

УДК 616.21/.24-036.11-036.65-07-085-084

А.С. Прилуцкий

**КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ 2019.
ЧАСТЬ 2: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА.**

ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Резюме. *Описаны типичные клинические симптомы коронавирусной болезни 2019. Показано, что более тяжелое течение отмечено у лиц мужского пола, пожилых лиц, пациентов, имеющих сопутствующие заболевания и др. Представлена классификация клинических форм болезни. Охарактеризованы методы диагностики заболевания, в том числе полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией и др. Описаны типичные лабораторные и рентгенологические изменения. Охарактеризованы потенциально эффективные противовирусные препараты и симптоматическое лечение. Рассмотрены меры профилактики заболевания.*

Ключевые слова: *коронавирусы, коронавирусная болезнь 2019, SARS-CoV-2, клиника, диагностика, лечение, профилактика*

Следует отметить, что коронавирусная болезнь 2019 — это новое инфекционное заболевание, к которому население не имеет иммунитета. Этот факт подтверждается анализом заболеваемости, который показывает восприимчивость всех возрастных категорий населения. Необходимо отметить, что подавляющее большинство заболевших коронавирусной болезнью 2019 имеют легкое и средней степени тяжести течение заболевания [1]. Так только у около 25,5% было зарегистрировано тяжелое течение пневмонии. У 69,9% и 4,5% пациентов соответственно было диагностировано легкое течение пневмонии или острые респираторные инфекции. При этом авторы заявляют о возможности недоучета легких случаев заболеваний, обусловленных вирусом SARS-CoV-2. Есть данные, что частота тяжелого течения болезни с начала эпидемии снижалась. Если в начале болезни она составляла 25%, то затем уменьшилась до 15% и менее [1, 2]. При анализе более чем 4000 пациентов к 26 января 2020 года [1] почти половина подтвержденных случаев заболеваний были зарегистрированы среди лиц в возрасте 50 лет и старше (47,7%). В ряде исследований [1, 3, 4] было определено, что мужчины болеют чаще чем женщины ($p < 0,001$). Однако не все авторы подтверждают этот факт [5]. В большинстве работ отмечено более тяжелое течение болезни у лиц старшего возраста и заразившихся пациентов, имеющих одно или более сопутствующих за-

болеваний [1, 3–6]. Так повышение тяжести течения болезни было связано с наличием у заразившихся сердечно-сосудистых, хронических легочных заболеваний, диабета и др. [3–6]. Летальность вначале составила 3,06% (95% доверительный интервал 2,02–4,59%). При этом мужской пол, возраст ≥ 60 лет, более тяжелое начало болезни и задержка при диагностике заболевания были связаны с существенным увеличением коэффициента летальности [1]. Следует подчеркнуть, что по расчетам Shen M. et al. (2020) однодневное сокращение длительности периода от начала болезни (появления первых симптомов) до изоляции больного будет уменьшать количество случаев инфицированности и смертность на 68–80% [7].

Кроме того, было обнаружено, что соотношение смертности мужчин и женщин составляет 3,25:1 [8]. Среднее время от появления первых симптомов до смерти у людей в возрасте 70 лет и старше (11,5 дней) было существенно короче, чем у людей в возрасте до 70 лет (20 дней). Эти результаты показывают, что болезнь может прогрессировать быстрее у пожилых людей, чем у молодых. [8]. Указывается, что дети часто имеют легкие симптомы заболевания после заражения [9]. Следует отметить, что исходя из проведенного нами анализа данных ВОЗ, динамика ежедневной регистрации заболеваний свидетельствует об устойчивом снижении её в КНР при существенном возрастании её в ряде остальных стран ($p < 0,001$).

Наиболее частыми симптомами при заболевании (Табл.1) являются лихорадка, усталость, мышечные боли, кашель и др. [1, 3, 5, 10]. Следует отметить, что лихорадка при обращении, по данным различных исследований, регистрировалась у 81,8–98,6% пациентов [3, 5, 6, 10, 11]. В одном наблюдении у значительного количества лиц (61,3%) с подтвержденной коронавирусной болезнью 2019 отмечались ознобы [12]. В среднем температура при обращении за медпомощью составила 37,3 (36,7–38,0) [5]. Диарея и другие симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта регистрировались

(Табл.1) у значительно меньшего количества лиц [5, 10]. Редко наблюдалась тахикардия, головные боли [10]. Следует отметить, что у лиц с нарушением функции различных органов и систем, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, чаще регистрировались диспноэ, анорексия, боли в горле, головокружения и др. [3]. Следует отметить, что, несмотря на относительную редкость данных симптомов уже выявлены случаи атипичного начала заболевания — с диареей и др. [13]. Кроме того, следует подчеркнуть наличие у ряда пациентов с COVID-19 неврологических симптомов, что может указывать на тропизм вируса к клеткам нервной ткани [14]. Особенно это важно в связи с подобием вируса SARS-CoV-2 вирусу SARS-CoV, в отношении которого и некоторых других коронавирусов уже доказана возможность поражения клеток головного мозга, синапсов нервной ткани.

Результаты визуализации варьируют в зависимости от возраста пациента, его иммунологической реактивности, стадии заболевания во время сканирования, терапии и др. [9]. Типичными находками при компьютерной томографии (КТ) были двухсторонние участки типа матового стекла, пятнистые тени [3, 5, 12, 15, 16], которые, как правило, были распределены вдоль бронхососудистых пучков или в субплевральных областях с двусторонним поражением легких [9,17]. Количество очагов

чаще было более 3. Встречались иногда единичные или двойные поражения. Как правило, очаги крупные, пятнистые, узелковые, комковатые или сотовидные или в виде шнура. Плотность в основном неравномерна с утолщением междолевых перегородок, интралобулярными линиями, и уплотнением, утолщением стенок бронхов [9]. В общем, обследованные пациенты с COVID-19 имели: помутнение типа матового стекла у 65 (72%); консолидацию у 12 (13%); признаки «булыжной мостовой» у 11 (12%); утолщение интерлобулярной септы у 33 (37%) и прилежащей плевры у 50 (56%) лиц [16]. Полостные поражения легких, плевральный и перикардальный выпоты, дискретные легочные узлы и лимфаденопатия, как правило отсутствовали. В динамике у многих пациентов отмечалась прогрессия рентгенологических изменений с увеличением плотности поражений их, расширением и консолидацией, увеличением фиброза, узлов [18]. Кроме того, следует указать на то, что компьютерная томография грудной клетки у ряда пациентов инфицированных SARS-CoV-2 может не показать вначале каких-либо отклонений, но у части из них двустороннее помутнение по типу матового стекла наблюдается при повторении её через 3–4 дня. Следует отметить, что для данной коронавирусной пневмонии характерны также фиброзные изменения. Указывается, что детальная характеристика рентгенологических изменений может быть полезна для диагностики и прогнозирования исхода коронавирусной пневмонии [19, 20].

Для больных коронавирусной пневмонией 2019 характерными были (Табл.2) снижение количества лейкоцитов (или нормальное их значение) и лимфоцитов крови [3, 5, 6, 10–12]. Так почти 80% пациентов имели нормальное или пониженное количество лейкоцитов и лимфопению (72,3%) [10]. У более чем половины из пациентов (52,9%) зарегистрирована эозинопения (количество эозинофилов < 0,02×10⁹/л). Более выраженное снижение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов наблюдалось у лиц, госпитализированных в отделения

Таблица 1. Частота симптомов коронавирусной болезни 2019 [3]

Жалобы и симптомы:	Частота симптомов среди пациентов:			P*
	всех (n=138)	поступивших в ОИТ (n=36)	не лечившихся в ОИТ (n=102)	
Лихорадка	136 (98,6)	36 (100)	100 (98,0)	>0,99
Усталость	96 (69,6)	29 (80,6)	67 (65,7)	0,10
Диспноэ	43 (31,2)	23 (63,9)	20 (19,6)	<0,001
Сухой кашель	82 (59,4)	21 (58,3)	61 (59,8)	0,88
Боль в горле	24 (17,4)	12 (33,3)	12 (11,8)	0,003
Мокрота	37 (26,8)	8 (22,2)	29 (28,4)	0,35
Миалгия	48 (34,8)	12 (33,3)	36 (35,3)	0,83
Анорексия	55 (39,9)	24 (66,7)	31 (30,4)	<0,001
Головная боль	9 (6,5)	3 (8,3)	6 (5,9)	0,70
Головокружение	13 (9,4)	8 (22,2)	5 (4,9)	0,007
Диарея	14 (10,1)	6 (16,7)	8 (7,8)	0,20
Тошнота	14 (10,1)	4 (11,1)	10 (9,8)	>0,99
Рвота	5 (3,6)	3 (8,3)	2 (2,0)	0,13
Абдоминальная боль	3 (2,2)	3 (8,3)	0 (0)	0,02

