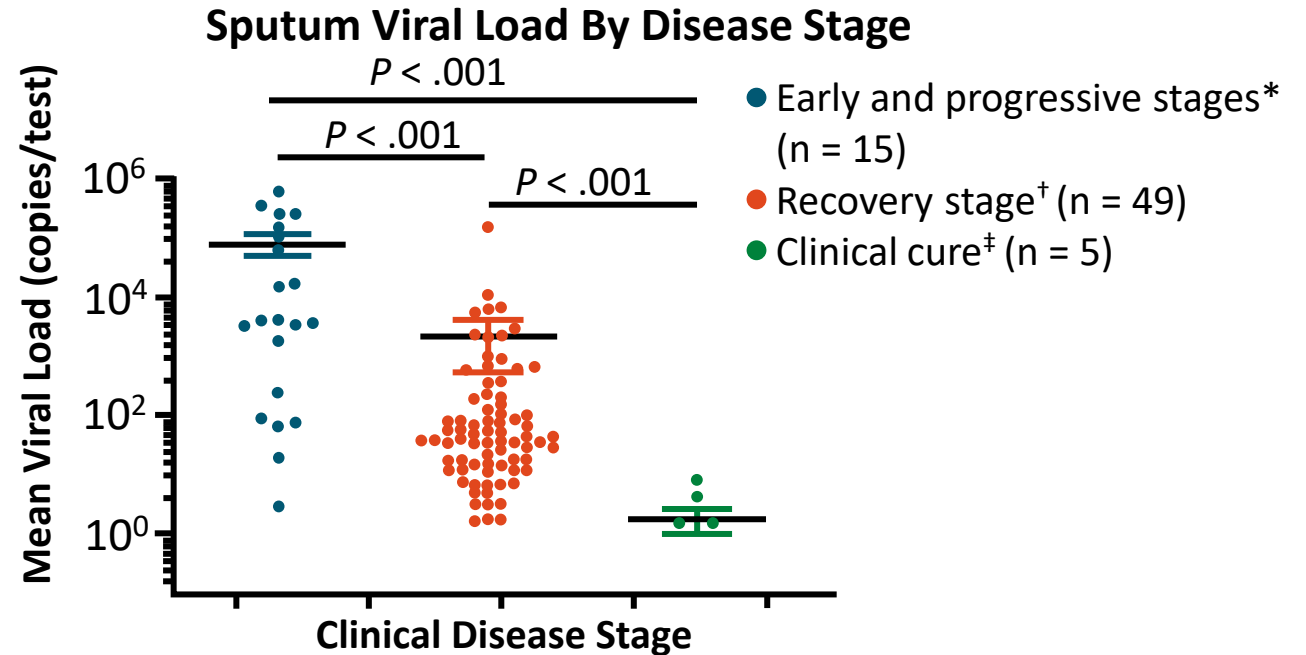
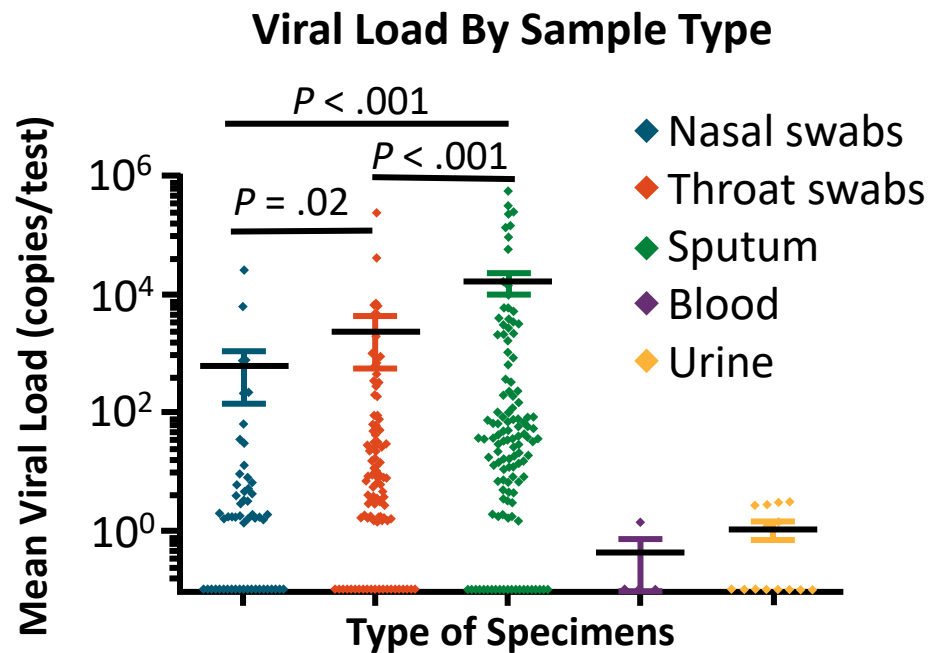


Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Saliva	1	1	3	3	5	5	4	7	10	5	8	7	7	6	7	8	5	6	5	6	6	5	6	4	3	3	2	2	1	
Endotracheal	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0

\*Интубированные пациенты.

# Вирусная нагрузка зависит от типа образца и стадии заболевания

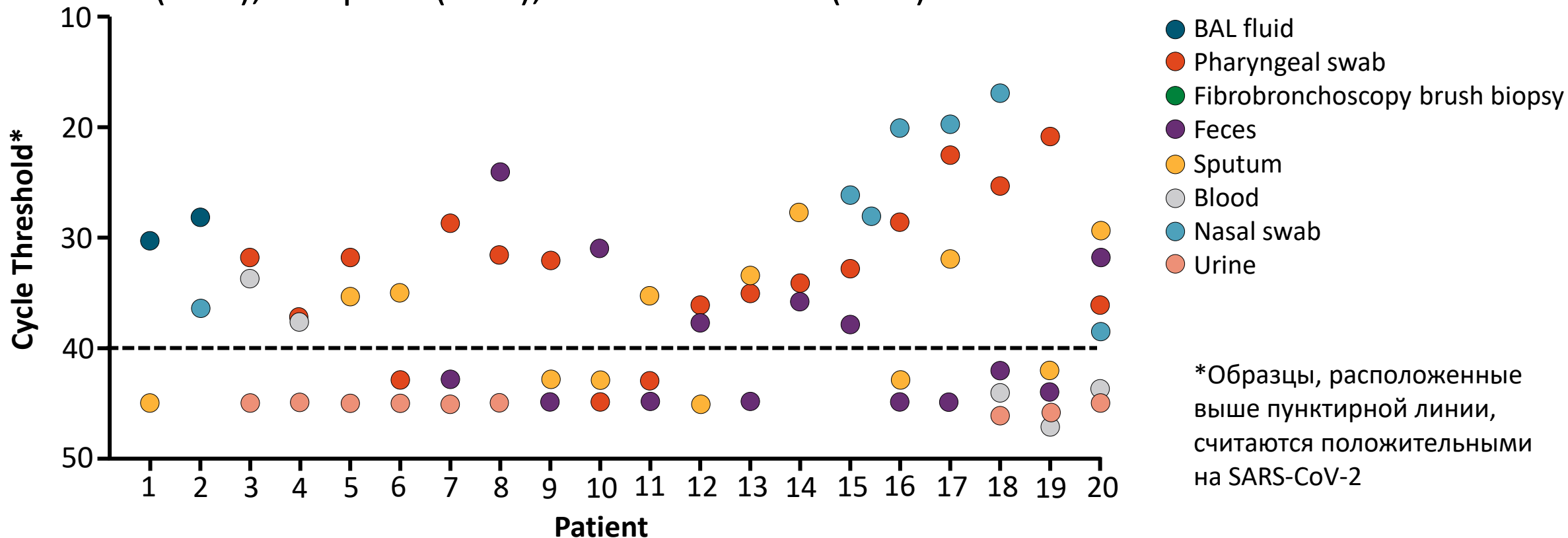
- Вирусная нагрузка оценивалась с помощью цифровой капельной ПЦР образцов, взятых у пациентов в Пекине с лабораторно подтвержденным COVID-19 (N=76)



\*Ранняя стадия: мультифокальное двустороннее или изолированное круглое изменение по типу «матового стекла» с пятнистыми уплотнениями или без них и заметным периферическим субплевральным распределением на КТ грудной клетки. Прогрессивная стадия: увеличение количества, диапазона или плотности поражений легких на КТ грудной клетки. <sup>†</sup>Фаза восстановления: поражения постепенно рассасываются. <sup>‡</sup>Клиническое излечение: восстановление температуры в течение > 3 дней, улучшение респираторных симптомов, абсорбция поражений легких и 2 последовательных отрицательных результата ОТ-ПЦР из респираторных образцов, исследованных с интервалом не менее 1 дня.

# Обнаружение SARS-CoV-2 с помощью ПЦР в различных клинических образцах

- Среди 1070 образцов, полученных от 205 пациентов с COVID-19 в Китае, самые высокие показатели положительности SARS-CoV-2 наблюдались в жидкости БАЛ (93%), мокроте (72%), мазках из носа (63%)



# Распространенные методы диагностики COVID-19: антитела

## Серологические анализы

### Обычно указывают

- Инфекция в прошлом, но может иметь некоторую пользу в диагностике текущей инфекции у тех, кто обратился поздно или когда ПЦР отрицательный / недоступен

### Источники образцов

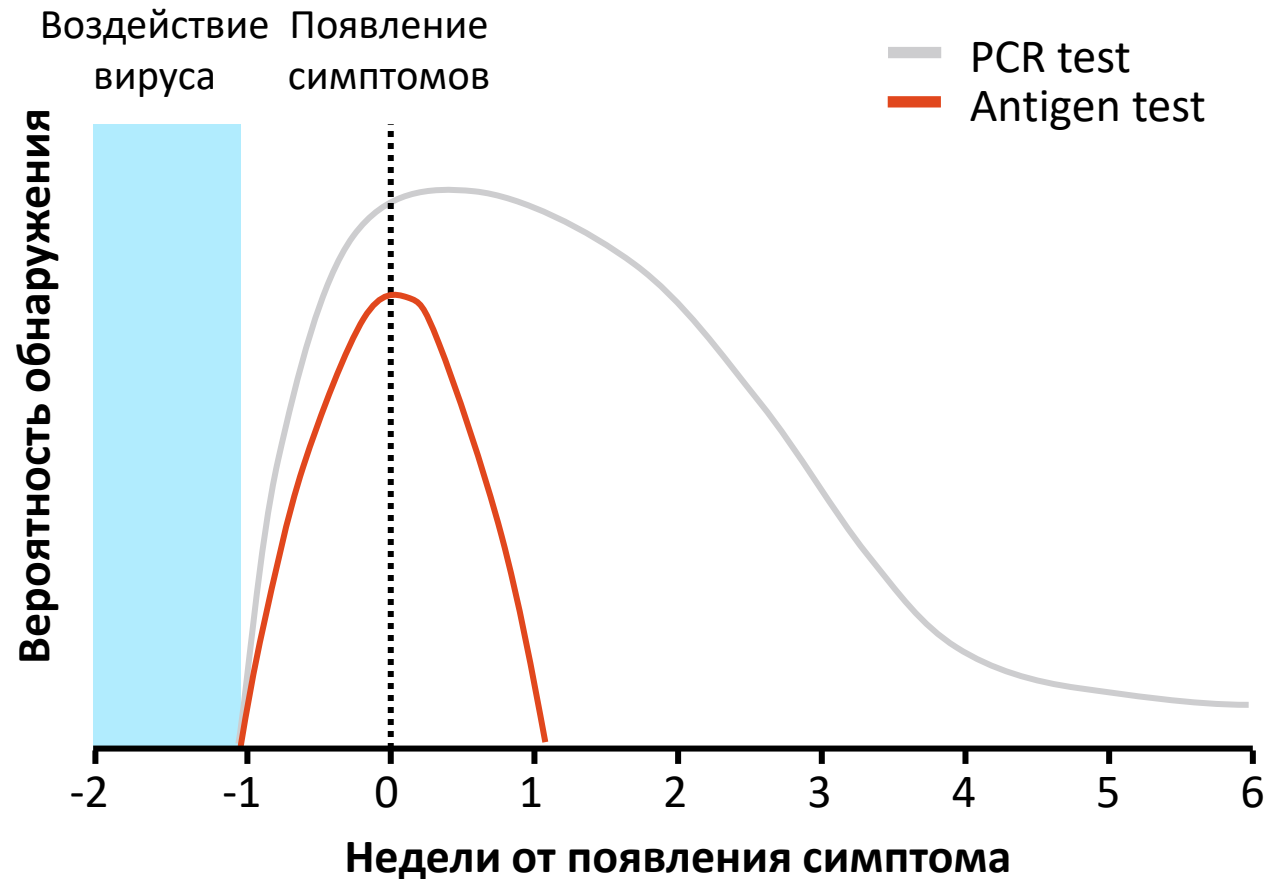
- Чаще всего сыворотка или плазма крови, но могут включать слюну, мокроту или другие биологические жидкости

