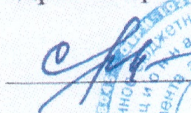


**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист по инфекционным
болезням Департамента
здравоохранения города Москвы


К.М.Н. С.В. Сметанина
 2020 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 2


 2020 г.

**Новая коронавирусная инфекция (COVID-19):
этиология, эпидемиология, клиника, диагностика,
лечение и профилактика**

Учебно-методическое пособие

№ 21

Москва, 2020

УДК:616.988-08

ББК:55.142.21

Н 72

Организации–разработчики:

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» Минздрава России», ФГБУ «НИЦЭМ имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» ДЗМ

Авторский коллектив:

Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В., Мазанкова Л.Н., Плавунов Н.Ф., Щелканов М.Ю., Суранова Т.Г., Шахмарданов М.З., Бургасова О.А., Кардонова Е.В., Базарова М.В., Антипят Н.А., Серова М.А., Орлова Н.В., Забозлаев Ф.Г., Кружкова И.С., Кадышев В.А.

Рецензенты:

Львов Д.К., д.м.н, академик РАН, заведующий отделом экологии вирусов с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа, Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского, ФГБУ «Национальный центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Шипулин Г.А., к.м.н., заместитель директора по научно-производственной работе ФГБУ Центр стратегического планирования» Минздрава России

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. – Москва, 2020. – 71 с.

В учебно-методическом пособии представлены данные о новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, методах диагностики и лечения, мерах противодействия распространению опасной инфекции. Особое внимание уделено вопросам организации санитарно-противоэпидемических мероприятий при выявлении больного (подозрительного) на COVID-19.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-инфекционистов, врачей-педиатров, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-анестезиологов-реаниматологов инфекционных стационаров, врачей и фельдшеров скорой медицинской помощи, врачей отделений неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению, а также может быть использовано для подготовки ординаторов и студентов медицинских вузов.

*Данный документ является собственностью Департамента
здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и
распространению без соответствующего разрешения*

© Коллектив авторов. Авторы несут персональную ответственность за представленные данные в учебно-методическом пособии.

Содержание

1. Введение.	6
2. Этиология и патогенез.	10
3. Эпидемиология.	18
4. Клиническая картина.	19
5. Диагностика. Стандартное определение случая заболевания COVID-19	22
6. Лечение.	26
7. Профилактика	48
8. Организация и проведение мероприятий, направленных на предупреждение заноса и распространения COVID-19.	50
9. Порядок проведения патологоанатомических вскрытий.	56
10. Экстренная личная профилактика.	59
11. Дезинфекция.	60
12. Заключение.	61
13. Приложение. План первичных противоэпидемических мероприятий в случае выявления больного, подозрительного на заболевание COVID-19.	63
14. Список литературы и нормативных документов.	66

1. Введение.

Наша планета принадлежит микроорганизмам, которые присутствуют во всех слоях биосферы и во многом определяют биоразнообразие Земли. Человек, хотя и объявил себя «венцом творения», но продолжает зависеть от микроорганизмов, несмотря на все достижения цивилизации. В одних случаях эта зависимость выражается в незаменимости микроорганизмов (например, нормофлоры кишечника) для функционирования человеческого организма. Патогенные микроорганизмы, напротив, используют ткани человеческого тела как среду и источник ресурсов для своего существования.

В новом тысячелетии человечество столкнулось с новыми инфекционными болезнями. «Почётное» место среди возбудителей опасных инфекций занимают вирусы – представители царства *Virae*, которые являются облигатными внутриклеточными паразитами. Увеличение населения, его миграционной активности и антропогенного воздействия на окружающую среду, потепление климата и истощение невозобновляемых природных ресурсов приводят к интенсификации популяционных взаимодействий, способствующих «пробуждению дремлющих инфекций». В связи с этим, пристальное внимание специалистов вызывают природно-очаговые инфекции, возбудители которых являются сочленами естественных экосистем и могут циркулировать без участия человека, однако способны в любую минуту реализовать свой эпидемический (а нередко – и пандемический) потенциал.

Концепция природной очаговости инфекционных заболеваний была впервые сформулирована академиком Е.Н. Павловским на модели вируса клещевого энцефалита (*Flaviviridae, Flavivirus*) в его выступлении на Общем Собрании АН СССР 29 мая 1939 г. [1]. С тех пор эта концепция многократно подтвердила свою состоятельность, выступая в качестве теоретической основы успешных противоэпидемических мероприятий в отношении возбудителей особо опасных заболеваний: вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (CCHFV – Crimean-Congo hemorrhagic fever

virus) (*Nairoviridae*, *Orthonairovirus*) [2, 3], вирусов серокомплекса Калифорнийского энцефалита (CESV – California encephalitis serocomplex viruses) (*Peribunyaviridae*, *Orthobunyavirus*) [4, 5], коронавируса тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome virus) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*) [6, 7], вируса Западного Нила (WNV – West Nile virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*) [8, 9], высокопатогенного вируса гриппа А / H5N1 птичьего происхождения (HPAIV H5N1 – highly pathogenic avian influenza virus H5N1) (*Orthomyxoviridae*, *Alphainfluenzavirus*) [10, 11], коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome virus) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*) [12, 13], эболавируса Заир (ZEBOV – Zaire Ebolavirus) (*Filoviridae*, *Ebolavirus*) [14, 15] и многих других.

Начало XXI в. вошло в историю мировой вирусологии как период переосмысления экологических особенностей коронавирусов и их эпидемического потенциала. Вначале эпидемия тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС), вызванная SARS-CoV, продемонстрировала, что коронавирусы способны вызывать не только лёгкие и среднетяжелые острые респираторные заболевания (ОРЗ), но и тяжёлые (вплоть до летальных) первичные вирусные пневмонии: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период 01.11.2002–31.07.2003 летальность во всём мире составила 9,6 % (774 / 8096), при этом завозные случаи были зарегистрированы в 29 странах (667 заболевших и 89 умерших) [5–7, 11, 16]. Природным резервуаром SARS-CoV являются летучие мыши (*Chiroptera*, *Microchiroptera*), которые переносят инфекцию без клинических проявлений, но выделяют вирус со слюной, мочой и фекалиями. Возможно прямое заражение человека от летучих мышей, но чаще всего они сначала заражают мелких диких млекопитающих, широко используемых в пищу на территории Юго-Восточной Азии, а от них происходит инфицирование людей. В частности, источником SARS-CoV для эпидемии 2002-2003 гг. стали гималайские циветы (*Paguma larvata*).

Эпидемия ТОРС стимулировала активное изучение коронавирусов у рукокрылых, в первую очередь – азиатских. Однако в следующий раз коронавирусы явили свой эпидемический потенциал, на первый взгляд, в неожиданном месте – на Аравийском полуострове, который известен своими аридными ландшафтами. Однако следует принять во внимание, что западная часть этого полуострова находится в зоне проникновения муссонов, а юго-западные склоны гор Эль-Асир вообще покрыты тропическими лесами; кроме того, центральная часть полуострова тоже часто не представляет собой безжизненную пустыню, будучи покрыта многочисленными островками оазисов и вадий. В этих условиях, популяции рукокрылых Аравии достаточно многочисленны и являются природным резервуаром MERS-CoV, который был открыт в июне-сентябре 2012 г. при расшифровке летальных вирусных пневмоний у людей. Неожиданным оказался промежуточный хозяин MERS-CoV – одногорбый верблюд (*Camelus dromedarius*). По данным ВОЗ, на начало 2020 г., летальность от MERS-CoV с учётом завозных случаев в 27 странах мира составила 34,4 % (866 / 2519) [5, 7, 11, 17].

Рубеж 2019 / 2020 гг. вошел в историю, как эпидемия COVID-19 (coronavirus disease 2019), которой ВОЗ присвоила статус чрезвычайной ситуации международного значения, а с 11 марта 2020г. - статус пандемии.

Этиологическим агентом этой пандемии стал новый коронавирус из рода *Betacoronavirus*, получивший временное обозначение 2019-nCoV (2019 novel coronavirus), а Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV – International Committee on the Taxonomy of Viruses) присвоил имя SARS-CoV-2 [18].

Нам ещё только предстоит детальное изучение пандемии COVID-19, но уже ясно, что необходимо серьёзно задуматься о пандемическом потенциале коронавирусов и природно-очаговых вирусов в целом и сделать это с позиций совершенствования мировой системы биологической безопасности.

Авторский коллектив выражает надежду, что эти данные будут полезны врачам-терапевтам, врачам общей практики, врачам-

инфекционистам, врачам-эпидемиологам при оказании медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19, а также преподавателям при подготовке студентов, аспирантов и ординаторов.

2. Этиология и патогенез.

Коронавирусы – представители обширного семейства *Coronaviridae* из отряда *Nidovirales*, подсемейства *Cornidovirineae* [5, 19].

Свое название (сначала в статусе отдельного рода) коронавирусы получили в 1968 г., когда возросший уровень электронно-микроскопической техники позволил различить на их негативно-контрастированных фотографиях булабовидные пепломеры, формирующие характерное короновидное обрамление [20]. В 1975 г. ICTV присвоил коронавирусам статус семейства [21].

Первый коронавирус был открыт в 1931 г. – им стал вирус инфекционного бронхита (IBV – Infectious bronchitis virus) [22]. В настоящее время, этот вирус носит название коронавирус птиц (ACoV – Avian coronavirus) (*Coronaviridae*, *Gammacoronavirus*) и включает в себя ранее самостоятельный коронавирус индеек.

Коронавирусы человека (HCoV – Human coronaviruses) были открыты в 1965 г. английскими исследователями D.A. Tyrrell и M.L. Вупое, однако изолированный ими вирус HCoV-B814 [23] не сохранился в вирусологических коллекциях. Из исторических штаммов 1960-х гг. сохранились лишь HCoV-229E (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*) [24] и HCoV-OC43 [25], входящий сегодня на правах штамма в бетакоронавирус 1-го типа (BetaCoV-1 – Betacoronavirus 1) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*) наряду с ранее самостоятельными гемагглютинирующим вирусом энцефаломиелита свиней, коронавирусом кроликов HKU14, коронавирусом крупного рогатого скота, коронавирусом лошадей, коронавирусом мышей Лунцюань Аа и респираторным коронавирусом собак. В 2004 г. голландские исследователи описали коронавирус человека NL63 (HCoV-NL63 – Human coronavirus NL63) (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*) [26]. В январе 2005 г. сотрудники Гонконгского университета изолировали ещё один новый коронавирус человека HKU1 (HCoV-HKU1 – Human coronavirus HKU1) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*) [27].

Таким образом, вместе с описанными во введении MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 число известных, на сегодняшний день, коронавирусов человека достигло 7, из которых 3 последних из рода *Betacoronavirus* относятся к числу особо опасных, а остальные 4 вызывают лишь лёгкие и среднетяжёлые ОРЗ.

Всего, по состоянию на февраль 2020 г., в семейство *Coronaviridae* входят 41 вирус, объединяемых в 5 родов – *Letovirus* (содержит 1 вирус), *Alphacoronavirus* (17), *Betacoronavirus* (14), *Deltacoronavirus* (7), *Gammacoronavirus* (2) – и два подсемейства: *Letovirinae* (содержит 1 род) *Orthocoronavirinae* (4) – см. табл. 1.

Морфология вирионов коронавирусов представлена на рис. 1. Оболочечные вирусные частицы имеют округлую (120–160 нм) плеоморфную форму. Булавовидные поверхностные пепломеры, формирующие «зубцы короны» длиной 10-25 нм (у SARS-CoV-2 – 12-15 нм), формируются тримерами гликопротеина S (180–220 кДа), или спайкового гликопротеина. Дополнительный поверхностный гликопротеин HE (9–12 кДа), обладающий гемагглютинин-эстеразной активностью, имеется лишь у BetaCoV-1, CRCoV-HKU24, HCoV-HKU1, MCoV (поскольку SARS-CoV-2 не содержит белок HE, то на рис. 1 он не представлен). Белок M (23–35 кДа) является трансмембранным. Пентамеры белка E (9–12 кДа) способны формировать ионные каналы и представляют собой важный фактор вирулентности коронавирусов (таких пентамеров в оболочке вириона очень мало – всего нескольких копий на вирион). Нуклеокапсид (60–70 нм) спиральной симметрии формируется фосфорилированным белком N (50–60 кДа) в комплексе с геномной вирионной РНК в форме одиночного сегмента позитивной полярности, который ^{m7}G -кэпирован на 5'- и полиаденилирован на 3'-конце [3, 7, 12, 19].

Высокоаффинные антитела в сыворотках переболевших пациентов направлены против эпитопов в S-, M-, N- и HE-белках; высокотитражные нейтрализующие антитела – в S- и HE-белках, низкотитражные – в M- и N-

белках; комплементсвязывающие антитела – в М-белке; антигемагглютинирующие антитела – в S- и HE-белках; детерминанты клеточного иммунного ответа находятся в составе N-белка.

Таблица 1. Таксономическая структура семейства *Coronaviridae* (вирусы человека показаны на тёмном фоне).