Примечание: * — уровень достоверности отличий частоты жалоб и симптомов между группами пациентов, находившихся на лечении в ОИТ в сравнении с пациентами, не имеющими потребности в нём; ОИТ — отделение интенсивной терапии

Таблица 2. Показатели исследований у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 [3]

Количество (концентрация)	Показатели исследований среди пациентов:			
	Всех (n=138)	поступивших в ОИТ (n=36)	не лечившихся в ОИТ (n=102)	P*
Лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	4.5 (3.3–6.2)	6.6 (3.6–9.8)	4.3 (3.3–5.4)	0,003
Нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$)	3.0 (2.0–4.9)	4.6 (2.6–7.9)	2.7 (1.9–3.9)	<0,001
Лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	0.8 (0.6–1.1)	0.8 (0.5–0.9)	0.9 (0.6–1.2)	0,03
Д-димер (мг/л)	203 (121–403)	414 (191–1324)	166 (101–285)	<0,001
АЛТ (Е/л)	24 (16–40)	35 (19–57)	23 (15–36)	0,007
АСТ (Е/л)	31 (24–51)	52 (30–70)	29 (21–38)	<0,001
Общий билирубин (ммоль/л)	9.8 (8.4–14.1)	11.5 (9.6–18.6)	9.3 (8.2–12.8)	0,02
Креатинин (Е/л)	72 (60–87)	80 (66–106)	71 (58–84)	0,08
КреатининкиназаМВ (Е/л)	14 (10–18)	18 (12–35)	13 (10–14)	<0,001
Лактатдегидрогеназа (Е/л)	261 (182–403)	435 (302–596)	212 (171–291)	<0,001
Гиперчувствительный тропонин (пг/мл)	6.4 (2.8–18.5)	11.0 (5.6–26.4)	5.1 (2.1–9.8)	0,004
Прокальцитонин (нг/мл) (≥ 0.05 , %)	49 (35.5)	27 (75.0)	22 (21.6)	<0,001

Примечание: * — уровень достоверности отличий показателей между группами пациентов, находившихся на лечении в ОИТ в сравнении с пациентами, не имеющими потребности в нём; ОИТ — отделение интенсивной терапии

интенсивной терапии (Табл.2). Количество лиц с уровнями лейкоцитов $< 4 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $< 1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ были существенно выше при тяжелом течении пневмонии [5]. Концентрация гемоглобина при этом была существенно ниже. У данных пациентов (Табл.2), как правило, также существенно более высокой была концентрация ряда воспалительных медиаторов (СРБ, прокальцитонина и др.), ферментов (лактатдегидрогеназа, АЛТ, АСТ и др.) и др. [5, 10]. Правда, в одном исследовании разницы в уровне СРБ, кальцитонина, ряда ферментов, цитокинов среди больных с различной степенью тяжести течения болезни зарегистрировано не было [11]. В другой работе отмечено, что высокие концентрации прокальцитонина наблюдались только у 34,7% больных [6]. Следует отметить выявленные более высокие уровни экспрессии IL-2 рецептора, интерлейкина-6 у пациентов, имеющих более тяжелое течение новой коронавирусной пневмонии [11]. Ими указывается, что данные маркеры могут иметь прогностическое значение для предсказания степени тяжести заболевания. Думается, что отсутствие существенных различий в этом наблюдении ряда указанных показателей обусловлено только небольшим количеством наблюдений [11], и различия в концентрации TNF α , IL-1, IL-8 и других цитокинов будут обнаружены у лиц различной тяжестью течения болезни далее во многих исследованиях, как обнаружены уже отличия в СРБ, ЛДГ.

Следует отметить, уже появившуюся первую работу, в которой с использованием большего количества обследованных лиц, показаны существенно более высокие показатели, в том числе провоспалительных цитокинов: IL-2, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, интерферон- γ -индуцированного белка-10 (IP-10), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP1), макрофагального воспалительного белка-1 альфа (MIP-1 α) и TNF α у пациентов, нуждающихся в проведении интенсивной терапии [21], что позволило утверждать, что «цитокиновый шторм» связан с тяжестью болезни. Однако установлено, что помимо активации Т-хелперов 1 типа инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, активирует и Т-хелперы 2 типа, что отличает её от SARS. Уточнение роли различных цитокинов, в том числе, помимо вышеуказанных, продуцируемых Т-хелперами 17, 9 и др., требует проведения дальнейших исследований. Однако, несмотря на неясности, исходное повышение концентраций многих исследованных цитокинов (IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8 и др.), более высокая концентрация ряда из них при более тяжелом клиническом течении заболевания говорят о несомненном участии их в патогенезе болезни, развитии клинической картины её, в том числе и осложнений.

Следует отметить, что обеспечение ранней диагностики является важнейшим моментом в обеспечении контроля эпидемического распространения любых инфекций и особенно

коронавирусной болезни 2019. Точная клиническая диагностика случаев данного заболевания практически невозможна в связи со многими обстоятельствами. Это как неспецифичность, так и вариабельность клинических проявлений болезни (даже комплекса их), наличие асимптоматических случаев выделения вируса и др. Следует также отметить, что у ряда больных температурная реакция может развиваться отсрочено, а ряд симптомов появляется у ограниченного количества лиц [5, 10, 22 и др.]. Проведенный нами анализ имеющихся данных показывает, что клинические характеристики пневмонии SARS-CoV-2, в общем, аналогичны таковым, наблюдающимся при обычной вирусной пневмонии. Кроме того, в последние дни перед написанием данной работы вышла статья, подтверждающая данные выводы, в которой указывается на отсутствие значимых клинических различий между группами лиц с заподозренной коронавирусной болезнью 2019 у которых лабораторно вирус был не идентифицирован или подтвержден [12]. Авторами указывается на единственное статистически значимое различие в группе лиц с подтвержденным диагнозом коронавирусной болезни 2019 — это частота одышки. С учетом вышеуказанного первостепенное значение приобретает лабораторная диагностика этого заболевания. В настоящее время уже разработаны молекулярные методы тестирования болезни (РТ-ПЦР), имеющие достаточную специфичность и чувствительность, и использующие характерные последовательности вирусной РНК [23, 24]. Для диагностики удобно использовать материал, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и/или ротоглотки [23]. Также в связи с выделением вирусной РНК в промывных водах бронхов, эндотрахеальном, назофарингеальном аспирате, мокроте, моче, кале — все эти экскреты организма, а также и кровь, сыворотку, плазму можно использовать для анализа [13, 22, 23, 25]. Биопсийный или аутопсийный материал также может служить для выяснения этиологии заболевания. Установлено, что уровень РНК вируса в крови коррелирует с тяжестью течения инфекции [26]. Анализ образцов кала и мочи на наличие SARS-CoV-2 может помочь выявить альтернативные пути передачи вируса. Показано, что вирусная РНК в анальных соскобах в отдельных случаях выявляется в количествах даже больших чем в крови [26], что, по мнению авторов, доказывает способность вируса реплицироваться в желудочно-кишечном тракте. Найдено, что вирус в слюне обнаруживается у многих (97,1%) па-