### Рассмотрение

- Обеспечивает отложенное, но более широкое окно времени для обнаружения
- Может быть полезно для эпиднадзора за COVID-19 и выявления доноров плазмы выздоравливающих.
- **Ложноотрицательные результаты:** низкая чувствительность в первую неделю после появления симптомов с последующим повышением в течение второй / третьей недель и скудными данными после этого; неясно, обнаруживаются ли антитела низкого уровня в случаях легкой / бессимптомной болезни
- **Ложноположительные результаты:** из-за перекрестной реактивности
- Неопределенный при положительном результате = иммунная защита при повторном воздействии

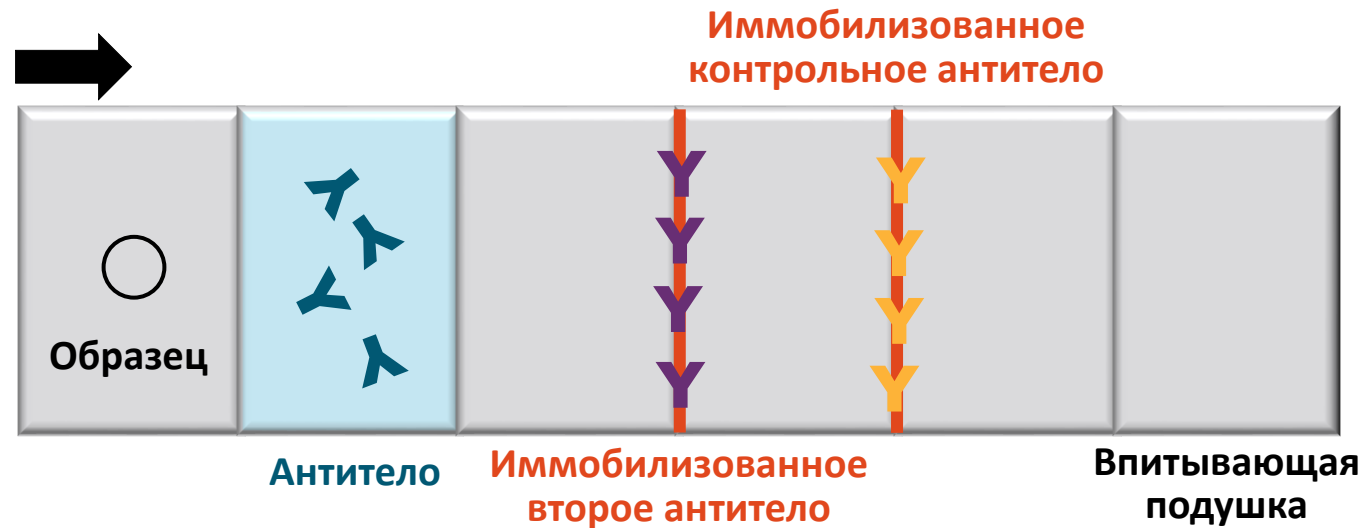
# Время проведения ПЦР и тестов на антигены

- И РНК, и антиген обнаруживаются до появления симптомов
- Уровень антигена быстро снижается после появления симптомов, но РНК обнаруживается в течение недель



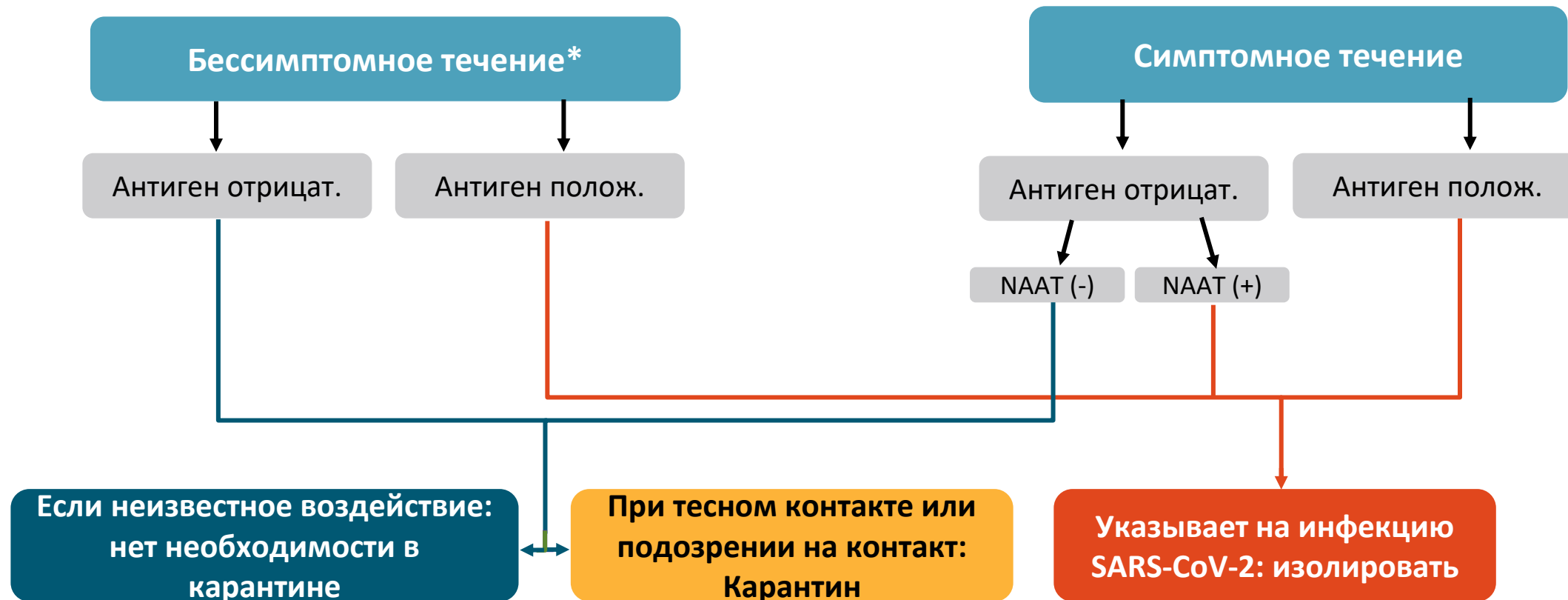


# Как работают тесты на антигены



- Образец смешивается с раствором для высвобождения специфических вирусных белков и наносится на бумажную полоску
- Капиллярное действие вытягивает раствор над антителом к вирусному белку. Комплекс антиген-антитело поступает на тестовую линию, которая содержит иммобилизованные антитела, связывающие комплекс антиген-антитело
- Раствор проходит мимо контрольной линии, в которой есть иммобилизованные антитела к антигену, обычно обнаруживаемому в носу или глотке.
- Некоторые тесты можно читать на глаз, например домашний тест на беременность. Другие используют иммунофлуоресценцию, иммунолюминесценцию или другие методы, которые должны считываться машиной

# CDC: Алгоритм тестирования антигена

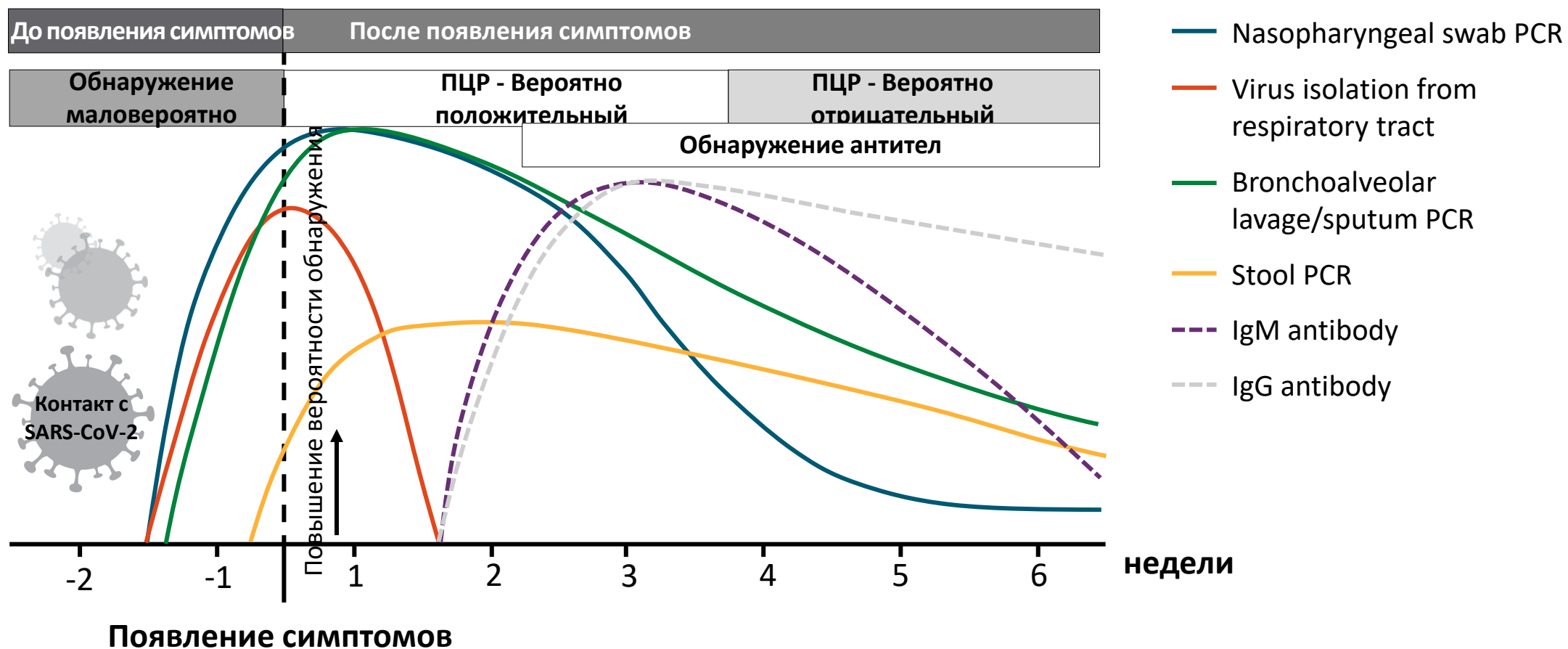


\*Бессимптомные люди, которые полностью вакцинированы, должны следовать рекомендациям CDC по тестированию для людей, которые полностью вакцинированы. Бессимптомные люди, у которых была инфекция SARS-CoV-2 в течение последних 3 месяцев, должны следовать рекомендациям CDC по тестированию для тех, кто в течение 90 дней после их первоначального заражения. Для тех, кто путешествует или недавно путешествовал, пожалуйста, обратитесь к руководству CDC для внутренних и международных поездок во время пандемии COVID-19.

# Заключение

- **Диагностическая точность (заражение: да / нет?) ПЦР и антигена**
  - **Лучше всего проводить у пациентов с симптомами, соответствующими COVID-19**
    - Следует отметить, что у людей с пневмонией COVID-19 результаты ПЦР из верхних дыхательных путей могут быть отрицательными
  - **Как для симптомного, так и для бессимптомного течения**
    - Если антиген положительный, значит инфицирован; но отрицательный тест на антиген не исключает заражения
  - **При бессимптомном течении следует учитывать, что**
    - Окно от времени заражения до первого положительного теста больше для теста на антиген, чем для ПЦР, и может оставаться отрицательным

# Диагностика SARS-CoV-2



# Выработка вирусных антител

- Вирусная инфекция приводит к выработке антител разных изотипов с разными мишенями и специфичностями
- **Антитела с высокой аффинностью** генерируются путем созревания с соматическими перестройками и гипермутацией генов Ig
- **Не нейтрализующие антитела:** распознают вирусные эпитопы, которые не уничтожают инфекционный вирус
- **Нейтрализующие антитела:** распознают вирусные эпитопы, устраняющие или значительно уменьшающие инфекционность вируса; критически важны для предотвращения повторного заражения
- Выработка ненейтрализующих антител обычно предшествует выработке нейтрализующих антител

Functional Activity of Ig Isotypes	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	+	-	+++	-	++	+	+	-
Sensitization for NK cell killing	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Complement activation	+++	-	++	+	+++	-	+	-

# Тесты на антитела к SARS-CoV-2

Тип теста <sup>[1]</sup>	Время до результата <sup>[1]</sup>	Чувствительность <sup>[2]</sup>	Специфичность <sup>[2]</sup>	Интерпретация теста <sup>[1]</sup>	Что он не может нам сказать <sup>[1]</sup>
Быстрый серологический тест	10-30 мин	0% (0-6 дней, IgG) to 100%	94.8% to 100%	Наличие противовирусных антител (качественное)	Титр антител, нейтрализующая активность
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	2-5 часа	13.9% (0-10 дней) to 100%	94.4% to 100%	Наличие и уровень противовирусных антител (количественный)	Нейтрализующая активность
Анализ нейтрализации	3-5 дней	Нет данных	Нет данных	Наличие антител, которые могут ингибировать рост вируса (ex vivo)	Могут пропускаться антитела к белкам вируса, не участвующим в репликации
Хемилюминесцентный иммуноанализ	1-2 часа	26.1% (0-7 дней) to 100%	97.2% to 100%	Наличие и уровень противовирусных антител (количественный)	Нейтрализующая активность

1. <https://www.centerforhealthsecurity.org/covid-19TestingToolkit/testing-basics/types-of-COVID-19-tests/serology-tests.html#types-of-serology-tests>. 2. <https://www.centerforhealthsecurity.org/covid-19TestingToolkit/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html>. Last updated March 9, 2021.

