

# **Возбудители новой коронавирусной инфекции**

# План лекции

- Актуальность проблемы
- Таксономия возбудителей коронавирусных инфекций
- Биологические свойства коронавирусов
- Эпидемиология
- Патогенез и клинические симптомы
- Лабораторная диагностика
- Профилактика, лечение

# *Коронавирусная инфекция*

- Острое инфекционное вирусное заболевание, вызванное коронавирусами, характеризующееся преимущественным поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и ткани легких

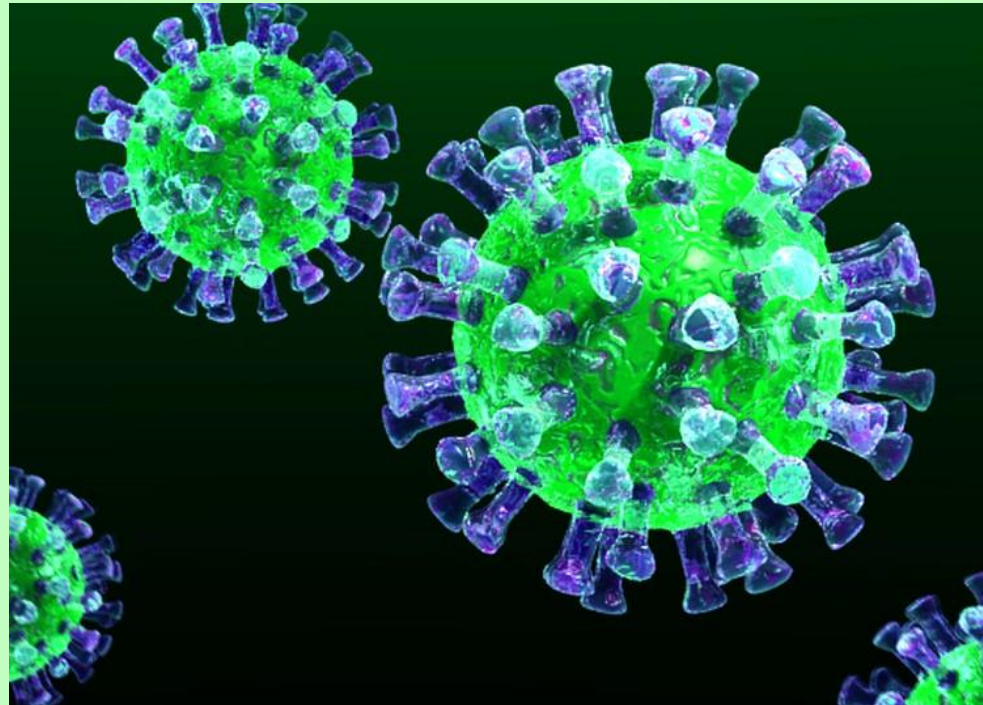
# История изучения

- 1930 год – выделен от больных птиц
- 1965 год выделен в чистой культуре от больных ОРВИ (острый ринит) людей учеными D. Tyrrell и M. Bynoe

# Этиология

## Коронавирусы РНК-содержащие

- Alphacoronavirus
- Betacoronavirus - **SARS-CoV2**
- Gammacoronavirus
- Deltacoronavirus



# Таксономия

- Отряд Nidovirales
- Семейство Coronaviridae
- Подсемейства: Coronavirinae и Torovirinae
- Coronavirinae – 4 рода:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$
- Betacoronavirus: 4 подрода – A, B, C, D
- B-SARS-CoV
- C-MERS-CoV

# Этиология

## Уровни патогенности

I уровень патогенности	II уровень патогенности
<b>Лёгкие формы инфекции (ОРВИ)</b>	<b>Тяжёлые формы инфекции (ТОРС или SARS)</b>
- HCoV-229E	- SARS-CoV (2002-2004)
- HCoV-OC34	- MERS-CoV (2012)
- HCoV-NL63	- SARS-CoV-2 (2019)
- HCoV-NKU1	

# Структура коронавирусов

- Сложноустроенный: РНК + капсид (спиральный тип симметрии) + суперкапсид, средние размеры: 80-220 нм
- РНК (+ нить, одноцепочечная, несегментированная, крупная, 20 – 30 тыс. нуклеотидов)
- Суперкапсид на поверхности булавовидные шипики-пепломеры с перешейками («корона солнца»)



# Структура коронавируса

- Суперкапсид имеет гликопротеины E1, E2, HE
- E1 – адсорбция
- E2 – трансмембранный гликопротеин
- HE – гемагглютинин-эстераза
- S-белок к рецепторам –ангиотензин превращающему ферменту 2 (ACE2) и к сериновой протеазе (TMPRSS2)

# Антигенная структура

- 4 группы А, В, С, D, 11 - эпитопов
- Пепломеры
- S-белок
- М-белок
- НЕ (гемагглютинин)

# Резистентность

- Чувствительность: жирорастворимы вещества, кислоты, щелочи, УФЛ, 56 градусов Цельсия – 10-15 минут, 24 градуса Цельсия – несколько дней
- Устойчивы: низкие температуры, лиофилизация

# Культивирование

- Клетки естественных хозяев
- Культуры тканей эмбриона человека, первичных клеток эпителия человека
- Куриные эмбрионы
- Температура культивирования 33 градуса Цельсия

# Репродукция

- Вход в виде эндоцитоза
- Репродукция в цитоплазме
- Сборка вириона на мембране ЭПС
- Почкование вирусных частиц в ЭПС и в аппарате Гольджи
- Выход путем экзоцитоза

