

Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19.

Часть 4. Осознание эпидемического процесса и организация помощи больным

^{1,2,3}Н.А.Беляков, ^{1,2,3}В.В.Рассохин, ^{1,3}Е.В.Боева, ^{1,2}Т.Н.Трофимова, ^{1,3}Е.Б.Ястребова,
¹С.Ф.Багненко

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8);

²Институт экспериментальной медицины (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д.12);

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
им. Пастера (Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14)

Введение. Главы настоящей книги готовились в определенном хронологическом порядке. В этой связи между ними были интервалы по времени около одной-двух недель по мере подготовки материала, которые давали возможность проследить за происходящими лавинообразными изменениями и осветить некоторые важные вопросы эпидемиологии инфекции, вызванной новым коронавирусом (англ. Coronavirus disease - 2019, далее COVID-19). В этой части мы представляем обновленное изложение некоторых разделов эпидемического процесса, что является по сути элементом переосмысления событий и формированием своего рода дневника очевидцев развития пандемии, а также основные положения организации помощи пациентам с COVID-19 на этапах ее оказания.

Постепенное осознание эпидемии новой коронавирусной инфекции. Пандемическое распространение COVID-19 для большинства людей и стран стала неожиданностью, хотя возбудители этого рода были известны давно, и инфекция с респираторным компонентом неоднократно проявляла себя поражением тех или иных представителей животного мира. История коронавирусов, способных инфицировать человека, началась еще в 1965 году, после их обнаружения учеными *D. Tyrrell* и *M. Bunoe* у пациента с гриппоподобными симптомами [1]. Коронавирусы отнесли к отряду *Nidovirales*, семейству *Coronaviridae*, которое включает 2 подсемейства *Coronavirinae* (роды *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*) и *Torovirinae* (роды *Torovirus* и *Bafinivirus*). Коронавирусы способны поражать широкий круг позвоночных млекопитающих, птиц, рыб, пресмыкающихся. До 2002 г. коронавирусная инфекция этиологически ассоциировалась с многими острыми респираторными заболеваниями, которые не относились к числу особо опасных вирусных инфекций [2, 3].

В начале 21 века стало известно, что некоторые вирусы рода *Betacoronavirus* могут явиться причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома (англ. Severe acute respiratory syndrome, SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (англ. Middle East respiratory syndrome, MERS), протекающего с высокой летальностью до 30-40%. В нашей стране представители коронавирусной инфекции чаще всего реализовывали свою активность в виде кишечных нарушений, а также респираторных расстройств преимущественно у детей [4].

В 2002-2003 гг. вспышка SARS была зарегистрирована в 29 странах, включая Северную и Южную Америку, Европу и Азию. В целом было выявлено 8098 инфицированных лиц, в том числе 774 смертельных случая, связанных с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС). Эпидемия этой атипичной пневмонии дала миру коронавирусов огромный приток активности, что способствовало появлению большого количества уже известных сведений о вирусологии и патогенезе коронавирусных инфекций. В сентябре 2012 г. в Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) начала поступать информация о спорадических случаях инфицирования коронавирусом, позже получившем название – MERS-CoV. Первые случаи инфицирования были

зарегистрированы 13 июня 2012 в Саудовской Аравии, а позднее вспышки MERS продолжали распространяться за рубеж во многие страны Азии, Африки, Европы и Америки [5, 6, 7, 8]. Суммарно на январь 2020 было зарегистрировано около 2 500 тысяч случаев инфицирования MERS-CoV, из числа заболевших 35% скончались [9].

