

Этиология и клиническая картина COVID - 19



31 декабря 2019 года Всемирная организация здравоохранения была проинформирована об обнаружении случаев пневмонии, вызванной неизвестным возбудителем, 3 января китайские службы сообщили ВОЗ о 44 случаях пневмонии в городе Ухань провинции Хубэй. Патоген оказался новым коронавирусом (ныне известным как SARS-CoV-2, ранее — под временным названием 2019-nCoV), который ранее не обнаруживался среди человеческой популяции.

30 января 2020 года в связи со вспышкой эпидемии ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию международного значения в области здравоохранения, а 28 февраля 2020 года ВОЗ повысила оценку рисков на глобальном уровне с высоких на очень высокие.

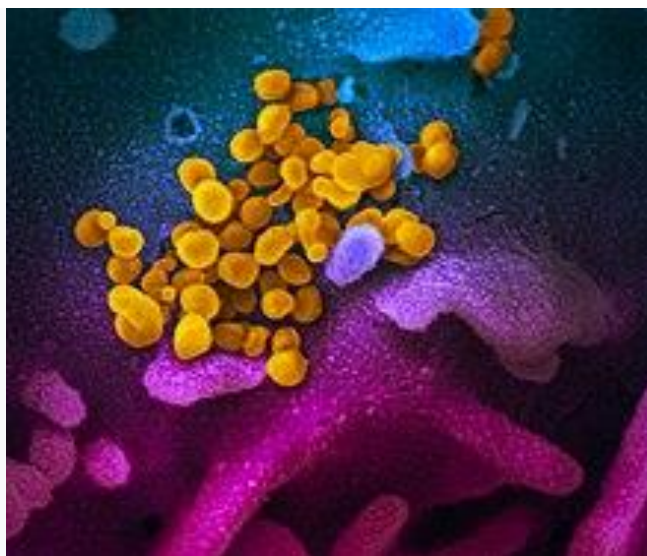
11 марта 2020 года эпидемия была признана пандемией. Пандемия опасна тем, что одновременное заболевание инфекцией множества людей может привести к перегруженности системы здравоохранения с повышенным количеством госпитализаций и летальных исходов. Системы здравоохранения могут оказаться не готовы к необычайно большому количеству тяжелобольных пациентов. Наиболее важной ответной мерой по отношению к инфекции являются не лечебные мероприятия, а снижение скорости её распространения, чтобы растянуть её во времени и снизить, таким образом, нагрузку на системы здравоохранения. Эпидемия закончится, как только среди населения выработается достаточный коллективный иммунитет.

Согласно анализу 72 314 случаев заболеваний, проведённому Центром по контролю и предотвращению заболевания Китая, по состоянию на 11 февраля 2020 года 87 % случаев заболевания приходились на возраст от 30 до 79 лет, 1 % — на детей 9 лет и младше, ещё 1 % — на детей и подростков в

возрасте от 10 до 19 лет, а 3 % заболевших были пожилыми людьми в возрасте от 80 лет. Соотношение мужского и женского пола составило 51 % к 49 % соответственно. Среди заболевших 4 % были медицинскими работниками. На примере Китая стало понятно, что распространение инфекции можно ограничивать, останавливая вспышки заболеваемости.

В США примерно треть больных являются пожилыми людьми возрастом от 65 лет. На них приходится почти половина госпитализаций, 53 % переводов в реанимацию и 80 % летальных исходов среди больных COVID-19.

Этиология



Изображение вируса, полученное с помощью электронного микроскопа. Вирус SARS-CoV-2 раскрашен жёлтым цветом

Коронавирусное заболевание COVID-19 вызывается ранее неизвестным бетакоронавирусом (англ.) русск. SARS-CoV-2, который был обнаружен в образцах жидкости, взятой из лёгких в группе пациентов с пневмонией в китайском городе Ухань в декабре 2019 года. SARS-CoV-2 относится к подроду Sarbecovirus и является седьмым по счёту известным коронавирусом, способным заражать человека.