# Патогенез

## Входные ворота:

- Эпителий верхних дыхательных путей
- Эпителий желудка и кишечника

# Патогенез SARS-CoV-2



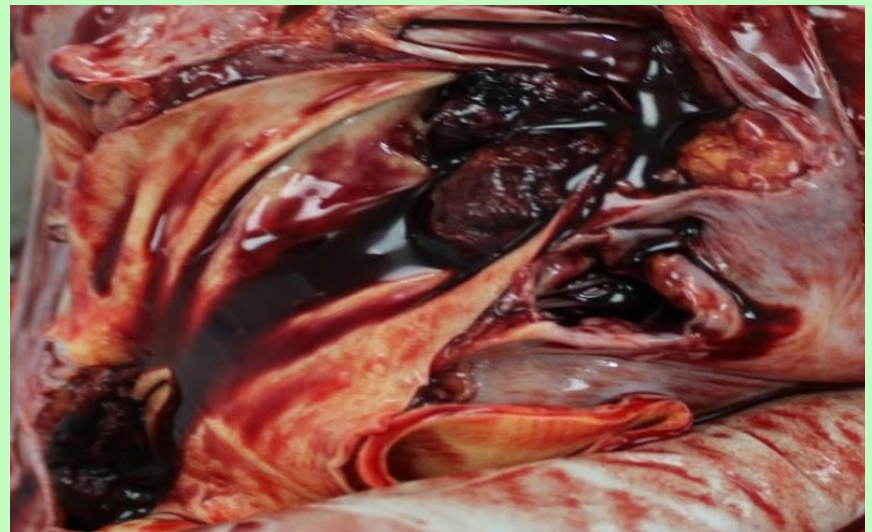
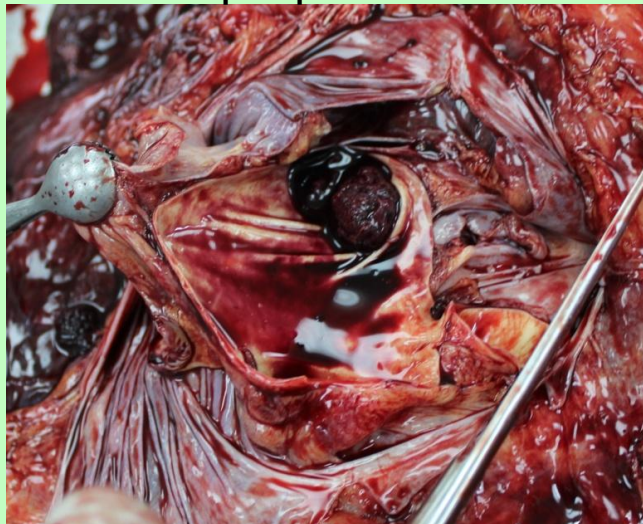


Ткань лёгких в норме (макропрепарат)





Макрофотография свежих фибриновых и организующихся тромбов в ветвях легочной вены и артерии.



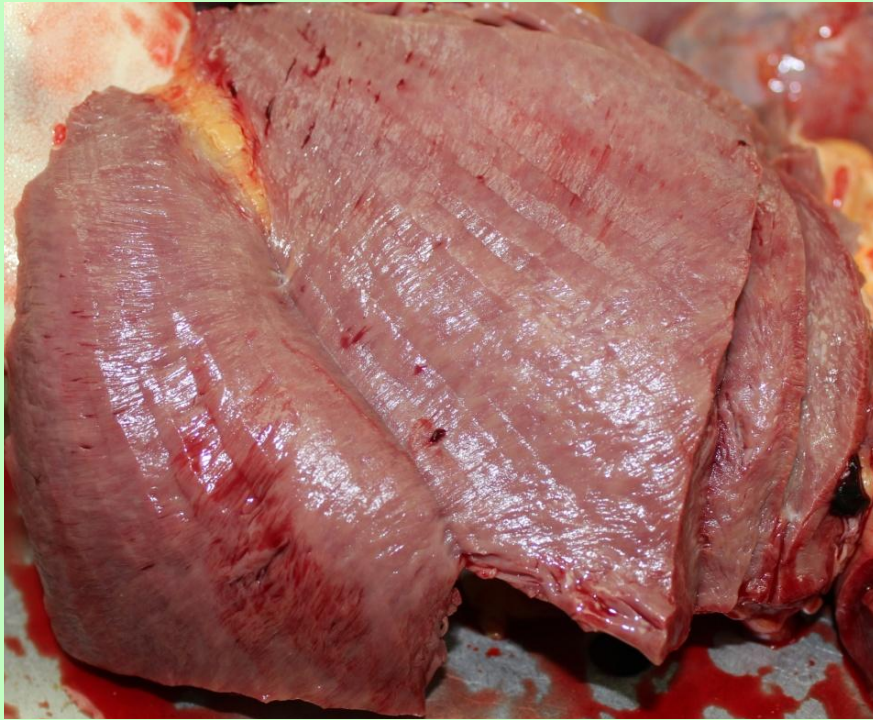
Макрофотография свежих фибриновых тромбов и тромбоемболов в ветвях легочной артерии.