Эпидемии SARS и MERS в России прошли мало заметно в связи с ограниченной распространенностью инфекции, равно как и упомянутой в предыдущей главе гонконгский грипп, вызвавший большие человеческие потери в Азии. Надо отметить, что исторические события 1918-1920 годов, когда свирепствовал грипп H₁N₁ – «Испанка» воспринимались как далекое неповторимое прошлое. В этой связи приход COVID-19 был воспринят первоначально в мире и в России достаточно спокойно и с надеждой, что участь масштабной эпидемии обойдет нас. Опыт Китая был воспринят с отставанием по меньшей мере в месяц или по разным причинам не был учтен вовсе. Такое восприятие событий было следствием инерционного мышления, столь характерного для человеческого общества, которое не склонно отходить от привычных бытовых и профессиональных стереотипов. Тем не менее, это поведение общества шло в разрез с многочисленными публикациями вирусологов и приобретаемым современным опытом эпидемических вспышек в различных регионах планеты с высокой летальностью [3, 10].

Необходимо отметить, что государственные структуры и специалисты в Китае также не своевременно отреагировали на бурное протекание эпидемического процесса, но в последующем ужесточение карантинных мер и накопленный опыт позволили добиться положительных результатов. Тем временем в России в декабре – феврале появились первые публикации статей и рекомендации по эпидемии COVID-19 [10-15].

Однако в большинстве стран процесс понимания обстановки специалистами, принятия масштабных решения администраторами и политиками затянулся. Эпидемия в Европе застала всех врасплох, что имело серьезные последствия для Италии, Франции, Испании, Великобритании и др., которые стали лидерами по заболеваемости в марте-начале апреля 2020 года. Взгляд на то, что самостоятельное развитие эпидемии без вмешательства человека может привести к благоприятным результатам не выдержало критики, поскольку, как выяснилось, летальность симметрично следует за заболеваемостью и пораженностью вирусом населения отдельных территорий (рис. 1).

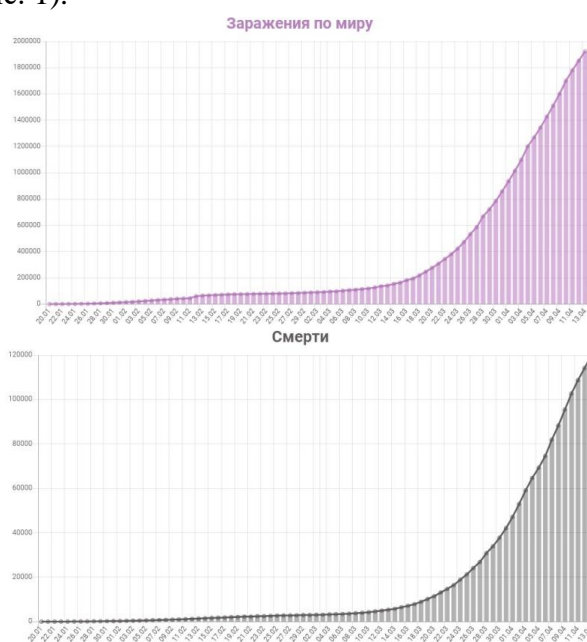


Рис.1. Динамика показателей новых случаев заболевания и смерти при COVID-2019. 12.04.2020 г.

На рисунке 1 представлена синхронизация двух кривых на диаграммах, построенных на основании сведений обо всех зарегистрированных случаях заболеваемости и летальности по миру. Однако, были исключения, например, США, где летальность населения (3,9%) существенно отставала от заболеваемости, не исключено, что в этих случаях были дефекты регистрации новых случаев и летальных исходов. В России этот показатель был менее одного процента. Характер эпидемии в других упомянутых выше странах свидетельствовал о неизбежности роста показателя, зависящего от географических, поведенческих, экономических особенностей страны и, что самое главное, от результативности противоэпидемических мероприятий, что было показано на примере Китая в начале пандемии (табл. 1).

Таблица 1.

Рейтинг стран по эпидемиологическим показателям, связанным с COVID-19, 12.04.2020 г.

