

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

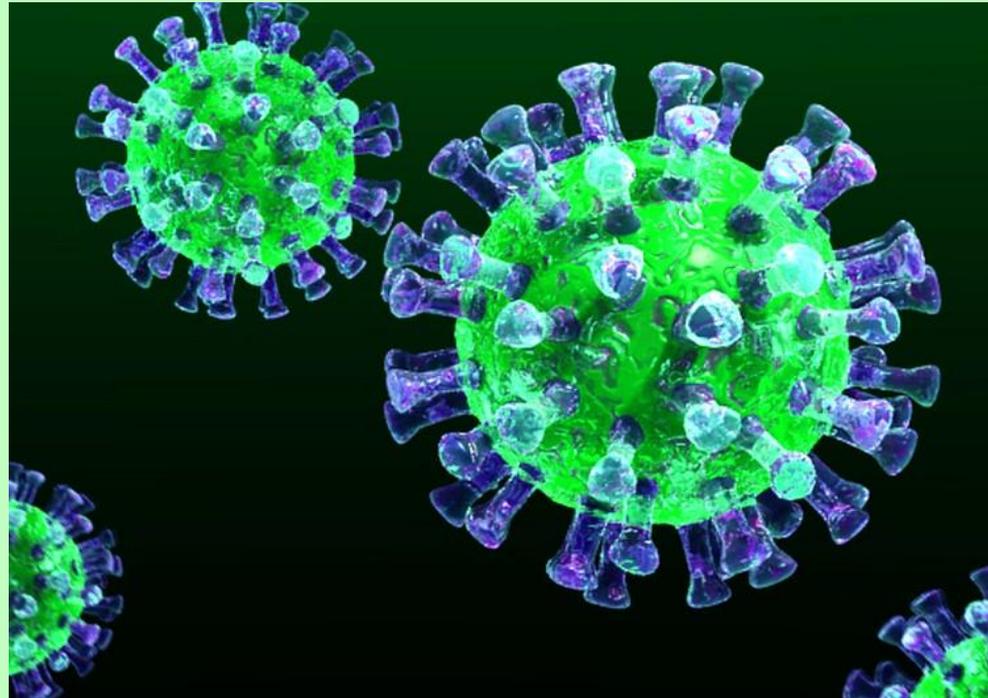
История изучения

- 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: α , β , γ , δ
- Betacoronavirus: 4 подрода – А, В, С, D
- В-SARS-CoV
- С-MERS-CoV

Этиология

Уровни патогенности

I уровень патогенности	II уровень патогенности
Лёгкие формы инфекции (ОРВИ)	Тяжёлые формы инфекции (ТОРС или SARS)
- 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.



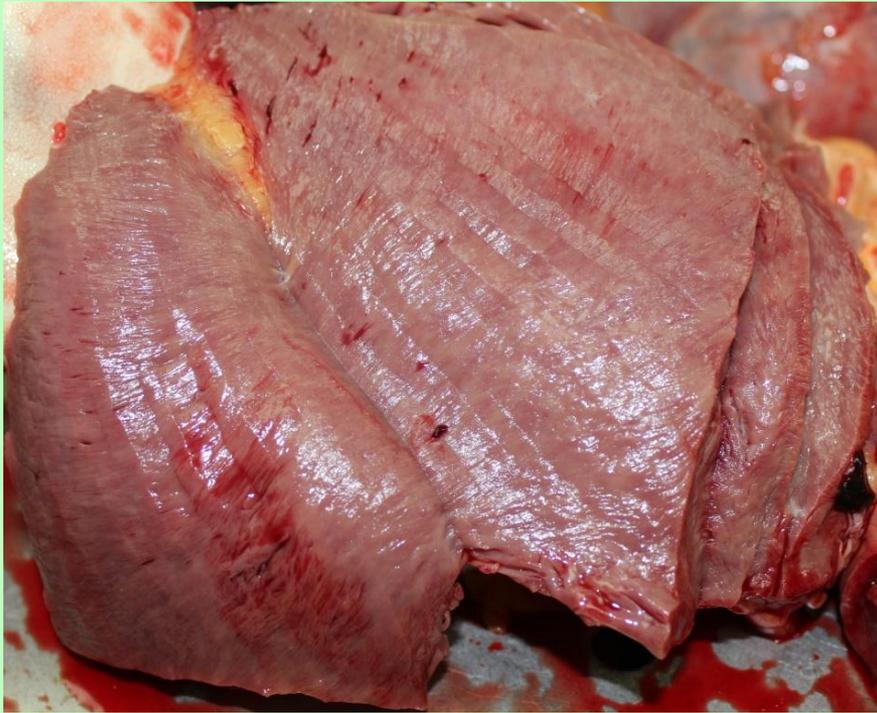
Макрофотография свежих фибриновых тромбов и тромбоемболов в ветвях легочной артерии.