Род	Вид	
	русское название	международное название
Подсемейство <i>Letonavirinae</i>		
<i>Alphaletovirus</i>	Летовирус ¹ узкоротых квакш 1-го типа (ЛВУК-1)	<i>Microhyla letovirus</i> 1 (MLeV-1) ¹
Подсемейство <i>Orthocoronavirinae</i>		
<i>Alphacoronavirus</i>	Альфакоронавирус 1-го типа (АКВ-1)	<i>Alphacoronavirus</i> 1 (AlphaCoV-1)
	Альфакоронавирус азиатских рыбоядных ночниц Sax-2011 (АКВАРН-Sax-2011)	<i>Myotis ricketti alphacoronavirus</i> Sax-2011 (BtMr-AlphaCoV-Sax-2011)
	Альфакоронавирус больших подковоносов HuB2013 (АКВБП-HuB2013)	<i>Rhinolophus ferrumequinum alphacoronavirus</i> HuB2013 (BtRf-AlphaCoV-HuB2013)
	Вирус эпизоотической диареи свиней (ВЭДС)	<i>Porcine epidemic diarrhea virus</i> (PEDV)
	Коронавирус длиннокрылов 1-го типа (КВДК-1)	<i>Miniopterus bat coronavirus</i> 1 (BtMiCoV-1)
	Коронавирус длиннокрылов HKU8 (КВДК-HKU8)	<i>Miniopterus bat coronavirus</i> HKU8 (BtCoV-HKU8)
	Альфакоронавирус китайских вечерниц SC2013 (АКВКВ-SC2013)	<i>Nyctalus velutinus alphacoronavirus</i> SC2013 (BtNv-AlphaCoV-SC2013)
	Коронавирус домовых гладконосов 512 (КВДГ-512)	<i>Scotophilus bat coronavirus</i> 512 (BtCoV-512)
	Коронавирус крыс Лунцзоань Rn (КБКЛ-Rn)	<i>Lucheng Rn rat coronavirus</i> (LRNV)
	Коронавирус летучих мышей CDPHE15 (КВЛМ-CDPHE15)	<i>Bat coronavirus</i> CDPHE15 (BtCoV-CDPHE15)
	Коронавирус летучих мышей HKU10 (КВЛМ-HKU10)	<i>Bat coronavirus</i> HKU10 (HCoV-HKU10)
	Коронавирус норок 1-го типа (КВН-1)	<i>Mink coronavirus</i> 1 (MkCoV-1)
	Коронавирус подковоносов HKU2 (КВПН-HKU2)	<i>Rhinolophus bat coronavirus</i> HKU2 (BtCoV-HKU2)
	Коронавирус хорьков (КВХ)	<i>Ferret coronavirus</i> (FrCoV)
	Коронавирус человека NL63 (КВЧН-NL63)	<i>Human coronavirus</i> NL63 (HCoV-NL63)
	Коронавирус человека NL63 (КВЧН-NL63)	<i>Human coronavirus</i> NL63 (HCoV-NL63)
	NL63-подобный коронавирус BtKYNL63-9b (NL63-ПКВЛМ-9b)	NL63-related bat coronavirus BtKYNL63-9b (NL63-rBtCoV-9b)

¹ На некоторых электронных ресурсах присутствует неверная информация, что название летовирусов связано с тем, что их впервые обнаружили в летний период. На самом деле, этимология термина «летовирус» восходит к имени древнегреческой сатиresses Лето, матерью которой была Феба (луна). В Юго-Восточной Азии лягушки символизируют инь (лунное начало), а именно от лягушек – раскрашенных узкоротых квакш (*Microhyla fissipes*) – были изолированы летовирусы.

Betacoronavirus	Бетакоронавирус 1-го типа (КВЕ-1)	Betacoronavirus 1 (BetaCoV-1)
	Бетакоронавирус листоносов Пратта Zhejiang2013 (БКВЛП-Zh13)	Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013 (BtHp-BetaCoV-Zh13)
	Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (КВБВРС)	Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV)
	Коронавирус ежей 1-типа (КВЕ-1)	Hedgehog coronavirus 1 (HdCoV-1)
	Коронавирус китайских подковоносов (КВКП)	Rhinolophus sinicus coronavirus (BtRsCoV)
	Коронавирус косолапых кожанов HKU4 (КВКК-HKU4)	Tylonycteris bat coronavirus HKU4 (BtCoV-HKU4)
	Коронавирус нетопырей HKU5 (КВНП-HKU5)	Pipistrellus bat coronavirus HKU5 (BtCoV-HKU5)
	Коронавирус ночных крыланов GCCDC1 (КВНК-GCCDC1)	Rousettus bat coronavirus GCCDC1 (BtCoV-GCCDC1)
	Коронавирус ночных крыланов HKU9 (КВНК-HKU9)	Rousettus bat coronavirus HKU9 (BtCoV-HKU9)
	Коронавирус крыс Китая HKU24 (КВКК HKU24)	China Rattus coronavirus HKU24 (CRCoV HKU24)
	Коронавирус мышей (КВМ)	Murine coronavirus (MCoV)
	Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (КВТОРС)	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV)
	Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (КВТОРС-2)	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV-2)
	Коронавирус человека HKU1 (КВЧ-HKU1)	Human coronavirus HKU1 (HCCoV-HKU1)
Deltacoronavirus	Дельтакоронавирус свиней (ДКВС)	Porcine deltacoronavirus (PDCoV)
	Коронавирус белоглазок HKU16 (КВБГ-HKU16)	White eye coronavirus HKU16 (WECoV-HKU16)
	Коронавирус бюльбюлей ² HKU11 (КВББ-HKU11)	Bulbul coronavirus HKU11 (BuCoV-HKU11)
	Коронавирус квакв HKU19 (КВК-HKU19)	Night heron coronavirus HKU19 (NHCoV-HKU19)
	Коронавирус камышниц HKU21 (КВК-HKU21)	Common moorhen coronavirus HKU21 (CMCoV-HKU21)
	Коронавирус муний HKU13 (КВА-HKU13)	Munia coronavirus HKU13 (MuCoV-HKU13)
	Коронавирус свиязей HKU20 (КВС-HKU20)	Wigeon coronavirus HKU20 (WiCoV-HKU20)
Gammacoronavirus	Коронавирус китообразных (КВКО) ³	Cetacean coronavirus (CetCoV) ³
	Коронавирус птиц (КВП)	Avian coronavirus (ACoV)

² В некоторых руководствах английское слово bulbul неверно истолковывается как синоним слова nightingale (соловей), в то время, как в оригинальных статьях фигурируют птицы из семейства бюльбюлевых (*Passeriformes: Pycnonotidae*), распространённых в тропических и субтропических лесах Африки и Азии. В частности, BuCoV-HKU11 был изолирован от китайских бюльбюлей (*P. sinensis*) и краснощеких бюльбюлей (*P. jocosus*).

³ CetCoV имеет самый протяжённый из всех известных науке РНК-содержащий геном около 31.5 kb.

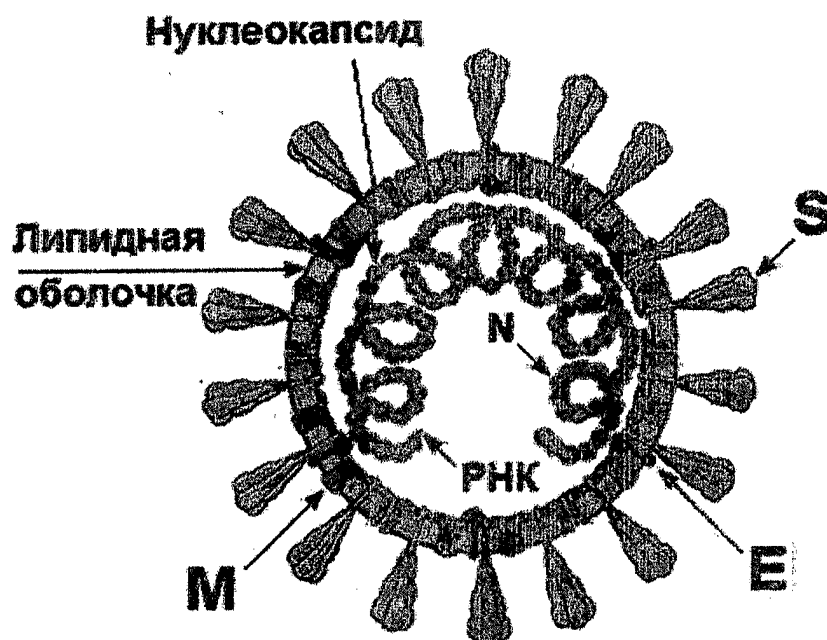
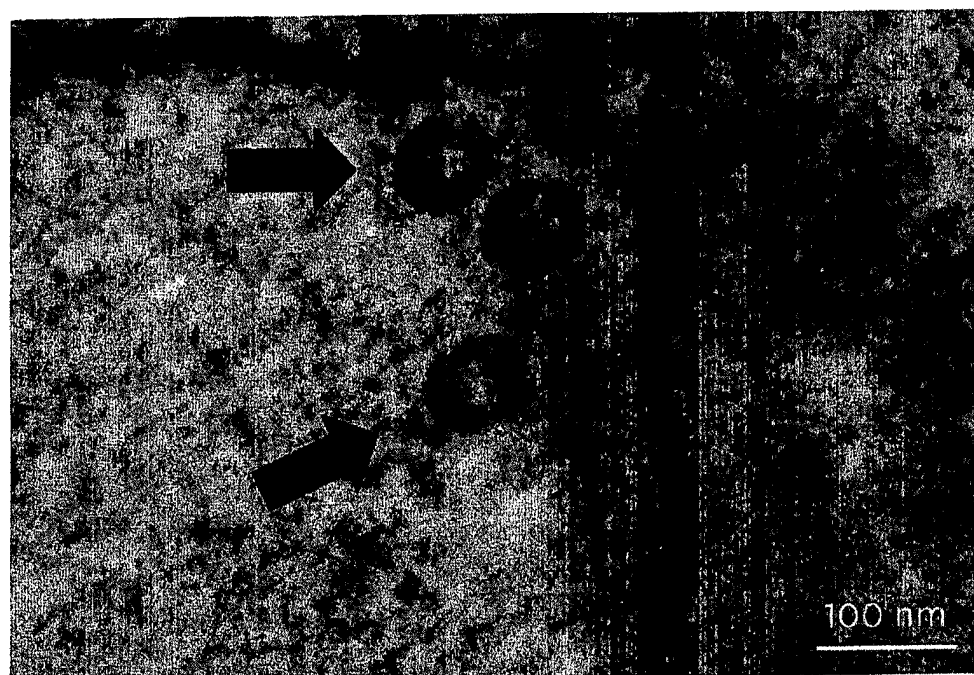


Рисунок 1. Морфология вириона коронавируса:

вверху – одна из первых электронно-микроскопических фотографий SARS-CoV-2 (стрелки указывают на вирусные частицы в культуре клеток Vero изолята BetaCoV/Korea/SNU01/2020 из ротоглоточного смыва пациента с первым лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19 на территории Республики Корея; выкопировка из [28]);

внизу – схематичное изображение структуры вирусной частицы (см. подробности в тексте).

Первым этапом жизненного цикла вируса является рецепторная адсорбция вирусной частицы на поверхности клетки-мишени в результате специфического связывания первой субъединицы спайкового белка S1 с клеточным рецептором. Для SARS-CoV-2 таковым является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2) [29]. Этот же рецептор используют, например, SARS-CoV, BtRsCoV, HCoV-NL63 [5, 30]. Однако следует принять во внимание, что ACE2 не является универсальным рецептором для всех коронавирусов: MERS-CoV использует в качестве рецептора дипептидилпептидазу 4 (DPP4 – dipeptidyl peptidase 4), которая также известна как клеточный маркер CD26 [5, 30, 31]; AlphaCoV-1, HCoV-229E – аланинаминопептидазу (APN – aminopeptidase N), или CD13 [5, 30]; и т.д..

После рецепторного связывания с поверхностью клетки-мишени последующие стадии - общие для всех коронавирусов. Рецептор-опосредованный эндоцитоз завершается проникновением вирусного нуклеокапсида в цитоплазму клетки-хозяина, где вирионная РНК выступает в качестве мРНК для синтеза двух протяжённых полипротеинов pp1a и pp1ab длиной порядка 2000 и 7000 аминокислотных остатков, соответственно. pp1ab включает в себя pp1a и образуется в результате игнорирования рибосомой в 20-30 % случаев стоп-сигнала из-за шпильки, смещающей рамку считывания. Надо иметь в виду, что pp1a и pp1ab не существуют в клетке как единые молекулы и котрансляционно нарезаются протеазами на 16 неструктурных (т.е. не входящих в состав вириона) белков, регулирующих дальнейшую репликацию и, в частности, преобразующих складки эндоплазматического ретикулума в своеобразные «фабрики» для поздних стадий репликации вируса.

Одним из важнейших неструктурных белков является РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp – RNA-dependent RNA-polymerase), которая синтезирует комплементарную вирионной нить РНК негативной полярности, которая, в свою очередь, выступает в качестве матрицы для синтеза

геномных РНК, которые войдут в дочерних вирионов. Помимо этого, RdRp синтезирует на матрице геномной РНК серию субгеномных РНК отрицательной полярности (сгРНК⁻) с разрывом цепи и переносом её к 3'-концу матрицы, в результате чего все сгРНК⁻ этой серии имеют одинаковые 5'- и 3'-фланги и центральные части различной степени вложенности друг в друга. Эта особенность синтетического аппарата общая для всех представителей отряда *Nidovirales*, из-за которой он и получил своё название от лат. *nidos* (гнезда). Далее сгРНК⁻ используются в качестве матрицы для синтеза субгеномных матричных РНК положительной полярности, с которых считываются структурные белки. Сборка дочерних вирионов происходит в эндоплазматическом ретикулуме, и затем они покидают хозяйскую клетку путём экзоцитоза.