Очаговые сегментарные некрозы тонкой кишки



Вирусное повреждение печени



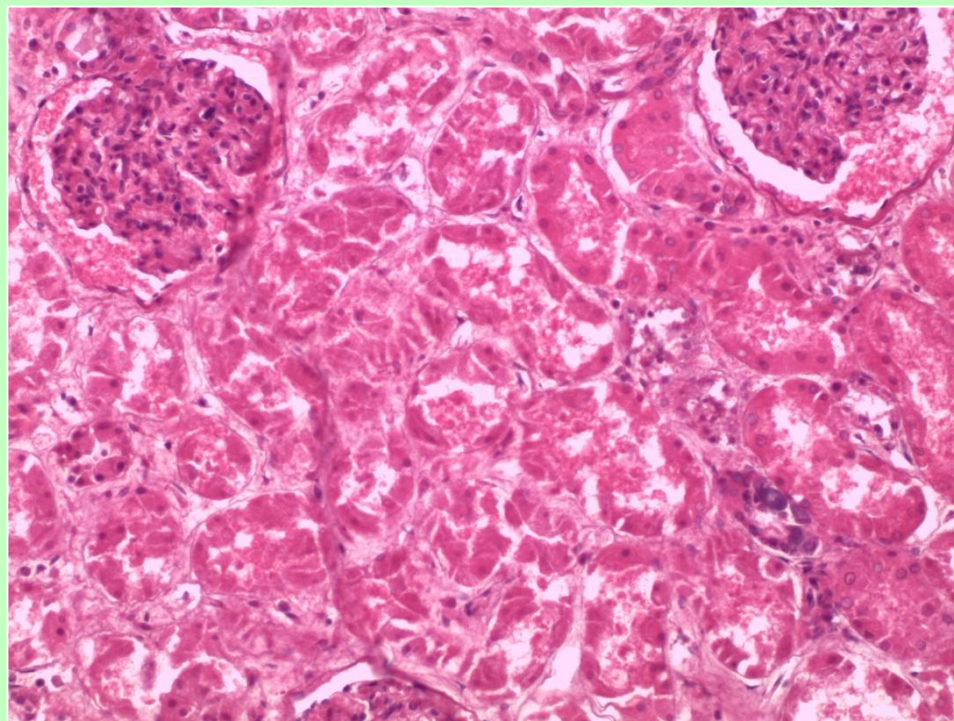
В миокарде диффузные гипоксические, метаболические и ишемические повреждения, микроангиопатия, мелкоочаговые кровоизлияния. При тромбозах коронарных артерий - очаговые инфаркты миокарда.



В миокарде очаговые инфаркты с вторичными обширными кровоизлияниями, фиброзом, внутрижелудочковым тромбообразованием.



Макроскопическая картина - отек мягких мозговых оболочек и вещества головного мозга, на разрезах области подкорковых ядер и коры с участками розовато-желтого цвета (аноксическая энцефалопатия)



Диффузный некроз эпителия канальцев почек, отек интерстиция, малокровие коркового вещества, в просвете большей части капсулы клубочков определяется жидкость с белком – осмотический нефроз при острой почечной недостаточности.



Инфаркт селезёнки

# Патогенез

Быстродостижимая цель



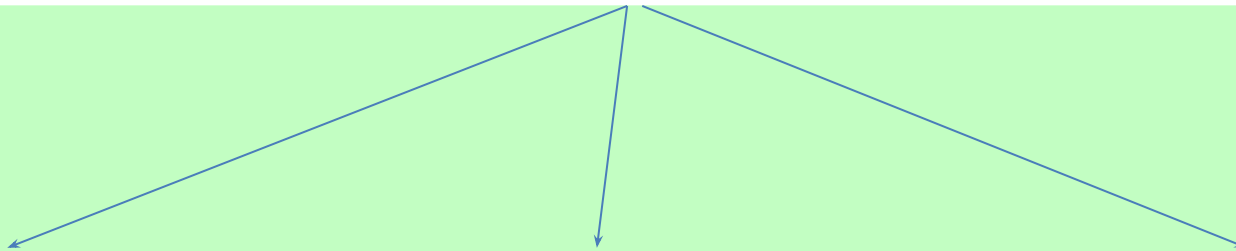
**Альвеолярные клетки II типа (АТ-2)**  
**лёгких**



Резкое полнокровие и  
диффузное уплотнение  
лёгких

Эндотелиит

Альвеоларно-  
геморрагический  
синдром



Кровоизлияния в  
бронхи

Геморрагические  
инфаркты

Обтурирующие тромбы



# Патогенез

## Типы течения



# Патогенез

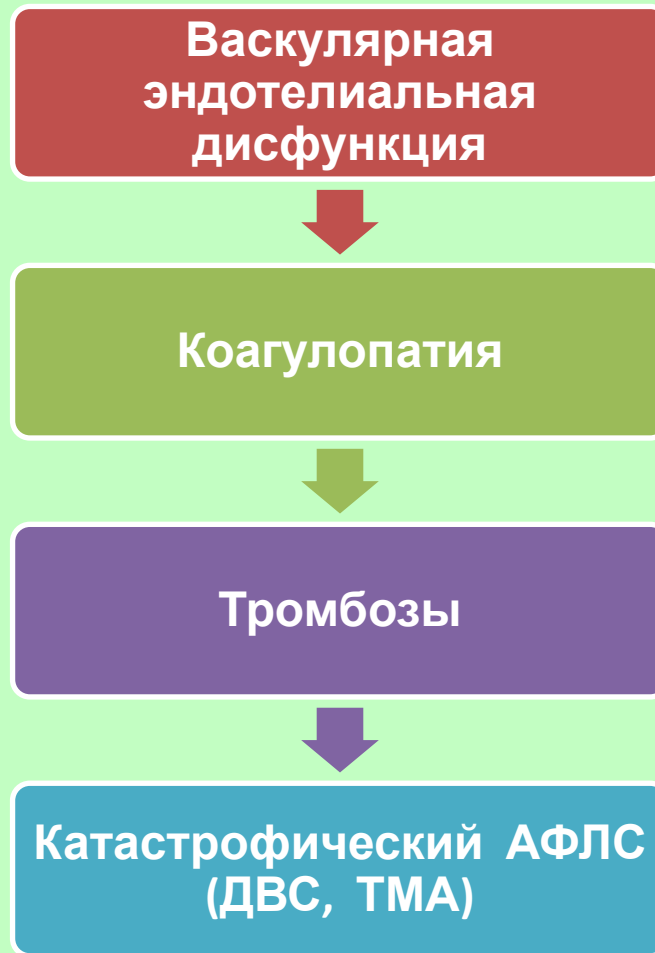
Цитокиновый шторм  
(средне-тяжёлое и тяжёлое течение)