циентов [27]. Серийный мониторинг вирусной нагрузки слюны показал тенденцию к её снижению. Кроме того, живой вирус был обнаружен в слюне и культивированием. Конечно же, слюна является перспективным неинвазивным материалом для диагностики, мониторинга и контроля эффективности лечения у пациентов с данной инфекцией. Следует отметить, что разработаны методы исследования антител различных классов к SARS-CoV-2 [28]. Хотя определение вирусной РНК методом ПЦР стало стандартным методом диагностики инфекции SARS-CoV-2 [24], эти наборы для ПЦР-анализа в реальном времени имеют много ограничений. Сообщалось и о ложных отрицательных результатах. Кроме того, существует острая необходимость в более точном, и менее трудоемком методе тестирования для выявления большого числа инфицированных пациентов и бессимптомных носителей с целью эффективного предотвращения передачи вируса и обеспечения своевременного лечения пациентов. Авторы разработали быстрый и простой иммуноанализ, который может выявлять антитела IgM и IgG против вируса SARS-CoV-2 в крови человека в течение 15 минут, что позволяет выявлять пациентов на разных стадиях инфекции [29]. С помощью этого набора для тестирования проведены исследования для подтверждения его клинической эффективности. Чувствительность и специфичность теста измеряли с использованием образцов крови, собранных у 397 подтвержденных ПЦР пациентов с COVID-19 и 128 отрицательных лиц в 8 различных базах. Общая чувствительность тестирования составила 88,66%, а специфичность — 90,63%. Результаты показали возможность обнаружения антител в крови из пальца, сыворотке и плазме венозной крови. Комбинированный анализ IgM-IgG антител показал лучшую чувствительность по сравнению с тестами, выявляющими IgM или IgG отдельно. Он может быть использован для быстрого скрининга носителей SARS-CoV-2, симптоматических или бессимптомных, в больницах, клиниках и испытательных лабораториях. Все вышеизложенное позволяет с высокой достоверностью и оперативно диагностировать этиологию данного заболевания. Разработка скрининг тестов диагностики данного заболевания очень важна для оперативной диагностики. Методы мультиплексного определения возбудителей должны сыграть важную роль в ускорении определения возбудителя.

Методические рекомендации ВОЗ выделяют пять уровней степени тяжести коронавирусной инфекции 2019: легкая, тяжелая пневмо-

Таблица 3. Клиническая классификация коронавирусной болезни 2019

I. Типичное течение:	
•	Острая инфекция верхних дыхательных путей. Лица с наличием симптомов ОРВИ (лихорадка, кашель, боль в горле, заложенность носа, ринорея, усталость, головная боль, миалгия или дискомфорт и т.д., но без признаков пневмонии)
•	Легкая пневмония. Наличие комплекса респираторных и рентгенологических признаков, указывающих на пневмонию, но не достигают критериев тяжелого течения её.
•	Тяжелая пневмония.
•	Острый респираторный дистресс синдром (ОРДС)
•	Сепсис.
•	Септический (инфекционно-токсический) шок.
II. Атипичное течение:	
•	а. Бессимптомная инфекция-положительный результат лабораторных исследований на SARS-CoV-2, но без клинических симптомов или аномалий результатов визуализации легких.
•	б. Акатаральная форма.
•	Прочие формы

ния, острый респираторный дистресс синдром, сепсис и септический шок [30]. Следует отметить, что в связи с тем, что у ряда больных инфекция может протекать клинически бессимптомно, или проявляется в виде респираторной инфекции без пневмонии, данные клинические формы течения заболевания (в том числе с учетом возможных атипичных проявлений инфекции), вероятно, стоит добавить в перечень форм заболеваний, вызванных вирусом SARS-CoV-2. В рекомендациях для педиатров данные формы течения инфекции входят в легкую степень коронавирусной болезни 2019, но каждая выделяется отдельно [31]. Накапливаются данные, что бессимптомное течение инфекции встречается достаточно часто [32, 33]. Так исследования S. Tian et al. (2020) показывают, что 5% пациентов имеют асимптоматическое течение болезни [32]. С учетом этого и имеющихся других атипичных форм течения болезни (с поражением желудочно-кишечного тракта и др.) целесообразно клиническую классификацию коронавирусной болезни 2019 представить с учетом данных форм (Табл.3).

Различают легкие, средние, тяжелые и критические формы коронавирусной болезни 2019. К осложнениям коронавирусной болезни относятся: отек легких; острая сердечная недостаточность; острая почечная недостаточность; геморрагический синдром на фоне снижения тромбоцитов крови (ДВС) и др.

Тяжесть течения коронавирусной пневмонии, согласно методическим рекомендациям ВОЗ, у детей и взрослых, оценивается исходя из комплекса признаков, из которых частота дыхания и степень насыщения артериальной крови кислородом являются одними из наиболее важных [9, 31, 34]. У взрослых и подростков наличие температуры, сочетающееся

с симптомами респираторной инфекции, положительными рентгенологическими критериями, с частотой дыхания > 30 в минуту и/или степенью насыщения крови кислородом < 90% свидетельствует о тяжелом течении пневмонии [9, 30]. Для диагностики острого респираторного дистресс синдрома используют Берлинские критерии с учетом индекса оксигенации [35, 36]. При наличии сепсиса оцениваются степень нарушения кровообращения и дыхания, ментальные нарушения и др. Клинически наличие септического шока у взрослых может быть диагностировано исходя из необходимости больного в терапии вазопрессорами для поддержания среднего артериального давления на уровне 65 мм ртутного столба или выше и концентрации лактата в сыворотке более 2 ммоль/л (> 18 мг/дл) в отсутствие гиповолемии [37].

При поступлении пациенту предписывается постельный режим с постоянным контролем жизненно важных показателей (частота сердечных сокращений, дыхания, уровня артериального давления, степень насыщения артериальной крови кислородом и др.). Назначают поддерживающее лечение для обеспечения необходимого энергетического, электролитного, водного баланса, кислотно-щелочного равновесия крови и др. Пациент должен быть тестирован с помощью общеклинических анализов. У него необходимо определить СРБ, прокальцитонин, исследовать функции органов (ферменты печени, миокарда, билирубин, креатинин, азот мочевины, показатели коагуляции и др.). Должна быть проведена рентгенография или томография легких. При необходимости пациент должен получить эффективную кислородную терапию, неинвазивную или инвазивную механическую вен-

Таблица 4. Рекомендуемые к использованию противовирусные препараты

Препараты	Дозировки препаратов, применяемые у:		Ссылка
	Взрослых	Детей	
α-интерферон (ингаляции)	5 млн. МЕ 2 раза в день	100–200 тыс.МЕ / кг и 200 –400тыс. МЕ / кг в легких и тяжелых случаях, 2раза/ день в течение 5–7 дней	[9, 31]
лопинавир / ритонавир (200 мг / 50 мг)	по 2 капсулы 2 раза в день 1–2 недели	вес 7–15 кг–12 / 3 мг / кг; вес 15–40 кг–10 / 2,5 мг / кг; вес> 40 кг–доза взрослых	[9, 31]
Плазма выздоравливающих лиц в сутки*	от 50мл, чаще 200–400 мл 11–17 дней	Возможна корректировка исходя из веса**	[4, 38]

Примечание: * — эффективна в отношении SARS-CoV; ** — заметка автора.

тиляцию в зависимости от необходимости [9, 23, 28, 34]. Следует отметить необходимость достижения контрольных показателей сатурации крови кислородом [9, 31]. В настоящее время, несмотря на отсутствие доказательств об эффективности противовирусных препаратов, ряд из них начинает использоваться при инфекции вирусом SARS-CoV-2 [4, 9, 13, 31]. Указывается что очень важным является возможно раннее начало противовирусной терапии. Исходя из уже имеющихся сведений об эффективности данных препаратов в отношении различных вирусных инфекций и, прежде всего, родственных по патогенезу (SARS-CoV и др.) рекомендуется прием препаратов интерферона α, лопинавира в комплексе с ритонавиром и других (Табл. 4). Препараты интерферона рекомендуются в связи с широким спектром их действия, известными схемами применения, известными незначительными побочными эффектами. Также рекомендуется к применению лопинавир — ингибитор протеазы вирусов в комбинации с ритонавиром. Последний препарат ингибирует опосредованный ферментом CYP3A метаболизм лопинавира в печени, в результате чего повышается концентрация лопинавира в плазме крови. Начато контролируемое рандомизированное исследование (ChiCTR2000029308) по определению эффективности комбинации вышеуказанных лекарственных средств на течение COVID-2019. Конечно же, следует провести серьезную работу по определению эффективности многих препаратов в связи с неопределенностью ряда имеющихся результатов и получить более серьезную доказательную базу в отношении действия их на вирусы SARS [39], SARS-CoV-2 и др. В настоящее время в КНР у больных и лиц с подозрением на коронавирусную болезнь 2019 начал довольно широко использоваться осельтамивир [4, 40]. Данный противовирусный препарат, относится к группе ингибиторов нейроминидазы. В