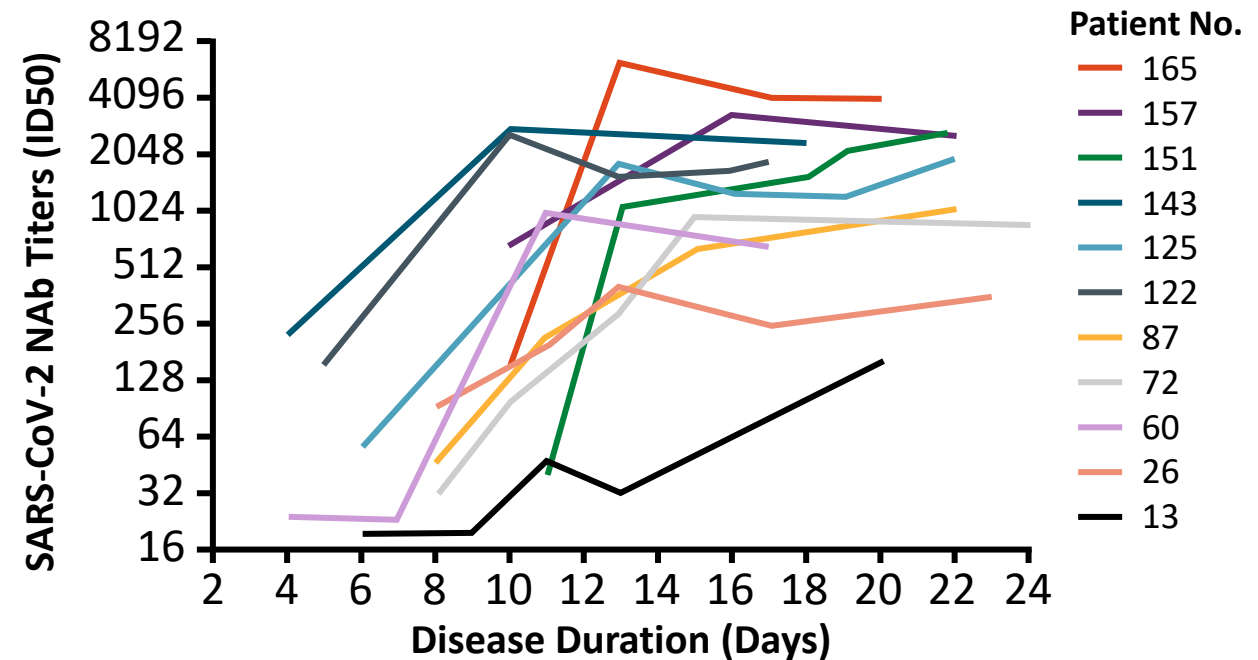
# Нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2

- Плазма, взятая у выздоровевших пациентов с COVID-19 с легкими симптомами (N = 175)
- Титры нейтрализующих антител\* варьируются

NAb Titers	Value (N = 175)
Titer range, ID50	< 40 to 21,567
Patients with undetectable level, %	6
Patients with detectable level, %	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ID50: &lt; 500 (very low)</li> </ul>	30
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ID50: 500-999 (medium low)</li> </ul>	17
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ID50: 1000-2500 (medium high)</li> </ul>	39
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ID50: &gt; 2500 (high)</li> </ul>	14

\*Assessed via pseudotyped, lentiviral vector-based assay.

- Нейтрализующие и спайк-связывающие антитела появляются одновременно через 10-15 дней после начала заболевания



# Уровень антител к SARS-CoV-2 в зависимости от возраста и тяжести заболевания

- Ограниченное понимание величины и продолжительности ответа антител у людей с разной степенью тяжести заболевания, генетическим фоном, сопутствующими заболеваниями, возрастом и / или анамнезом заболевания<sup>[1]</sup>
- В исследовании пациентов с легкими симптомами, которые выздоровели, сообщается о значительно более высоких титрах NAb в плазме ( $P < 0,001$ ) и титрах связывания (от  $P < 0,001$  до  $P = 0,03$ , в зависимости от исследуемого белка) у пациентов пожилого и среднего возраста по сравнению с пациентами старшего и среднего возраста с более молодыми пациентами<sup>[2]</sup>
  - Неизвестно, может ли более высокий уровень NAb, наблюдаемый у пожилых пациентов, быть защитным
- Более высокие титры IgG у пациентов с тяжелым заболеванием ( $n = 20$ ) по сравнению с нетяжелым заболеванием ( $n = 110$ ) через 2 недели после появления симптомов ( $P = .001$ )<sup>[3]</sup>
  - Однако авторы отмечают, что небольшой размер выборки для пациентов в тяжелом и критическом состоянии ограничивает вывод, который можно сделать из этого наблюдения
- В другом исследовании сообщается об отсутствии разницы в уровнях антител IgG между пациентами с легким / средним и тяжелым заболеванием ( $N = 76$ )<sup>[4]</sup>



# Сравнение всех тестов для домашнего использования на COVID-19

Test Characteristic	Lucira COVID-19 All-In-One Test Kit <sup>[1]</sup>	Ellume COVID-19 Home Test <sup>[2]</sup>	BinaxNOW COVID-19 Ag Card Home Test <sup>[3]</sup>
Требуется рецепт	Да	Нет	Да
Требуется дополнительное оборудование или поддержка	Нет	Смартфон	Смартфон Наблюдатель (телемедицина)
Возраст	≥ 14 лет	≥ 16 yrs if self-collected, ≥ 2 yrs if adult-collected	≥ 15 yrs if self-collected, ≥ 4 yrs if adult-collected
Время до результата	30 мин	15 min	15 min
Клинический сценарий	Подозревается лечащим врачом COVID-19	Наличие или отсутствие симптомов / эпидемиологических причин для подозрения на инфекцию COVID-19	Медицинский работник заподозрил COVID-19 в течение 7 дней с момента появления симптомов
Обнаружение SARS-CoV-2	РНК из гена N	Нуклеокапсидные антигены	Нуклеокапсидные антигены
PPA, % (95% CI)	94.1 (85.5-98.4)	95 (82-99)	91.7 (73.0-98.9)
NPA, % (95% CI)	98.0 (89.4-99.9)	97 (93-99)	100.0 (87.7-100.0)

1. Lucira COVID-19 All-In-One Test Kit. Fact Sheet for HCPs. HCP Instructions for Use; 2. Ellume COVID-19 Home Test. Fact Sheet for HCPs. Product Information Leaflet. Product Overview for HCPs.  
3. BinaxNOW COVID-19 Ag Card Home Test. Fact Sheet for HCPs. HCP Instructions for Use.

# Серология SARS-CoV-2 для диагностики: текущие рекомендации

- CDC: «Само по себе серологическое тестирование не должно использоваться для установления наличия или отсутствия инфекции или повторного заражения SARS-CoV-2»<sup>[1]</sup>
- Королевский колледж патологов Австралии<sup>[2]</sup>:
  - «Однократное молекулярное тестирование мазка из глотки или глубоких частей носа в настоящее время является предпочтительным тестом для диагностики острой инфекции COVID-19»
  - «Экспресс-тесты COVID-19 IgG / IgM пропустят пациентов на ранних стадиях заболевания, когда они заразны для других людей»
- ВОЗ: «...рекомендует использовать Ag-RDTs, отвечающие минимальным требованиям к эффективности: чувствительность  $\geq 80\%$  и специфичность  $\geq 97\%$ . Ag-RDTs менее чувствительны, чем NAAT, особенно в бессимптомных популяциях, но тщательный отбор когорт для тестирования может смягчить это ограничение»<sup>[3]</sup>

1. [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html)

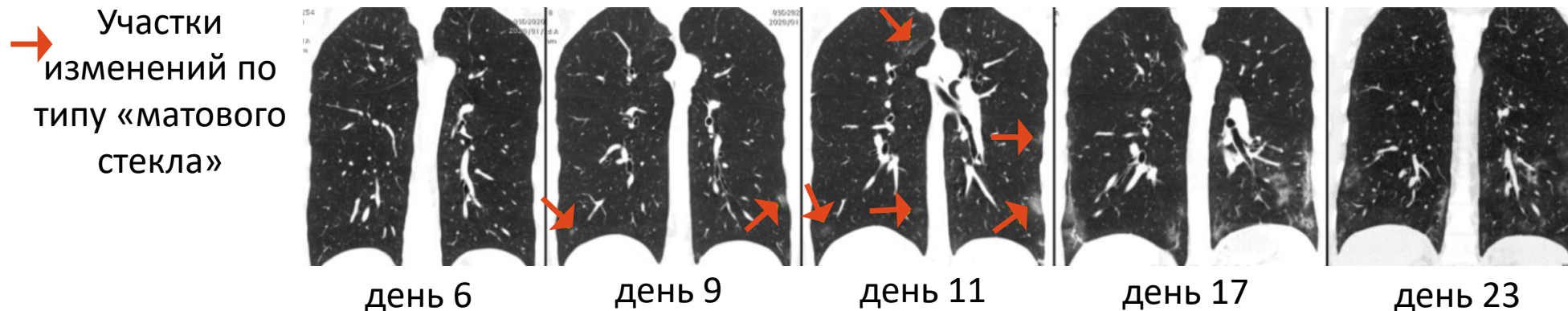
2. [www.rcpa.edu.au/getattachment/bf9c7996-6467-44e6-81f2-e2e0cd71a4c7/COVID19-IgG-IgM-RAPID-POCT-TESTS.aspx](http://www.rcpa.edu.au/getattachment/bf9c7996-6467-44e6-81f2-e2e0cd71a4c7/COVID19-IgG-IgM-RAPID-POCT-TESTS.aspx)

3. [www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays](http://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays)

# Изменения на КТ грудной клетки

- Наиболее распространенные отличительные черты на КТ-изображениях грудной клетки включают двусторонние периферические помутнения по типу «матового стекла» и уплотнения легких с пиковым поражением легких в период между 6 и 11 днями после появления симптомов<sup>[1-3]</sup>
- В исследовании в Ухане, Китай, КТ грудной клетки продемонстрировала чувствительность 97% и специфичность 25% с ПЦР в качестве эталона (N = 1014)<sup>[4]</sup>
  - От 60% до 93% пациентов имели исходный положительный результат КТ легких, соответствующий COVID-19, до первоначального положительного результата ПЦР

## 29-летний мужчина. Лихорадка в течение 6 дней<sup>[4]</sup>

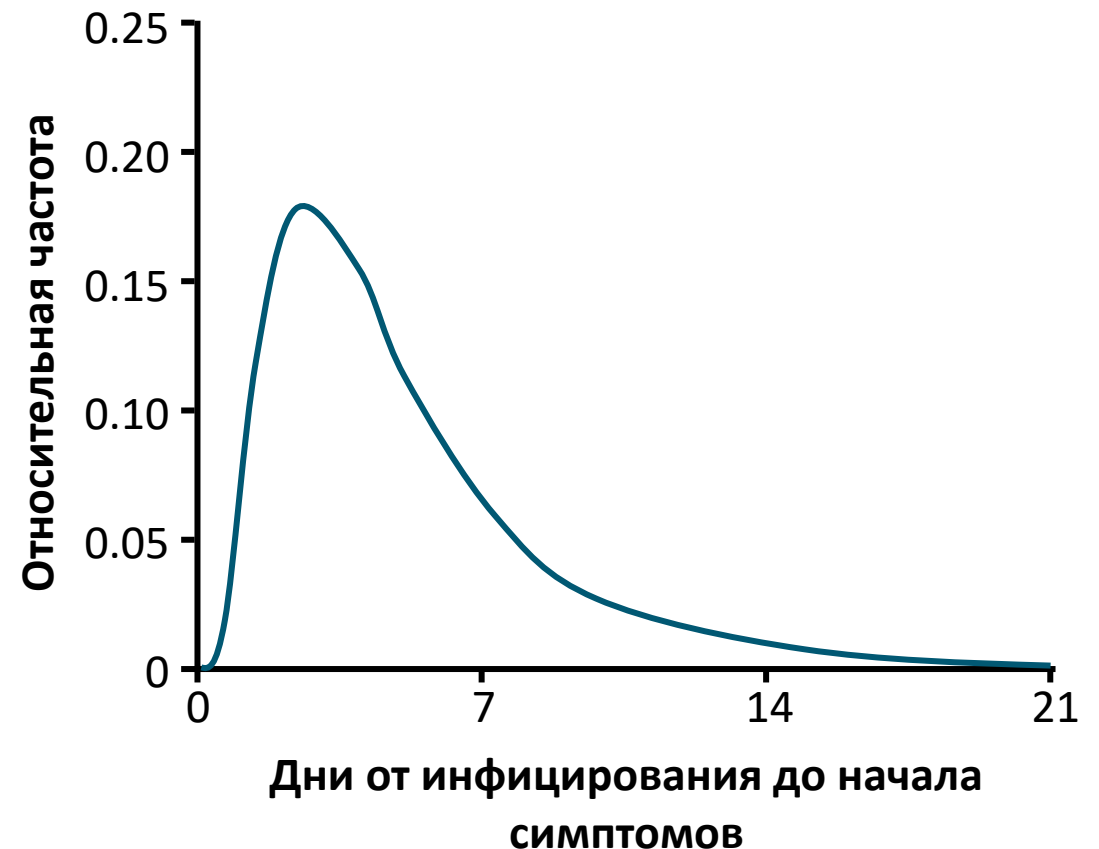


# **Течение заболевания и клиническая картина: спектр СИМПТОМОВ**

# Инкубационный период COVID-19: от заражения до болезни

- Среди 10 подтвержденных случаев заболевания NCIP в Ухане, провинция Хубэй, Китай<sup>[1]</sup>
  - Средний период: 5.2 дня (95% CI: 4.1-7.0)
- Среди 181 подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 за пределами провинции Хубэй<sup>[2]</sup>
  - Средний период: 5.1 дней (95% CI: 4.5-5.8)
  - Симптоматика проявляется к 11.5-му дню заражения у 97,5% пациентов.