SARS-CoV-2 является РНК-содержащим вирусом с оболочкой. Исследования предполагают, что вирус является результатом рекомбинации коронавируса летучих мышей с другим, пока ещё не известным, коронавирусом. Предполагается, что человеку вирус передался от панголина. Функциональные сайты белка пепломера вируса SARS-CoV-2 практически идентичны таковому у вируса, обнаруженного у панголинов. Полный геном вируса уже расшифрован, находится в открытом доступе и доступен в том числе через базу GenBank, а одно предварительное исследование предполагает существование двух штаммов вируса, обозначаемых как L и S, при этом L, вероятно, является изначальным

вариантом вируса, который распространялся в Ухане, он более агрессивен и встречается реже.

Передача инфекции

Вирус передаётся воздушно-капельным путём через вдыхание мелких капель, распылённых в воздухе при кашле, чихании или разговоре. Капли с вирусом могут попадать на поверхности и предметы, а затем инфицировать прикоснувшегося к ним человека через последующие прикосновения к глазам, носу или рту. Вирус может оставаться жизнеспособным в течение нескольких часов, попадая на поверхности предметов. На стальных поверхностях и на пластике он может сохраняться до 2—3 дней.

Исследование с сильным распылением показало, что вирус мог бы находиться в воздухе до нескольких часов, однако ВОЗ уточняет, что в естественных и медицинских условиях распыление происходит иным способом, а о передаче вируса по воздуху пока не сообщалось. По данным Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний жизнеспособный вирус был обнаружен в фекалиях больных COVID-19, что означает возможность фекально-оральной передачи инфекции, например, через контаминированные руки, пищу и воду, однако данный механизм передачи не является основным в случае COVID-19. Есть также сообщения о том, что вирус обнаруживался в крови и слюне.

В одном из исследований сообщается о случае заболевания внутри семьи, где у двух членов семьи отсутствовали какие-либо симптомы и аномалии на рентгеновских снимках, но пробы слизи из верхних дыхательных путей показали наличие вируса. Таким образом, возможны бессимптомные случаи инфекции. Хотя известный случай передачи инфекции при её бессимптомном течении подвергся критике, становится всё больше свидетельств возможной передачи инфекции от бессимптомных носителей.

По состоянию на конец февраля 2020 года не было доказательств возможности развития внутриутробной инфекции или каких-либо осложнений после неё у новорождённых, если у матери выявлена пневмония на третьем триместре беременности. Тем не менее выборки у текущих исследований крайне маленькие, а Национальная комиссия по здравоохранению Китая дала рекомендации вести мониторинг беременных в том числе и после выздоровления, а также изолировать младенца от больной матери после рождения как минимум на 14 дней.

В Китае передача идёт в основном в кругу семьи, внутрибольничная передача в данной стране для инфекции не характерна.

Есть сообщения о передаче инфекции от человека домашним кошкам, тиграм и львам. Экспериментально выяснено, что вирус может легко передаваться между домашними кошками. Возможность передачи от кошек к человеку требует дальнейших исследований.

Предположительно вирус эффективнее передаётся в сухих и холодных условиях, а также в тропических с высокой абсолютной влажностью. Пока есть лишь косвенные свидетельства в пользу зимней сезонности в северном полушарии. Однако анализ корреляционных связей между метеорологическими параметрами и скоростью распространения инфекции в китайских городах не выявил взаимосвязи скорости распространения с температурой окружающей среды.

Патогенез

Вирус попадает в клетку присоединением белка пепломера к рецептору — ангиотензинпревращающему ферменту 2 клетки. Этим же путём происходило проникновение в случае вируса SARS-CoV, однако структурный 3D-анализ пепломера на поверхности вируса в случае SARS-CoV-2 предполагает возможно более сильное взаимодействие с рецептором. Входу в клетку также способствует предварительная преактивация пепломера фурином, которая отсутствовала у вируса SARS-CoV. После присоединения к рецептору вирус SARS-CoV-2 использует рецепторы клетки и эндосомы для проникновения. Помогает проникновению трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2). После заражения вирус распространяется через слизь по дыхательным путям, вызывая большой выброс цитокинов и иммунный ответ в организме. При этом может наблюдаться снижение количества лимфоцитов в крови, в частности Т-лимфоцитов. Некоторые исследования предполагают, что на борьбу с вирусом расходуется слишком большое количество лимфоцитов. Снижение их количества также снижает защитные способности иммунной системы и может приводить к обострению заболевания.