Очаговые сегментарные некрозы тонкой кишки



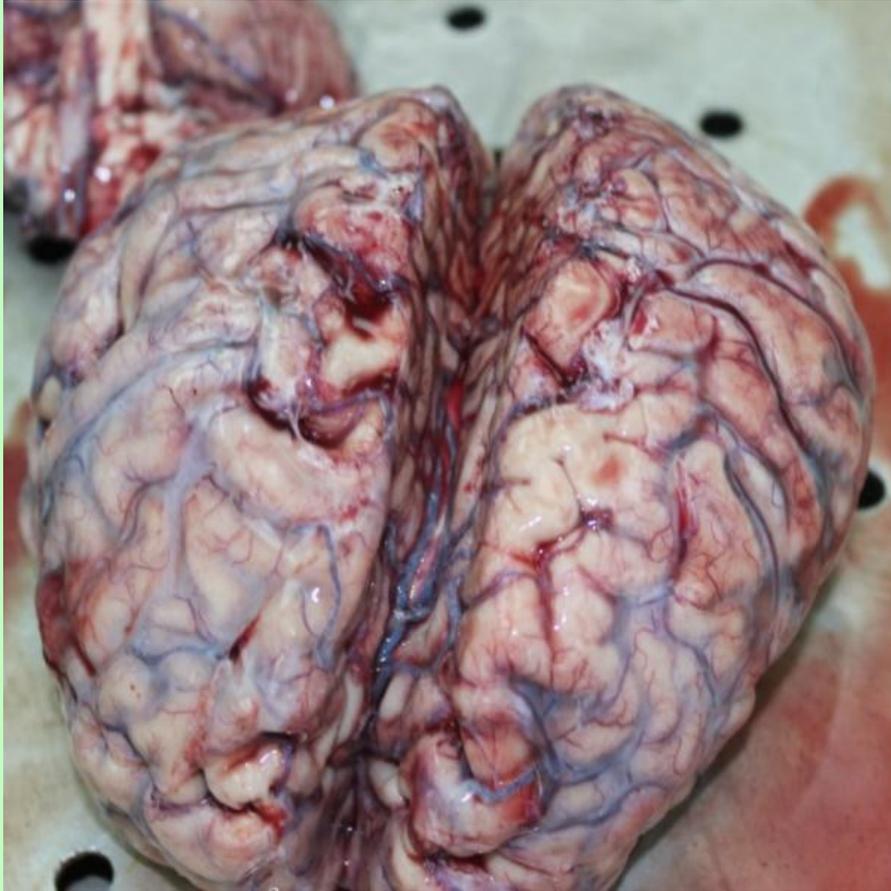
Вирусное повреждение печени



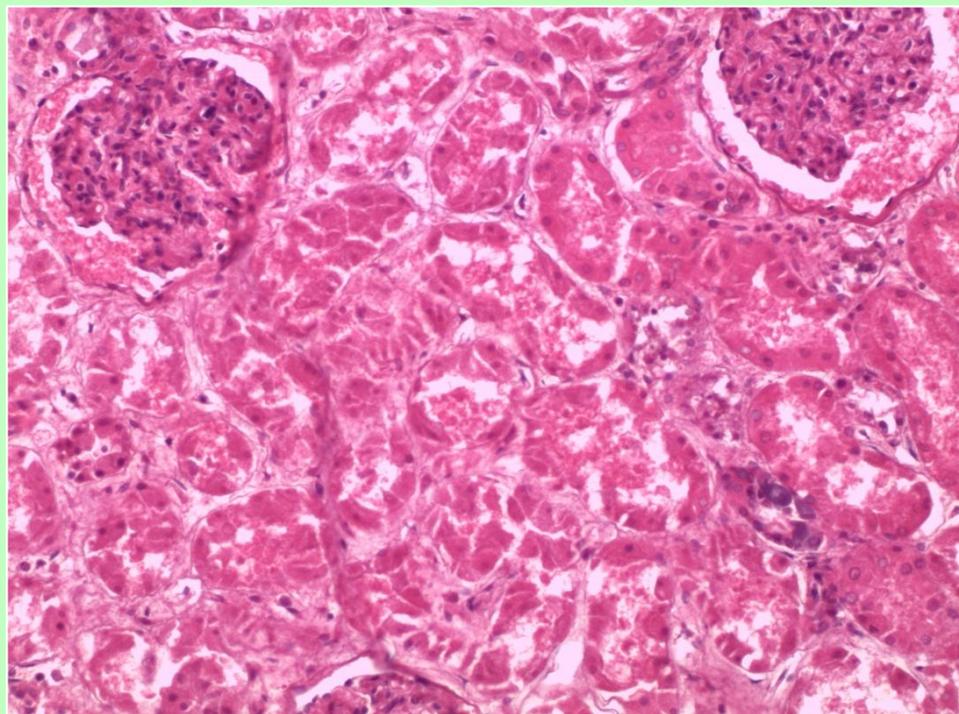
В миокарде диффузные гипоксические, метаболические и ишемические повреждения, микроангиопатия, мелкоочаговые кровоизлияния. При тромбозах коронарных артерий - очаговые инфаркты миокарда.



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



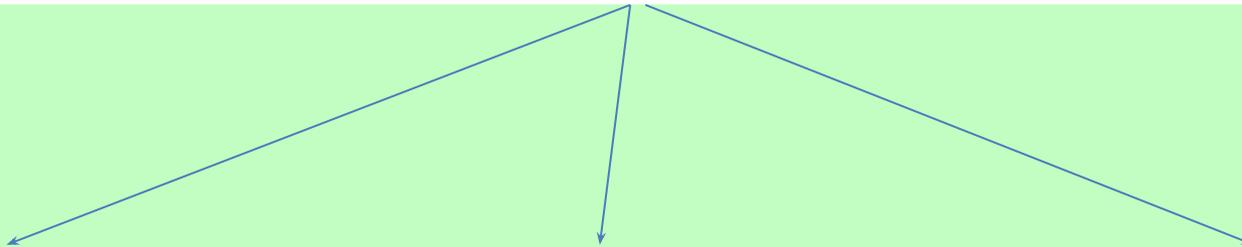
Альвеолярные клетки II типа (АТ-2)
лёгких