Место	Страна	Количество
<i>Пораженность на 12 апреля 2020 года</i>		
1.	<i>США</i>	<i>560.433</i>
2.	<i>Испания</i>	<i>166.831</i>
3.	<i>Италия</i>	<i>156.363</i>
4.	<i>Франция</i>	<i>132.591</i>
5.	<i>Германия</i>	<i>127.854</i>
6.	<i>Великобритания</i>	<i>68.772</i>
<i>Смертность на 12 апреля 2020 г.</i>		
1.	<i>Алжир</i>	<i>15,1%</i>
2.	<i>Италия</i>	<i>12,8%</i>
3.	<i>Великобритания</i>	<i>12,5%</i>
4.	<i>Испания</i>	<i>10,2%</i>
5.	<i>Бельгия</i>	<i>11,9%</i>

Требует отдельного обсуждения вопрос о том, как развивается эпидемия в России и какой мировой аналог близок для нашей страны. Мы наблюдали затяжной период отсутствия участия в эпидемическом мировом процессе, и рост числа новых случаев начался только с увеличением потока людей, возвращающихся в Россию из стран с высокой заболеваемостью (рис. 2).

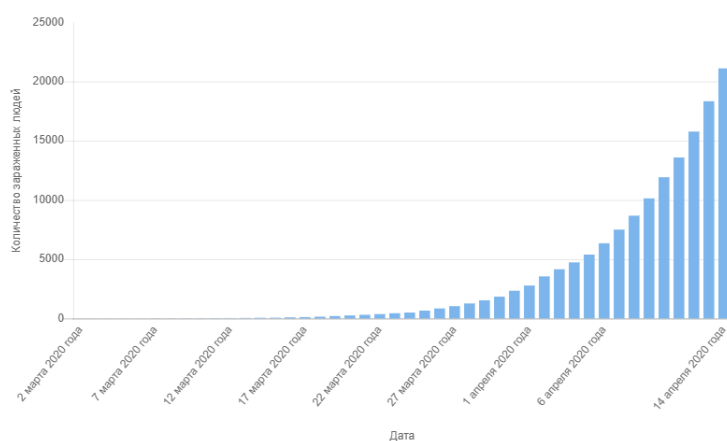


Рис. 2. Распространение COVID-19. Кривая заболеваемости стремится к экспоненциальной. 14.04.2020 г.

В силу того, что основные транспортные развязки в нашей стране исторически образовались в Москве, основное число выявленных случаев произошло именно в этом городе и близлежащих областях.

В начале апреля в России наметилась тенденция к увеличению числа заболевших COVID-19. По сообщению ТАСС от 2 апреля, главный инфекционист Федерального медико-биологического агентства (ФМБА России) В. Никифоров сообщил, что вспышка коронавируса в России, предположительно, должна завершиться к началу лета.

Руководитель Федерального медико-биологического агентства В.Скворцова 8 апреля озвучила прогноз, согласно которому через 10—14 дней эпидемия выйдет на «плато», продержится на нём какое-то время, а затем пойдёт на убыль. «Спуск» с плато займёт примерно столько же времени, что и подъём на него, а пребывание на плато продлится до первой декады или середины июня. Прогнозный срок подразумевает, во-первых, что население, от детей до старших возрастных групп, будет рационально вести себя, во-вторых, что будут увеличиваться «объемы тестирования, скрининговых и диагностических тестов». Она заявила, что эти прогнозы получены лучшими группами математиков и биологов.

«Ведомости» 9 апреля обнародовали показатели прогноза доцента МГУ М. Тамма, основанные на модели, разработанной Университетом Базеля. При благополучном сценарии развития эпидемии, подразумевающим максимум ограничительных мер в Москве, число заражённых может достигнуть 37 000. Эпидемия при таком варианте стихнет к маю. Если же сохранятся нынешние тенденции, то общее число инфицированных людей в России к концу мая достигнет 1 млн человек, хотя нет уверенности в том, что все они будут зарегистрированы — в частности, из-за отсутствия симптомов и тестирования.

Оптимистичнее воспринимает ситуацию вирусолог из Института биологии гена РАН А. Альштейн, который отметил, что, как правило, «заболевания верхних дыхательных путей имеют сезонный характер и к лету их количество снижается». Кроме того, он надеется, что вирус сможет адаптироваться к человеческому организму, снизив свою патогенность, поскольку «убивать носителя ему невыгодно», и не исключает, что для адаптации двух месяцев будет достаточно.