«Гемофагоцитарный  
лимфогистиоцитоз»

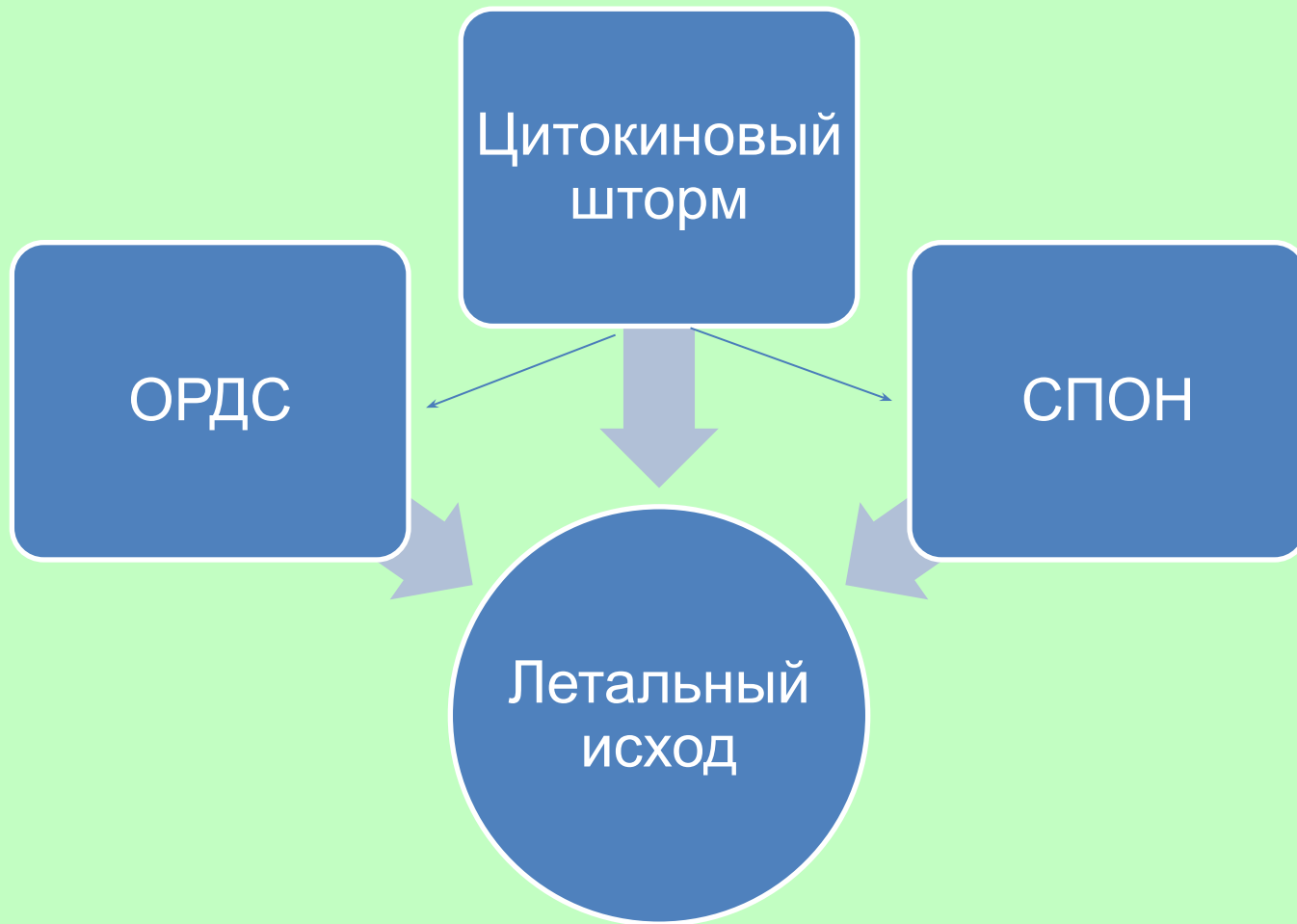
Дисрегуляция синтеза цитокинов

ИЛ-1 ИЛ-6 ИЛ-2 ИЛ-7 ИЛ-8 ИЛ-9 ИЛ-10 ИЛ-12  
ИЛ-17  
ИЛ-18 Г-КСФ ГМ-КСФ  $\alpha$ -ФНО ИФН- $\alpha$  ИФН- $\beta$  СРБ  
Ферритин