Резкое полнокровие и
диффузное уплотнение
лёгких

Эндотелиит

Альвеоларно-
геморрагический
синдром



Кровоизлияния в
бронхи

Геморрагические
инфаркты

Обтурирующие тромбы

Патогенез

Типы течения



Патогенез

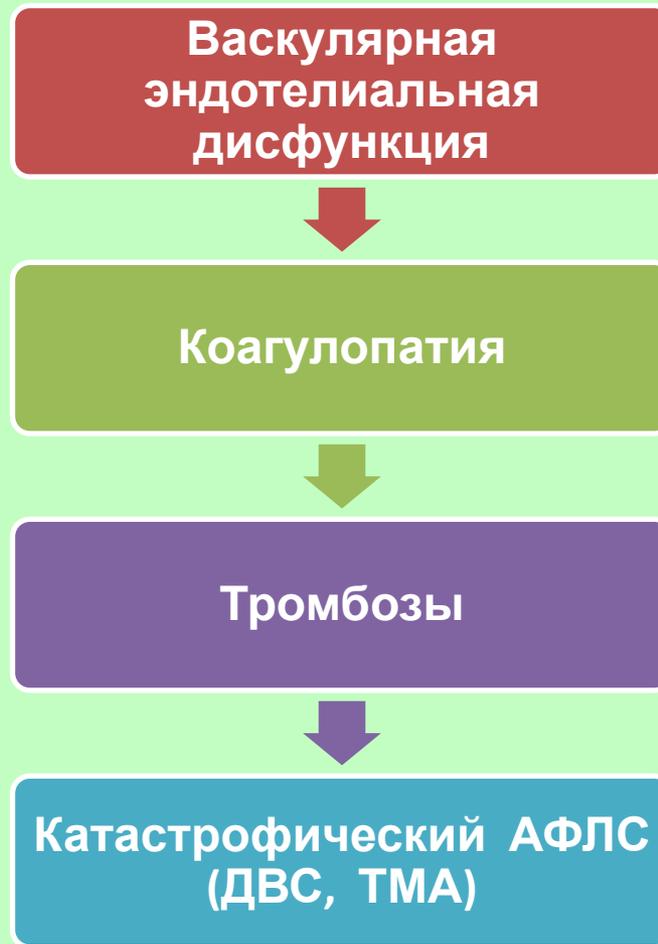
Цитокиновый шторм
(средне-тяжёлое и тяжёлое течение)

«Гемофагоцитарный
лимфогистиоцитоз»