Расчетное распределение инкубационного периода<sup>[1]</sup>



# ACE2 экспрессируются в различных тканях <sup>1,2</sup>

Слизистые оболочки полости носа и рта

Эпителий альвеол легкого

Эндотелий сосудов

Энтероциты тонкой кишки

Желудок

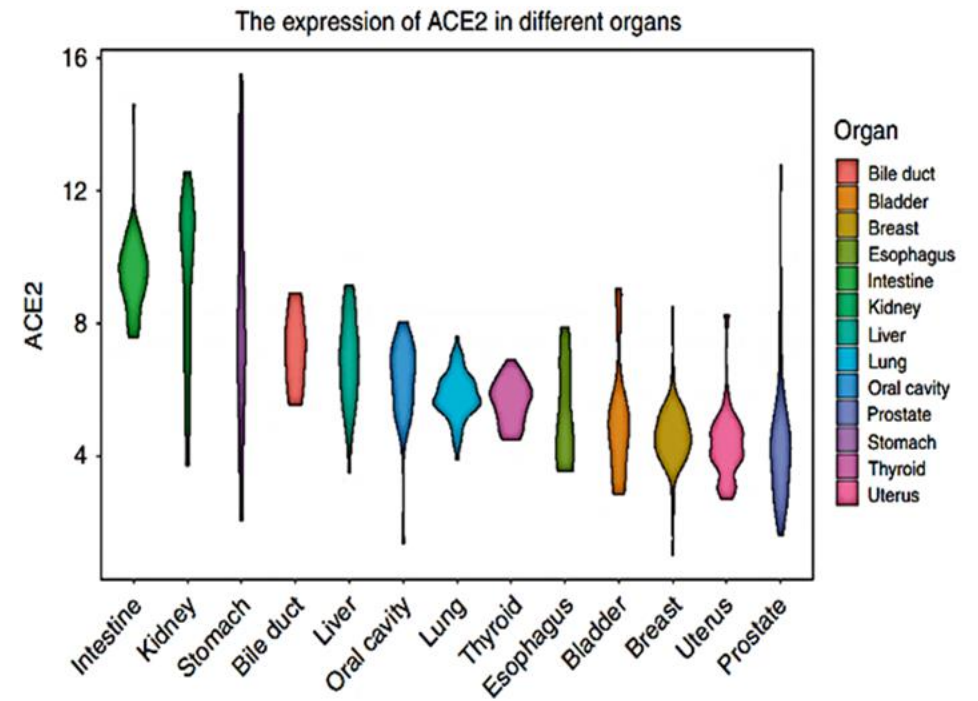
Толстая кишка

Кожа

Почки

ЦНС

Островки ПЖЖ



Экспрессия рецепторов к ACE2 в различных органах<sup>3</sup>

1. Hamming I, et al. J Pathol. 2004;203:631-637.
2. Hussain A, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:108142.
3. Hao X, Zhong L., Deng J. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. International Journal of Oral Science (2020) 12:8 ; <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>

# Системные и локальные механизмы повреждений и проявлений при COVID-19

## Системные механизмы альтерации органов

- Миграция SARS-CoV-2 по органам
  - Заражение клеток рецепторным и контактными путями
  - Прямое токсическое действие вируса
  - Системное воспаление
- 
- Активация цитокинов – «цитокиновый шторм»
  - Активация и миграция моноцитов / макрофагов
- 
- Реакция активации и высвобождения БАВ клетками белой крови
  - Повышение проницаемости клеточных барьеров
  - Гиперкоагуляция и микротромбирование
  - Нарушение регуляции иммунитета
  - Гипоксия
  - Эндотоксикоз
  - Водно-электролитные нарушения

## Органы, локальные механизмы, клинические проявления

- **Органы дыхания:** нисходящее инфицирование, поражение бронхиол, альвеол, капилляров, микротромбозы, отек, гипоксемия, легочная гипертензия, ОРДС, пневмония
  - **Сердце и сосуды:** системное и локальное микротромбообразование, тканевая гипоксия, нарушение ритма сердца, насосной функции, кардиомиопатии, эмболии, инсульты, ОКС, инфаркты и др.
- 
- **Мозг и ЦНС:** Инфицирование через кровь, СМЖ, черепные нервы, заражение клеток рецепторным - АПФ2 и контактными путями, нарушение проводимости и возбудимости нейронов, аксонов, астроцитов и др. когнитивных функций, высшей нервной деятельности, энцефалопатии, психоневрологическая патология и др.
- 
- **Почки:** гематогенное заражение рецепторных и нерцепторных клеток эндотелия и эпителия, агрегация и обструкция капилляров, лимфоцитарный эндотелиит, повреждение клубочков иммунными комплексами, ОПН
  - **Кишечник:** инфицирование гематогенное, через АПФ2- рецепторы, инфильтрация лимфоцитами, воспалительные повреждения, рост проницаемости кишечной стенки, дисбактериоз, диарея, анорексия
  - **Эндокринные органы:** нарушение В-клеток поджелудочной железы, синтеза инсулина, углеводного и жирового обменов, ренин-ангиотензин - альдостероновой системы, пептидной регуляции и др.
  - **Печень:** инфицирование гематогенное, тромбообразование и портальный фиброз, пролиферация протоков, некроз гепатоцитов, нарушение барьерной
  - **Другие органы и ткани:** активное изучение; поражение в острой и отдаленный периоды

# Основные симптомы COVID-19

Симптомы могут появиться через 2–14 дней после контакта с вирусом

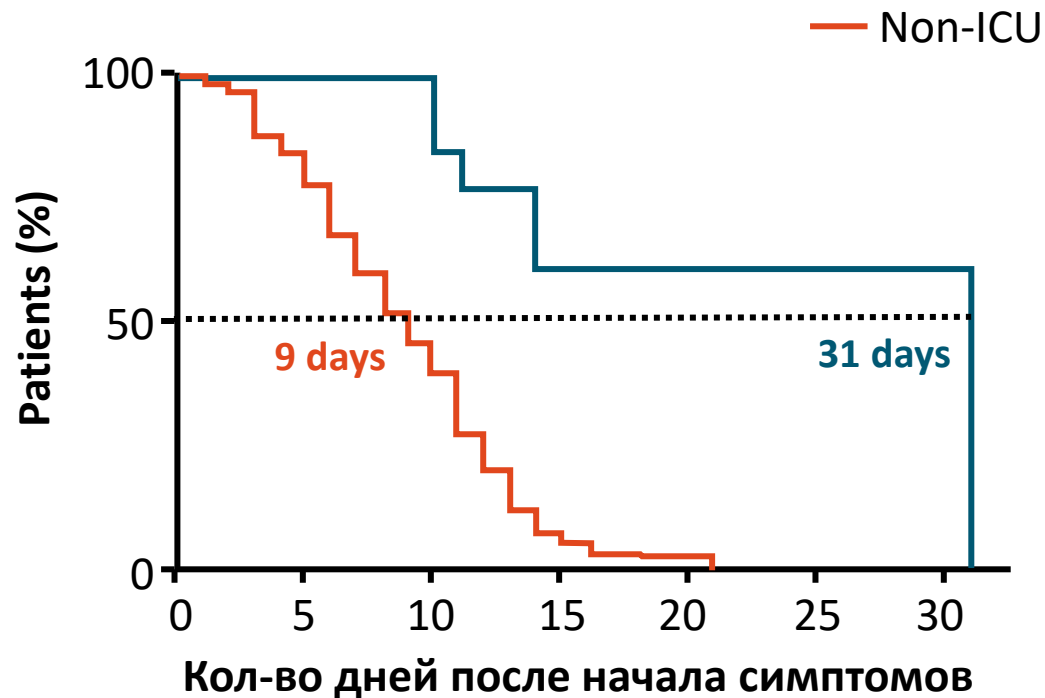




# Клиническое течение лихорадки в зависимости от потребности в лечении в ОИТ у пациентов с COVID-19 в Шанхае, Китай

## Лихорадка

HR: 5.83 (95% CI: 3.86-8.80;  $P < .0001$ )

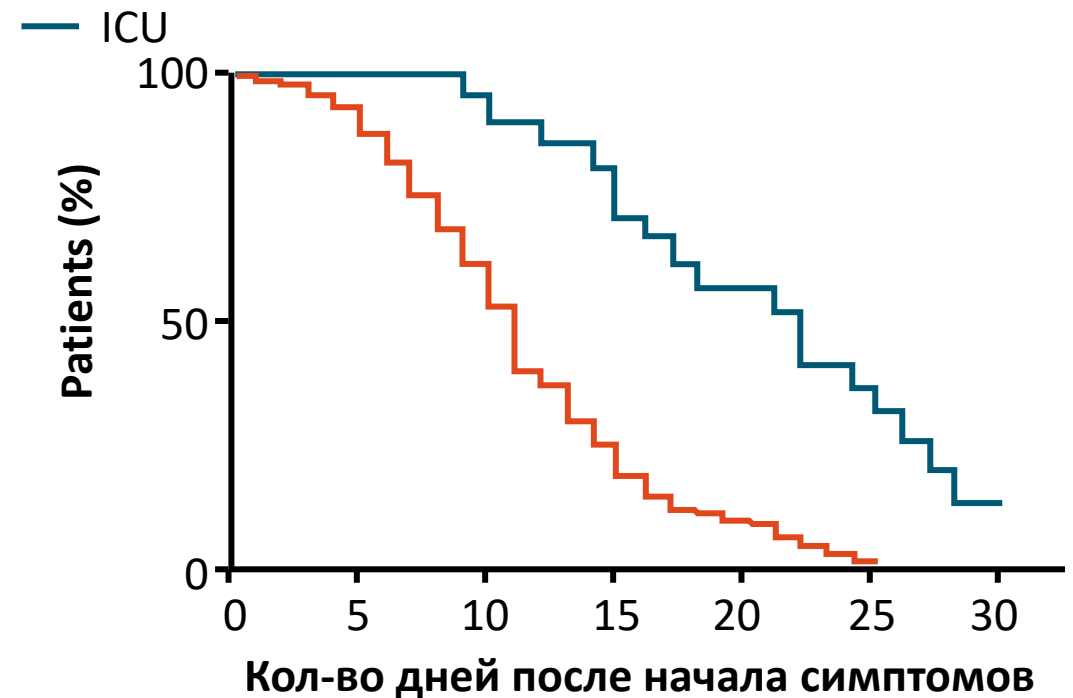


Patients at Risk, n

	0	9	21
ICU	22	13	3
Non-ICU	213	93	3

## ПЦР-позитивность

HR: 3.17 (95% CI: 2.29-4.37;  $P < .0001$ )



Patients at Risk, n

	0	5	10	15	20	25	30
ICU	21	21	20	17	12	7	
Non-ICU	227	207	149	49	19	1	

# Клиническая картина COVID-19 может варьироваться в зависимости от возраста и пола

- Обсервационное исследование европейцев с COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести (без госпитализации в ОИТ) с помощью стандартизированной анкеты в период с 22.03 по 10.04 2020 г. (N = 1420)<sup>[1]</sup>
  - Средняя продолжительность симптомов (n = 264): 11.5±5.7 дней
  - **Жалобы на уши, нос, горло чаще встречаются у молодых пациентов; лихорадка, быстрая утомляемость, потеря аппетита, диарея у пожилых пациентов (P < .01)**
  - Потеря обоняния, головная боль, заложенность носа, боль в горле, повышенная утомляемость чаще встречаются у женщин; кашель, жар у мужчин (P < .001)
- Среди 17 смертельных случаев COVID-19, детализированных Национальной комиссией здравоохранения Китая, среднее время от первого симптома до смерти: 14 дней [6-41]<sup>[2]</sup>
  - Численно быстрее у пожилых пациентов: 11,5 дней, если ≥ 70 лет, против 20 дней, если <70 лет (P = .033)

Симптом, <sup>[1]</sup> %	N = 1420
Головная боль	70.3
Потеря запаха	70.2
Заложенность носа	67.8
Астения	63.3
Кашель	63.2
Миалгии	62.5
Ринорея	60.1
Потеря вкуса	54.2
Боли в горле	52.9
Лихорадка (> 38°C)	45.4

# Рентгенологические и лабораторные отклонения в зависимости от степени тяжести заболевания среди пациентов с COVID-19 (материковый Китай)

Radiographic or Lab Finding	All Patients (N = 1099)	Nonsevere Disease (n = 926)	Severe Disease (n = 173)
Abnormalities on chest radiograph,* n/N (%)	162/274 (59.1)	116/214 (54.2)	46/60 (76.7)
Abnormalities on chest CT,* n/N (%)	840/975 (86.2)	682/808 (84.4)	158/167 (94.6)
Median white cell count per mm <sup>3</sup> (IQR)	4700 (3500-6000)	4900 (3800-6000)	3700 (3000-6200)
Median lymphocyte count per mm <sup>3</sup> (IQR)	1000 (700-1300)	1000 (800-1400)	800 (600-1000)
Median platelet count x 1000 per mm <sup>3</sup> (IQR)	168 (132-207)	172 (139-212)	137.5 (99-179.5)
C-reactive protein ≥ 10 mg/L, n/N (%)	481/793 (60.7)	371/658 (56.4)	110/135 (81.5)
D-dimer ≥ 0.5 mg/L, n/N (%)	260/560 (46.4)	195/451 (43.2)	65/109 (59.6)
Lactate dehydrogenase ≥ 250 U/L, n/N (%)	277/675 (41.0)	205/551 (37.2)	72/124 (58.1)
AST > 40 U/L, n/N (%)	168/757 (22.2)	112/615 (18.2)	56/142 (39.4)
ALT > 40 U/L, n/N (%)	158/741 (21.3)	120/606 (19.8)	38/135 (28.1)

\*Ground-glass opacity, local patchy shadowing, bilateral patchy shadowing, or interstitial abnormalities.