В генетическом отношении, SARS-CoV-2 наиболее близок к SARS-CoV и BtRsCoV. Эти три вируса в составе рода *Betacoronavirus* ICTV выделяет в отдельный подрод *Sarbecovirus*. Некоторые штаммы, ранее относившиеся к BtRsCoV, оказываются ближе к SARS-CoV-2, и их видовая принадлежность нуждается в пересмотре. Таким образом, SARS-CoV-2, подобно другим особо опасным коронавирусам SARS-CoV и MERS-CoV, является природно-очаговым, природный резервуар – летучие мыши [32, 33]. Что касается промежуточных хозяев, то этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях. Разрекламированная на волне общественного интереса средствами массовой информации статья китайских исследователей [34] о том, что змеи могут быть промежуточными хозяевами SARS-CoV-2, нуждается в правильном истолковании: в этой статье формулируется лишь рабочая гипотеза о возможной роли южнокитайского многополосого крайта (*Bungarus multicinctus*) и китайской кобры (*Naja atra*) в качестве хозяев SARS-CoV-2; эта гипотеза базируется исключительно на результатах применения биоинформационных методов сравнительного анализа частоты молчащих мутаций в геноме вируса и его потенциального хозяина; экспериментальных и эколого-вирусологических подтверждений не имеет; к

тому же, среди хозяев известных в настоящее время коронавирусов отсутствуют пресмыкающиеся. Имеющиеся в научной литературе данные позволяют считать панголинов (*Pholidota*) промежуточными хозяевами SARS-CoV-2 [35], однако и эта гипотеза нуждается в дальнейшей верификации.

Морфологическим субстратом является диффузное альвеолярное повреждение. Вирус вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань лёгкого и просвет альвеол – развивается интерстициальный и альвеолярный отек. При этом разрушается сурфактант, что ведёт к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [36–38] (табл. 2).

Таблица 2. Стадии развития острого респираторного дистресс-синдрома.

Стадия	Содержание и последовательность развития событий
Экссудативная (острая)	Повреждение альвеоцитов I типа → повышение проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны клеток → интерстициальный и альвеолярный отек → заполнение альвеол лейкоцитами, эритроцитами, продуктами разрушенных клеток (затопление альвеол, нарушение функции и продукции эндогенного сурфактанта).
Пролиферативная (подострая)	Повреждение альвеоцитов II типа → миграция фибробластов в альвеолярный экссудат → пролиферация альвеоцитов II типа → уменьшение отека легких.
Фибропролиферативная (хроническая)	Облитерация альвеол → выраженный фиброз лёгочной паренхимы.

Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта.

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно. Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 отсутствуют. Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, не стойкий и возможно повторное заражение [36].

3. Эпидемиология.

Природным резервуаром вируса SARS-CoV-2 являются летучие мыши. Дополнительным резервуаром могут служить млекопитающие, поедающие летучих мышей, с дальнейшим распространением среди людей. Филогенетические исследования выделенных штаммов показали, что геномные последовательности вирусов, найденных в летучих мышах, на 99 процентов идентичны тем, что выделены у пациентов с COVID-19.

В настоящее время основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания.

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем (при кашле, чихании, разговоре). Выделение вируса от больного может начинаться за 48 часов до начала заболевания и максимально - в первые 1-3 дня от начала болезни, продолжается до 12 дней в легких/умеренных случаях и в течение >2 недель в тяжелых случаях.

Риск заражения при контакте с больным (клинически выраженным заболеванием) составляет 1-5% при близких контактах, передача в большинстве случаев осуществляется в семейных очагах (в 75-85% случаев).

Контактно-бытовой путь реализуется через факторы передачи: воду, пищевые продукты и предметы, контаминированные возбудителем. Риск переноса вируса с рук на слизистые оболочки глаз, носовой и ротовой полости и заболевания доказан. Возможна реализация фекально-орального механизма (в образцах фекалий от пациентов, заражённых SARS-CoV-2, был обнаружен возбудитель) [36].

Установлен факт реализации искусственного механизма передачи SARS-CoV-2. В КНР зарегистрированы лабораторно подтвержденные случаи заболевания медицинских работников, оказывавших помощь больным COVID-19.

Восприимчивость и иммунитет: восприимчивость к возбудителю высокая у всех групп населения. У 80-85% пациентов заболевание протекает в легкой форме. К группам риска тяжелого течения заболевания и риска

летального исхода относятся люди старше 60 лет, пациенты с хроническими болезнями (сахарным диабетом, болезнями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями). Летальность составляет от 3 до 5%. В связи с тем, что лица с легким и бессимптомным течением не входят в регистрацию, фактические показатели летальности от COVID-19 могут быть менее 1%.

2. Клиническая картина

Инкубационный период при COVID-19 колеблется от 2 до 14 сут., чаще составляет от 5 до 8 сут. (для сравнения, инкубационный период для сезонного гриппа составляет около 2 дней).

Основными клиническими признаками COVID-2019 являются:

- повышение температуры тела
- симптомы интоксикации, слабость, головная боль
- диарея
- кашель – сухой или со скудной мокротой

В начальной стадии заболевания специфические симптомы, как правило, отсутствуют. Среди первых признаков COVID-19 могут быть повышение температуры тела (более 90 % случаев), кашель сухой или с небольшим количеством мокроты (80 %), головная боль (8%), диарея (3%), слабость [36].

Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться при отсутствии повышения температуры тела. В случае течения COVID-19 по типу ОРВИ, заболевание начинается остро, имеет умеренно выраженные явления интоксикации и симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта. Катаральный синдром в большинстве случаев проявляется кашлем, першением в горле, реже встречается ринит. При осмотре отмечается гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки, гиперемия и отек слизистой оболочки носа.

По данным ВОЗ, сегодня в мире зарегистрированы легкие формы COVID-19 у 80,0% пациентов, средние – у 15,0% пациентов и тяжелые – у

5,0% пациентов. Вероятность летального исхода для пациентов младше 40 лет составляет около 0,2%, для пациентов старше 60 лет достигает 3,6% и для тех, кто старше 80 - почти 15% .

У абсолютного большинства пациентов с тяжелым течением COVID-19 на первой неделе заболевания (от 3 до 7 дня) появляются симптомы, свидетельствующие о поражении нижних дыхательных путей, появляется одышка (55%), чувство нехватки воздуха, ощущение сдавленности в грудной клетке (20%), нарастают симптомы интоксикации, усиливается кашель, появляется мокрота (28%), у 5% больных – кровохарканье. В легких при перкуссии определяется притупление легочного звука. С обеих сторон выслушиваются влажные крепитирующие и мелкопузырчатые хрипы. На высоте вдоха хрипы становятся более интенсивными, после кашля они не исчезают, не меняются в зависимости от положения тела больного.

При рентгенографии отмечается инфильтрация преимущественно в периферических отделах легочных полей. При прогрессировании процесса инфильтрация нарастает, зоны поражения увеличиваются, присоединяется ОРДС.

Таким образом, можно выделить легкие, среднетяжелые и тяжелые формы новой коронавирусной инфекции COVID-2019.

Признаком тяжелого течения заболевания является быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности, увеличение одышки, снижение сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии. Эти симптомы являются основными клиническими ориентирами для экстренной госпитализации больных в отделение интенсивной терапии. Присоединение бактериальной, грибковой инфекции, сепсис и инфекционно-токсический шок наблюдаются при прогрессировании инфекции.

Таким образом, можно выделить следующие клинические формы:

- Острая респираторная вирусная инфекция легкого течения.
- Пневмония без дыхательной недостаточности.
- Пневмония с ОДН.

- ОРДС.
- Сепсис.
- Септический (инфекционно-токсический) шок.

Высокий риск тяжелого течения болезни и летального исхода наблюдается у больных COVID-19 старше 60 лет, имеющих сопутствующие заболевания.

Особенности течения COVID-2019 у детей

Молодые люди и дети менее восприимчивы к SARS-CoV-2. В настоящее время описаны лишь единичные случаи заболевания у детей, которые не позволяют объективно оценить особенности течения заболевания, а так же детально охарактеризовать проявления болезни на всех стадиях заболевания. Клинические проявления могут характеризоваться поражением как верхних дыхательных путей (ринофарингит), так и нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит, пневмония). Однако необходимо подчеркнуть, что в ранние сроки заболевания может отмечаться рвота, учащенный жидкий стул (гастроинтестинальный синдром).

Факторами риска тяжелого течения заболевания у детей являются: ранний возраст, неблагоприятный преморбидный фон (заболевания легких, болезнь Кавасаки), а так же иммунодефицитные состояния разного генеза, присоединение респираторно-синтициальной инфекции.

К возможным осложнениям при тяжелом течении заболевания относятся: острая дыхательная недостаточность с развитием ОРДС, острая сердечная и почечная недостаточность, инфекционно-токсический шок, ДВС- синдром, сепсис, полиорганная недостаточность.

Показаниями для перевода в ОРИТ являются:

- длительность высокой лихорадки более 4-5 суток и развитие тяжелых осложнений
- гипоксемия с показателями пульсоксиметрии ниже 92-94%
- одышка (дети до года - более 60 в минуту, дети до 5 лет – более 40 и старше 5 лет – больше 30)

- усиление кашля и появление примеси крови в мокроте
- затрудненное дыхание
- появление признаков геморрагического синдрома
- спутанность сознания или возбуждение, судороги, повторная рвота
- снижение АД и диуреза

Назначение противовирусных препаратов основывается на имеющихся данных об их эффективности при лечении сезонных ОРВИ, вызванных коронавирусами. Однако их назначение должно быть обосновано в каждом отдельном случае коллегиально – врачами инфекционистом и педиатром (в тяжелых случаях – реаниматологом) медицинской организации.

5. Диагностика

Диагностический алгоритм COVID-2019 представлен совокупностью оценки эпидемиологического анамнеза и клинической картины заболевания:

<i>Эпидемиологический анамнез</i>	<i>Клиническая картина</i>
• Пребывание в эпидемическом очаге за 14 дней до появления симптомов заболевания • Наличие контактов за последние 14 дней с лихорадящими больными подозрительными на COVID-2019 и лицами с подтвержденным диагнозом COVID-2019	• Синдром дыхательной недостаточности, гипоксемия – сатурация кислорода <90% • Синдром гемодинамических нарушений • Оценка синдрома полиорганной недостаточности • Синдром гематологических изменений • Лабораторные критерии тяжести заболевания (лейко-, лимфо-, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов АСТ, АЛТ, коагулопатические маркеры: Д-димер, МНО, протромбин; прокальцитонин, пресепсин, СРБ) .

Программа обследования при подозрении больного на COVID-2019 включает:

- Назофарингеальный мазок на наличие антигенов SARS-CoV-2 и SARS, а также известных возбудителей респираторных инфекций для исследования методом ПЦР
- Анализ крови
- Анализ мочи
- Биохимия крови
- Анализ мокроты
- Рентгенография органов грудной клетки (в ранние сроки болезни)
- Биологическим материалом для исследования являются: назофарингеальный аспират, промывные воды бронхов, мокрота, аутопсийный материал легких, кровь, моча.
- Хранение материала биообразцов допускается при температуре +2 - +8°C в течение суток.

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, следует считать потенциально инфекционными и при работе с ними должны соблюдаться требования СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)» [39]. Медицинские работники, которые собирают и транспортируют клинические образцы в лабораторию Роспотребнадзора, должны быть обучены практике безопасного обращения с биоматериалом, строго соблюдать меры предосторожности и использовать средства индивидуальной защиты.

Образцы должны быть транспортированы с соблюдением требований СП 1.2.036-95 «Порядок учёта, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности» [40]. На сопровождающем формуляре необходимо указать наименование подозреваемого ОРЗ, предварительно уведомив лабораторию о том, какой образец транспортируется.

Образцы биологических материалов в обязательном порядке направляют в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» по городу Москве или в ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора с учётом удобства транспортной схемы (36).

Учеными ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора разработаны два независимых средства для диагностики. Одно выявляет непосредственно новый коронавирус SARS-CoV-2, а второе может использоваться, как для диагностирования заболевания, вызванного новым коронавирусом, так и для выявления другого опасного заболевания – «тяжелый острый респираторный синдром» (ТОРС или SARS), также известного как «атипичная пневмония».

Для проведения дифференциальной диагностики COVID-19 у всех заболевших проводят исследования методом ОТ-ПЦР на возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа А и В, сезонные коронавирусы рода *Alphacoronavirus*, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, метапневмовирусы, бокавирусы человека, SARS-CoV и MERS-CoV, рода *Betacoronavirus*. Обязательно проведение микробиологической диагностики (культуральное исследование) и/или ПЦР-диагностики на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B, *Legionella pneumophila*, а также иные возбудители бактериальных респираторных инфекций нижних дыхательных путей. Для быстрой диагностики могут использоваться экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить в отношении возбудителей острых респираторных заболеваний человека [5]. В Российской Федерации для этой цели сертифицированы тест-системы производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора:

- набор реагентов для выявления РНК вирусов гриппа А (*Influenza virus A*) и гриппа В (*Influenza virus B*) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® *Influenza virus A/B-FL*»;

- набор реагентов для выявления возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека (ОРВИ) РНК респираторносинцитиального вируса (human Respiratory Syncytial virus - hRSv), метапневмовируса (human Metapneumovirus-hMpv), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (human Parainfluenza virus-1-4-hPiv), коронавирусов (Human Coronavirus - HCoV), риновирусов (human Rhinovirus - hRv), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (human Adenovirus B, C, E-hAdv) и бокавируса (human Bocavirus - hBov) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL»;

- набор реагентов для выявления РНК коронавирусов, вызывающих тяжелую респираторную инфекцию: MERS-Cov (Middle East respiratory syndrome coronavirus) и SARS-Cov (Severe acute respiratory syndrome coronavirus), в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс®Cov-Bat-FL»;

- набор реагентов для выявления ДНК Legionella pneumophila в биологическом материале и объектах окружающей среды методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® Legionella pneumophila-FL».

Диагноз устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологических анамнеза и результатов лабораторных исследований.

Стандартное определение случая заболевания COVID-19 [36].

Подозрительный на COVID-19 случай:

- наличие клинических проявлений острой респираторной инфекции, бронхита, пневмонии в сочетании со следующими данными эпидемиологического анамнеза:
- посещение за 14 дней до появления симптомов эпидемиологически неблагополучных по COVID-19 стран и регионов;

- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, которые в последующем заболели;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19.

Вероятный случай COVID-19:

- наличие клинических проявлений тяжелой пневмонии, ОРДС, сепсиса в сочетании с данными эпидемиологического анамнеза.