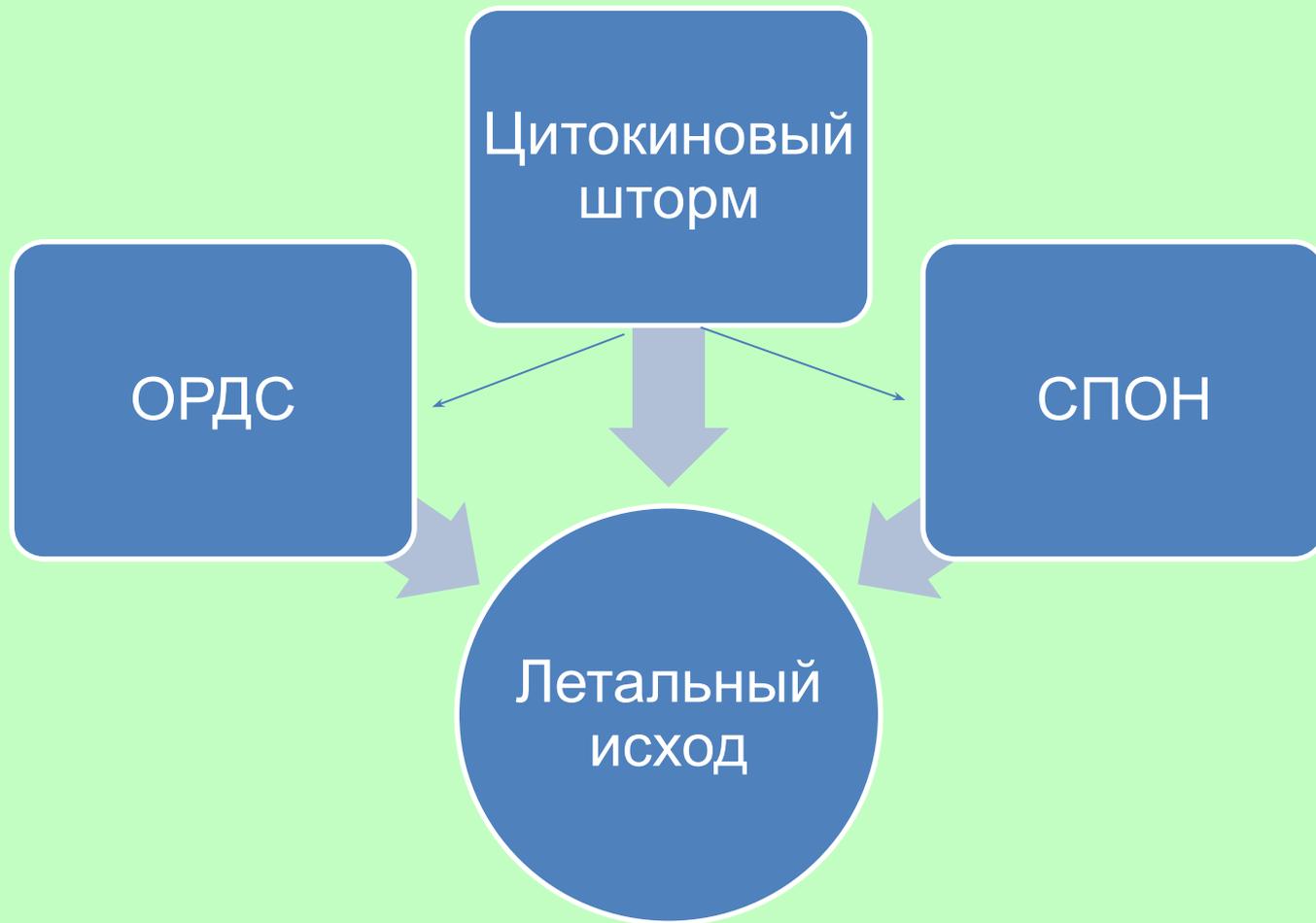
Дисрегуляция синтеза цитокинов

ИЛ-1 ИЛ-6 ИЛ-2 ИЛ-7 ИЛ-8 ИЛ-9 ИЛ-10 ИЛ-12
ИЛ-17
ИЛ-18 Г-КСФ ГМ-КСФ α -ФНО ИФН- α ИФН- β СРБ
Ферритин

Патогенез



Патогенез тяжёлого течения COVID-19

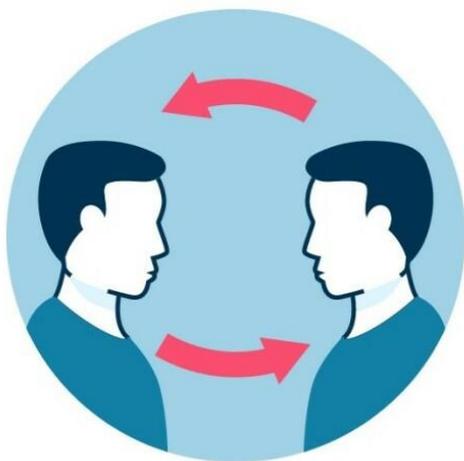


Эпидемиология

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

Эпидемиология

Как распространяется коронавирус?



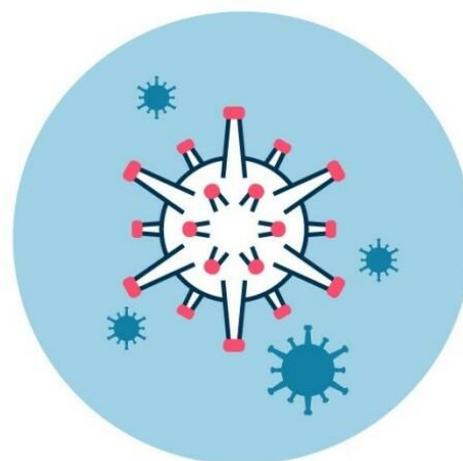