Высокий уровень вирусовыделения в глотке наблюдается в первую неделю с появления симптомов, достигая наибольшего уровня на 4-й день, что предполагает активную репликацию вируса в верхних дыхательных путях. Продолжительность вирусовыделения после исчезновения симптомов заболевания оценивается в 8—20 дней. Однако обнаружение РНК вируса после выздоровления не означает наличия жизнеспособного вируса.

Иммунитет

Данные о длительности и напряжённости иммунитета в отношении вируса SARS-CoV-2 в настоящее время отсутствуют, для определения длительности потребуются долгосрочные серологические исследования иммунитета выздоровевших людей. Против коронавирусов, отличных от SARS-CoV-2, формируется гуморальный иммунитет, однако часто сообщается о случаях повторного возникновения инфекции (реинфекции). По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, пока нет свидетельств возможности реинфекции в случае COVID-19, по другим данным, такие случаи возникают и могут быть связаны с различными факторами, включая способы иммуносупрессии. Выделение РНК вируса снижается с наступлением выздоровления и может продолжаться некоторое время — от

дней до недель, однако это не означает наличие жизнеспособного вируса. При клиническом выздоровлении наблюдается выработка IgM- и IgG-антител, что означает развитие иммунитета против инфекции.

Симптомы

Наиболее распространёнными симптомами являются:

- лихорадка — повышение температуры (от 83 % до 99 %),
- кашель (от 59 % до 82 %),
- утомляемость (от 44 % до 70 %).

Среди других симптомов встречаются:

- потеря аппетита (от 40 % до 84 %),
- одышка (от 31 % до 40 %),
- выделение мокроты (от 28 % до 33 %),
- боли в мышцах (от 11 % до 35 %).

Реже встречаются головная боль, спутанность сознания, насморк, боль в горле, кровохарканье (менее 10 %). Согласно систематическому обзору проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта симптомы гастроэнтерита наблюдались примерно у 15 % пациентов, а примерно у 10 % не сопровождалась респираторными симптомами, что приводило к запоздалому диагнозу заболевания. Есть также сообщения об изменении вкуса и обоняния в лёгких случаях заболевания, обычно данные симптомы появляются до респираторных, потеря вкуса и обоняния также значатся в списке симптомов ВОЗ. По данным ВОЗ возможны также сыпь и изменение цвета кожи на пальцах рук и ног.

В исследовании 1099 пациентов в Китае лихорадка являлась наиболее частой среди госпитализированных, однако до госпитализации возникала меньше, чем у половины больных. При этом температура тела поднималась далеко не у всех пациентов. Выше 39 °С температура тела поднималась у 12,3 % пациентов в данном исследовании.

Данные по симптомам, собранные в Евросоюзе, отличаются от китайской статистики. Согласно анализу 58 277 случаев из 11 стран (почти все из Германии), температура наблюдалась в 35 % случаев, кашель — в 16 %, боль в горле — в 9,1 %, общая слабость — в 5,3 %, болевые ощущения — в 3,5 %.

Клиническая картина

Инфекция, вызывается вирусом SARS-CoV-2, инкубационный период составляет 1—14 дней, может протекать бессимптомно, в лёгкой форме и в тяжёлой форме, с риском смерти, но полная клиническая картина пока ещё не ясна. Симптомы развиваются в среднем на 5—6 день с момента заражения. Пациенты с лёгкими симптомами обычно выздоравливают в течение недели.

Проявляется в трёх основных клинических формах:

- острая респираторная вирусная инфекция лёгкого течения с наличием симптомов инфекции верхних дыхательных путей (в большинстве случаев);
- пневмония без угрозы для жизни;
- тяжёлая пневмония с острым респираторным дистресс-синдромом.

Прогрессирование болезни по медианному количеству дней с момента появления симптомов

Состояние	День
Госпитализация	7 (4—8)
<u>Одышка</u>	8 (5—13)
<u>Острый респираторный дистресс-синдром</u>	9 (8—14)
Механическая вентиляция лёгких	10,5 (7—14)
Перевод в <u>отделение реанимации</u>	10,5

По данным одного исследования у всех пациентов, поступивших в больницу, обнаруживается пневмония с инфильтратами на рентгеновском снимке. Особенностью болезни, выявляемой через компьютерную томографию, являются двусторонние изменения по типу «матового стекла», затрагивающие в основном нижние отделы лёгких и реже средний отдел правого лёгкого. В другом исследовании отклонения от нормы на снимках обнаруживаются у 75 % больных. При этом пневмония может обнаруживаться и в асимптоматических случаях инфекции. У трети пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром. При остром респираторном дистресс-синдроме могут обнаруживаться также тахикардия, тахипноэ или цианоз, сопровождающий гипоксию.