## Критерии цитокинового шторма

---

- лейкопения, выраженная лимфопения, снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов в общем анализе крови;
- ИЛ-6 >40 пг/мл;
- С-реактивный белок >75 мг/мл;
- повышение ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови;
- значительное повышение уровня D-димера (в 4 раза и более по сравнению с референтным значением) или его быстрое нарастание;
- повышение уровня продуктов деградации фибрина, гиперфибриногенемия, нормальное или укороченное протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время, нормальный уровень антитромбина III.

# Коагулопатия при COVID-19

# COVID-19 коагулопатия : тромбовоспаление



# Лабораторные предикторы тромбоза при COVID-19

Al-Samkari. Blood. 2020;136:489.

Median Value	Без тромботических или геморрагических осложнений (n = 347)	С тромботическими осложнениями (n = 38)	P Value
<b>D-димер, ng/mL</b>			
▪ Initial	891	1538	.0002
▪ Minimum	760	1336	.0006
▪ Peak	1377	4001	< .0001
<b>Фибриноген, mg/dL</b>			
▪ Initial	579	696	.0045
▪ Minimum	549	669	.0028
▪ Peak	662	828	.0001
<b>СРБ, mg/L</b>			
▪ Initial	63.3	124.7	.0011
▪ Minimum	35.4	94.2	< .0001
▪ Peak	130.3	277.7	< .0001
<b>СОЭ, mm/hr</b>			
▪ Initial	38	47	.020
▪ Minimum	36	43	.079
▪ Peak	56	91	.0077
<b>Ферритин, µg/L</b>			
▪ Initial	504	825	.015
▪ Minimum	453	750	.0056
▪ Peak	707	1182	.0020

# Триада Вирхова при COVID-19. Роль эндотелиита



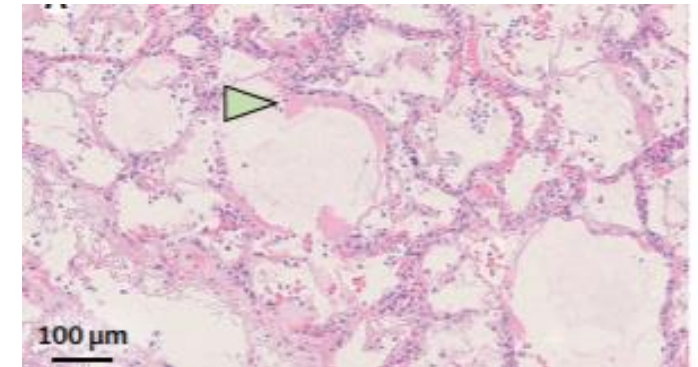
- Считается центральной частью патофизиологии<sup>1</sup>
- SARS-CoV-2 связывается с клетками-хозяевами через рецептор ACE2<sup>1,2</sup>
- Высокая плотность рецепторов ACE2 на эндотелиальных клетках<sup>1,2</sup>
- Эндотелиит и вирусные включения в эндотелиальных клетках были зарегистрированы в серии вскрытий COVID-19<sup>2</sup>



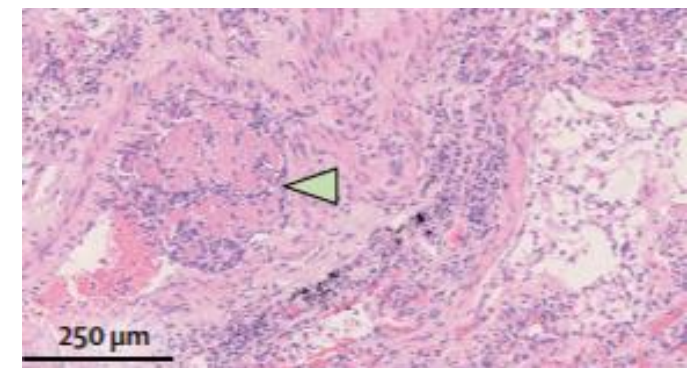
# Аутопсия легкого при COVID-19

- Проспективное исследование – сравнение клинических данных с данными аутопсии (N = 12)<sup>[1]</sup>
  - 7/12 пациенты имели двусторонний тромбоз глубоких вен
  - 4/7 умерли от легочной эмболии

Повреждение альвеол<sup>[2]</sup>



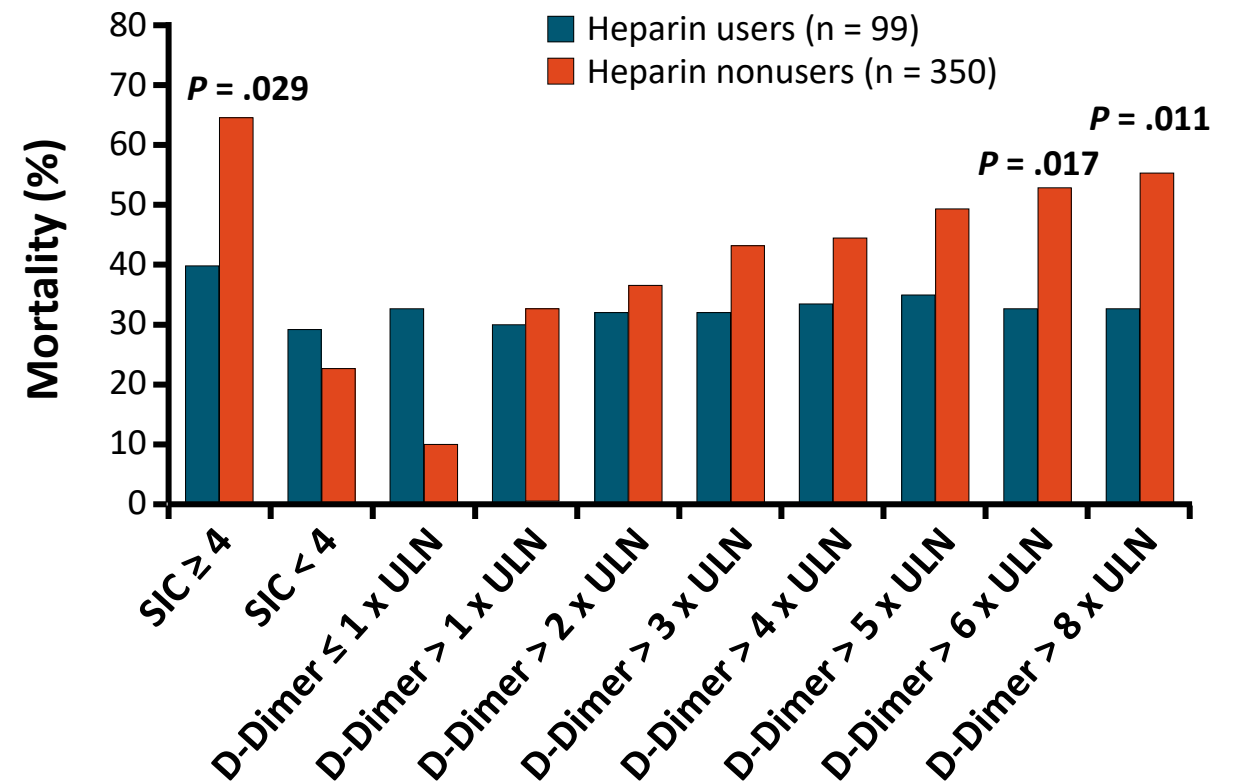
Организующийся тромб<sup>[2]</sup>



# Антикоагулянтная терапия у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и коагулопатией

- Одноцентровое ретроспективное исследование в Ухане, Китай, сравнивало 28-дневную смертность при профилактическом применении гепарина или низкомолекулярного гепарина в течение  $\geq 7$  дней с отсутствием гепарина или гепарина в течение  $<7$  дней у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (N = 449)
  - Тяжелая форма COVID-19: RR  $\geq 30$  вдохов / мин, SaO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$  в покое или соотношение PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  мм рт ст
  - Отсутствие разницы в 28-дневной смертности между принимающими гепарин и не принимающими гепарин в общей популяции (30,3% против 29,7%; P = 0,910)

28-Day Mortality Stratified by SIC Score\* and D-Dimer Levels<sup>†</sup>



\*SIC score includes PT, platelet count, and SOFA. <sup>†</sup>ULN = 0.5  $\mu\text{g/mL}$

# Лечебная доза антикоагулянтной терапии и выживаемость в стационаре среди пациентов с COVID-19

- Одноцентровое ретроспективное исследование в Mount Sinai Health System, Нью-Йорк, сравнивало выживаемость с лечебной дозой антикоагуляции по сравнению с профилактической дозой или отсутствием антикоагуляции у госпитализированных пациентов с COVID-19, 14.03-11.04.2020 (N=2773)
  - Средняя продолжительность госпитализации: 5 дней
  - Средняя продолжительность антикоагулянтной терапии: 3 дня
- Более длительная продолжительность антикоагулянтной терапии в лечебных дозах связана со снижением риска смертности (aHR\*: 0.86/day; 95% CI: 0.82-0.89;  $P < .001$ )

Outcome	TDAC (n = 786)	No TDAC (n = 1987)
In-hospital mortality, %	22.5	22.8
Median survival, days	21	14
Mechanical ventilation, %	29.8	8.1 <sup>†</sup>
▪ In-hospital mortality, %	29.1	62.7
▪ Median survival, days	21	9
Major bleeding, %	3	1.9

\*Adjusted for age, sex, ethnicity, BMI, history of hypertension, heart failure, atrial fibrillation, type 2 diabetes, anticoagulation use prior to hospitalization, and admission date. <sup>†</sup> $P < .001$ .

# Высокие дозы антикоагулянтов при тяжелой форме COVID-19: Дизайн ретроспективного обсервационного исследования

- 538 взрослых пациентов были госпитализированы в 8 отделений интенсивной терапии во Франции с подтвержденным ПЦР тяжелым COVID-19
- Получили тромбопрофилактику в течение  $\geq 1$  из 6 заранее определенных периодов времени с момента поступления в ОИТ до 14-го дня ОИТ
- Первичный исход: частота тромботических осложнений
- Данные собраны – 21.03-10.04.2021 г.
- Национальное руководство Франции, опубликованное 3.04.21 г., расширило рекомендации по тромбопрофилактике высокими дозами для дополнительных групп риска, включая тяжелую пневмонию COVID-19, требующую кислорода с помощью назальной канюли или инвазивной вентиляции
  - Разрешенное до / после сравнения стандартной и высокодозной тромбопрофилактики с НМГ или НФГ у пациентов с COVID-19 в ОИТ
    - Группа высоких доз включала антикоагулянтные препараты в промежуточных или терапевтических дозах

## Высокие дозы антикоагулянтов при тяжелой форме COVID-19: исходные характеристики и тромботические события

- Включено в исследование 538 пациентов:
  - 389 (73%) мужчин
  - Медиана возраста: 63 лет (IQR: 55-71)
  - Медиана ИМТ: 29 (IQR: 26.0-33.0)
- При поступлении в ОИТ средний уровень D-димера значительно выше у пациентов с тромбозами (2,59 мг / л; IQR: 1,30-7,72) по сравнению с пациентами без тромбозов (1,5 мг / л; IQR: 0,99-2,97).
  - Оставались значительно выше в течение 14 дней в ОИТ

Тип тромбоза	Встречаемость n (%)	Кумулятивная встречаемость, % (95% CI)
<b>Все тромбозы*</b>	122 (100)	22.7 (19.2-26.3)
■ ТЭЛА	64 (52)	12.0 (9.2-14.7)
■ глубоких вен	18 (15)	5.0 (2.7-7.3)
■ катетера	14 (11)	3.9 (1.9-5.9)
■ инсульт	4 (3)	1.1 (0.1-2.2)
■ другие	2 (2)	0.5 (0-1.3)
<b>Инфаркты</b>		
■ мезентериальные	1 (2)	0.2 (0-0.8)
■ миокарда	1 (1)	0.2 (0-0.8)
<b>Медицинские манипуляции:</b>		
■ Фильтр для CRRT	13 (11)	22.8 (11.8-33.7)
■ ЭКМО	5 (4)	11.6 (1.9-21.3)

\*Сведения о 538 пациентах; для ТЭЛА, ТГВ, катетера, инсульта и других тромбозов n = 360 (один центр не представил данные).