России он известен под торговой маркой «Тамифлю». Ранее было показано, что ингибиторы нейраминидазы эффективны при лечении MERS-CoV инфекции, однако нет точных доказательств того, что осельтамивир эффективен против вируса SARS-CoV-2. Имеется мнение, что в настоящее время широко используемые противовирусные препараты, включая ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, парамивир, занамивир и др.) не эффективны SARS-CoV-2 поскольку коронавирус не продуцирует нейраминидазу [41]. Авторы также заключают, что ганцикловир, ацикловир, рибавирин и другие препараты малоэффективны и не рекомендуются для клинического применения. Кстати, следует отметить, что имеются пути, объясняющие низкую эффективность рибавирина *in vivo* [42]. Из других препаратов потенциально эффективных в отношении вируса SARS-CoV-2 указывают на ремдесивир, арбидол, тенофовирадизопроксилафумарат, ламивудин, хлорохин и др. [40]. Так, недавние исследования показали, что ремдесивир и хлорохин очень эффективны при контроле COVID-19 *in vitro* [43]. Описан случай пневмонии SARS-CoV-2 с многообещающим хорошим клиническим ответом на ремдесивир [13]. В КНР в настоящее время проводятся два клинических испытания данного препарата. Результаты экспериментов на животных показывают, что по сравнению с контрольной группой ремдесивир может эффективно снижать титр вируса в легочной ткани у мышей, инфицированных MERS-CoV, с уменьшением повреждения легочной ткани, причем его эффективность больше, чем у комбинации препаратов (лопинавир/ритонавир, интерферон-бета) [44]. Показано, что в первичных культурах эпителиальных клеток легких человека данный препарат является мощным ингибитором циркулирующих современных коронавирусов (SARS, MERS-CoV и родственных коронавирусов летучих мышей). Обра-

щает на себя внимание успешное лечение 4 пациентов, находящихся в тяжелом состоянии с помощью комбинированного лечения лопинавиром/ритонавиром совместно с арбидолом (0,2 грамма 3 раза в день в течение 6–15 дней) [45]. Следует отметить имеющуюся возможность усиления эффективности терапии с помощью введения иммуноглобулинов для внутривенного введения, плазмы крови от переболевших больных и др. [4, 38]. Необходимо указать данные об эффективности в отношении SARS-CoV-2 давно изученного и применяемого для лечения малярии хлорохина. Показано, что небольшая концентрация его (1,1 мкМ) предотвращает репликацию этого вируса [46]. Возможно, хлорохин является одним из самых используемых лекарств в мире. Практически все европейцы, собираясь и находясь в эндемичных по малярии районах, всегда получали курсы химиопрофилактики малярии и продолжали её в течение двух месяцев после возвращения. Местные жители используют данный препарат постоянно. Хлорохин (делагил) является производным 4-аминохинолина и используется для лечения паразитарных, аутоиммунных заболеваний в различных дозах от 0,25 до 0,75–1 грамма в сутки по различным схемам. Он дешев и обладает довольно хорошей переносимостью. В настоящее время в КНР проводятся контролируемые рандомизированные исследования данного препарата. Интересным является предложение использования доступных блокаторов ангиотензинового рецептора 1 (например, лозартана), в качестве терапевтических средств для снижения тяжести течения и смертности от SARS-CoV-2. Эта идея основана на наблюдениях, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) служит в качестве сайта связывания для коронавируса вовлеченного в текущую эпидемию COVID-19, аналогично штамму SARS-CoV.

Применение кортикостероидов (ГК) вызывает значительные споры. Краткосрочное использование их рекомендуется с целью снижения избыточного синтеза провоспалительных цитокинов. При этом применение метилпреднизолона в дозах 1–2 мг/кг в сутки может привести к быстрому регрессу острого респираторного дистресс синдрома [4]. Вместе с тем ряд авторов отмечает неэффективность [47] применения ГК у данных лиц и на примере результатов проведенных ранее исследований показывает, что возможное снижение иммунной реактивности может обусловить увеличение длительности персистирования вирусов. Акцентируется внимание на осторожности при введении глюкокортикостероидов больным с

гипертензией, диабетом, лицам с иммунодефицитными состояниями, сопутствующими бактериальными и вирусными инфекциями. Назначение, длительность и дозы введения их должны быть максимально продуманными и оптимизированными исходя из клинического состояния пациента. Недопустимо введение глюкокортикостероидов с целью снижения температуры [48]. Метилпреднизолон или другие глюкокортикостероиды рекомендуется назначать в зависимости от клинического состояния больного, веса его, сатурации крови кислородом и других показателей. В общем, по рекомендациям доктора J.P.Zhaoetal (2020), у пациентов с весом до или более 80 кг в первый день соответственно назначается 20 или 40 мг метилпреднизолона 1–2 раза в день с последующей коррекцией дозы и кратности введения препарата в зависимости от динамики течения заболевания [48]. При температуре выше 38,5°C как жаропонижающее средство может быть использован ибупрофен. При постоянной лихорадке возможно использование его каждые 4–6 ч, но не более 4 раз в сутки до достижения температуры ниже 38 °C. Более значительное снижение температуры тела не способствует антивирусному лечению [9]. Антибиотики применяются при наличии бактериальной инфекции. Полезно введение витамина С. Проводится профилактическая терапия гиперкоагуляционного синдрома низкомолекулярными гепаринами и др.

Предупреждение распространения инфекции включает в себя меры направленные на: 1. Ограничение циркуляции вируса среди резервуаров инфекции и промежуточных хозяев вируса, передачи вируса человеку; 2. Зараженного человека, имеющего различные формы течения инфекции; 3. Механизмы передачи возбудителя; 4. Восприимчивых реципиентов.

Очень важным является оперативный скрининг циркуляции различных генетических штаммов коронавирусов, в том числе близких или идентичных SARS-CoV-2 среди летучих мышей и других животных. Данный скрининг, учитывая уже имеющиеся другие коронавирусы, вызывающих заболевания у человека необходимо проводить и в отношении их. При этом важным является своевременная оценка потенциально опасных мутаций, рекомбинаций в генах, способных увеличить и/или создать новые возможности передачи вирусов человеку, повысить тяжесть течения инфекции и др. Необходимо уточнить резервуар инфекции и промежуточных хозяев SARS-CoV-2 с проведением соответствующих мер по снижению риска передачи инфекции от них к

человеку (ограничение популяций и др.). Хотя в период эпидемического распространения инфекции данный механизм распространения инфекции, уже не ведущий необходимо строго соблюдать меры по предупреждению инфицирования данным путем. В качестве общих мер предосторожности любой, кто посещает рынки, где торгуют живыми животными, рынки продуктов животного происхождения, должен соблюдать общие меры гигиены, включая регулярное мытье рук с мылом после прикосновения к животным и продуктам животного происхождения. Конечно же, лучше избегать этого или использовать при этом средства индивидуальной защиты (перчатки и др.). Не следует использовать испорченные продукты животного происхождения. Необходимо избегать любого контакта с больными, бездомными животными (например, бездомными кошками и собаками, грызунами, птицами, летучими мышами и др.). Не стоит контактировать с животными отходами и пр. Следует избегать потребления сырых или недоваренных продуктов животного происхождения. С сырым мясом, молоком или органами животного происхождения следует обращаться осторожно, с использованием мер предосторожности, чтобы избежать возможного заражения. Лицам, относящимся к группам

риска тяжелого течения коронавирусного заболевания 2019 не следует вообще посещать такие места. Работники скотобоен, ветеринары, отвечающие за инспекцию животных и продуктов питания на рынках, работники рынка, а также лица, работающие с живыми животными и продуктами животного происхождения, должны соблюдать правила личной гигиены, включая частое мытье рук. Им следует использовать перчатки, защитную одежду, маски при работе с животными и свежими продуктами животного происхождения. Оборудование следует дезинфицировать, по крайней мере, один раз в день. Защитную одежду следует снимать после работы, ежедневно стирать, не носить её домой. Конечно же мы не находимся в очагах эпизоотий коронавирусных инфекций. Однако, не стоит забывать, что коронавирусы поражают многих домашних животных и др.