# Патогенез



# Патогенез тяжёлого течения COVID-19

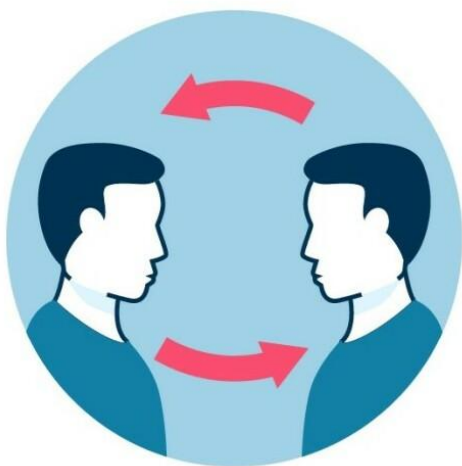


# Эпидемиология

- **Начало – декабрь 2019 г. (КНР)**
- **Пандемия – 11 марта 2020 г.**

# Эпидемиология

*Как распространяется коронавирус?*



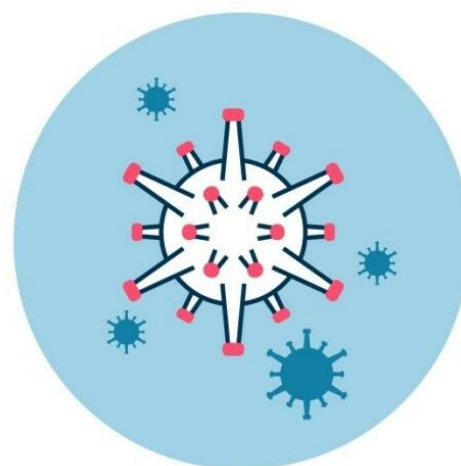
**Контактным путем**

*через рукопожатия или  
предметы обихода*



**Воздушно-капельным путем**

*при чихании, кашле или разговоре*



**Воздушно-пылевым путем**

*с пылевыми частицами в воздухе*

- фекально-оральный (?)

# Клиника

## Инкубационный период 2-14 суток

(5-7)

- Повышение температуры (более 90%)
- Сухой кашель (80%)
- Одышка, усиливающаяся к 6-8 дню (30%)
- Утомляемость (40%)
- Ощущение заложенности в грудной клетке (более 20%)
- Иные симптомы (боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита)

# Клиника

- Миалгия (11%)
- Спутанность сознания (9%)
- Головные боли (8%)
- Кровохарканье (2-3%)
- Диарея (3%)
- Тошнота, рвота
- Сердцебиение



# Клинические варианты COVID-19

- ОРВИ (верхние дыхательные пути)
- Пневмония без дыхательной недостаточности
- ОРДС (пневмония с дыхательной недостаточностью)
- Сепсис, септический шок
- ДВС-синдром, тромбозы и тромбэмболии

# Классификация по степени тяжести

Лёгкое течение	Средне-тяжёлое течение	Тяжёлое течение	Крайне тяжёлое течение
Температура не выше 38С	Температура выше 38С	ЧДД более 30 в мин.	Стойкая фебрильная лихорадка
Кашель	ЧДД более 22 в мин.	Сатурация менее 93%	ОРДС
Общая слабость	Одышка	РаО <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> менее 300 мм.рт.ст.	ОДН (ИВЛ)
Боли в горле	КТ 1-2	АД менее 90/60 мм.рт.ст.	Септический шок
	Сатурация менее 95%	КТ 3-4	СПОН
	СРБ более 10,0.	Лактат более 2,0 ммоль/л	КТ-4
		qSOFA более 2 баллов	

# Кожные сыпи

- I. Ангииты кожи
- II. Папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай
- III. Кореподобные сыпи
- IV. Папуло-везикулёзные сыпи
- V. Токсикодермия
- VI. Крапивница
- VII. Артифициальные поражения







# Диагностика COVID-19

- I. Оценка жалоб, анамнеза, эпидемиологического анамнеза
- II. Физикальное обследование
  - слизистые оболочки
  - аускультация и перкуссия лёгких
  - пальпация лимфоузлов
  - пальпация живота (печень, селезёнка)
  - термометрия
  - уровень сознания
  - ЧСС, АД, ЧДД
  - SpO<sub>2</sub>

# Диагностика этиологическая



- ❖ ПЦР к SARS-CoV-2
- ❖ Выявление IgM, IgG, IgA к SARS-CoV-2



# Лабораторная диагностика COVID-19

Вид исследования	Показатели
Общий анализ крови	(лейкопения, лимфопения)
Биохимический анализ крови	(все показатели + лактат, ЛДГ, ферритин, СРБ)
Гормональные исследования	прокальцитонин, NT-proBNP (BNP)
Коагулограмма	Фибриноген, Д-димер

# Лабораторная диагностика COVID-19

## Маркёры «цитокинового шторма»

- Лейкопения
- Лимфопения
- Снижение количества моноцитов, эозинофилов, базофилов
- Снижение количества Т- и В-лимфоцитов
- Повышение ИЛ-6 (более 40 Пг/мл)
- Повышение СРБ более 75 мг/л
- Повышение АЛТ, АСТ, ЛДГ
- Повышение Д-димера в 4 раза или быстрое нарастание
- Повышение фибриногена, триглицеридов

# Лабораторная диагностика COVID-19

## Маркёры гипервоспаления

**Цитопения**

**Коагулопатия**

(тромбоцитопения, увеличение фибриногена, увеличение Д-димера)