CRRT, continuous renal replacement therapy

# Высокие дозы антикоагулянтов при тяжелой форме COVID-19: результаты

- Высокие дозы тромбопрофилактики связаны со снижением риска тромбозов (OR: 0,81; 95% ДИ: 0,66-0,99)
  - Нет повышенного риска кровотечения по сравнению со стандартной дозой
- Кумулятивное воздействие высоких доз тромбопрофилактики было связано со снижением развития ТЭЛА (OR: 0,72; 95% ДИ: 0,53–0,98).
- Кумулятивное воздействие высоких доз тромбопрофилактики не связано со снижением смертности на 14-й день (OR: 1,12; 95% ДИ: 0,78–1,62)

Факторы риска, ассоциированные с тромбозом	Мультивариантный анализ Odds Ratio (95% CI)	P Value
Более высокий уровень D-димера при поступлении в ОИТ	1.45 (1.10-1.91)	.01
Требуется ЭКМО*	2.35 (0.99-5.57)	< .05

\*25 пациентов получали ЭКМО у пациентов с тромбозами по сравнению с 19 пациентами без тромбозов

- У пациентов с ожирением отсутствует повышенный риск тромбозов, что позволяет предположить, что высокие дозы тромбопрофилактики эффективны в этой группе высокого риска

# Ключевые текущие испытания антикоагулянтов для лечения COVID-19

- Международные рекомендации, основанные на многочисленных исследованиях: оценка антикоагулянтной терапии нефракционированными гепаринами в/в или низкомолекулярными гепаринами п/к по сравнению со стандартной фармакологической тромбопрофилактикой у пациентов с COVID-19 без медицинских показаний для разжижения крови
  - По состоянию на 12.2020 г., на основании обсуждений между наблюдательными советами, регистрация тяжелобольных пациентов с COVID-19, нуждающихся в поддержке в ОИТ, приостановлена<sup>1</sup>
  - Антикоагулянтные препараты не уменьшали потребность в органной поддержке; невозможно исключить риск НЯ; набор госпитализированных пациентов с COVID-19 в состоянии средней степени тяжести все еще продолжается
- Опубликованные результаты у 1098 пациентов показали, что антикоагулянтная терапия в терапевтических дозах у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии не улучшала выживаемость до выписки из больницы, не влияла на количество дней без поддержки органов по сравнению с обычной тромбопрофилактикой<sup>7</sup>

## Trials Involved

REMAP-CAP<sup>2,3</sup>

ACTIV-4 ACUTE<sup>4,5</sup>

ATTACC<sup>6</sup>



# Руководство по профилактике тромбозов

## Рекомендующая организация\*

### NIH<sup>[1]</sup>

- Госпитализированные взрослые с COVID-19 должны получать профилактическую дозу антикоагулянтов
- Антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия не должна использоваться для предотвращения артериального тромбоза – соответствие обычным рекомендациям для пациентов без COVID-19
- В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использование тромболитиков или увеличение доз антикоагулянтов для профилактики ВТЭ у госпитализированных пациентов с COVID-19 вне клинических испытаний
- Госпитализированных пациентов не следует рутинно выписывать с рекомендациями профилактики ВТЭ (расширенная профилактика ВТЭ может быть рассмотрена у пациентов с низким риском кровотечения и высоким риском ВТЭ)

### ASH<sup>[2]</sup>

- Все госпитализированные взрослые с COVID-19 должны получать тромбопрофилактику низкомолекулярным гепарином, а не нефракционированным гепарином, за исключением случаев, когда риск кровотечения превышает риск тромбоза
- Фондапаринукс рекомендуется при гепарин-индуцированной тромбоцитопении
- У пациентов, которым антикоагулянты противопоказаны или недоступны, необходимо использовать механическую тромбопрофилактику (например, пневматические компрессионные устройства).
- Вне клинических испытаний не следует назначать эмпирическое использование полных доз гепарина или низкомолекулярного гепарина у пациентов с COVID-19, у которых нет других показаний к проведению терапии антикоагулянтными препаратами

\*Дополнительные рекомендации доступны от Международного общества тромбозов и гемостаза<sup>[3]</sup>, и CHEST<sup>[4]</sup>



## Антикоагулянты для парентерального введения

### Нефракционированный гепарин, п/к, в/в

### Низкомолекулярные гепарины

- Далтепарин натрия, п/к
- Надропарин кальция, п/к
- Эноксапарин натрия, п/к
- Парнапарин натрия, п/к
- Бемипарин натрия, п/к

### Синтетические антикоагулянты

- Фондапаринукс натрия, п/к

### Пероральные антикоагулянты

- Ривароксабан, 10 мг, 1 раз/сут
- Апиксабан, 2,5 мг 2 раза/сут
- Дабигатрана этексилат, 110 мг 2 раза/сут

## Антикоагулянты для лечения COVID-19 у взрослых

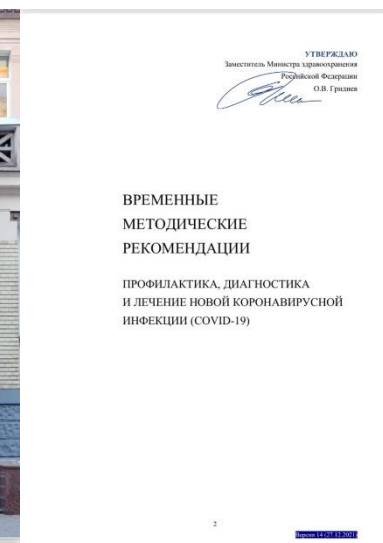
### *Приложение №7-1*

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

### *Приложение №7-2*

Алгоритм применения антикоагулянтов для лечения COVID-19 у взрослых пациентов в амбулаторных условиях

### *Приложение № 7-3*



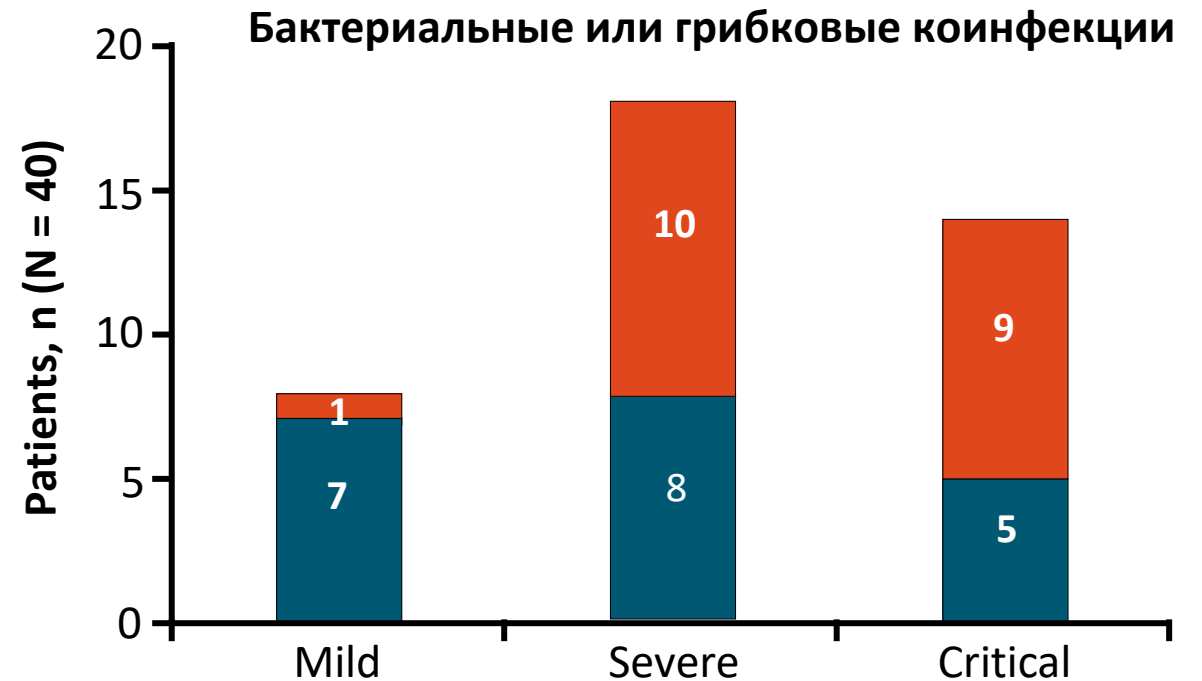
# Коинфекция и COVID-19

# Предполагаемая модель восприимчивости пациента с вирусной инфекцией к вторичной бактериальной пневмонии



# Заблеваемость бактериальной коинфекцией у пациентов с COVID-19: 4-28 февраля 2020 г., Ухань, Китай

- Ретроспективное когортное исследование 354 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19; средний возраст: 62 года (диапазон: 23-90)
- 116 пациентов прошли тестирование на коинфекцию на основании клинических подозрений:
  - 3 положительных результата на вирусную коинфекцию от 76 пациентов, проверенных методом ПЦР мокроты
  - 20 положительных результатов на бактериальную или грибковую коинфекцию от 40 пациентов, проверенных путем посева жидкостей БАЛ или крови
- Нет различий между коинфекциями, приобретенными в / вне больницы



Incidence of Positive Cultures by Disease Severity

**3 наиболее распространенных возбудителя:**  
*Acinetobacter baumannii*, *E.coli*, *Candida albicans*

# Ассоциация коинфекции с тяжестью COVID-19: 4-28.02.2020 г., Ухань, Китай

## Многовариантный регрессионный анализ факторов, ассоциированных с тяжестью COVID-19\*

Факторы <sup>†</sup>	F Value	R Value	P Value
Коинфекция	10.507	0.257	.014
Коинфекция + кол-во лимфоцитов	9.722	0.341	< .001
Коинфекция + кол-во лимфоцитов + уровень D-димера	8.022	0.375	< .001

\*Тяжесть: легкая, тяжелая, критическая

<sup>†</sup>Определяется перед сбором данных.

- Пациенты с коинфекцией имели значительно более высокое количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, а также значительно повышенные уровни D-димера, IL-6, IL-10, CRP и PCT по сравнению с пациентами без коинфекции
- **Коинфекция связана с нарастанием степени тяжести COVID-19 (регрессия Кокса), особенно у пациентов с повышенным количеством лимфоцитов и уровнями D-димера**

# Коинфекции, приобретенные в больницах/вне больниц. Испанская когорта COVID-19

- Ретроспективный анализ госпитализированных пациентов с COVID-19: N = 989

Baseline Characteristic	No Coinfection (n = 917)	CA Coinfection (n = 31)	$P_a$ Value vs No Coinfection	HA Superinfection* (n = 43)	$P_b$ Value vs No Coinfection
Median age, yrs (IQR)	61 (48-74)	63 (54.5-74)	.671	67 (55.8-74.3)	.006
Male sex, n (%)	51.0 (55.6)	18 (58.1)	.956	26 (60.5)	.822
Comorbidities, <sup>†</sup> n (%)					
▪ CKD	47 (5.1)	8 (25.8)	< .001	6 (14)	.013
▪ Cancer	77 (8.4)	1 (3.2)	.259	8 (18.6)	.021
Inflammatory markers, median (IQR)					
▪ CRP	7.06 (3.3-13.3)	6.8 (3.2-9.8)	.714	11.8 (5.6-17.9)	.012
▪ Ferritin	544 (150-1100)	208 (154-432)	.042	797 (296-1743)	.575
▪ Lymphocytes	0.9 (0.6-1.2)	0.8 (0.6-1.1)	.892	0.783 (0.5-1.1)	.088
▪ Lactate dehydrogenase	287 (233-372)	264 (221-378)	.477	311.5 (248-472)	.193

\*2 patients with CA infection developed HA superinfection. <sup>†</sup>Other comorbidities (HTN, DM, CVD, COPD) not significantly different between those with and without coinfection.

# Коинфекции, приобретенные в больницах/вне больниц. Испанская когорта COVID-19, исходы

- Уровень коинфекции (вне больниц) на 3,1% (31/989) ниже, чем ожидалось из прошлых пандемий гриппа<sup>[1,2]</sup> и не связано с более высокой смертностью
- 4,3% (43/989) уровень суперинфекции (в больнице), связан с более длительным пребыванием в больнице, большим числом госпитализаций в ОИТ и более высоким уровнем смертности

Outcome	No Coinfection (n = 917)	CA Coinfection (n = 31)	$P_a$ Value vs No Coinfection	HA Superinfection* (n = 43)	$P_b$ Value vs No Coinfection
Median hospital stay, days (IQR)	9 (5-15)	8 (4.5-11.5)	.565	20 (11-27.8)	< .001
ICU admission, n (%)	109 (11.9)	8 (25.8)	.02	29 (67.4)	< .001
Median time in ICU, days (IQR)	3 (1-10)	3 (0-9)	.888	5 (0.5-20)	.095
Death, n (%)	86 (9.4%)	5 (16.1)	.21	8 (18.6)	.047

\*2 patients with CA infection developed HA superinfection.