Заместитель директора НИИ имени Мечникова и бывший главный санитарный врач Москвы Н. Филатов также считает, что с ростом температуры и освещенности распространение вируса замедлится, а «естественная иммунизация населения» позволит остановить эпидемию».

Перечень наиболее пораженных территорий России на 14 апреля выглядит следующим образом:

- *Москва – 13 002,*
- *Московская область – 2 315,*
- *Санкт-Петербург – 779,*
- *Краснодарский край – 215,*
- *Ленинградская область – 190,*
- *Всего по РФ – 21 102.*

Сводка на 14 апреля 2020 г.: «В России зафиксировано 21 102 случая заражения коронавирусом COVID-19. За последние сутки число зараженных выросло на 2 774 человека. Общее число смертей от коронавирусной инфекции в России составляет 170 человек, сегодня зафиксировано 22 случая смерти. В активной фазе болезни находятся 19 238 человек, из них 8 в критическом состоянии. Уровень летальности: 0.81%. Подтвержденных случаев полного излечения от вируса на 14 апреля 2020 в России: 1 694».

Такая динамика эпидемического процесса весьма настораживает и подводит Россию к группе стран с высокой пораженностью населения COVID-19.

Маршрутизация больных в амбулаторных условиях, направление в стационар. В период такого рода эпидемии как COVID-19, врач при разработке маршрута транспортировки и лечения имеет дело с *несколькими категориями людей*:

1. *Здоровые, не контактирующие с инфицированными людьми*, которые составляют большинство в обществе в период эпидемии и пандемии;

2. *Группа контактных лиц по COVID-19*, которая должна проходить наблюдение в карантине дома. По возможности нужно находиться в отдельной комнате, а также пользоваться отдельной посудой, полотенцами и индивидуальными средствами гигиены. Кроме того, следует исключить контакты с членами семьи и другими лицами. Также нужно использовать средства индивидуальной защиты и дезинфицирующие гели. За всеми, кто находится на карантине, должно осуществляться медицинское наблюдение на дому, ежедневное измерение температуры тела. На десятый день необходимо взять мазок из носа или ротоглотки для исследования на COVID-19. На время карантина человеку открывают лист нетрудоспособности на две недели. Карантин заканчивается после 14 дней изоляции при отсутствии признаков заболевания и отрицательном результате исследований мазка. Медицинское наблюдение за контактными организуется в обсервационном госпитале или на дому;

3. *Пациенты с респираторными симптомами, не связанными с COVID-19*, рассматриваются как потенциально возможные больные с коронавирусной инфекцией, поскольку симптоматики при острых респираторных заболеваниях во многом схожи;

4. *Инфицированные больные с вероятными анамнестическими признаками COVID-19*, которые включают: 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, которые в последующем заболели, наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;

5. *Больные COVID-19 с легким течением заболевания*;

6. *Больные COVID-19 с легким течением заболевания, но с наличием сопутствующей патологии* (заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.);

7. *Больные COVID-19 с тяжелыми проявлениями в виде пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)*;

8. *Беременные женщины или кормящие грудью матери с COVID-19 (см. главу 2)*.

В настоящем этапе эпидемического процесса группы 3, 4, 5 из обозначенных выше *категорий людей* должны быть ориентированы на амбулаторное лечение. Другим категориям пациентов с COVID-19 (6, 7, 8) показана обязательная госпитализация в специализированные стационары для лечения основного и сопутствующих заболеваний [15].

Обязательному обследованию на COVID-19 подлежат:

- лица, прибывшие из-за рубежа с наличием симптомов инфекционного заболевания,
- контактные лица с больным COVID-19;
- лица с "внебольничной пневмонией";
- медицинские работники, имеющие риск инфицирования (скорая медицинская помощь, инфекционные отделения, отделения для больных внебольничной пневмонией) 1 раз в неделю (до появления IgG);

– лица старше 65-ти лет при появлении респираторных симптомов; лица при появлении респираторных симптомов, находящиеся в закрытых коллективах (интернаты, пансионаты для пожилых и другие учреждения). Эти же люди могут быть госпитализированы по эпидемиологическим показаниям.