Подтвержденный случай COVID-19:

Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений.

6. Лечение

На сегодня нет доказательств эффективности применения при COVID-19 противовирусных препаратов.

В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков клинического ухудшения, таких как быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность и сепсис, назначение терапии в соответствии с состоянием пациента. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую симптоматическую терапию.

Лечение коморбидных заболеваний, состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям и состояниям, осложнениям - в настоящих методических рекомендациях представлены только основные значимые особенности оказания медицинской помощи данной группе пациентов при коморбидных заболеваниях, состояниях и осложнениях на основании результатов анализа лечения пациентов с иными коронавирусными инфекциями.

Анализ данных литературы по клиническому опыту ведения пациентов с

атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько препаратов этиологической направленности, которые, как правило, использовались в комбинации. К ним относятся рибавирин, лопинавир+ритонавир и препараты интерферонов.

По опубликованным данным, указанные лекарственные препараты сегодня также применяются при лечении пациентов с COVID-19. Однако результаты применения данных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке в случае, если возможная польза для пациента превысит риск [36].

COVID-19 без поражения нижних дыхательных путей

- Интерферон-альфа по 3000 МЕ – 5-6 раз в день интраназально 5 дней.

COVID-19 с поражением нижних дыхательных путей

- Интерферон-альфа по 3000 МЕ – 5-6 раз в день интраназально 5 дней.
 - Рибавирин 2000 мг – нагрузочная доза. Далее 4 дня по 1200 мг каждые 8 часов, 4-6 дней по 600 мг каждые 8 часов
 - Лопинавир/ритонавир (калетра) (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) назначаются каждые 12 часов в течение 14 дней в таблетированной форме. В случае невозможности перорального приема препаратов Лопинавир/ритонавир (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) вводится в виде суспензии (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через назогастральный зонд. Интерферон IFN- β 1b назначается в дозе 0.25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций).

Комбинированный препарат лопинавир+ритонавир используется для лечения ВИЧ-инфекции и является ингибитором протеазы вируса. В исследованиях было показано, что он также способен подавлять активность протеазы коронавируса. Данный препарат нашел свое применение в лечении инфекции MERS-CoV и в настоящее время используется для терапии инфекции, вызываемой новым коронавирусом SARS-CoV-2. В настоящее

время в КНР инициировано рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности лопинавира+ритонавира у пациентов с COVID-19.

Рибавирин является препаратом противовирусного действия, имеющим достаточно широкий спектр применения при инфекциях вирусной этиологии. Рибавирин применялся при лечении инфекции SARS-CoV в Китае, Сингапуре и других странах, однако к его использованию следует относиться с осторожностью, учитывая потенциальную способность препарата вызывать тяжелые побочные эффекты (прежде всего анемию и гипоксемию).

Интерферон бета-1b (ИФН- β 1b) обладает антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В текущих клинических исследованиях ИФН- β 1b используется в комбинации с лопинавиром. Проведенные ранее *invitro* исследования показали, что он проявляет максимальную активность в сравнении с другими вариантами интерферонов (ИФН- α 1a, ИФН- α 1b и ИФН- β 1a). За счет способности стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов препараты ИФН- β 1b могут оказывать положительный патогенетический эффект. Напротив, парентеральное применение ИФН- α при тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) может быть связано с риском развития ОРДС вследствие повышения экспрессии провоспалительных факторов.

Рекомбинантный интерферон альфа в виде раствора для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути.

Комбинация вышеперечисленных препаратов может обладать большей эффективностью в сравнении с их применением в качестве монотерапии. Описан опыт использования следующих схем терапии: трехкомпонентная (рибавирин, лопинавир+ритонавир, ИФН) и двухкомпонентная (рибавирин, лопинавир+ритонавир; лопинавир+ритонавир, ИФН; рибавирин, ИФН).

Использование препаратов ИФН- β 1b, рибавирина и лопинавир+ритонавир, а также их комбинации оправдано в случае среднетяжелого и тяжелого течения инфекции, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск развития нежелательных явлений. В случае легкого течения заболевания, вопрос об их назначении решается строго индивидуально.

Согласно рекомендациям ВОЗ возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label, при этом их применение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 г., регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-ой Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 г.

Патогенетическая терапия. Достаточное количество жидкости (2,5-3,5 литра в сутки и более, если нет противопоказаний по соматической патологии). При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте, отёчном синдроме, препятствующем употреблению жидкости, показаны энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксана полигидрат и другие).

У пациентов в тяжелом состоянии (отделения реанимации и интенсивной терапии) при наличии показаний проводится инфузионная терапия под обязательным контролем состояния пациента, включая

артериальное давление, аускультативную картину легких, гематокрит (не ниже 0,35 л/л) и диурез. Следует с осторожностью подходить к инфузионной терапии, поскольку избыточные трансфузии жидкостей могут ухудшить насыщение крови кислородом, особенно в условиях ограниченных возможностей искусственной вентиляции легких. С целью профилактики отека головного мозга и отека легких пациентам целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза (лазикс/фуросемид 1% 2–4 мл в/м или в/в болюсно). С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин, комбинированные препараты, в том числе растительные средства на основе экстракта плюща, тимьяна, первоцвета).

Бронхолитическая ингаляционная (с использованием небулайзера) терапия с использованием салбутамола, фенотерола, комбинированных средств (ипратропиябромид+фенотерол) целесообразна при наличии бронхообструктивного синдрома.

Симптоматическое лечение включает:

- купирование лихорадки (жаропонижающие препараты – парацетамол, ибупрофен);
- комплексная терапия ринита и/или ринофарингита (увлажняющие / элиминационные препараты, назальные деконгестанты);
- комплексная терапия бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

Жаропонижающие назначают при температуре выше 38,0-38,5°C. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие используют и при более низких цифрах. Наиболее безопасными препаратами являются ибупрофен и парацетамол.

Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа начинают с солевых средств для местного применения на основе морской воды (изотонических, а при заложенности – гипертонических). В случае их неэффективности показаны назальные деконгестанты. При неэффективности или выраженных симптомах могут быть использованы различные растворы с антисептическим действием.

Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции

Пациентам с клиническими формами коронавирусной инфекции, протекающими с поражением нижних отделов респираторного тракта (пневмония), может быть показано назначение антимикробных препаратов (амоксциллин/клавулановая кислота, респираторные фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины 3 и 4 поколения, карбапенемы, линезолид и др.) в связи с высоким риском суперинфекции. Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибиотиков и др.), результатов микробиологической диагностики.

У пациентов в критическом состоянии целесообразно стартовое назначение одного из следующих антибиотиков: защищенных аминопенициллинов, цефтаролина фосамила, «респираторных» фторхинолонов. Бета-лактамы должны назначаться в комбинации с макролидами для внутривенного введения.

При отсутствии положительной динамики в течение заболевания, при доказанной стафилококковой инфекции (в случае выявления стафилококков, устойчивых к метициллину) целесообразно применение препаратов, обладающих высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью – линезолид, ванкомицин.

Особенности лечения детей

Лечение должно начинаться безотлагательно после появления первых

симптомов заболевания, характерных для коронавирусной инфекции, с учетом их выраженности и при наличии эпидемиологического анамнеза.

Показания для перевода в ОРИТ:

- нарастание цианоза и одышки в покое;
- показатели пульсоксиметрии ниже 92%-94%;
- одышка: дети до 1 года – более 60 в мин, дети до 5 лет – более 40 в мин, старше 5 лет – более 30 в мин;
- появление кашля с примесью крови в мокроте, боли или тяжести в груди;
- появление признаков геморрагического синдрома;
- изменения психического состояния, спутанность сознания или возбуждение, судороги;
- повторная рвота;
- снижение артериального давления и уменьшение мочеотделения;
- сохранение высокой лихорадки(более 4-5 суток) с рефрактерностью к жаропонижающим средствам и развитием тяжелых осложнений.

С целью профилактики инфекции и при легких формах заболевания возможно применение препаратов рекомбинантного интерферона альфа. Назначение других противовирусных средств в каждом случае должно быть обоснованно коллегиально врачом-инфекционистом и врачом-педиатром медицинской организации.

Патогенетическое лечение рекомендовано в начальном (лихорадочном) периоде болезни, проведение дезинтоксикационной, антиоксидантной терапии при выраженной интоксикации. Рекомендовано с целью дезинтоксикации применение 5-10% раствора декстрозы, изотонические солевые растворы, при тяжелом течении болезни дополнительно коллоидные растворы. Общее количество жидкости, вводимой парентерально, должно применяться из расчета по физиологической потребности.

Рекомендовано с антиоксидантной целью введение 5% раствора аскорбиновой кислоты (внутривенно) и другие инфузионные растворы, обладающие подобным действием. Рекомендовано для коррекции электролитных нарушений - препараты калия, глюконат кальция 10%, магния.

Симптоматическое лечение. Рекомендовано применение противокашлевых, муколитических и отхаркивающих препаратов при развитии трахеита, бронхита, пневмонии. Действие данных препаратов направлено на подавление кашля или улучшение выведения мокроты из трахеобронхиального дерева, улучшение мукоцилиарного клиренса.

Рекомендовано применение антиконгестантов при развитии ринита. Рекомендовано применение жаропонижающих препаратов, в т.ч. нестероидные противовоспалительные средства (парацетамол, ибупрофен, метамизол натрия), спазмолитиков (папаверин) пациентам при фебрильном повышении температуры. У пациентов с судорожным синдромом в анамнезе или при развитии судорог на фоне текущего заболевания показано снижение и субфебрильной температуры. У детей применяются парацетамол в суточной дозе 60 мг/кг, ибупрофен в суточной дозе 30 мг/кг. Метамизол натрия в разовой дозе 5-10 мг/кг внутримышечно или внутривенно, а у детей до 3-12 мес. (5-9 кг) только внутримышечно при стойком повышении температуры более 38,5°C или отсутствии эффекта на парацетамол, ибупрофен. Спазмолитики в комбинации с анальгетиками применяются при сохранении стойкой фебрильной температуры, отсутствии эффекта на препараты парацетамол и ибупрофен.

Особенности лечения беременных, рожениц и родильниц

Рибавирин и рекомбинантный интерферон бета-1b противопоказаны к применению во время беременности. Однако в связи с тем, что беременные женщины являются группой повышенного риска по развитию угрожающих жизни осложнений, в качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против нового

коронавируса и безопасности при беременности и в период грудного вскармливания.

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

Лечение должно быть начато как можно раньше, что в большей степени обеспечивает выздоровление. Противовирусные препараты беременным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо назначать и в более поздние сроки от начала заболевания. При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери.

Патогенетическое лечение. Жаропонижающим препаратом первого выбора является парацетамол, который назначается по 500-1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки). В первом и втором триместрах беременности может быть назначен ибупрофен (по 200-400 мг 3-4 раза в сутки в течение 3-5 дней; максимальная суточная доза – 1200 мг) или целекоксиб (по 100-200 мг 2 раза в день в течение 3-5 дней; максимальная суточная доза при длительном приеме – 400 мг). В третьем триместре беременности ибупрофен и целекоксиб противопоказаны.

Симптоматическое лечение. Во время беременности (I, II и III триместры), в послеродовом и постабортном периоде возможно применение муколитических средств (амброксол 2–3 мл с физраствором в соотношении 1:1 2–3 раза в день) и бронходилататоров (ипратропия бромид + фенотерол по 20 капель в 2–4 мл физраствора 2 раза в день). В послеродовом и постабортном периоде в качестве бронходилататора также может применяться сальбутамол (2,5–5 мг в 5 мл физраствора 2 раза в день).

Необходимым компонентом комплексной терапии является адекватная респираторная поддержка. Показатели сатурации кислорода должны определяться у всех беременных с пневмонией.

Показаниями для перевода в ОРИТ при коронавирусной инфекции являются быстро прогрессирующая ОДН (ЧД > 25 в 1 мин, SpO₂ < 92%, а также другая органная недостаточность (2 и более балла по шкале SOFA).

Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции.

У пациенток с осложненными формами инфекции антибактериальная терапия должна быть назначена в течение первых четырех часов после госпитализации. Пациенткам с тяжелым течением заболевания антибактериальные препараты вводятся внутривенно.

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители – *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenza*) предпочтительнее использовать следующие схемы антибиотикотерапии:

- цефалоспорин III поколения ± макролид;
- защищенный аминопенициллин ± макролид;

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

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

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

Акушерская тактика определяется несколькими аспектами: тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком гестации. При тяжелом и

среднетяжелом течении заболевания до 12 нед. гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений рекомендуется прерывание беременности после излечения инфекционного процесса. При отказе пациентки от прерывания беременности необходима биопсия ворсин хориона для выявления хромосомных аномалий плода.

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения. Однако при невозможности устранения гипоксии на фоне ИВЛ или при прогрессировании дыхательной недостаточности, развитии альвеолярного отека легких, а также при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям в интересах матери показано досрочное родоразрешение путем операции кесарева сечения с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения.

В случае развития спонтанной родовой деятельности в разгар заболевания и пневмонии роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем состояния матери и плода. Проводить тщательное обезболивание, детоксикационную, антибактериальную и противовирусную терапию, респираторную поддержку. Во втором периоде для профилактики развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности ограничить потуги. При необходимости быстрого окончания родов следует применить вакуум-экстракцию или наложить акушерские щипцы.

Кесарево сечение выполняется при наличии абсолютных акушерских показаний, а также умирающей женщине (для сохранения жизни плода).

Анестезиологическое обеспечение операции кесарева сечения при тяжелом течении заболевания: в отсутствии признаков выраженной

полиорганной недостаточности (до 2 баллов по шкале SOFA) возможно применение региональных методов обезболивания на фоне респираторной поддержки, при выраженной полиорганной недостаточности – тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ.