Для ограничения способности зараженного лица к передаче инфекции ключевым моментом является быстрая диагностика, изоляция и госпитализация его при необходимости. Для быстрой и целенаправленной диагностики большое значение имеет выделение групп лиц, имеющих риск заражения вирусом SARS-CoV-2. К лицам, подозрительным на возможность заражения SARS-CoV-2 относят

Таблица 5. Определение степени опасности контактов при коронавирусной болезни 2019

Уровень риска	Характеристика контакта с подтвержденным случаем:	Рекомендованные меры наблюдения и изоляции:
Незначительный	Короткий (<15 мин), в общественных местах, таких как в общественном транспорте, ресторанах и магазинах и др.; медицинский персонал при ношении соответствующих СИЗ без нарушения правил	Не проводятся
Низкий	Близкий (< 1 мин), но короткий (<15 мин) контакт с подтвержденным случаем или отдаленным (> 1 мин), но длительный контакт в публичных местах или любой контакт при частных условиях, не соответствующих высокому риску	Измерение температуры два раза в день, проверка клинических симптомов. При появлении лихорадки, кашля или одышки ношение маски, самоизоляция, немедленная связь (используя телефон) с экстренной горячей линией или медицинским учреждением с указанием того, что Вы являетесь контактом подтвержденного случая COVID-19.
Умеренный / высокий	Длительный (> 15 минут) лицом к лицу или в пределах 1 метра, в том числе в больничной палате, проживание в одном и том же доме (частном), квартире, совместный досуг, путешествие, профессиональная деятельность в непосредственной близости без соответствующих СИЗ. Медицинский персонал без ношения соответствующих СИЗ или с нарушением правил их использования	В дополнение к вышесказанному просьба оставаться дома в течение 14 дней после последнего контакта с подтвержденным случаем, избегать контактов с другими людьми, живущими в том же доме (или хотя бы носить хирургическую маску). Последующее наблюдение состоит из активного (ежедневные звонки) наблюдения ЧПК, сотрудников медицинского учреждения

Примечание: СИЗ — средства индивидуальной защиты

Таблица 6. Рекомендации лицам, имевшим контакты с больными SARS-CoV-2 или лицами с возможными симптомами коронавирусной болезни 2019 [9]

№	Рекомендация	Выполнение
1	Соблюдайте правила наблюдения в течении 14 дней после контакта	Строго
2	Согласно рекомендациям медработников - езжайте или идите в больницу для диагностики и лечения, если появились симптомы (лихорадка или субфебрилитет, кашель и т. д.).	Строго
3	Сотрудники больницы должны быть информированы до предполагаемых контактов с заболевшим в госпитале	Строго
4	Сообщите в скорую помощь (если это необходимо) для отправки автомобиля с целью консультации или госпитализации пациентов с симптомами болезни в стационар.	Строго
5	Избегайте общественного транспорта. Используйте скорую помощь или частный автомобиль с открытыми в нем окнами для вентиляции на пути в больницу (приоритетная стратегия).	Строго
5	Используемый автомобиль должен подвергаться дезинфекции (хлорсодержащий дезинфицирующий препарат с концентрацией хлора 500 мг/л).	Строго
6	Если гуляете на улице, идете в больницу или ожидаете в больнице и т.п., старайтесь держаться подальше от других людей (дистанция по крайней мере >1 м) и носить маску.	Строго
7	Пациенты должны носить маски N95 (приоритетная стратегия).	Строго
8	Использование одноразовой хирургической маски (альтернативная стратегия)	Рекомендовано менее
9	Сопровождающие пациента лица, члены семьи должны следовать рекомендациям по наблюдению за близко контактирующими лицами, использовать индивидуальные средства защиты, как и пациент, строго соблюдать гигиену для предупреждения передачи инфекции	Строго

пациентов, имеющих один положительный эпидемиологический критерий и любые 2 критерия из нижеперечисленных: лихорадка, рентгенологические признаки пневмонии, нормальное или сниженное количество лейкоцитов, лимфопения на ранних стадиях болезни. [9, 23, 31]. Эпидемиологическими критериями является: 1. Путешествие или проживание в городе Ухань, Китае или других городах с непрерывной передачей инфекции в течении последние 14 дней до появления симптомов; 2. Контакт с пациентами с лихорадкой или другими респираторными симптомами из города Ухань, Китая или других городов с непрерывной передачей локальных случаев в течении 14 дней до появления симптомов; 3. Эпидемиологически связь со случаями SARS-CoV-2 инфекции или с очагами заболевания или близким контактом с больными, зараженными данным вирусом; 4. Новорожденные, доставленные инфицированной SARS-CoV-2 матерью. [9, 31, 50]. Следует отметить, что в ближайшее время в связи с широким распространением COVID-2019 в Европе и других странах установленные эпидемиологические критерии связи с Уханем, Китаем будут иметь намного меньшее значение. Подтвержденными случаями считаются: 1. Лица с положительными

ПЦР-тестами в реальном времени на SARS-CoV-2 (в образцах крови или ротоглоточных мазках и др.). 2. Наличие высокой идентичности последовательности вирусных генов с известными SARS-CoV-2 в пробах. Типичные клинические симптомы (даже их комплекс) не являются специфичными и абсолютными для диагностики SARS-CoV-2. Очаги распространения SARS-CoV-2 регистрируются при возникновении нескольких подтвержденных случаев после регистрации одного начального заболевания с лихорадкой или симптомами респираторной инфекции обнаруживаемые в небольшом коллективе лиц тесно контактирующих между собой (например, семье, в месте совместного проживания, работы и т.д.) в течение 14 дней при возможности тесного контакта и передачи инфекции от человека к человеку [50]. Лица, находящиеся в совместном контакте с подтвержденным источником инфекции, имеют риск заражения в зависимости от особенностей контактов с ними. Выделены 3 степени риска развития коронавирусной болезни 2019 (Табл.5). Их целесообразно учитывать и оповестить население для понимания степени опасности тех или иных из них и необходимости принятия определенных мер в каждом конкретном случае. Немедленно,

Таблица 7. Рекомендации по уходу на дому и изоляции подозреваемых пациентов со слабо-выраженной симптоматикой коронавирусной болезни 2019 [9]

№	Рекомендации:	Уровень рекомендации
1.	Хорошо проветриваемое отдельное помещение (предпочтительно).	Сильный
2.	Соблюдайте расстояние до пациента (в том числе до его кровати) минимум 1 метр (альтернативная стратегия).	Слабый
3.	Ежедневно чистите и дезинфицируйте домашние изделия хлорсодержащим дезинфицирующим средством (500 мг/л).	Сильный
4.	Ограничьте посещение родственников и друзей.	Сильный
5.	Опекун должен быть здоровым членом семьи без хронических заболеваний.	Слабый
6.	Ограничьте активность пациента.	Сильный
7.	Открывайте окна для проветривания помещений, особенно (общих) таких как туалет и кухня и др.	Сильный
8.	Пользуйтесь индивидуальной зубной щеткой, полотенцем, посудой, постельным бельем и др. Предметы первой необходимости пациентов должны быть размещены отдельно.	Сильный
9.	При наличии кашля, чихания необходимо носить маску №95 или медицинскую маску, или прикрываться бумажным полотенцем или согнутым локтем, после чего необходимо мыть руки.	Сильный
10.	Маски №95 следует носить в комнате с пациентами (предпочтительно).	Сильный
11.	Используйте хирургическую маску в строгом соответствии с инструкцией по эксплуатации.	Слабый
12.	После мытья рук с водой высушите их бумажным полотенцем (предпочтительно).	Слабый
13.	Сушить, мыть и дезинфицировать полотенце (альтернативная стратегия).	Слабый

при выявлении случая коронавирусной болезни 2019, организуется активное наблюдение и лечение. Общие рекомендации для тех, кто имел тесные контакты с зараженными SARS-CoV-2, подозрительными на это заболевание лицами изложены в таблице 6. Как мы уже говорили очень важной, первоочередной мерой является специфическая диагностика SARS-CoV-2. Кроме этого следует отметить, что в условиях массовой заболеваемости наиболее важную роль в обеспечении своевременной предварительной клинической диагностики начала болезни играет прежде всего сам наблюдаемый. Он, конечно же, должен иметь средства оперативной связи с медицинским учреждением и медицинскими работниками. Ведь даже самые развитые страны, страна с сильной Государственной властью как КНР, не в силах обеспечить оперативное наблюдение за всеми контактами при развитии эпидемии, имея сотни или тысячи заболевших и контактирующих лиц (которых, как правило, больше в 5-10 раз). Следует отметить также, что наблюдение за состоянием контактировавшего лица с источником инфекции может осуществляться им самим и должно включать ежедневную термометрию, подсчет частоты пульса, дыхания, оценку выраженности и динамики других симптомов (кашля и др.).