**Повреждение тканей (гепатит)**

(увеличение АЛТ, АСТ, ЛДГ)

**Активация макрофагов/гепатоцитов**

Увеличение ферритина

# Лабораторная диагностика COVID-19

## Маркёр сепсиса: прокальцитонин

- менее 0,5 мкг/л – низкий риск
- более 0,5 мкг/л - высокий риск

# Лабораторная диагностика COVID-19

## Маркёры сердечно-сосудистых осложнений

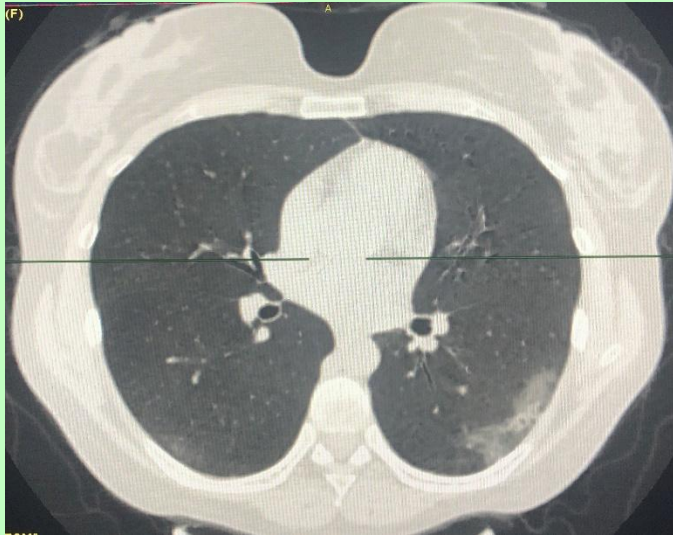
- лимфопения
- тромбоцитопения
- увеличение СРБ
- увеличение МВ-фракции КФК
- увеличение тропонина
- увеличение NT pro-BNP  
(от 400 до 2000 пг/мл – промежуточный риск;  
более 2000 пг/мл – наивысший риск)

# **Инструментальная диагностика COVID-19**

- 1) Пульсоксиметрия**
- 2) Обзорная рентгенография**
- 3) Компьютерная томография (КТ 1-4)**
- 4) УЗИ лёгких и плевральных полостей**

# Разновидность КТ-признаков заболевания

КТ паттерн	Распространённость процесса	Стадия (тяжесть)
«Матовое стекло» без иных признаков	До трёх локальных патологических участков (до 3 см. в диаметре)	Лёгкая КТ-1
«Матовое стекло» без иных признаков	Более трёх локальных патологических участков (до 5 см. в диаметре)	Умеренная КТ-2
«Матовое стекло» с единичными участками консолидации		Средне-тяжёлая КТ-3
Диффузное уплотнение лёгочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями	Практически диффузно	Тяжёлая КТ-4