Всем пациенткам независимо от срока беременности показана профилактика кровотечения.

Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения решается индивидуально.

Клиническими критериями выписки из стационара беременных и родильниц являются:

- нормальная температура тела в течение 3-х дней (после выписки из стационара больная приступает к работе не ранее 7 суток от нормализации температуры);
- отсутствие симптомов поражения респираторного тракта;
- восстановление нарушенных лабораторных показателей;
- отсутствие акушерских осложнений (беременности, послеродового периода).

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

Прогноз для матери и плода зависит от триместра гестации, в котором возникло заболевание, наличия преморбидного фона (курение, ожирение, фоновые заболевания органов дыхательной системы и ЛОР-органов, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция), степени тяжести инфекционного процесса, наличия осложнений и своевременности начала противовирусной терапии.

Основные принципы терапии неотложных состояний

Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности начальные проявления и клиническая картина быстро прогрессирующей ОДН:

- нарастающая и выраженная одышка;

- цианоз;
- ЧД > 30 в минуту;
- SpO₂ < 90%;
- артериальное давление АДсис< 90 мм рт. ст.;
- шок (мраморность конечностей, акроцианоз, холодные конечности, симптом замедленного сосудистого пятна (>3 сек), лактат более 3 ммоль/л);
- дисфункция центральной нервной системы (оценка по шкале комы Глазго менее 15 баллов);
- острая почечная недостаточность (мочеотделение < 0,5 мл/кг/ч в течение 1 часа или повышение уровня креатинина в два раза от нормального значения);
- печеночная дисфункция (увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы);
- коагулопатия (число тромбоцитов < 100 тыс/мкл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней).

Необходимо обеспечить достаточное количество жидкости при отсутствии противопоказаний и снижении диуреза (5-6 мл/кг/ч), общее количество которой может быть увеличено при повышении потерь из ЖКТ (рвота, жидкий стул). Использование энтеросорбентов (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксанполигидрат и др.).

У пациентов в тяжелом состоянии при наличии показаний инфузионная терапия проводится исходя из расчетов 5-6-8 мл/кг/ч с обязательным контролем диуреза и оценкой распределения жидкости.

Растворы для инфузионной терапии:

- кристаллоидные препараты (растворы электролитов) изотонические (раствор Рингера, физиологический раствор),
- кристаллоидные препараты – сукцинаты (на основе янтарной кислоты).
- растворы углеводов (10% растворы декстрозы)

- при снижении уровня альбумина – 10% раствор альбумина до 10 мл/кг/сутки.

Инфузионная терапия проводится под обязательным контролем состояния пациентов, его артериального давления, оценки аускультативной картины в легких, с контролем величины гематокрита и диуреза (гематокрит не ниже 0,35 и диурез не ниже 0,5 мл/кг/ч). Гипотонические кристаллоидные растворы, растворы на основе крахмала не рекомендуются к применению. Необходимо вести пациентов в нулевом или небольшом отрицательном балансе.

Для профилактики отека головного мозга при снижении диуреза и задержке жидкости, целесообразно назначение фуросемида 0,5-1 мг/кг болюсно в/м или в/в.

Интенсивная терапия ОДН. Развитие острой дыхательной недостаточности является одним из наиболее частых осложнений тяжелой вирусной пневмонии.

Алгоритм оказания помощи при развитии дыхательной недостаточности строится на основании общих принципов респираторной терапии, которые включают в себя простые методы, когда дыхательная недостаточность протекает либо в компенсированной форме (оксигенотерапия через маску, носовые канюли). При усилении симптомов острой дыхательной недостаточности, используются методы респираторной терапии, которые можно отнести к более сложным (высокопоточная оксигенация). В том случае, когда респираторная терапия не имеет видимого успеха и не позволяет обеспечить газообмен (остается снижение SaO_2 ниже 90%, сохраняется или нарастает одышка с сохранением цианоза, отмечается снижение PaO_2 несмотря на использование гипероксических смесей), переходят к ИВЛ. Первоначально выполняется интубация трахеи и обеспечиваются начальные режимы вентиляции, которые меняются исходя из получаемых постоянно показателей вентиляции и газообмена.

Таблица 1. Выбор метода респираторной поддержки в зависимости от тяжести ОДН

Тяжесть (выраженность) ОДН	Метод респираторной терапии	Основная цель, критерии эффективности
Проявления средней тяжести (в том числе начальные)	Оксигенотерапия через лицевую маску или носовые канюли	Улучшение оксигенации
Средне-тяжелое и Тяжелое состояние	Оксигенотерапия через высокопоточные канюли или неинвазивная ИВЛ	Стабилизация состояния и улучшение оксигенации
Тяжелое и крайней тяжести	Интубация трахеи и перевод на ИВЛ	Стабилизация состояния и улучшение оксигенации

При развитии первых признаков ОДН начать оксигенотерапию через маску или нозовые катетеры. Оптимальным уровнем эффективности кислородотерапии является повышение сатурации кислорода выше 90%, или наличие эффекта заметного и стойкого роста этого показателя. При этом нижний порог PaO_2 не должен быть ниже 55-60 мм.рт.ст.

При отсутствии эффекта от первичной респираторной терапии – оксигенотерапии, целесообразно решить вопрос о применении ИВЛ. При выборе ИВЛ, начальной тактикой допустимо использовать неинвазивную вентиляцию легких по общепринятым правилам и методикам.

Возможно начало респираторной поддержки у пациентов с ОРДС при помощи неинвазивной вентиляции при сохранении сознания, контакта с пациентом (см. клинические рекомендации ФАР «Применение неинвазивной вентиляции легких»). При низкой эффективности и/или плохой переносимости НИВЛ, альтернативной НИВЛ также может служить высокоскоростной назальный поток.

Показания к неинвазивной вентиляции:

- тахипноэ (более 25 движений в минуту для взрослых), не исчезает после снижения температуры тела;
- $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст. либо $PaO_2/FiO_2 < 300$;
- $PaCO_2 > 45$ мм.рт.ст.;
- $pH < 7,35$;
- $V_t < 4-6$ мл/кг (дыхательный объем (мл) / масса тела (кг) пациента);
- $SpO_2 < 90\%$;

Абсолютные противопоказания к проведению НИВЛ: выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания; аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски.

При неэффективности неинвазивной вентиляции - гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса PaO_2/FiO_2 в течение 2 часов, высокой работе дыхания (десинхронизация с респиратором, участие вспомогательных мышц, «провалы» во время триггирования вдоха на кривой «давление-время»), показана интубация трахеи.

При наличии показаний начало «инвазивной» ИВЛ необходимо осуществлять безотлагательно (частота дыхания более 35 в 1 мин, нарушение сознания, снижение PaO_2 менее 60 мм рт. ст. или снижение $SpO_2 < 90\%$ на фоне инсуффляции кислорода. При этом следует иметь в виду, что прогрессирование дыхательной недостаточности может происходить чрезвычайно быстро.

Стратегическая цель респираторной поддержки заключается в обеспечении адекватного газообмена и минимизации потенциального ятрогенного повреждения лёгких.

Показания к ИВЛ:

- неэффективность проведения неинвазивной вентиляции легких;
- невозможность проведения неинвазивной вентиляции легких (остановка дыхания, нарушение сознания, психики пациента);

- нарастающая одышка, тахипноэ (более 35 движений в минуту) - не исчезает после снижения температуры тела;
- $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст. либо $PaO_2/FiO_2 < 200$;
- $PaCO_2 > 60$ мм.рт.ст.;
- $pH < 7,25$;
- $Vt < 4-6$ мл/кг (дыхательный объем (мл) / масса тела (кг) пациента);
- $SpO_2 < 90\%$.

Рекомендуемые особенности проведения ИВЛ:

- Р пиковое < 35 см.вод.ст.;
- Р плато < 30 см.вод.ст.;
- Уровень ПДКВ регулируется по величине SpO_2 (минимально достаточно – 92%) и параметрам гемодинамики.

В процессе проведения респираторной поддержки следует использовать следующие основные положения:

- дыхательный объем (ДО, Vt) – не более 4-6 мл/кг идеальной массы тела («протективная» ИВЛ) (В);
- частота дыхания и минутный объем вентиляции (MVE) – минимально необходимые, для поддержания $PaCO_2$ на уровне менее 45 мм рт.ст. (кроме методологии «допустимой гиперкапнии») (С);
- выбор РЕЕР – минимально достаточный для обеспечения максимального рекрутирования альвеол и минимального перераздувания альвеол и угнетения гемодинамики («протективная» ИВЛ) (А);
- синхронизация пациента с респиратором – использование седативной терапии (в соответствии с протоколом седации) и при тяжелом течении ОРДС непродолжительной (обычно, менее 48 часов) миоплегии, а не гипервентиляции ($PaCO_2 < 35$ мм рт.ст) (С);
- соблюдение протокола отлучения пациента от аппарата ИВЛ – ежедневно необходимо оценивать критерии прекращения ИВЛ (С).

При выборе режима вентиляции клиническое решение принимается в основном с учётом четырёх важных факторов: возможного перерастяжения

лёгких объёмом или давлением, степени артериального насыщения гемоглобина кислородом, артериального рН, фракционной концентрации кислорода (токсическое воздействие кислорода).

Проведение «безопасной» ИВЛ возможно как в режимах с управляемым давлением (РС), так и в режимах с управляемым объемом (VC). При этом в режимах с управляемым объемом желательно использовать нисходящую форму инспираторного потока, так как она обеспечивает лучшее распределение газа в разных отделах легких и меньшее давление в дыхательных путях. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о преимуществе какого-либо из вспомогательных режимов респираторной поддержки. При применении управляемых режимов респираторной поддержки следует как можно быстрее перейти к режимам вспомогательной вентиляции.

Вопрос о прекращении ИВЛ может быть поставлен только в условиях регресса дыхательной недостаточности пациента. Принципиальными моментами готовности являются:

- Отсутствие неврологических признаков отека головного мозга (например, можно «отлучать» пациентов в вегетативном состоянии) и патологических ритмов дыхания,
- Полное прекращение действия миорелаксантов и других препаратов, угнетающих дыхание,
- Стабильность гемодинамики и отсутствие жизнеопасных нарушений,
- Отсутствие признаков сердечной недостаточности (увеличение сердечного выброса в процессе снижения респираторной поддержки – показатель успешности «отлучения»),
- Отсутствие гиповолемии и выраженных нарушений метаболизма,
- Отсутствие нарушений кислотно-основного состояния,
- $PvO_2 > 35$ мм рт.ст.,
- Отсутствие выраженных проявлений ДВС-синдрома (клинически значимой кровоточивости или гиперкоагуляции),

- Полноценная нутритивная поддержка пациента перед и во время процесса «отлучения» от респиратора, компенсированные электролитные расстройства,
- Температура менее 38 град С.

В любом случае, при развитии тяжелой дыхательной недостаточности целесообразным является начало традиционной ИВЛ.

Затягивать использование ИВЛ нельзя, так как развитие тяжелой пневмонии становится неуправляемым и развивается тяжелая гипоксемия. Поэтому оценка состояния дыхания и газообмена осуществляется постоянно в процессе лечения пациента.

В ситуации попыток обеспечения приемлемой оксигенации не следует выбирать чрезмерно «жесткие» режимы вентиляции (МАР не выше 30 см.вод.ст). При отсутствии стабилизации газообмена при проведении ИВЛ, дальнейшее ужесточение режимов вентиляции может вызвать легочные механические повреждения (пневмоторакс, формирование булл).

При этом, целесообразно переводить пациента на ЭКМО с снижением режимов вентиляции и обеспечения эффекта «покоя» легким. Можно использовать вено-венозную ЭКМО при отсутствии явлений сердечной недостаточности, а при ее развитии – вено-артериальную ЭКМО.

Основные показания представлены в таблице 2 (она не меняется, только противопоказания – приводятся ниже).

При «отлучении» пациента от ИВЛ возможно использование высокочастотной ИВЛ с сохранением спонтанного дыхания.

Противопоказания:

1. наличие геморрагических осложнений и снижение уровня тромбоцитов ниже критических значений (менее 50000), наличие клиники внутримозговых кровоизлияний;
2. возраст (вес) ниже 2 кг.

Целевые ориентиры оксигенации – сатурация не ниже 90%. При развитии септического шока лечение стандартное и традиционное, направленное на

стабилизацию волемического статуса (кристаллоиды со скоростью 10-20 мл/кг/ч, назначение вазопрессоров и инотропов).

Назначение вазопрессоров целесообразно при снижении АД. Адреналин вводится в дозе от 0,2 до 0,5 мкг/кг/мин. Однако доза адреналина может быть увеличена до 1 и даже 1,5 мкг/кг/мин.

Введение норадреналина, допамина и добутамина целесообразно при снижении сократимости миокарда и развитии сердечной недостаточности.

Особенно важно оценивая волемический статус предотвратить возможное развитие гиперволемии.

В комплекс лечения, при развитии олигурии и почечной недостаточности при септическом шоке своевременно начать процедуру ультрагемодиализации.

В качестве пульсовой терапии в режиме короткого курса можно использовать глюкокортикоиды (гидрокортизон 5мг/кг/с и преднизолон (0,5-1 мг/кг/с).

Проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации

При тяжелой рефракторной гипоксемии ($PO_2/FiO_2 < 50$) пациентам с ОРДС показано проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

В настоящее время имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о возможных перспективах данного метода. Быстрота прогрессирования острой ДН у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией диктует необходимость осуществить заблаговременный контакт с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО.

ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в т.ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации центральных сосудов и настройкой ЭКМО. Показания и противопоказания к ЭКМО представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показания и противопоказания к ЭКМО

Потенциальные показания к ЭКМО	• Рефрактерная гипоксемия $PaO_2/FiO_2 < 50$ мм рт.ст., персистирующая⁴; несмотря на $FiO_2 > 80\% + PEEP (\leq 20 \text{ см H}_2O)$ при $P_{plat} = 32 \text{ см H}_2O$ + прональная позиция +/- ингаляционный NO; • Давление плато $\geq 35 \text{ см H}_2O$ несмотря на снижение PEEP до 5 см H_2O и снижение V_T до минимального значения (4 мл/кг) и $pH \geq 7,15$.
Противопоказания к ЭКМО	• Тяжелые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни пациента не более 5 лет; • Полиорганная недостаточность или SOFA > 15 баллов; • Немедикаментозная кома (вследствие инсульта); • Техническая невозможность венозного или артериального доступа; • Индекс массы тела $> 40 \text{ кг/м}^2$.

По известным данным привлечение ЭКМО позволило спасти ряд пациентов с коронаровирусной инфекцией в больнице г. Ухань.

Лечение пациентов с септическим шоком

1. При септическом шоке следует незамедлительно осуществить внутривенную инфузионную терапию кристаллоидными растворами (30 мл/кг , инфузия одного литра раствора должна осуществляться в течение 30 минут или менее).

2. Если состояние пациента в результате болюсной инфузии растворов не улучшается и появляются признаки гиперволемии (т.е. влажные хрипы при аускультации, отек легких по данным рентгенографии грудной клетки), то необходимо сократить объемы вводимых растворов или прекратить инфузию. Не рекомендуется использовать гипотонические растворы или растворы крахмала.

3. При отсутствии эффекта от стартовой инфузионной терапии назначают вазопрессоры (норадреналин (норэпинефрин), адреналин (эпинефрин) и дофамин). Вазопрессоры рекомендуется вводить в минимальных дозах, обеспечивающих поддержку перфузии (т.е.

⁴ Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и до 48 ч. в случае стабилизации)

систолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст.), через центральный венозный катетер под строгим контролем скорости введения, с частой проверкой показателей давления крови. При признаках снижения тканевой перфузии вводят добутамин.

4. Пациентам с персистирующим шоковым состоянием, которым требуется повышение доз вазопрессоров, целесообразно внутривенное введение гидрокортизона (до 200 мг/сутки) или преднизолонa (до 75 мг/сутки). Эксперты ВОЗ рекомендуют при коронавирусной инфекции применять, по возможности, невысокие дозы и непродолжительные курсы.

5. При гипоксемии с $SpO_2 < 90\%$ показана кислородная терапия, начиная со скорости 5 л / мин с последующим титрованием до достижения целевого уровня $SpO_2 \geq 90\%$ у небеременных взрослых и детей, у беременных пациенток – до $SpO_2 \geq 92-94\%$.

Порядок выписки пациентов из медицинской организации

Выписка пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 разрешается при отсутствии клинических проявлений болезни и получении двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом не менее 1 дня.

7. Профилактика

В настоящее время средства специфической профилактики COVID-19 (вакцина) не разработаны.

Неспецифическая профилактика коронавирусной инфекции

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком).

Мероприятия в отношении источника инфекции: изоляция больных в боксированные помещения/палаты инфекционного стационара; уход и лечение; выписка после отрицательного результата обследования на коонавирус SARS-CoV-2.

Мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции:

- соблюдение правил личной гигиены (мыть рук с мылом, использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками);
- использование одноразовых медицинских масок, которые должны меняться каждые 2 часа;
- использование СИЗ для медработников;
- проведение дезинфекционных мероприятий;
- утилизация медицинских отходов класса В;
- транспортировка больных специальным транспортом.

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент:

1. Элиминационная терапия, представляющая собой орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия, обеспечивает снижение числа возбудителей инфекционных заболеваний.
2. Использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями.
3. Для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых возможно интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа 2b (разрешено беременным).
4. Среди иммуномодулирующих препаратов, оказывающих противовирусное действие, следует выделить «Кагоцел®», «Анаферон®» и рекомбинантный интерферон-гамма человека, «Эргоферон®» («Эргоферон®» и «Анаферон®» МНН не имеют). Противовирусное действие «Эргоферона®» и «Анаферона®» на сезонные коронавирусы человека, вызывающие ОРВИ, имеет доказательную базу [38].

Кагоцел®
Проводится 7-дневными циклами: 2 дня по 2 таб. 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса от 1 недели до нескольких месяцев
Анаферон®
по 1 таблетке / день 10-14 дней
Эргоферон®
по 1 таблетке / день 10-14 дней
Ингарон (интраназальная форма)®
2-3 капли в каждый носовой ход через день за 30 минут до завтрака в течение 10 дней. В случае необходимости профилактические курсы повторяют.

Своевременное обращение в лечебные учреждения за медицинской помощью в случае появления симптомов острой респираторной инфекции является одним из ключевых факторов профилактики осложнений.

Российским гражданам при планировании зарубежных поездок необходимо уточнять эпидемиологическую ситуацию. При посещении стран, где регистрируются случаи инфекции, вызванной SARS-CoV-2, необходимо соблюдать меры предосторожности:

- не посещать рынки, где продаются животные, морепродукты;
- употреблять только термически обработанную пищу, бутилированную воду;
- не посещать зоопарки, культурно-массовые мероприятия с привлечением животных;
- использовать средства защиты органов дыхания (маски);
- мыть руки после посещения мест массового скопления людей и перед приемом пищи;
- при первых признаках заболевания обращаться за медицинской помощью в лечебные организации, не допускать самолечения;
- при обращении за медицинской помощью на территории России (вызвать по 103, информировать медицинский персонал о времени и месте пребывания) [39].

8. Организация и проведение мероприятий, направленных на предупреждение заноса и распространения COVID-19.

Основой обеспечения биологической защиты населения является

высокая степень готовности учреждений здравоохранения, Роспотребнадзора, других министерств и ведомств к выявлению больных, лабораторной диагностике и лечению, а также к межведомственному взаимодействию в организации и проведении мероприятий по санитарной охране территории страны.

Оценка готовности учреждений здравоохранения к организации и проведению мероприятий, направленных на предупреждение распространения COVID-19 включает оценку коечного фонда, наличия оборудования (ИБЛ, ЭКМО, пульсоксиметры и др.), нормативных документов (схемы оповещения при выявлении больного (подозрительного) на заболевание COVID-19; схемы перепрофилирования медицинской организации на случай массового поступления больных; схемы маршрутизации больных в стационары), а также резерва расходных средств.

Под готовностью медицинской организации к работе в условиях выявления больного COVID-19 (далее Больного), подразумевается способность к оперативному проведению первичных противоэпидемических мероприятий.

Практическая готовность МО обеспечивается наличием:

- перечня инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории (коронавирус SARS-CoV-2 входит в этот перечень); нормативных правовых актов по профилактике Болезней;
- порядка информации и схемы оповещения по подчиненности, а также схем сбора клинико-эпидемиологических данных, расстановки санитарных постов и опроса контактных;
- оперативного плана по организации первичных противоэпидемических мероприятий;
- функциональных обязанностей руководителя медицинской организации (заместителя), заведующего отделением, врача-ординатора, главной медсестры, старшей медсестры отделения и других работников отделения

- (сестра-хозяйка, буфетчица и др.);
- месячного запаса дезинфицирующих средств, разрешенных к применению на территории РФ;
 - устройств (оборудования) для распыления дезинфицирующих средств и порядка их эксплуатации и применения.
 - неснижаемого запаса солевых растворов;
 - укладки для забора биологического материала от Больного и доставки в лаборатории; правил забора биологического материала;
 - укладки со средствами личной экстренной профилактики медицинских работников;
 - достаточного количества средств индивидуальной защиты, маркированных емкостей для сбора и обеззараживания выделений от больного, для медицинских отходов и для приготовления дезинфицирующих растворов для проведения текущей дезинфекции;
 - неснижаемого запаса средств индивидуальной защиты персонала (противочумные костюмы или другие регламентированные средства индивидуальной защиты) [36].

Количество средств индивидуальной защиты,
разрешенных к применению в учреждениях медицинского профиля
Приложение 11 к МУ 3.4.2552-09 (обязательное)

Учреждение	Количество средств индивидуальной защиты	
	на 1 работающего*	всего
<u>ЛПУ</u> амбулаторно-поликлинические (включая <u>ФАП</u> , <u>ФП</u>)	2	4
<u>СКО</u> , <u>СКП</u> , <u>ПСКП</u>	2	4
<u>ЛПУ**</u> (стационары)	2	4 + 3 (для консультантов)
<u>ЛПУ</u> (мorgи, <u>ПАО</u> , <u>БСМЭ</u>)	1	2 + 2 (для консультантов)

* Расчет защитных костюмов ведется для лиц, непосредственно связанных с обслуживанием больного

** ЛПУ, на базе которого не предусмотрено развертывание специализированного госпиталя.

Применяют различные СИЗ: комбинезон защитный ограниченного срока пользования из воздухонепроницаемого материала с маской для защиты органов дыхания, перчатками медицинскими и сапогами (бахилами медицинскими); противочумный костюм «Кварц» с запасом сменных фильтров для одного костюма не менее трех штук; комбинезон защитный «Тайкем С» и др.

В подготовке специалистов к оказанию медицинской помощи больному COVID-19 большое значение имеет отработка алгоритма действий медицинских работников при выявлении лиц с подозрением на COVID-19 (с учетом различных сценариев – выявление на дому, на амбулаторном приеме, в стационаре инфекционного и неинфекционного профиля) (Приложение).

Порядок проведения противозидемических мероприятий в МО в случае выявления больного с подозрением COVID-19 включает:

- выявление больного на основании характерной клинической картины заболевания и эпидемиологического анамнеза на всех этапах оказания медицинской помощи и, прежде всего, среди лиц, прибывших из стран, неблагополучных по COVID-19 и членов их семей (близкое окружение);
- временную изоляцию Больного (надеть на пациента маску, разместить в кабинете, закрыть двери кабинета, включить аппарат для дезинфекции воздуха);
- передачу информации о выявленном Больном руководителю учреждения в установленном порядке (согласно схеме оповещения);
- оказание Больному необходимой медицинской помощи по месту выявления с использованием средств индивидуальной защиты;
- подтверждение выявления (подозрения) больного консультантом - врачом-инфекционистом;
- передачу информации - донесение в Роспотребнадзор передается главным врачом МО после подтверждения выявления (подозрения) консультантом;
- эвакуацию (госпитализацию) Больного с использованием транспортировочного изолирующего бокса (ТИБ) в инфекционный

стационар с последующей его обработкой (или без ТИБ);

- забор и транспортирование биологического материала для лабораторного исследования (на микроорганизмы 1-2 групп патогенности осуществляется в инфекционном стационаре);
- выявление, регистрацию лиц, контактировавших с Больным;
- провизорную госпитализацию лиц с сигнальными симптомами коронавирусной инфекции;
- медицинское наблюдение в течение максимального инкубационного периода за лицами, подвергшимися риску заражения (в т.ч. медицинский персонал) [37, 45].

Согласно Постановлению Роспотребнадзора от 24.01.2020 №2 «О дополнительных мероприятиях по недопущению завоза и распространению новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV», маршрутизация больных и контактных осуществляется в медицинские организации (инфекционные стационары, отделения), в том числе (при необходимости) в перепрофилированные отделения медицинских организаций, перечень которых определяет орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья.

Пробы от больных или контактных лиц отбираются для проведения лабораторной диагностики в соответствии с временными рекомендациями по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, направленными в адрес органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья Роспотребнадзором письмом от 21.01.2020 № 02/706-2020-27.

Сбор клинического материала и его упаковку осуществляет работник медицинской организации, обученный требованиям и правилам биологической безопасности при работе и сборе материала, подозрительного на зараженность микроорганизмами II группы патогенности в соответствии с Временными рекомендациями по лабораторной диагностике [39].

Медицинские работники должны незамедлительно представлять информацию согласно утвержденной схеме оповещения. При выявлении случая заболевания (в т.ч. подозрительного), информацию о нем вносят в информационную систему (<https://ncov.ncmbr.ru>) в соответствии с письмом Минздрава России №30-4/И/2-1198 от 07.02.2020.

В оперативных планах противоэпидемических мероприятий должны быть указаны места хранения защитной одежды, упаковок для забора материала на лабораторное исследование, бланков – списка контактных лиц, с обозначением фамилий лиц, ответственных за укомплектование упаковок и их хранение.

Рекомендованная форма составления списков контактных лиц:

1. Фамилия, имя, отчество;
2. Год рождения;
3. Место жительства (постоянное или в данной местности), телефон;
4. Место работы (название учреждения, предприятия и адрес);
5. Характер контакта с умершим (где, когда, степень и продолжительность контакта);
6. Наличие прививок (в зависимости от подозреваемого заболевания), когда проводились (со слов);
7. Дата и час составления списка;
8. Подпись лица, составившего список (фамилия, имя, отчество, занимаемая должность).

В городе Москве медицинскими организациями государственной системы здравоохранения мероприятия по выявлению, диагностике и профилактике инфекции, вызванной новым коронавирусом проводятся в соответствии с приказами Департамента здравоохранения города Москвы от 31.01.2020 г. № 65 «О мероприятиях по своевременному выявлению, диагностике и профилактике инфекции, вызванной коронавирусом 2019-nCoV в городе Москве», от 11.02.2020 г. № 102 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30.01.2020 г. №

65», от 14.02.2020 г. № 114 «Об участии медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы в мероприятиях по предотвращению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV», постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24 января 2020г. №2, от 31 января 2020г. №3 и Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19, разработанными Минздравом России, в соответствии с которыми организовано:

- медико-санитарное обеспечение в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации (АО «Международный Аэропорт «Внуково», Международный аэропорт Остафьево), а также на железнодорожных и автовокзалах, в гостиницах, общежитиях, хостелах;

- работа врачебно-сестринских бригад в местах компактного проживания, работы и учебы граждан из Китайской Народной Республики, которые оснащены средствами индивидуальной защиты, дезсредствами, бесконтактными термометрами, определен инфекционный стационар для госпитализации, лечения и обследования больных, подозрительных на коронавирусную инфекцию;

- обследование, лечение больного силами медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь по месту проживания в городе Москве, при отказе от госпитализации;

- наблюдение за контактными лицами силами медицинской организации оказывающей первичную медико-санитарную помощь по месту проживания. Подготовлены обсервационные учреждения;

- обучение медицинских работников медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы (поликлиники, стационары, ГБУ «ССиНМП им. А. С. Пучкова ДЗМ») по вопросам эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения новой коронавирусной инфекции.