Акцентируется внимание наблюдаемого на раннем выявлении симптомов одышки. Хочу сказать, что этот подход не является открытием. Ведь каждый из нас заболевая точно также оценивает свои симптомы перед тем, как обратиться в больницу. Если возможно в домашних условиях, проводится мониторинг артериального давления, пульсоксиметрия. В настоящее время ряд мобильных телефонов имеют встроенные приспособления для определения данных показателей (телефоны Samsung и др.). Ситуацию усугубляет то, что в настоящее время уже установлена (как клинически, так и лабораторно) возможность передачи вируса в инкубационном периоде, у лиц с асимптоматическим течением инфекции или у больных с легкими симптомами, а также пациентов в периоде реконвалесценции [51, 52]. Следует отметить, что данная инфекция менее похожа в этом на SARS и MERS, однако она далеко не является исключением из правил. Выделение многих возбудителей зарегистрировано, как у лиц, не имеющих клинических симптомов заболеваний, так и в вышеуказанные периоды инфекционного процесса. Следует также подчеркнуть необходимость бережного отношения больных к окружающим их людям, людям, оказывающим им медицинскую и прочую помощь. Необходимо указать,

Таблица 8. Рекомендации лицам, осуществляющим уход за пациентами со слабовыраженной симптоматикой коронавирусной болезни 2019 [9]

№	Рекомендации	Уровень рекомендации
1.	Помыть и продезинфицировать руки после контакта с пациентом, до выхода из комнаты или дома пациента, до или после еды, после посещения туалета, после входа или выхода из дома (при видимом загрязнении рук необходимо мыть руки водой с мылом и дезинфицировать их после этого).	Сильный
2.	Избегать прямого контакта с вирусовыделителем или с его выделениями, особенно оральными, фекальными.	Сильный
3.	Использовать одноразовые перчатки при уходе за полостью рта, дыхательными путями, а также при контакте с другими биологическими выделениями (моча, фекалии), при уборке комнаты. Мыть руки перед надеванием и снятием перчаток.	Сильный
4.	Стирать одежду пациента, постельное бельё, полотенца и др. обычным мылом или использовать стиральную машину с температурным режимом 60-90°C, используя обычные моющие средства. Возможно кипячение [51]	Сильный
5.	Грязные постельные принадлежности помещать до стирки в сумку для белья или закрытые емкости. Не встряхивать грязную одежду, избегать непосредственного контакта с ними.	Сильный
6.	Домашние отходы должны быть упакованы в специальные мусорные пакеты или закрытые ведра и регулярно вывозиться.	Сильный

что к категории риска относятся, прежде всего, медицинские работники. Они первыми, по существу, встретили неизвестную эпидемию и приложили все усилия, чтобы расшифровать её и начать успешно лечить больных. Вместе с тем они уже понесли существенные потери. Установлены многочисленные случаи заражения их [3]. В первой части работы посвященной коронавирусной болезни 2019 мы уже указывали на регистрацию их смертей [51]. Берегите медицинских работников. Именно они обеспечивают Ваше здоровье и долголетие и подвергать их необоснованному, избыточному риску не стоит. Следует отметить, что пациенты с легкими симптомами и подозреваемые контактные лица могут изолироваться на дому (Табл.7). Приоритетной стратегией является самоизоляция. Не стоит заражать окружающих, ходя больным на работу и т.д. Оптимальным является выделение для больного отдельной комнаты, которую регулярно (не менее 4 раз в день) проветривают [9, 51].

Уборку целесообразно проводить с использованием хлорсодержащих (не менее 0,05–0,06% активного хлора в растворе) или моющих средств с дезинфицирующим эффектом. В комнату, где изолирован больной не допускают других лиц, в том числе и детей. Больного обеспечивают отдельной посудой для приема пищи, лекарств, постельными принадлежностями, одноразовыми полотенцами, салфетками и прочими средствами (желательно одноразовыми). Если нет или неудобна одноразовая посуда не беда. Её можно дезинфицировать. Следует указать, что маска

№95 — это респиратор, который надевается на лицо, чтобы предотвратить вдыхание имеющихся (в том числе микроскопических) в воздухе. Обозначение №95 означает, что маска будет фильтровать не менее 95% частиц размером 0,3 микрона и более. Маски №95 похожи на хирургические маски, но это разные вещи. Способности хирургических масок к защите от возбудителей инфекционных заболеваний и переносимых по воздуху загрязнений значительно ниже, чем у масок №95. Адекватной заменой маски №95 является респиратор M-110 П-2К, FFP 2D (аналог респиратора Росток 2ПК). Этот респиратор плоскоскладывающийся, второго класса защиты с клапаном. Клапан выдоха способствует удалению из подмасочного пространства влаги, прост в применении. Имеет надежную линию obturation. Защищает от различных видов радиоактивной и других видов пыли, вирусов, бактерий, паров и газов органического и неорганического происхождения. Хирургические маски также имеют свои особенности. Используемые хирургические маски синтетические, трехслойные. Согласно рекомендациям ВОЗ для профилактики заражения SARS-CoV-2 тканевые (например, хлопковые или марлевые) маски не рекомендуются. Вообще наблюдаемые и лица с легким течением инфекции могут обеспечить свой уход сами. Вместе с тем при желании и необходимости выделяется лицо для ухода. Данный человек, ухаживающий за больным, должен придерживаться следующих рекомендаций (Табл. 8). Прежде всего он должен быть здоров и не иметь серьезных хронических

заболеваний, существенно снижающих иммунологическую реактивность, нарушающих функциональные возможности организма. Ему следует также строго соблюдать правила личной гигиены и использовать медицинскую маску или респиратор (предпочтительнее). За всеми лицами, которые контактировали с больным, устанавливается наблюдение на протяжении не менее 14 суток.

Очень важным является обеспечение противэпидемического режима во время коронавирусных заболеваний в учреждениях здравоохранения. Следует подчеркнуть необходимость использования всех необходимых средств индивидуальной защиты (респираторы №95 или хирургические маски; очки, защитные экраны, защитные костюмы и др.) как при консультации больных, так и при работе с ними в стационарах с соблюдением других мер профилактики заражения [9, 31, 54 и др.]. Следует отметить важность использования средств индивидуальной защиты слизистых, в том числе конъюнктивы глаз [9]. Показана возможность заражения вирусом данными путями. Также установлено, что он может выделяться через конъюнктиву, обнаруживаться в слезах [53]. Для эффективного предупреждения передачи вируса можно применять различные меры, такие как использование защитных экранов, очков, максимального соблюдения дистанции и др. Следует отметить важность избегания или максимального ограничения в медицинских учреждениях процедур способствующих генерации микрокапель, аэрозолей (операции под общим наркозом, эндоскопии носа и др.). Одной из особенно опасных для заражения SARS-CoV-2 является работа врачей стоматологов. Особенности проводимых манипуляций и генерирование аэрозолей требуют использования различных средств индивидуальной защиты при посещении больных вообще и больных коронавирусной пневмонией 2019 в частности (респираторы или хирургическая маски, очки, экраны и др.). При этом повышенный риск заражения SARS-CoV-2 обуславливается многими факторами такими как: длительное, близкое общение с пациентом; возможное воздействие слюны, крови, выдыхаемого воздуха и т.п.; использование острых инструментов; вдыхание находящихся в воздухе микроорганизмов и др. Каждый врач должен быть в состоянии идентифицировать пациента с подозреваемым коронавирусным заболеванием 2019, определить (возможно или точно) контактировавшее с источником инфекции лицо. При этом целесообразно использовать

разработанные опросники с оценкой степени эпидемиологической опасности, наличием клинических признаков COVID-2019. Сразу же должна быть проведена бесконтактная термометрия кожи лба. Если пациент имеет отягощенный эпидемиологический анамнез стоматолог может отложить лечение на 14 дней. Пациент должен быть проинструктирован о необходимости наблюдения, проведения карантина (самоизоляция или под наблюдением членов семьи) на дому с оперативной информацией об изменениях состояния здоровья. При этом должна быть проведена специфическая диагностика.