Контактным путем

*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 ₂ /FiO ₂ 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
 - SpO₂

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

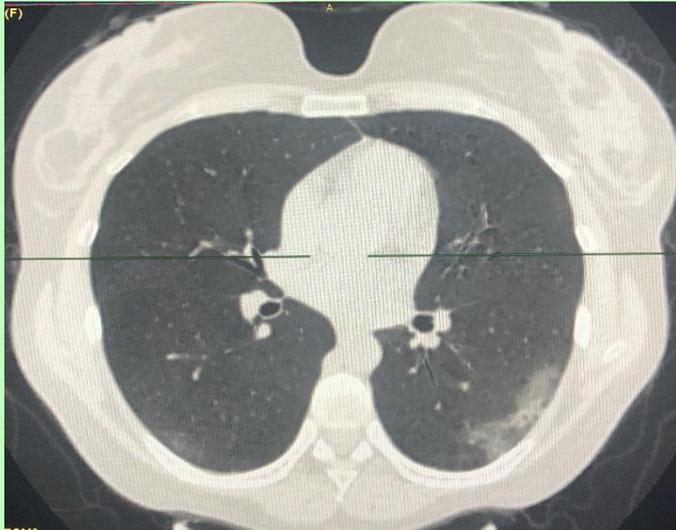
- лимфопения
- тромбоцитопения
- увеличение СРБ
- увеличение МВ-фракции КФК
- увеличение тропонина
- увеличение NT pro-BNP
(от 400 до 2000 пг/мл – промежуточный риск;
более 2000 пг/мл – наивысший риск)