Разработаны:

- опросный лист для врачей поликлиник, врачей приемных отделений стационаров и бригад скорой медицинской помощи для сбора эпидемиологического анамнеза у больных с симптомами ОРВИ, у которых можно предположить заболевание коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-COV-2;

- Протокол обследования и лечения лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию;

- Протокол мероприятий по недопущению внутрибольничного распространения новой коронавирусной инфекции в медицинской организации.

Юридические основы изоляции больных и контактных

Поскольку коронавирусная инфекция включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, то пациенты, у которых выявили вероятность инфекции, вызванной SARS-COV-2, обязаны исполнять предписания, устанавливающие ограничительные мероприятия.

Ограничительные меры проводятся в соответствии с Постановлениями Главного санитарного врача Российской Федерации: от 31.01.2020 №3 «О проведении дополнительных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по недопущению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV»; от 02.03.2020 № 5 «О дополнительных мерах по снижению рисков завоза и распространения новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)». Необходимость соблюдения предписаний регламентирована также в статье 33 ФЗ №52 от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» [39].

9. Порядок проведения патологоанатомических вскрытий.

В случае установления при жизни больного диагноза COVID-19 при летальном исходе тело умершего непосредственно из отделения, где произошла смерть больного, транспортируется в патологоанатомическое

отделение данной медицинской организации.

Федеральным законодательством (статья 67 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан") определены случаи, в т.ч. от инфекционного заболевания или при подозрении на него, когда проведение патологоанатомического вскрытия обязательно и не может быть отменено по заявлению родственников.

Все тела умерших от новой коронавирусной инфекции COVID-19 подлежат обязательному патологоанатомическому вскрытию с бактериологическим (вирусологическим, серологическим) исследованием. Патологоанатомическое вскрытие при опасных инфекционных болезнях, возбудители которых относятся к I-II группам патогенности, относится к пятой категории сложности.

Вскрытие тела умершего, взятие секционного материала для лабораторного исследования производит врач-патологоанатом или судебно-медицинский эксперт, при необходимости судебно-медицинского исследования (в соответствии с п.7, части 3, статьи 67 Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») в присутствии специалистов Противочумного центра или Управления Роспотребнадзора в строгом соответствии с санитарными правилами СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)» и другими нормативными документами.

Доставка материала на лабораторное исследование осуществляется не позднее 2 часов с момента забора в отделение особо опасных инфекций лаборатории ФБУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии".

В случае если признаки ОИЗ, в т.ч. COVID-19, обнаружены при проведении патологоанатомического вскрытия, информация об этом направляется медицинской организацией, в которой проводилось патологоанатомическое вскрытие, в территориальный орган, уполномоченный осуществлять федеральный государственный санитарно-

эпидемиологический надзор, по месту регистрации заболевания умершего, в соответствии с порядками оказания медицинской помощи при инфекционных заболеваниях, утвержденными Минздравом России.

Для проведения патологоанатомического исследования в патологоанатомическом, танатологическом отделениях должны быть:

- методическая папка с оперативным планом противоэпидемических мероприятий в случае выявления больного ОИЗ (в т.ч. COVID-19); схема оповещения; памятка по технике вскрытия и забора материала исследования; функциональные обязанности на всех сотрудников отделения;
- защитная одежда (противочумный костюм II типа и др.);
- укладка для забора материала; стерильный секционный набор;
- запас дезинфицирующих средств и емкости для их приготовления.

Патологоанатомическое вскрытие осуществляется в изолированном помещении патологоанатомического бюро (отделений), предназначенном для вскрытия таких трупов, в соответствии с требованиями государственных санитарно-эпидемиологических правил и гигиенических нормативов.

Медицинские отходы, образовавшиеся в результате проведения патологоанатомического вскрытия, утилизируются в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами".

Патологическая анатомия (Тяжёлый острый респираторный синдром, COVID-19). Морфологические изменения тяжёлого острого респираторного синдрома зависят от стадии болезни.

В экссудативную (раннюю) стадию преобладают признаки диффузного альвеолярного повреждения (Diffuse Alveolar Damage-DAD), острого бронхиолита, отёка и геморрагий интерстициальной ткани. Макроскопически лёгкие тёмно-красного цвета с синюшным оттенком, плотной консистенции, безвоздушные. Масса лёгких увеличена. При разрезах ткань легких с выраженной гиперемией и возможным наличием субплевральных

геморрагических инфарктов, при определении в сосудах тромботических масс.

При гистологическом исследовании выявляется характерный морфологический признак – гиалиновые мембраны, выстилающие контуры расширенных альвеол и альвеолярных ходов, иногда бронхиол. Гиалиновые мембраны состоят из фибрина, плазматических компонентов, нуклео-мукопротеинов, с наличием фрагментов отдельных пикнотических ядер, некротизированных эпителиальных клеток, поражённых коронавирусом. Также определяется наличие фибрина в просветах альвеол, интерстициального воспаления и внутриальвеолярного отёка. Утолщение альвеолярных перегородок происходит в основном из-за альвеолярного коллапса. Характерным признаком SARS является появление гигантских многоядерных эпителиальных клеток в просветах альвеол.

В продуктивную (позднюю) стадию развивается фиброзирующий альвеолит с организацией экссудата в просветах альвеол и бронхиол. Первоначально выявляются остатки гиалиновых мембран и фибрина. Наряду с фибрином в просветах альвеол определяются эритроциты и сидерофаги. Могут обнаруживаться очаги фиброателектаза. За счёт пролиферации альвеолоцитов II типа происходит репарация альвеолярной выстилки в сочетании с пролиферацией фибробластов и миофибробластов. В просвет альвеол и бронхиол вырастает грануляционная ткань. Характерна организация фибринозного экссудата, вследствие чего развивается внутриальвеолярный фиброз. Утолщение межалвеолярных перегородок связано с пролиферацией интерстициальных клеток и накоплением коллагена. Пролiferация фибробластов, настолько интенсивна, что отмечается выраженная редукция альвеолярных пространств с остатками их в виде щелевидных просветов. Возможно обнаружение очагов плоскоклеточной метаплазии альвеолярного, бронхиального и бронхиолярного эпителия, а также наличие атипических альвеолоцитов с крупными везикулярными ядрами, выраженными ядрышками различных размеров.

10. Экстренная личная профилактика.

Во время оказания помощи больному коронавирусной инфекцией следует избегать попадания возбудителя в дыхательные пути или на кожные покровы и слизистые оболочки глаз, носа, ротовой полости медицинского работника.

В случае риска инфицирования медицинского персонала необходимо проведение экстренной профилактики.

Цель экстренной профилактики – сократить время контакта, правильно обработать место контакта, снизив тем самым риск инфицирования. В случае разбрызгивания инфекционного материала с образованием аэрозоля необходимо задержав дыхание выйти из помещения.

Слизистые оболочки следует немедленно промыть водой и обработать антисептическими жидкостями: конъюнктиву глаз, слизистую носа – 2% раствором борной кислоты, открытые участки тела обработать 70% раствором спирта, рот и горло – прополоскать 70% раствором спирта.

Ситуация, когда при осуществлении медицинских манипуляций происходит попадание биологических жидкостей пациента на слизистые оболочки, при разбрызгивании инфекционного материала с образованием аэрозоля, или травматизация кожных покровов использованным инструментарием, в результате чего возникает риск профессионального инфицирования, расценивается как аварийная и подлежит обязательной регистрации.

11. Дезинфекция.

Мероприятия по дезинфекции проводятся с учетом письма Роспотребнадзора от 23.01.2020 № 02/770-2020-32 «Об инструкции по проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами».

Спектр антимикробной активности дезинфицирующих средств зависит от химического состава, концентрации, режима применения и естественной (или сформировавшейся) устойчивости микроорганизмов.

**Сравнительная устойчивость микроорганизмов к химическим
дезинфицирующим средствам**

Классы и ранги устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам		Группы и виды микроорганизмов
1 класс Высокая устойчивость	Ранг А	Прионы
	Ранг Б	Споры бактерий
2 класс Средняя устойчивость	Ранг В	Микобактерии туберкулёза Грибы-дерматофиты Грибы рода <i>Aspergillus</i>
	Ранг Г	Полиовирусы Вирусы Коксаки, ЕСНО Энтеровирусы 68-71 типов Риновирусы Норовирусы Вирус гепатита А Грибы рода <i>Candida</i>
	Ранг Д	Ротавирусы Реовирусы
	Ранг Е	Аденовирусы
	Ранг З	Вегетативные формы бактерий, в том числе возбудители холеры, чумы, туляремии
3 класс Низкая устойчивость	Ранг И	Вирусы парентеральных гепатитов В, С, D; ВИЧ Вирусы герпеса Цитомегаловирус Вирусы гриппа Вирусы парагриппа Коронавирусы Вирусы геморрагических лихорадок, в том числе вирусы Эбола, Марбург и др.

Вирулицидная активность также присуща перечисленным веществам в отношении вирусов (липофильных) с низкой устойчивостью к дезинфицирующим средствам – возбудителей парентеральных гепатитов В, С, D, ВИЧ-инфекции, герпеса, цитомегаловирусной инфекции, гриппа, коронавируса ТОРС (SARS-CoV), ОРВИ (ранг И, класс 3) и др.

С целью снижения обсеменённости воздуха до безопасного уровня применяются следующие технологии:

- воздействие ультрафиолетовым излучением с помощью открытых и комбинированных бактерицидных облучателей, применяемых в отсутствии людей, и закрытых облучателей, в том числе рециркуляторов, позволяющих проводить обеззараживание воздуха в присутствии людей. Необходимое число облучателей для каждого помещения определяют расчётным путем, согласно действующим нормам;
- воздействие аэрозолями дезинфицирующих средств в отсутствии людей с

помощью специальной распыливающей аппаратуры (генераторы аэрозолей) при проведении дезинфекции по типу заключительной и генеральных уборок.

- применение бактериальных фильтров, в том числе электрофильтров.

12. Заключение.

Биологические угрозы, связанные с эпидемиями инфекционных болезней, имеют глобальный характер. Вспышки тяжелого острого респираторного синдрома, «птичьего» гриппа, пандемия «свиного» гриппа А H1N1, ближневосточного коронавирусного синдрома, распространение болезни Эбола в Африке, пандемия COVID-19 – не последние угрозы XXI века [40].

Появляются новые патогены, изменяются свойства «старых», казалось бы, хорошо изученных, болезней, ранее безобидные микроорганизмы вдруг становятся чрезвычайно опасными по причине глобального распространения лекарственной устойчивости возбудителей. Изменение окружающей среды, потепление климата, увеличение плотности населения, развитие биотехнологий и другие факторы провоцируют их появление, а все возрастающие миграционные потоки и процессы глобализации экономики способствует распространению инфекций.

Стратегически важным является высокая степень координации в противодействии пандемии вирусной инфекции, а также эпидемии паники. Человечество должно научиться противостоять появлению новых и возвращающихся вирусных инфекций и объединять международные действия для комплексной разработки специальных планов в целях минимизации последствий. [41, 42, 43, 44].

13. Приложение

План первичных противоэпидемических мероприятий в случае выявления больного, подозрительного на заболевание COVID-19

	Мероприятия	Исполнитель	Срок
1.	Надеть маску на больного. Надеть маску (или любую повязку, полотенце и др.)	врач, выявивший больного	Немедленно
2.	В кабинете, где выявлен больной, закрыть двери; запретить вынос из кабинета вещей, документов в регистратуру до проведения заключительной дезинфекции.	врач, выявивший больного	Немедленно
3.	Известить заведующего отделением по телефону или посредством нарочного через закрытую дверь о выявленном больном и его состоянии.	врач, выявивший больного	Немедленно
4.	Информировать руководителя подразделения, в котором выявлен больной	заведующий отделением, дежурный врач	Немедленно
5.	Уточнить паспортные, клинико-эпидемиологические данные больного. Собранные сведения записать простым карандашом на листовой бумаге, которую после обеззараживания передать зам.главного врача/зав.отделением.	врач, выявивший больного	Немедленно
6.	Закрыть все двери, предупредить больных о запрете покидать кабинеты, запретить вынос вещей, документов до проведения заключительной дезинфекции. На входных дверях в отделение (с внутренней стороны) на стекло (при наличии) вывесить объявление о временном закрытии отделения.	Старшая м/с отделения	Немедленно
7.	Вызвать инфекционно-консультативную бригаду СС и НМП по телефону для подтверждения подозрения на COVID-19.	заведующий отделением, дежурный врач	Немедленно
8.	Организовать доставку в кабинет с больным, медикаментов для оказания неотложной помощи больному.	заведующий отделением, дежурный врач	Немедленно
9.	Организовать доставку упаковок: - для отбора биол.материала от больного; - экстренной личной профилактики медицинских работников; - со средствами индивидуальной защиты (защитная одежда); - санитарно-хозяйственного имущества и дезинфекционных средств. Упаковки доставляют до двери, ведущей в отделение, в котором выявлен больной.	Старшая м/с отделения	Немедленно
10.	Организовать доставку из коридора отделения в кабинет, где выявлен больной: 1. упаковок для отбора материала от больного, экстренной личной профилактики медицинских работников, со средствами индивидуальной защиты (защитная одежда), санитарно-хозяйственного имущества и дезинфекционных средств (ёмкости для разведения дез.средств др.), 2. медикаментов для оказания неотложной помощи больному, 3. копии обязанностей врача, выявившего больного с подозрением на Болезнь. Доставку осуществлять в защитной одежде, которую после использования погрузить в ёмкость с раствором дез.средства при входе в кабинет.	Старшая м/с отделения	Немедленно