Также на фоне инфекции возможны дыхательная недостаточность, сепсис и септический (инфекционно-токсический) шок.

У беременных некоторые симптомы заболевания могут быть схожи с симптомами адаптации организма к беременности или с побочными

явлениями, возникающими из-за беременности. Такие симптомы могут включать лихорадку, одышку и усталость.

Заболеванию подвержены дети всех возрастов, по сравнению со взрослыми у детей заболевание обычно протекает в менее тяжёлой форме, однако со схожими проявлениями, включая пневмонию. Осложнения среди детей также встречаются реже и в более лёгкой форме. Согласно анализу 2143 случаев заболевания среди детей тяжёлые и критические случаи наблюдаются лишь в 5,9 % случаев, а более уязвимыми к инфекции являются маленькие дети. Также у детей чаще, чем у взрослых, может встречаться одновременное заражение другими вирусами. Есть сообщения о кластерах детей с многосистемным воспалительным синдромом, предположительно, связанным с COVID-19. Болезнь проявляется схоже с синдромом Кавасаки и с инфекционно-токсическим шоком.

Осложнения

У большинства COVID-19 протекает в лёгкой или средней форме, но в некоторых случаях COVID-19 вызывает сильные воспалительные процессы, называемые цитокиновым штормом, который может привести к смертельной пневмонии и острому респираторному дистресс-синдрому. При этом профили цитокинового шторма могут отличаться у разных пациентов. Обычно COVID-19 сопровождается синдромом высвобождения цитокинов, при котором наблюдается повышенный уровень интерлейкина-6 (IL-6), коррелирующего с дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом и осложнениями. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов могут также свидетельствовать о развитии вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (англ.)русск.

Воспалительные процессы могут затронуть сердечно-сосудистую систему, приводя к аритмиям и миокардиту. Острая сердечная недостаточность встречается в основном среди тяжело или критически больных пациентов. Инфекция может оказывать долгосрочное воздействие на состояние здоровья сердечно-сосудистой системы. В случае пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в истории болезней может потребоваться строгий контроль их состояния.

Возможные осложнения COVID-19:

- острый респираторный дистресс-синдром, от 15 % до 33 %;
- острая дыхательная недостаточность, 8 %;
- острая сердечная недостаточность, от 7 % до 20 %;
- вторичная инфекция, от 6 % до 10 %;
- острая почечная недостаточность, от 14 % до 53 %;
- септический шок, от 4 % до 8 %;
- кардиомиопатии, у 33 % критических;
- диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, у 71 % погибших;

- осложнения беременности, не исключаются.

Диагностика

Всемирная организация здравоохранения предоставила рекомендации по диагностированию заболевания у людей с подозрением на инфекцию SARS-CoV-2.

В России вирус SARS-CoV-2 предлагается диагностировать согласно временному алгоритму, опубликованному Министерством здравоохранения РФ^[6], также в России уже разработаны средства для лабораторной диагностики коронавируса.

Лабораторная диагностика

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)



Тестовый комплект Центров по контролю и профилактике заболеваний США для лабораторного определения коронавируса SARS-CoV-2^[74]

Диагностировать вирус возможно при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени. В качестве образцов для анализа лучше подойдёт мокрота, но можно использовать и слизь из верхних дыхательных путей, если нет возможности получить образцы из нижних. В случае подозрения на инфекцию, но отрицательного результата теста, может быть произведено повторное взятие образцов для анализа из разных участков дыхательных путей. В одном исследовании с выборкой в 5700 пациентов в 3,2 % случаев положительным был результат второго тестирования, результат первого — отрицательным.

Первые системы для быстрого анализа на основе полимеразной цепной реакции в реальном времени были разработаны в январе 2020 года в Германии. 250 тысяч этих тестов были распространены через Всемирную организацию здравоохранения. В последующие месяцы ряд других лабораторий по всему миру создали свои системы тестирования на основе ПЦР.