Инструментальная диагностика COVID-19

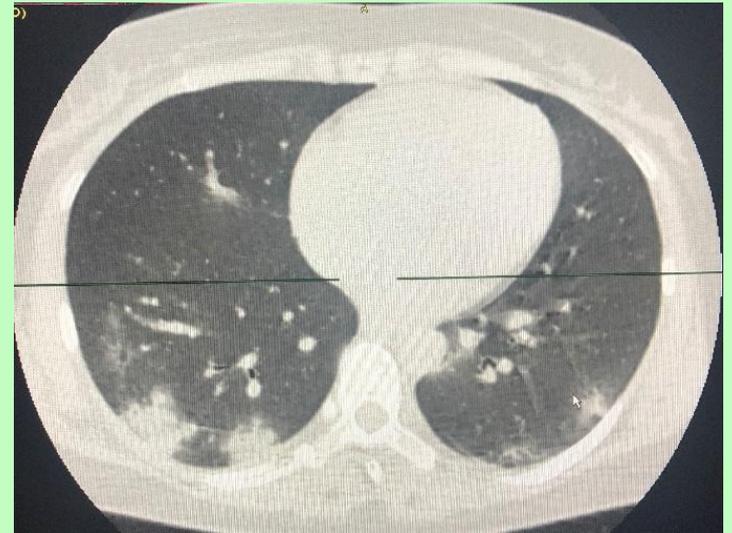
- 1) Пульсоксиметрия**
- 2) Обзорная рентгенография**
- 3) Компьютерная томография (КТ 1-4)**
- 4) УЗИ лёгких и плевральных полостей**