[rosminzdrav.ru/ministry/med\\_covid19](https://rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19)





# **Стадии и прогрессирование COVID-19. Оценка тяжести заболевания и факторов риска тяжелого течения**

# Рекомендации НИН: определение спектра тяжести COVID-19

Стадия	Характеристики
Бессимптомная / досимптомная инфекция	<ul style="list-style-type: none"><li>Положительный тест на вирус SARS-CoV-2 (ПЦР, антиген), но нет симптомов, соответствующих COVID-19</li></ul>
Легкая	<ul style="list-style-type: none"><li>Различные симптомы (лихорадка, кашель, боль в горле, недомогание, головная боль, мышечная боль, тошнота, рвота, диарея, потеря вкуса или запаха), но без одышки, одышки или аномальных изменений в грудной клетки (Rg, КТ)</li></ul>
Средней степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"><li><math>SpO_2 \geq 94\%</math> и заболевание нижних дыхательных путей, подтвержденное клинической оценкой или визуализацией</li></ul>
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"><li><math>SpO_2 &lt; 94\%</math>, <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 300</math> mm Hg, ЧДД <math>&gt; 30</math> дых/мин, или инфильтрация легких <math>&gt; 50\%</math></li></ul>
Критическая	<ul style="list-style-type: none"><li>Дыхательная недостаточность, септический шок, и/или полиорганная недостаточность</li></ul>

# Маршрутизация пациента с COVID-19 по степени тяжести заболевания

Выбор фармакотерапии осуществляется с учетом тяжести течения:

**80% - легкое течение, 15% среднетяжелое – тяжелое течение, 5% - тяжелое – крайне тяжелое<sup>1</sup>**



# Тяжесть COVID-19. Материковый Китай

- Обсервационное исследование случаев COVID-19, зарегистрированных в Китайской информационной системе CDC по инфекционным заболеваниям (на 11.02.2020 г. (N = 72 314)
  - Отсутствие случаев смерти среди пациентов с подтвержденным заболеванием с некритическим течением или в возрасте  $\leq 9$  лет

Течение заболевания, %	Подтвержденные случаи* (n = 44,672)
<b>Легкое</b>	<b>80.9</b>
Тяжелое	13.8
Критическое	4.7
Нет данных	0.6

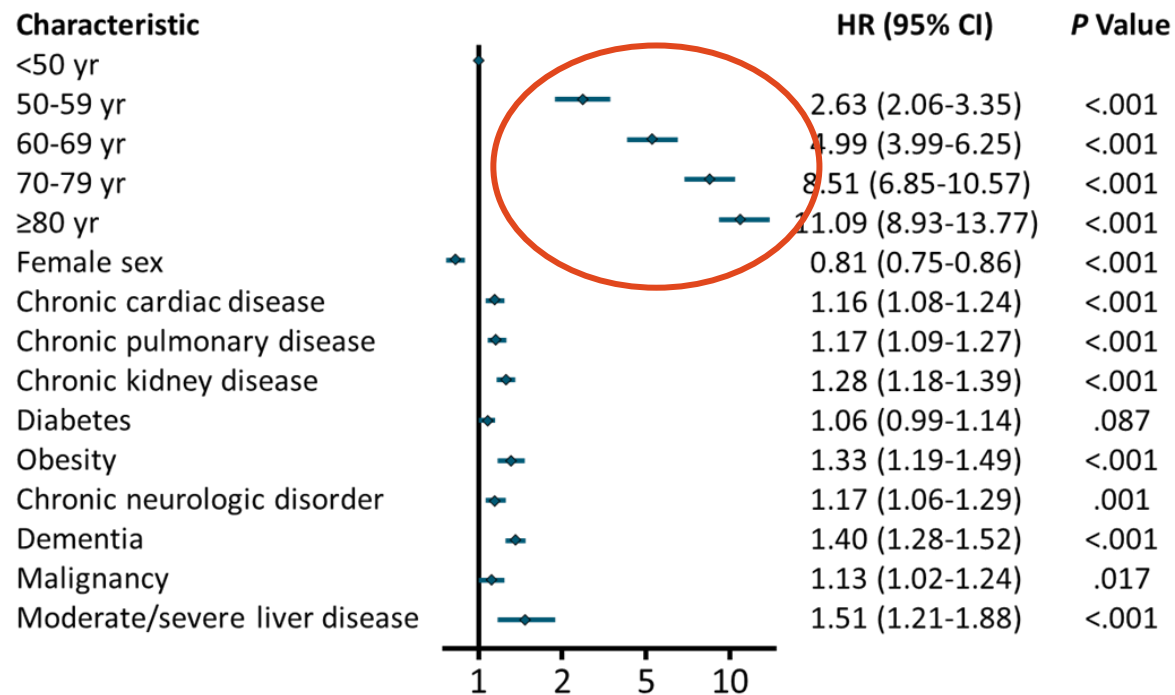
Характеристика	Показатель летальности, % (n/N)
Все подтвержденные случаи*	2.3 (1023/44,672)
▪ Критическое течение	<b>49.0 (1023/2087)</b>
▪ $\geq 80$ лет	14.8 (208/1408)
▪ ССЗ	10.5 (92/873)
▪ 70-79 лет	8.0 (312/3918)
▪ СД	7.3 (80/1102)
▪ Хр. заболевания легких	6.3 (32/511)
▪ АГ	6.0 (161/2683)
▪ ЗНО	5.6 (6/107)

\*Положительный результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в мазке из зева

# Факторы прогноза тяжести заболевания COVID-19

- Когортное исследование РНК-положительных пациентов с SARS-CoV-2 в Шанхае с 20 января по 25 февраля 2020 г. (N = 326)
- Когортное исследование РНК-положительных пациентов с SARS-CoV-2 в Шанхае с 20 января по 25 февраля 2020 г. (N = 326)
  - **Старший возраст** ( $P = .002$ )
  - **Лимфоцитопения** ( $P = .002$ )
- Уменьшение количества лимфоцитов коррелирует с высокими уровнями IL-6 и IL-8 у пациентов с тяжелым / критическим течением заболевания

## Multivariate Survival Analysis



- Проспективное наблюдательное когортное исследование госпитализаций в Англии, Уэльсе и Шотландии в период 06.02-19.04.2020 г. (N = 20 133)
  - Значительно повышенный риск смерти среди пожилых пациентов, мужчин и лиц с **хроническими сопутствующими заболеваниями**

# Статус по коморбидности при поступлении в больницы среди пациентов с COVID-19 в Нью-Йорке

- Серия случаев последовательно госпитализированных пациентов, поступивших в 12 больниц системы здравоохранения Нью-Йорка (1.03.-4.04.2020 г. (N = 5700)
  - Среднее количество всех сопутствующих заболеваний при поступлении: 4 (IQR: 2-8)

Количество сопутствующих заболеваний, %	Пациенты (N = 5700)
> 1	87.6
1	6.3
Нет	6.1

Сопутствующие заболевания, %	Пациенты (N = 5700)
Артериальная гипертензия	56.6
Ожирение	41.7
Сахарный диабет	33.8

# 4C Mortality Score: разработка, эффективность и практическое применение

- Проспективное обсервационное исследование **риска смертности среди взрослых, госпитализированных с COVID-19** в Англии, Шотландии и Уэльсе
  - Дериационная когорта набрана 06.02-20.05.2020 г.; валидационная когорта набрана 21.05-29.06.2020 г.
- **Цель:** определить и протестировать клинический инструмент для прогнозирования смертности на основе 8 переменных, оцениваемых при поступлении в больницу
- **Результат:** лучшая прогностическая способность по сравнению с 15 существующими шкалами стратификации риска (AUROC of 0.774 vs 0.614-0.764)

Deaths by 4C Mortality Score Risk Groups, n (%)	Derivation Cohort (n = 35,463)	Validation Cohort (n = 22,361)
Низкий (0-3)	45 (1.7)	20 (1.2)
Промежуточный (4-8)	751 (9.1)	486 (9.9)
Высокий (9-14)	6310 (34.9)	3666 (31.4)
Очень высокий ( $\geq 15$ )	4320 (66.2)	2557 (61.5)
Общий	11,426 (32.2)	6729 (30.1)

“Пациенты с [низкой оценкой риска] могут подходить для ведения амбулаторно, а пациенты из группы с промежуточным риском... могут подходить для наблюдения на уровне отделения. Важно, пациентам с баллом  $\geq 9$  [может потребоваться] агрессивное лечение, включая начало приема стероидов и раннее обращение в ОИТ, если это необходимо”

ОИТ, отделение интенсивной терапии

# 4C Mortality Score: Расчет

Параметр	4C Mortality Score
Возраст, лет	▪ < 50 -
	▪ 50-59 +2
	▪ 60-69 +4
	▪ 70-79 +6
	▪ ≥ 80 +7
Пол	▪ Female -
	▪ Male +1
Коморбидность,* n	▪ 0 -
	▪ 1 +1
	▪ ≥ 2 +2
Частота дыхания, вдох/мин	▪ < 20 -
	▪ 20-29 +1
	▪ ≥ 30 +2

Параметр	4C Mortality Score
SpO2 в воздухе помещения,%	▪ ≥ 92 -
	▪ < 92 +2
Шкала комы Глазго	▪ 15 -
	▪ < 15 +2
Азот мочевины, mmol/L	▪ < 7 -
	▪ 7-14 +1
	▪ > 14 +3
СРБ, mg/L	▪ < 50 -
	▪ 50-99 +1
	▪ ≥ 100 +2

Возможный диапазон баллов: 0-21. \*По индексу коморбидности Чарлсона с добавлением ожирения, определяемого клиницистами.



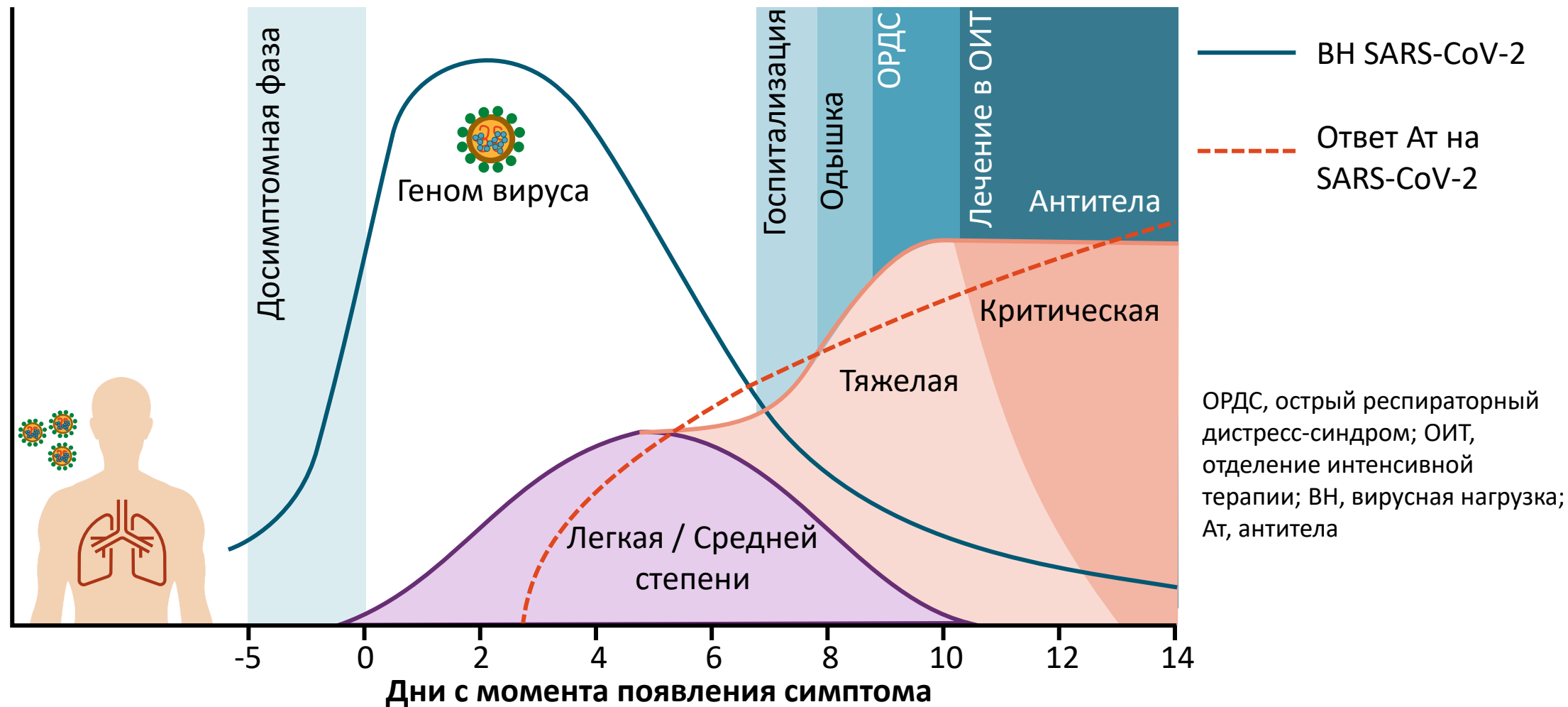
# Предикторы тяжести заболевания COVID-19: Зачем пытаться количественно оценить клиническое суждение?