Как мы уже упоминали в первой части [51] передача вируса от человека к человеку описана с помощью воздушно-капельного и контактного пути через загрязненные руки или поверхности и пр. В связи с этим важным является предупреждение передачи вируса путем инактивации его различными методами [54, 55]. Ряд исследований характеризует стойкость коронавирусов вызывающих заболевания, как человека, так и животных во внешней среде, а также описывает возможные меры инактивации биоцидными агентами, используемыми для химической дезинфекции, например, в учреждениях здравоохранения. Так анализ 22 исследований показывает, что коронавирусы человека (SARS, MERS, HCoV), могут сохраняться на металлических, стеклянных или пластиковых поверхностях до 9 дней, но могут быть эффективно инактивированы дезинфекцией поверхностей (в течение 1 минуты) с помощью 62–71% этанола, 0,5% перекиси водорода или 0,1% гипохлорита натрия [54]. Поэтому, например, для обеззараживания рук после мойки их мылом (если они загрязнены) можно эффективно использовать 70% спиртовой раствор. Следует отметить, что термическая обработка также может эффективно инактивировать коронавирусы. Рекомендуемым режимом для инактивации SARS является, например, 60°C в течение не менее 30 минут. Поэтому замачивание белья в горячей воде, стирка с использованием высокотемпературных режимов может эффективно инактивировать вирус.

Следует отметить, что в настоящее время среди профилактических и лечебных средств нет препаратов, имеющих такую специфичность, эффективность и продолжительность, как вакцины. Даже такие биологические препараты как моноклональные антитела, специфические пептиды и другие уступают им. В связи с представленными нами ранее данными о важности иммунной реактивности в

течении вышеуказанного заболевания и особой значимости, по нашему мнению, существующего специфического иммунного ответа, разработка данных препаратов имеет первостепенное значение для ограничения и управления данной инфекцией. Работы по разработке вакцины против вируса SARS-CoV-2 уже ведутся [56, 57]. Следует отметить, что большое значение имеют данные о наличии среди участков различных генов вируса гиповариабельных областей, в том числе и среди структурного гена шипа, обеспечивающих контагиозность вируса для человека. Были определены 933 вирусных пентапептида (в том числе 107, присутствующих в поверхностном гликопротеине) отсутствующих в человеческом протеоме [57]. Предполагается что уникальные вирусные эпитопы, отсутствующие у человека будут высокоиммуногенны и улучшат безопасность и эффективность иммунизации за счет минимизации риска перекрестных реакций [58, 59].

Таким образом, в настоящее время определены группы риска пациентов с коронавирусной болезнью 2019. Установлены наиболее типичные клинические, инструментальные и лабораторные особенности течения её. Несомненно, тяжесть течения инфекции зависит от целого ряда причин в том числе и своевременности обращения за медицинской помощью. Вместе с тем иммунологическая реактивность является важным фактором, определяющим течение болезни. Конечно же еще точно не определены резервуар и промежуточные хозяева инфекции. Ведутся работы по уточнению эффективности и разработке целого ряда противовирусных препаратов. Начаты исследования в области создания вакцин против вируса SARS-CoV-2. Необходимо уточнить возможные механизмы передачи инфекции и степень их опасности, динамику вирусывыделения у лиц с различными формами болезни, в том числе и атипичными. Все это вместе даст возможность ограничения и, в конечном счете, прекращения распространения SARS-CoV-2.

Aleksandr Prilutskii

CORONAVIRUS DISEASE 2019. PART 2: CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION

Resume. *The article describes typical clinical symptoms of coronavirus disease 2019. It is shown that a more severe course is observed in males, the elderly, and patients with concomitant diseases. The disease clinical forms classification is presented. Diagnostic methods for the disease have been characterized, including reverse transcription-polymerase chain reaction. Typical laboratory and radiological changes are described. Potentially effective antiviral drugs and symptomatic treatment have been characterized. Prevention*

measures are considered.

Key words: *coronavirus, SARS-CoV-2, coronavirus disease 2019, COVID-2019, clinic, diagnosis, treatment, prevention*

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang Y., Lu Q., Liu M., Wang Y. et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. medRxiv [Preprint]. -Feb 21.-2020. Available from: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675> [Date of application :26.02.2020]
2. An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) / Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.-2020.-Vol.41(№2).-P.139-144. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002. [Epub ahead of print]
3. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D.Wang, B.Hu, C.Hu et al. // JAMA.-2020.doi: 10.1001/jama.-2020.1585. [Epub ahead of print].
4. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N.Chen, M.Zhou, X.Dong et al. // Lancet.-2020.doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7. [Epub ahead of print]
5. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. medRxiv [Preprint].-09 Feb.-2020. Available from: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974> [Date of application :26.02.2020]
6. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J.J. Zhang, X.Dong, Y.Y. Cao et al. // Allergy.-Feb 19.-2020. doi: 10.1111/all.14238. [Epub ahead of print]
7. Shen M., Peng Z., Xiao Y., & Zhang L. Modelling the epidemic trend of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. bioRxiv [Preprint].-Jan 25.-2020. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.23.916726v1.full> [Data of application:28.02.2020]
8. Wang W. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China / W.Wang, J.Tang, F.Weil // J Med Virol.- 2020.-Vol.92(№4).-P.441-447. doi: 10.1002/jmv.25689. [Epub ahead of print]
9. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) / Y.H.Jin, L.Cai, Z.S.Cheng et al. // Military Medical Research.-2020.Vol. 7(№4) doi:<https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
10. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province / L.Kui, Y.Y.Fang, Y.Deng et al. // Chin Med J.-Feb 7.-2020.doi: 10.1097/CM9.0000000000000744. [Epub ahead of print]
11. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia / L.Chen, H.G.Liu, W.Liu et al. // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.-Feb 6.-2020.-Vol.43(0) doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005. [Epub ahead of print]
12. Comparison of the clinical characteristics between RNA positive and negative patients clinically diagnosed with 2019 novel coronavirus pneumonia / Y.Y. Li, W.N.Wang, Y.Lei, B.Zhang et al. // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.-Feb 23.-2020.- Vol.43(0). doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200214-00095. [Epub ahead of print]
13. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States / M.L.Holshue, C.De Bolt, S.Lindquist et al. // N Engl J Med.-Jan 31.-2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001191. [Epub ahead of print]
14. Li Y.C. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure

- of COVID-19 patients / Y.C.Li, W.Z.Bai, T.Hashikawa // J Med Virol.-Feb 27.-2020. doi: 10.1002/jmv.25728. [Epub ahead of print]
15. Novel coronavirus pneumonia outbreak in 2019: computed tomographic findings in two cases / X.Lin, Z.Gong, Z.Xiao et al. // Korean J Radiology.-2020.-Vol.21(Nº3).P.365-368. doi:https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0078
 16. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 / X.Xu, C.Yu, J.Qu et al. // Eur J Nucl Med Mol Imaging.-Feb 28.-2020. doi: 10.1007/s00259-020-04735-9. [Epub ahead of print]
 17. CT imaging features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) / M.Chung, A.Bernheim, X.Mei et al. // Radiology.-Feb 4.-2020. [Epub]. doi:https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230
 18. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China / Y.Pan, H.Guan, S.Zhou et al. // European Radiology.-Feb 13. -2020. doi:10.1007/s00330-020-06731-x. [Epub ahead of print]
 19. Lee K. Pneumonia Associated with 2019 Novel Coronavirus: Can Computed Tomographic Findings Help Predict the Prognosis of the Disease? / K.Lee // Korean J Radiol. -2020.-Vol.21(Nº3).-P.257-258.doi:https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0096
 20. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases / T.Ai, Z.Yang, H.Hou et al. // Radiology.-Feb 26.-2020//doi: 10.1148/radiol.2020200642. [Epub ahead of print]
 21. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C.Huang, Y.Wang, X.Li et al. // Lancet.-Jan 24 -2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [Epub ahead of print]
 22. Changes of CT Findings in a 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) pneumonia patient / X.Fang, M.Zhao, S.Li et al. // QJM.-Feb 19.-2020. doi: 10.1093/qjmed/hcaa038. [Epub ahead of print]
 23. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) : Временные методические рекомендации / С.Н.Авдеев, Л.В.Адамьян, А.А.Баранов и др. -М.,МЗ РФ, 2020.-51с.
 24. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR / V.M.Corman, O.Landt, M.Kaiser et al. // Euro Surveill.-Jan.-2020.-Vol.25(Nº3). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
 25. Chao W. and Min Z. Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, has significant expression in the nasal, mouth, lung and colon tissues, and tends to be co-expressed with HLA-DRB1 in the four tissues.Preprints (www.preprints.org) [Preprint].-17 February.-2020.Avaliable from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0247/v1> [Date of application :26.02.2020]
 26. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity / W.Chen, Y.Lan, X.Yuan et al. // Emerg Microbes Infect.-2020.-Vol.9(Nº1).-P.469-473. doi: 10.1080/22221751.2020.1732837.
 27. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva / K.K.To, O.T.Tsang, C.C.Yip et al. // Clin Infect Dis.-Feb 12.-2020.doi: 10.1093/cid/ciaa149. [Epub ahead of print]
 28. О мерах по профилактике инфекции, вызванной новым коронавирусом 2019-nCoV на территории Донецкой Народной Республики: Приказ №166 // МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ.-29.01.2020.
 29. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis / Z.Li, Y.Yi, X.Luo et al.// J Med Virol.-Feb 27.-2020. doi: 10.1002/jmv.25727. [Epub ahead of print]
 30. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (‘2019-nCoV’) infection is suspected: interim guidance.-Jan 28. -2020.Avaliable from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-chi.pdf> [Data of application:28.02.2020]
 31. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus / Z.M.Chen, J.F.Fu, Q.Shu et al. // World J Pediatr.-Feb 5.-2020. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5. [Epub ahead of print]
 32. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing / S.Tian, N.Hu, J.Lou et al. // J Infect.-Feb 26.-2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.018. [Epub ahead of print]
 33. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection / X.Pan, D.Chen, Y.Xia et al. // Lancet Infect Dis.-Feb 19.-2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30114-6. [Epub ahead of print]
 34. General Office of National Health Committee. Office of state administration of traditional Chinese medicine. Notice on the issuance of a programme for the diagnosis and treatment of novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (trial fifth edition).-Feb 4.-2020. Avaliable from: <http://bgs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-02-06/12847.html> [Data of application 05.03.2020]
 35. Acute Respiratory Distress Syndrome :the Berlin Definition / ARDS Definition Task Force, V.M.Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T.Thompson et al. // JAMA. -2012.-Vo 1.307(23).-P.2526-2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669
 36. Lam N.N.Acute respiratory distress syndrome among severe burn patients in a developing country: application result of the Berlin definition / N.N.Lam,T.D.Hung,D.K.Hung // Ann Burns Fire Disasters.-2018.-Vol.31(Nº1).-P.9-12.
 37. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M.Singer, C.S.Deutschman, C.W.Seymour et al. //Jama.-2016.-Vol.315(Nº8).-P.801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
 38. Gao Z.C. Efficient management of novel coronavirus pneumonia by efficient prevention and control in scientific manner / Z.C.Gao // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.-2020.-Vol.43(0) doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0001. [Epub ahead of print]
 39. Stockman L.J. SARS: systematic review of treatment effects / L.J.Stockman, R.Bellamy, P.Garner // PLoS Med.-2006. doi: [https://doi.org/ 10.1371/journal.pmed.0030343](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343)
 40. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) / H.Lu // Biosci Trends.-2020. doi: 10.5582/bst.2020.01020. [Epub ahead of print]
 41. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus / H.Li, Y.M.Wang, J.Y.Xu, B.Cao // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.-2020.-Vol.43(0) doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002. [Epub ahead of print]
 42. Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA / F.Ferron, L.Subissi, A.T.Silveira De Moraes et al. // Proc Natl Acad Sci USA.-2018.-Vol.115(Nº2). doi: 10.1073/pnas.1718806115. Epub -Dec 26.-2017.
 43. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro / M.Wang, R.Cao, L.Zhang et al. // Cell Research.-2020. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
 44. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV / T.P.Sheahan, A.C.Sims, S.R.Leist et al. // Nat Commun.-2020.Vol.11(Nº1).doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
 45. Clinical characteristics and therapeutic procedure for

- four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment / Z.Wang, X.Chen, Y.Lu et al. // Biosci Trends.-2020. doi: 10.5582/bst.2020.01030. [Epub ahead of print]
46. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro / M.Wang, R.Cao, L.Zhang et al. // Cell Res.-2020. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. [Epub ahead of print]
47. Russell C.D. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury / C.D.Russell, J.E.Millar, J.K.Baillie // Lancet.-2020. Vol.395(№10223).P.473-475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2. Epub .-Feb 7.-2020.
48. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia / J.P.Zhao, Y.Hu ,R.H.Du et al. // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.-2020. Vol.43(0).doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007. [Epub ahead of print]
49. Notice on the issuance of a programme for the diagnosis and treatment of novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (Trial Version 4). General Office of National Health Committee. Office of State Administration of Traditional Chinese Medicine. Available from: <http://bgs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-01-28/12576.html>. [Data of application 01.03.2020].
50. A familial cluster of Pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster / J.F.Chan, S.Yuan, K.H.Kok et al. // Lancet.-2020.-Vol.395.-P.514-523. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
51. Прилуцкий А.С. КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ 2019. ЧАСТЬ 1: ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАВИРУСА, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ / А.С.Прилуцкий // ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Вестник гигиены и эпидемиологии.-2020.-Т.24,№1.
52. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020 / Z.D.Tong, A.Tang, K.F.Liet al. // Emerg Infect Dis.-2020.Vol.26(№5). doi: 10.3201/eid2605.200198. [Epub ahead of print]
53. Stepping up infection control measures in ophthalmology during the novel coronavirus outbreak: an experience from Hong Kong / H.Tracy, T.Lai, W.Emily, et al. // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.-2020. doi:<https://doi.org/10.1007/s00417-020-04641-8> [Epub ahead of print]
54. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents / G.Kampf, D.Todt, S.Pfaender, E.Steinmann // J Hosp Infect.-Feb 6.-2020. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022. [Epub ahead of print]
55. Stability and inactivation of SARS coronavirus / H.F.Rabenau, J.Cinatl, B.Morgenstern et al. // MedMicrobiolImmunol -2005.-Vol.194.-P.1-6. doi/10.1007/s00430-004-0219-0
56. Shanmugaraj B. Emergence of Novel Coronavirus 2019-nCoV: Need for Rapid Vaccine and Biologics Development / B.Shanmugaraj,A.Malla,W.Phoolcharoen//Pathogens.-2020. Vol.9(№2). doi: 10.3390/pathogens9020148.
57. Lucchese G. Epitopes for a 2019-nCoV vaccine / G.Lucchese // Cellular Molecular Immunology.-Feb 24.-2020. doi: 10.1038/s41423-020-0377-z. [Epub ahead of print]
58. Richman L.P. Neoantigen Dissimilarity to the Self-Proteome Predicts Immunogenicity and Response to Immune Checkpoint blockade / L.P.Richman, R.H.Vonderheide, A.J.Rech // Cell Syst.-2019.-Vol.9(№4).-P.375-382. doi: 10.1016/j.cels.2019.08.009.
59. Richman L.P. Neoantigen Dissimilarity to the Self-Proteome Predicts Immunogenicity and Response to Immune Checkpoint blockade / L.P.Richman, R.H.Vonderheide, A.J.Rech // Cell Syst.-2019.-Vol.9(№4).-P.375-382. doi: 10.1016/j.cels.2019.08.009.