11.	Организовать посту входа в кабинет, где выявлен больной.	Заведующий отделением, дежурный врач, старшая м/с отделения	Немедленно
12.	Обработать открытые части тела 70о спиртом, слизистые глаз, носа 2% раствором борной кислоты, рот прополоскать 70о спиртом. После обработки использовать укладку со средствами индивидуальной защиты.	Врач, выявивший больного	Немедленно после получения укладок
13.	Оказывать неотложную помощь пациенту.	Врач, выявивший больного	По мере необходимости
14.	Проводить текущую дезинфекцию в кабинете с больным: обеззараживание выделений больного, смывных вод после мытья рук, предметов ухода за больным, изделий медицинского назначения и др.	Врач, выявивший больного	Постоянно
15.	После подтверждения врачом-инфекционистом подозрения на COVID-19. информировать главного врача/ заместителя	Заведующий отделением, дежурный врач	Немедленно
16.	Организовать учёт случая COVID-19 в «Журнале учёта инфекционных заболеваний» (форма 060/у).	Старшая м/с отделения	После подтверждения врачом-инфекционистом подозрения
17.	Организовать отключение вентиляции, позвонив по телефонам (круглосуточно): Служба обеспечения деятельности Внутренний телефон: Рабочий телефон:	Заведующий отделением, дежурный врач	Немедленно после подтверждения врачом-инфекционистом подозрения
18.	Организовать освобождение близлежащего кабинета для перевода пациентов, контактных с больным.	Ст.м/с отделения	Немедленно при возникновении подозрения
19.	Организовать освобождение кабинета для временной изоляции сотрудников, контактных с больным	Ст.м/с отделения	После подтверждения врачом-инфекционистом подозрения
20.	У выхода из кабинета, где выявлен больной, снять защитную одежду, поместить в бак с дезинфицирующим раствором. Перейти в санитарную комнату, где открытые участки тела и волосистой покров головы обработать 70о этиловым спиртом, горло прополоскать 70о этиловым спиртом. В глаза и нос закапать 2% раствор борной кислоты. В дальнейшем пройти полную санитарную обработку с мытьём под душем со сменой нательного белья и одежды. Снятое бельё и одежду поместить в мешок для камерной обработки.	Врач, выявивший больного	После завершения работы в кабинете, где был выявлен больной
21.	В случае необходимости оборудовать передаточные пункты перед входом в отделение, где выявлен больной, для передачи недостающего имущества, медикаментов, питания и т.д.	Заведующий отделением, дежурный врач	При необходимости
22.	Организовать проведение текущей дезинфекции в помещениях: готовить растворы дезинфекционных средств, проводить обеззараживание воздуха, поверхностей, предметов ухода, защитной одежды и др.	Старшая м/с отделения	Постоянно

23.	Организовать мероприятия по выявлению контактных с больным лиц по кабинету, отделению, больнице среди больных, медицинского и обслуживающего персонала ВЦМК «Защита Списки составляются простым карандашом на листовой бумаге по форме: фамилия, имя, отчество; год рождения; место жительства (постоянное, в данной местности, телефон); место работы (название предприятия, учреждения, адрес, телефон); путь следования (вид транспорта); контакт с больным (где, когда, степень и продолжительность контакта); дата, час составления списка; подпись лица, составившего список (фамилия, имя, отчество, занимаемая должность); проведение дезинфекционных и др. противоэпидемических мероприятий	Врач-эпидемиолог, /зав.отделением, Старшая м/с отделения	После подтверждения врачом-инфекционистом подозрения на COVID-19
24.	Временно запретить приём больных.	Заведующий отделением, дежурный врач	При выявлении больного, подозрительного на COVID-19
25.	Организовать перевод больного в инфекционный стационар (взять наряд) и перевод контактных (пациентов и сотрудников) через отдел эвакуации соматических и инфекционных больных СС и НМП по многоканальному телефону	Заведующий отделением, дежурный врач	После подтверждения подозрения врачом-инфекционистом
26.	Организовать и осуществлять контроль за проведением заключительной дезинфекции специалистами Центра дезинфекции	Заведующий отделением, дежурный врач	После эвакуации больного в инф. стационар
27.	Проведение мероприятий по медицинскому наблюдению (изоляции) контактных под контролем специалистов Управления Роспотребнадзора	Врач-эпидемиолог, /зав.отделением	По показаниям
28.	Проведение санитарно-просветительной работы среди больных и обслуживающего персонала.	Врач-эпидемиолог, мед.работники отделения	При выявлении больного

Список использованной литературы

1. Павловский Е.Н. О природной очаговости инфекционных и паразитарных болезней // Вестник АН СССР. – 1939. – № 10. – С. 98–108.
2. Аристова В.А., Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Экология вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки и особенности клиники на территории России и сопредельных стран // Вопросы вирусологии. – 2001. – Т. 46. – № 4. – С. 7–15.
3. Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А., Бутенко А.М., Галкина И.В., Громашевский В.Л., Давыдова А.А., Колобухина Л.В., Львов С.Д., Щелканов М.Ю. Атлас распространения возбудителей природноочаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. – М.: Изд-во НПЦ МЗ РФ, 2001. – 192 с.
4. Львов Д.К., Аристова В.А., Бутенко А.М., Галкина И.В., Громашевский В.Л., Давыдова А.А., Дерябин П.Г., Колобухина Л.В., Ларичев В.Ф., Львов С.Д., Хуторецкая Н.В., Щелканов М.Ю., Юдин А.Н. Вирусы серогруппы Калифорнийского энцефалита и вызываемые ими заболевания: клинико-эпидемиологическая характеристика, географическое распространение, методы вирусологической и серологической диагностики. Методическое пособие. – М.: РАМН, 2003. – 41 с.
5. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Ред.: академик РАН Д.К. Львов. – М.: МИА, 2013. – 1200 с.
6. Чучалин А.Г. Тяжёлый острый респираторный синдром // Архив патологии. – 2004. – № 3. – С. 5–11.
7. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – С. 49–54.
8. Львов Д.К., Ковтунов А.И., Яшкулов К.Б., Громашевский В.Л., Джаркенов А.Ф., Щелканов М.Ю., Куликова Л.Н., Сэвидж Г., Чимидова Н.М., Михалеева Л.Б., Васильев А.В., Галкина И.В., Прилипов А.Г., Кинни Р., Самохвалов Е.И., Бушкиева Б.Ц., Гублер Д., Альховский С.В., Аристова В.А., Дерябин П.Г., Бутенко А.М., Москвина Т.М., Львов Д.Н., Злобина Л.В., Ляпина О.В., Садыкова Г.К., Шаталов А.Г., Усачёв В.Е., Воронина А.Г., Лунёва Л.И. Особенности

- циркуляции вируса лихорадки Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) и некоторых других арбовирусов в экосистемах дельты Волги, Волго-Ахтубинской поймы и сопредельных аридных ландшафтов (2000-2002) // Вопросы вирусологии. – 2004. – Т. 49. – № 3. – С. 45–51.
9. Львов Д.Н., Щелканов М.Ю., Джаркенов А.Ф., Галкина И.В., Колобухина Л.В., Аристова В.А., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Самохвалов Е.И., Дерябин П.Г., Воронина А.Г., Васильев А.В., Безжонова О.В., Львов Д.К. Популяционные взаимодействия вируса Лихорадки Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) с членистоногими переносчиками, позвоночными животными, людьми в среднем и нижнем поясах дельты Волги, 2001–2006 // Вопросы вирусологии. – 2009. – Т. 54. – № 2. – С. 36–43.
 10. Щелканов М.Ю. Эволюция высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) в экосистемах Северной Евразии (2005–2009 гг.) // Дис. ... д.б.н.. – М.: НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, 2010. – 488 с.
 11. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю. Вирусные инфекции дыхательных путей // В кн.: Пульмонология. Национальное руководство / Ред.: академик РАМН А.Г. Чучалин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Глава 6. – С. 143–170.
 12. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг ? // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 94–98.
 13. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 25–29.
 14. Щелканов М.Ю., Magassouba N'F., Boiro M.Y., Малеев В.В. Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке // Лечащий врач. – 2014. – № 11. – С. 30–36.
 15. Щелканов М.Ю., Дедков В.Г., Галкина И.В., Магассуба Н'Ф., Зуманиги Н., Шипулин Г.А, Попова А.Ю., Малеев В.В. Районирование Африканской природноочаговой провинции в отношении филовирусовых лихорадок // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72. – № 5. – С. 325–335.

16. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003) [Электронный ресурс] // URL: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (дата обращения 27.02.2020).
17. World Health Organization. MERS situation update, January 2020. [Электронный ресурс] // URL: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html> (дата обращения 22.02.2020).
18. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.C., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., Haagmans B.L., Lauber C., Leontovich A.M., Neuman B.W., Penzar D., Perlman S., Poon L.L.M., Samborskiy D., Sidorov I.A., Sola I., Ziebuhr J. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group // BioRxiv. – 11.02.2020. DOI: 10.1101/2020.02.07.937862.
19. Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds.: A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. – Elsevier Academic Press, 2011 – 1338 p.
20. Almeida J.D., Berry D.M., Cunningham C.H., Hamre D., Hofstad M.S., Mallucci L., McIntosh K., Tyrrell D.A.J. Virology: Coronaviruses // Nature. – 1968. – V. 220. – P. 650.
21. Fenner F., editor. Classification and Nomenclature of Viruses. Second Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. – Basel: Karger; 1976. – 115 p.
22. Schalk A.F., Hawn M.C. An apparently new respiratory disease of baby chicks // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1931. – V. 78. – P. 19.
23. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures // Br. Med. J. – 1965. – N 1. – P. 1467–1470.
24. Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1966. – V. 121. – P. 190–193.
25. McIntosh K., Dees J.H., Becker W.B., Kapikian A.Z., Chanock R.M. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1967. – V. 57. – P. 933–940.

26. Fouchier R.A., Hartwig N.G., Bestebroer T.M., Niemeyer B., de Jong J.C., Simon J.H., Osterhaus A.D. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – V. 101. – P. 6212–6216.
27. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M., Chan K.H., Tsoi H.W., Huang Y., Wong B.H., Poon R.W., Cai J.J., Luk W.K., Poon L.L., Wong S.S., Guan Y., Peiris J.S., Yuen K.Y. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia // *J. Virol.* – 2005. – V. 79. – P. 884–895.
28. Park W.B., Kwon N.J., Choi S.J., Kang C.K., Choe P.G., Kim J.Y., Yun J., Lee G.W., Seong M.W., Kim N.J., Seo J.S., Oh M.D. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea // *J. Korean Med. Sci.* – 2020. – V. 35. – N 7. – P. e84.
29. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses // *Nat. Microbiol.* – 2020. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y.
30. Li F. Receptor recognition mechanisms of coronaviruses: a decade of structural studies // *J. Virol.* – 2015. – V. 89. – N 4. – P. 1954–1964.
31. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Muller M.A., Dijkman R., Muth D., Demmers J.A., Zaki A., Fouchier R.A., Thiel V., Drosten C., Rottier P.J., Osterhaus A.D., Bosch B.J., Haagmans B.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // *Nature.* – 2013. – V. 495. – N 7440. – P. 251–254.
32. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet.* – 2020. – ID: S0140-6736(20)30251-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
33. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palu G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases // *Pathog. Dis.* – 2020. – ID: ftaa006.

34. Ji W., Wang W., Zhao X., Zai J., Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV // J. Med. Virol. – 2020. – V. 92. – N 4. – P. 433–440.
35. Lam T.T., Shum M.H., Zhu H.C., Tong Y.G., Ni X.B., Liao Y.S., Wei W., Cheung W.Y., Li W.J., Li L.F., Leung G.M., Holmes E.C., Hu Y.L., Guan Y. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China // BioRxiv. – 2020. DOI: 10.1101/2020.02.13.945485.
36. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. [Электронный ресурс] // URL: <https://www.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 13.03.2020).
37. Оценка готовности медицинских организаций по предупреждению заноса и распространения инфекционных болезней, представляющих угрозу возникновения ЧС санитарно-эпидемиологического характера. Учебное пособие для врачей. Москва, 2017. Сер. Библиотека Всероссийской службы медицины катастроф
38. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Орлова Н.В., Кардонова Е.В., Сметанина С.В. Современная поликлиника. Том №2. Медицинский алфавит. №27 (402). 2019. С.6-13
39. https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/spec.php (дата обращения: 13.03.2020).
40. Состояние нормативной правовой базы по классификации биологических угроз. Суранова Т.Г., Никифоров В.В. Ж.Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016. Т. 21. № 4. С. 188-195.
41. Грипп и другие новые и возвращающиеся инфекции Северной Евразии: глобальные последствия. Львов Д.К. В кн.: Федеральный Справочник Здравоохранения России. 2010. Т.11. С. 209-2119.
42. Актуальные подходы анализа вирусных геномов в интересах биобезопасности. Львов Д.К., Борисевич С.В., Альховский С.В., Бурцева Е.И. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучения. 2019. 8 (2).

43. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Toxonomy and Ecolodgy. Lvov D. K., Schelkanov M.Y., Alkhovsky S. V., Deryabin P.G. London. Academic press. Elsevier.2015. 440p
44. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В. Вопросы вирусологии. 2020; 65(1). С.6-15.
45. Комплекс мероприятий, проводимых медицинской организацией по предупреждению заноса и распространения инфекционных болезней, вызывающих ЧС в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения Суранова Т.Г., Чикова С.С., Широков А.Ю., Никифоров В.В. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20. № 2. С. 4-11.