Серологические тесты

В отличие от ПЦР, тесты на антитела не определяют наличие активного вируса в организме, но определяют наличие иммунитета к нему, то есть

наличие IgM- и IgG-антител в крови^[77]. Тестирование на IgM позволяет определить факт недавнего заражения вирусом, а тестирование на IgG определяет наличие инфекции на более поздних стадиях заболевания. Таким образом, тесты могут использоваться для определения переболевших.

Уже появляются различные коммерческие наборы для тестирования, а само тестирование набирает обороты.

Рентгенологическое обследование

При подозрении на пневмонию рентгеновский снимок может показать инфильтраты в обоих лёгких, реже — лишь в одном. Если есть признаки пневмонии, но рентгеновский снимок ничего не показал, более точная картина может быть получена с помощью компьютерной томографии.

У детей картина схожа со случаями у взрослых, однако вирусная пневмония обычно протекает в лёгкой форме, поэтому отклонения от нормы могут быть не замечены на рентгеновских снимках, а диагноз может оказаться неверный.

Диагностические показатели и биомаркеры

Поскольку COVID-19 проявляется в широком спектре клинических форм с разными степенями тяжести, одной из задач диагностики является также своевременное определение пациентов, у которых заболевание с большей вероятностью может прогрессировать в тяжёлую форму. Для этих целей требуется определение соответствующих биомаркеров. В зависимости от тяжести течения заболевания проводится соответствующий рутинный анализ крови для ведения пациента и своевременного реагирования на изменения его состояния.

В одном из небольших исследований показано, что у большинства больных уровень прокальцитонина (англ.) русск. в крови был в норме, однако он был повышенным у 3-х из 4 больных, у которых была обнаружена вторичная бактериальная инфекция. Метаанализ нескольких исследований также показал, что повышение уровня прокальцитонина связано с развитием более тяжёлой степени заболевания в случае COVID-19, что может быть следствием присоединения вторичной бактериальной инфекции.

Эозинопения также часто встречается среди пациентов, но не зависит от степени тяжести болезни. Эозинопения может служить маркером COVID-19 у больных с подозрением на инфекцию SARS-CoV-2, если присутствуют соответствующие симптомы и аномалии в рентгеновских исследованиях.

У критически больных пациентов наблюдается повышенное содержание маркеров воспалительных процессов в плазме крови^[55]. В небольшом исследовании отмечено, что у пациентов, попадающих в отделение интенсивной терапии, в крови выше уровни IL-2, IL-7, IL-10, GCSF (англ.)русск., IP-10 (англ.)русск., MCP1, MIP1A, and TNF α .

Лимфопения (англ.)русск. (см. Лейкоцитарная формула) среди пациентов COVID-19 является наиболее частой и встречается примерно в 83 % случаев. В случаях с летальным исходом лимфопения становилась более тяжёлой со временем, вплоть до смерти^[84]. Помимо лимфопении, с тяжёлым течением заболевания также могут быть связаны нейтрофилия, повышенный уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови, повышенный уровень лактатдегидрогеназы, высокий уровень C-реактивного белка и высокий уровень ферритинов.

Степень тяжести заболевания при отсутствии сепсиса определяется исходя из степени насыщения артериальной крови кислородом и частоты дыхания. На тяжёлую степень заболевания также может указывать обнаружение РНК вируса в крови пациента. На сепсис может указывать уровень лактата в крови от 2 ммоль/л. С летальными исходами ассоциируются повышенный уровень D-димера и лимфопения.

Дифференциальный диагноз

По симптомам COVID-19 невозможно отличить от других острых респираторных инфекций, в частности, от простуды и других ОРВИ. Пневмония при COVID-19 также не может быть клинически отличимой от пневмоний, вызванных другими патогенами. Ключевым фактором диагностики является история путешествий или контактов больного. В случаях группового заболевания пневмонией, особенно у военнослужащих, могут быть заподозрены аденовирусная или микоплазменная инфекции.

Другие инфекции могут быть исключены тестами на конкретных возбудителей: бактериальная пневмония может быть исключена положительным посевом крови или мокроты либо молекулярным тестированием, другие вирусные инфекции — через полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией. Диагностировать грипп могут помочь также экспресс-тесты, однако их отрицательный результат не исключает грипп. Однако положительный диагноз на другой патоген не исключает одновременного заражения вирусом SARS-CoV-2 (коинфекции). В исследовании с выборкой 5700 человек коинфекция SARS-CoV-2 и другим респираторным вирусом обнаруживалась у 2,1 % человек.