KT-  
1



KT-  
2

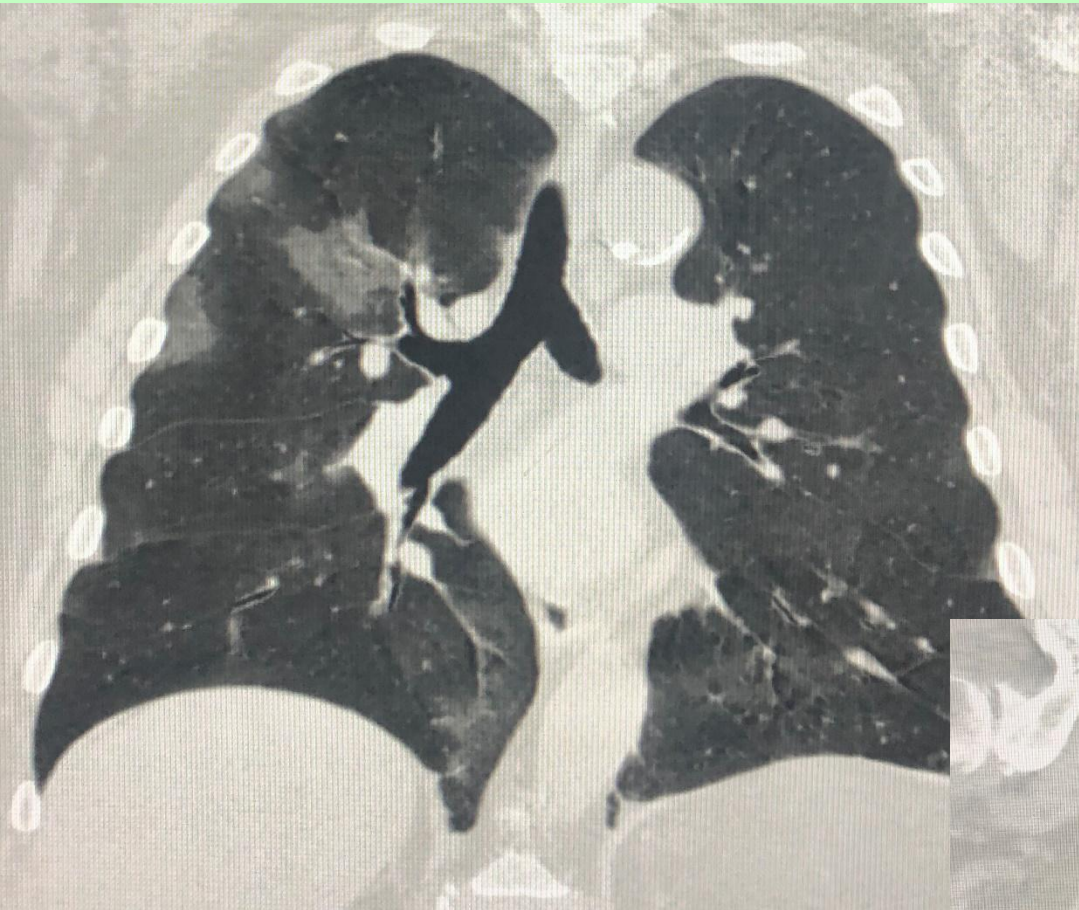


KT-  
3

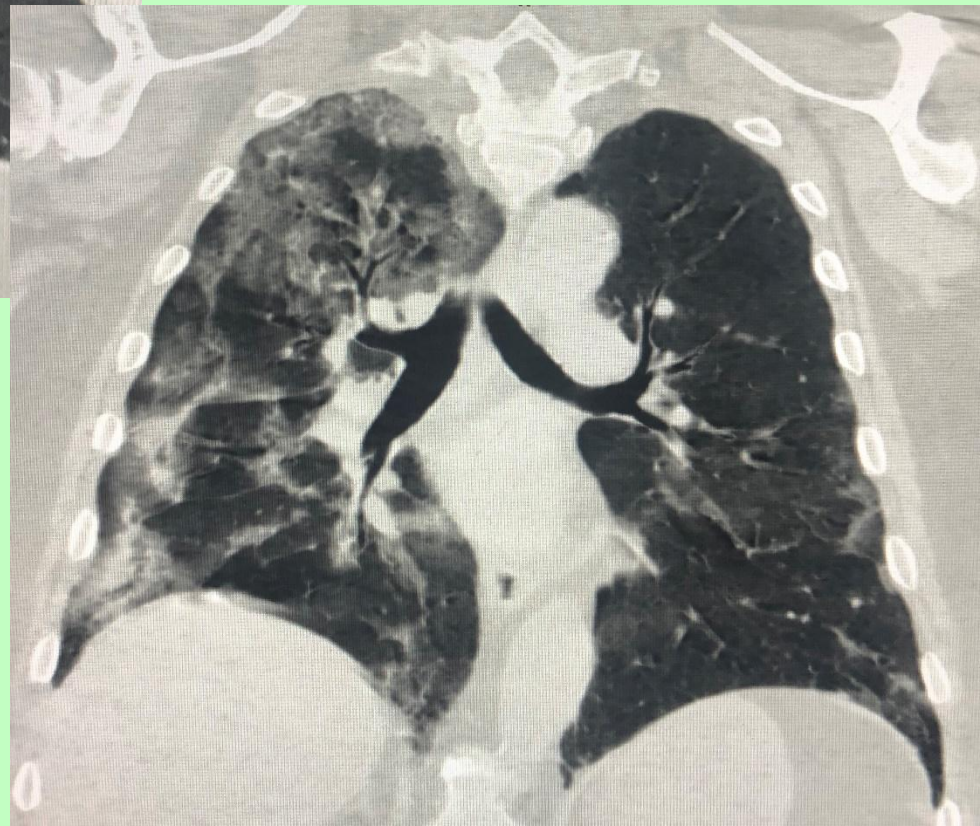


KT-  
4





**КТ лёгких при поступлении в стационар (К., 53 лет)**



**КТ легких пациента через 5 дней (К., 53 лет)**



КТ легких пациента через 10 дней (К., 53 лет). Ретикулярные элементы «булыжная мостовая»

# Этиотропное лечение

- фавипиравир
- гидроксихлорохин с азитромицином  
(QT менее 500 мс)
- $\alpha$ -интерферон
- ремдесивир
- умифеновир

**Все препараты применяются «off label»!**

# Лечение

## Фавипиравир

(ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2)

Вес пациента	Доза	Кратность	Длительность
менее 75 кг	1600 мг	2 раза в сутки	1 день
	600 мг	2 раза в сутки	2-10 дн.
75-90 кг	2000 мг	2 раза в сутки	1 день
	800 мг	2 раза в сутки	2-10 дн.
более 90 кг	2400 мг	2 раза в сутки	1 день
		2 раза в сутки	2-10 дн.

# Лечение

## Гидроксихлорохин

Доза	Кратность	Длительность
по 200 мг	2 раза в сутки	1 день
по 100 мг	2 раза в сутки	6-8 дн.

## Азитромицин

Доза	Кратность	Длительность
250 мг	1 раз в сутки per os или в/в	5 дней

# Лечение α-интерферон

Доза	Кратность	Длительность
по 3 капли (3000 МЕ) в каждый носовой ход	5 раз в сутки	5 дней

# Умифеновир

Доза	Кратность	Длительность
200 мг	4 раза в сутки	5-7 дней

# Лечение

## Показания для назначения

### Тоцилизумаба

Сочетание данных КТ ОГК (значительный объём поражения лёгочной паренхимы – более 50% (КТ 3-4) с двумя и более признаками

- снижение сатурации
- СРБ более 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания
- лихорадка более 38С в течение 5 дней
- число лейкоцитов менее  $3 \times 10^9$ /л
- абс. число лимфоцитов менее  $1 \times 10^9$ /л
- уровень ферритина крови более 500 нг/мл
- Уровень интерлейкина-6 более 40 пг/мл