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



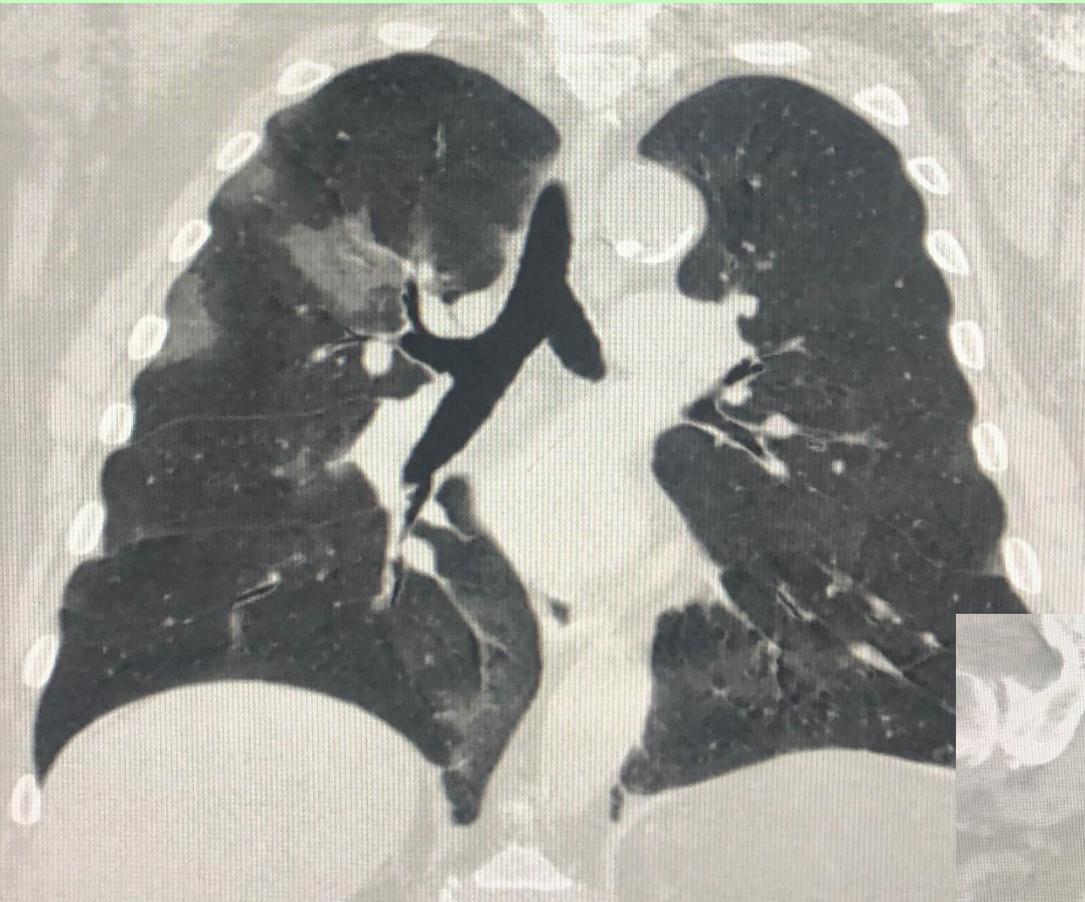
KT-
2



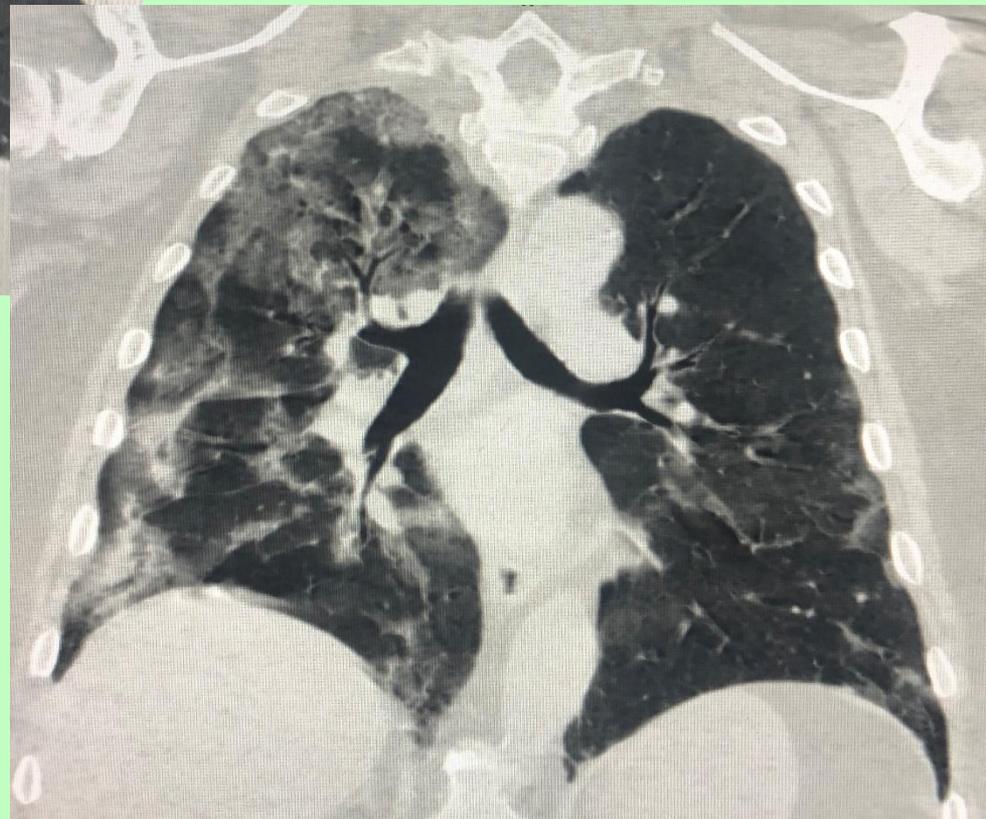
KT-
3



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)
- α -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 3×10^9 /л
- абс. число лимфоцитов менее 1×10^9 /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	ИЛИ
	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 10×10^9 /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!**