- **Ограниченные ресурсы: для кого преимущественно использовать<sup>1</sup>**
  - Раннее амбулаторное лечение
  - Лечение сильно ухудшающегося COVID-19
- **> Разработано 230 моделей прогнозирования<sup>1</sup>**
  - Единые наборы данных (Китай), математические подходы, нетерпимые к отсутствующим данным
  - Большинство из них имеют высокий риск предвзятости, плохо сообщаются (целевая группа, учреждение здравоохранения)
  - Часто используют баллы допуска

## Examples:

- 4C Mortality Score<sup>2</sup>
- CURB-65<sup>3</sup>
- Jehi Model<sup>4</sup>

# Лабораторная и клиническая интеграция: оценка при поступлении (кривая) с необходимостью повторной оценки



# “Высокий риск” прогрессирования до тяжелого течения COVID-19

У медицинских работников на практике есть представления о «пациентах из группы высокого риска»

- Единодушная оценка по основным факторам риска
  - Поддержана стандартизация оценки
    - Важно при ограничении ресурсов и сортировки
  - Текущие рекомендации для конкретных амбулаторных препаратов содержат список факторов риска, поэтому критерии исследований и руководств обеспечивают разумное руководство
- Старший возраст ( $\geq 65$  лет)
  - Ожирение, избыточная МТ
  - Беременность
  - ХБП или СД
  - Иммуносупрессивное заболевание или лечение
  - Сердечно-сосудистые заболевания (включая врожденный порок сердца) или АГ
  - Хронические болезни легких
  - Серповидно-клеточная анемия
  - Расстройства нервного развития / состояния, добавляющие сложности с медицинской точки зрения
  - Медицинская технологическая зависимость (например, трахеостомия, гастростомия, вентиляция с положительным давлением)

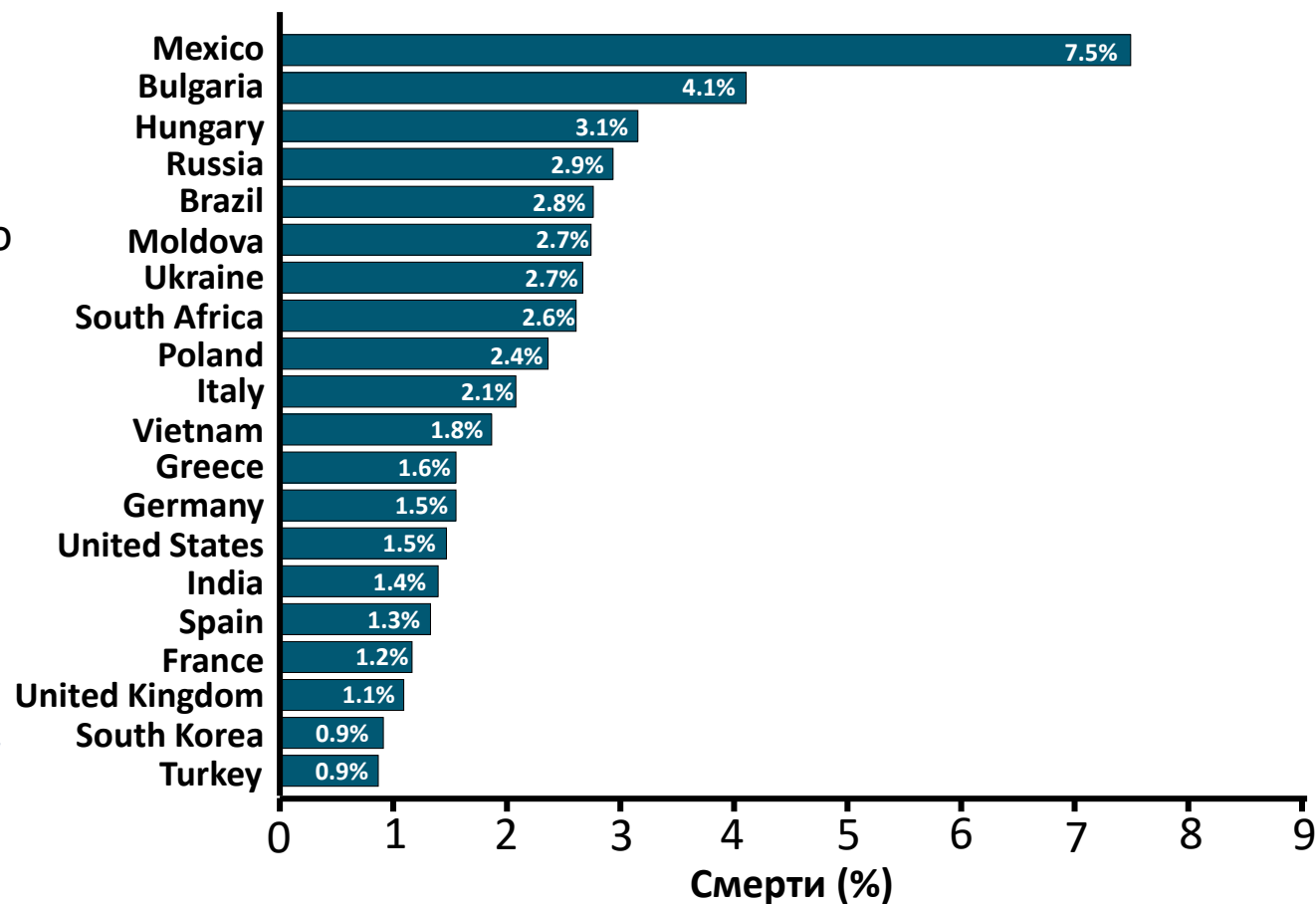
# Терминология

Понятие	Единицы/Числитель	Знаменатель	Сообщается как
Смертность (общее определение)	Количество смертей по конкретной причине	Общая популяция	Обычно на 100000 человек
Смертность от COVID по данным CDC	Количество смертей от COVID	Общее количество смертей	% (умножить на 100)
Летальность	Количество смертей от COVID	Всего случаев COVID	% (умножить на 100)

# Показатели летальности по странам

- Различия в смертности между странами и периодами времени могут быть вызваны различиями в:
  - Тестировании** → страны проверяют только людей с тяжелыми симптомами; уровень летальности будет выше, чем при широкомасштабном тестировании на бессимптомные случаи
  - Демографии** → высокая смертность среди пожилых людей или людей с сопутствующими заболеваниями высокого риска
  - Особенностях системы здравоохранения** → больница переполнена и т.д.
  - Другие причины**

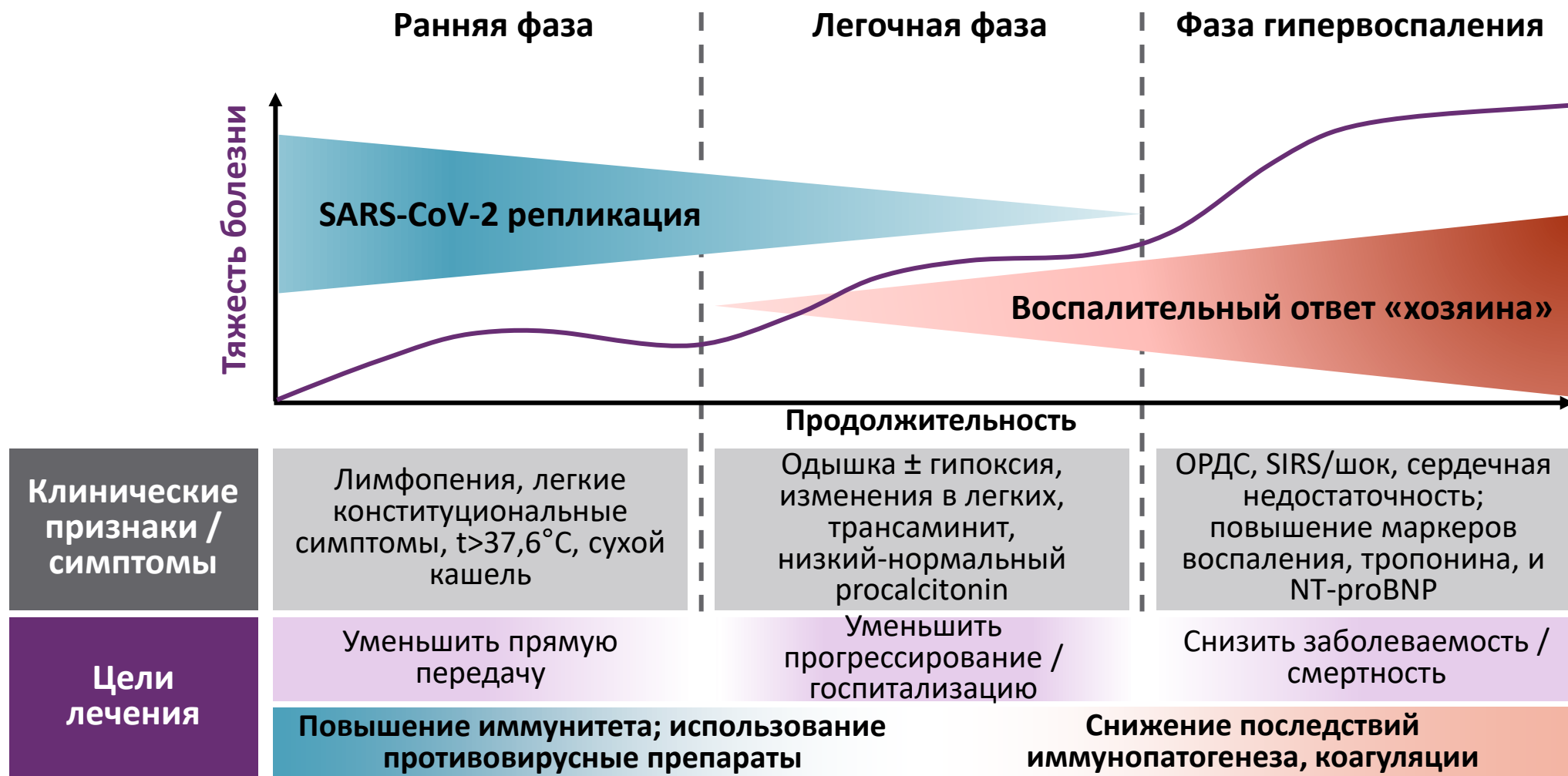
Наблюдаемые показатели летальности (5.01.2022)



# Сложности расчета смертности и показателей летальности в больницах и отделениях интенсивной терапии

- Показатели должны быть скорректированы с учетом изменения демографических характеристик людей, госпитализированных с течением времени, но эти подробные данные может быть трудно получить
- Пороги для госпитализации могли измениться со временем: пациенты с менее тяжелыми заболеваниями были госпитализированы по мере того, как места становились менее ограниченными.
  - Потенциальная возможность коррекции при оценке частоты встречаемости и анализе величин клинических и лабораторных значений, которые отражают тяжесть заболевания (например, КТ, насыщение кислородом, С-реактивный белок, ИЛ-6 и др.)

# Полезьа терапевтических подходов, продиктованная патогенезом SARS-CoV-2-инфекции



# Если пациенту сделана вакцинация...

Adjusted* Efficacy Against Delta VOC, % (95% CI)	Dose 1	Dose 2
<b>BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)</b>		
▪ Symptomatic <sup>1</sup>	35.6 (22.7-46.4)	88.0 (85.3-90.1)
▪ Hospitalization <sup>2</sup>	94 (46-99)	96 (86-99)
<b>ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (Oxford-AstraZeneca)</b>		
▪ Symptomatic <sup>1</sup>	30.0 (24.3-35.3)	67.0 (61.3-71.8)
▪ Hospitalization <sup>2</sup>	71 (51-83)	92 (75-97)

\*BNT162b2: period (calendar wk), travel history, race or ethnic group, sex, age, index of multiple deprivation, clinically extremely vulnerable group, region, history of positive test, health or social care worker, and care home residence; ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222: age, clinically extremely vulnerable groups, ethnicity, and test wk.

**Данные исследования из Калифорнии: Невакцинированные vs Вакцинированные<sup>3</sup>:  
Риск госпитализации 68 x выше, риск смерти 58 x выше**



# Если пациенту сделана вакцинация...

## Вирус Delta vs Omicron – август 2021 - январь 2022

Adjusted* Efficacy Against VOC, % (95% CI) <sup>1</sup>	Outpatient	Hospitalization
Delta predominant		
▪ 2 doses (14-179 days earlier)	86 (85-87)	90 (89-90)
▪ 2 doses (≥180 days earlier)	76 (75-77)	81 (80-82)
▪ 3 doses	94 (93-94)	94 (93-95)
Omicron predominant		
▪ 2 doses (14-179 days earlier)	52 (46-58)	81 (65-90)
▪ 2 doses (≥180 days earlier)	38 (32-43)	57 (39-70)
▪ 3 doses	82 (79-84)	90 (80-94)

\*Adjusted for age, geographic region, calendar time (days since August 26, 2021).

*Данные исследования из Лос-Анджелеса, Невакцинированные vs Вакцинированные (3 инъекции) во время волны Omicron <sup>2</sup>:*  
**Риск инфекции выше в 3.6; Риск госпитализации в 23 раза выше**