**4-8 мг/кг в сочетании с глюкокортикоидами!**

# Лечение

## Противопоказания для назначения Тоцилизумаба

- Сепсис
- Гиперчувствительность
- Сопутствующие заболевания с неблагоприятным прогнозом
- Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов
- Нейтропения менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$
- Увеличение АЛТ, АСТ более, чем в 5 раз
- Тромбоцитопения менее  $50 \times 10^9/\text{л}$



# Лечение

## Противопоказания для назначения Тоцилизумаба

- **Беременность**
- **Инфекционные заболевания:**  
бактериальная пневмония, флегмона,  
herpes zoster и др.
- **Сыпь, зуд, крапивница**
- **Повышение артериального давления**
- **Выраженная гипертриглицеридемия**

# Лечение Тоцилизумаб

Доза	Кратность	Длительность
4-8 мг/кг внутривенно капельно в течение 60 минут на физ. р-ре  Не более 800 мг!	1 раз в сутки	Возможно повторить через 12 часов

# Лечение

## Ингибиторы янус-киназ JAK-1 и JAK-2

### Барицитиниб

Доза	Кратность	Длительность
4 мг	1 раз в сутки	7-14 дней

### Тофацитиниб

Доза	Кратность	Длительность
10 мг	2 раза в сутки	7-14 дней

# Лечение

## Глюкокортикостероиды

### Дексаметазон

Лекарственная форма	Дозировка	Длительность	
Таблетки	6-12 мг утром	7 дней	Снижение дозы на 2 мг с 8 дня!
Раствор	20 мг/с внутривенно	3 суток	<b>ИЛИ</b>
	6 мг/с внутривенно	10 дней	

**Снижение дозы на 20-25% каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, снижение дозы на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены препарата**

# Лечение

## Пульс-терапия

### метилпреднизолоном

Дозировка	Длительность
1 мг/кг внутривенно каждые 12 часов	3 дня

**Снижение дозы на 20-25% каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, снижение дозы на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены препарата**

# Лечение

- При синдроме активации макрофагов (увеличение ферритина, СРБ, цитопения):

**Метилпреднизолон** – 120-125 мг внутривенно  
каждые 6-8 часов  
ИЛИ

**Дексаметазон** 20 мг внутривенно  
в 2 введения (!) в течение 3 дней с постепенным  
снижением дозы

# Лечение

## Антикоагулянтная терапия

	Профилактик. дозировка	Промеж. дозировка	Лечебная дозировка	Вес пациента
Эноксапарин натрия	4000 МЕ (40 мг) 1 раз в сутки	40 мг x 2 р.	1 мг/кг x 2 раза в сутки	
Фондапаринук с натрия	2,5 мг подкожно 1 раз в сутки	-	5 мг 1 раз в сутки 7,5 мг 1 раз в сутки 10 мг 1 раз в сутки	до 50 кг 50-100 кг более 100 кг
Нефракц. гепарин	5000 ЕД 2-3 раза в сутки	7500 ЕД x 2-3 раза в сутки	80 ЕД/кг (макс. 5000 ЕД в/в болюсно + инфузии 18 ЕД/кг/час контроль антиХА активности	

# Схема назначения антикоагулянтной терапии (на примере эноксапарина)

Вес пациента	Д-димер менее 5000 нг/мл	Д-димер более 5000 нг/мл
Менее 80 кг	40 мг 1 раз в сутки	80 мг 1 раз в сутки
80-120 кг	80 мг 1 раз в сутки	120 мг 1 раз в сутки
Больше 120 кг	120 мг 1 раз в сутки	80 мг x 2 раза в сутки

**Стартовая терапия лечебными дозами 1 мг/кг 2 раза в сутки применяется при:**

- клинических, либо инструментальных признаках тромбоза, а также при инициации пульс-терапии.**
- догоспитальном приёме антикоагулянтов в лечении фибрилляции предсердий, ВТЭО, имплантированных механических протезов сердца.**



# Лечение

Антикоагулянты после выписки назначаются  
(при низком риске кровотечений):

**Ривароксабан 10 мг х 1 раз в сутки**

**Эноксапарин 40 мг х 1 раз в сутки**

**1,5 месяца (45 суток):**

- Пациенты пожилого возраста
- Пациенты после ОРИТ
- Наличие активного злокачественного заболевания
- ТГВ/ТЭЛА в анамнезе

**3 месяца:** лечение ТГВ/ТЭЛА,  
ассоциированные с COVID-19. Назначаются  
пероральные антикоагулянты **в лечебных  
дозах!**

# Лечение

## Показания к антибактериальной терапии

- Повышение уровня прокальцитонина более 0,5 нг/мл
- Лейкоцитоз более  $10 \times 10^9$ /л
- Гнойная мокрота

# Симптоматическое лечение

- 1) Купирование лихорадки более 38С  
(парацетамол)
- 2) Лечение ринита (деконгестанты)
- 3) Лечение бронхита (мукоактивные  
бронхолитики)

# Показания для переводу в ОРИТ

- a) Нарушение сознания
- b) Сатурация кислородом менее 92% (на фоне инсуффляции кислородом)
- c) ЧДД более 35 в мин.

# Критерии выписки пациента

- Стойкое клиническое улучшение
- Температура ниже 37,2С
- Сатурация кислородом более 95%
- СРБ менее 10 мг/л
- Лейкоциты более  $3,0 \times 10^9$ /л
- Два отрицательных результата ПЦР на РНК SARS-CoV-2 с интервалом 1 сутки

**Спасибо за внимание!**



**Желаем  
успехов!**