Диагноз COVID-19 устанавливается после лабораторного подтверждения на базе учреждений Роспотребнадзора. Выписка пациентов с COVID-19 проводится при получении 2-х отрицательных результатов лабораторных исследований с промежутком не менее 1 суток. Контактные с больным COVID-19 лица обследуются дважды: в день начала медицинского наблюдения (в кратчайшие сроки с момента установления медицинского наблюдения) и при отсутствии клинических проявлений за период медицинского наблюдения - на 10-12-е сутки наблюдения. При появлении (выявлении) клинических симптомов обследуются немедленно [16, 17].

Основными задачами врача являются:

а) определить логистику с условием минимизации контактов 1 и 3 групп и исключением инфицирования здорового населения,

б) знать текущую ситуацию по возможности госпитализации пациента в условиях перегруженности скорой помощи, специализированных стационаров, наличия свободных мест для начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у тяжелых больных с дыхательной недостаточностью и гипоксемией,

в) определить возможность проведения тестирования на антиген или антитела COVID-19.

Госпитализация пациентов с установленным диагнозом COVID-19 или с подозрением на это заболевание, а также лиц, контактировавших с ними, осуществляется по клиническим и эпидемиологическим показаниям (проживание в общежитии, многоквартирной квартире, отсутствие возможности самоизоляции при наличии в окружении лиц контингентов риска - старше 65 лет, лиц с хроническими заболеваниями сердца, легких, эндокринной системы, беременных). Госпитализация осуществляется в инфекционный стационар или в медицинское учреждение, перепрофилированное для оказания медицинской помощи данному контингенту и функционирующее в режиме инфекционного стационара.

При выявлении заболевших COVID-19 или лиц с подозрением на заболевание в непрофильных стационарах предпринимаются меры по изоляции пациента и переводу его в инфекционный стационар, отделение (стационар) переводится в режим работы обсерватора, организуется проведение противоэпидемических мероприятий, включая использование средств индивидуальной защиты (СИЗ), разобщение и организацию медицинского наблюдения за контактными из числа пациентов и персонала на 14 дней, их лабораторное обследование, проведение текущей и заключительной дезинфекции. В соответствии с действующими рекомендациями персоналу назначаются препараты для экстренной профилактики COVID-19 [18].

Как свидетельствует исторический опыт борьбы с эпидемиями, главной проблемой является возможность дистанцировать больных от здоровых в какие-то больницы или отдельные помещения. Ранее для этих целей использовали общественные здания, в России часто строили деревянные бараки, некоторые из них, например, Боткинские бараки в Санкт-Петербурге, сохранились до 60-х годов прошлого века, простояв около столетия. Чаще всего после эпидемии бараки сжигали и строили вновь при появлении такой потребности. Следует помнить, что предыдущие поколения жили от эпидемии до эпидемии и накапливался определенный опыт маршрутизации и лечения больных. Вакцинация, начатая в XIX веке, открыла определенные

перспективы противодействия инфекционной патологии, но не избавила человечество от эпидемий.

Проблема свободных мест для госпитализации больных с COVID-19 в странах решалась по-разному. В Китае в провинции Хубэй в короткие сроки возвели модульный корпус специализированного стационара, который при наличии существующего госпитального объема решал основные вопросы. В Италии возник острый дефицит в больничных местах, что определило позднюю госпитализацию. И в других европейских странах (в Испании, Франции, Бельгии, Великобритании), в первую очередь там, где эпидемия развивалась быстро, а госпитальная база была адаптирована к современным условиям лечения с коротким пребыванием больных в стационаре, предпринимались соответствующие меры, и что не могло не определять высокие показатели летальности больных. К этому следует добавить, что ускоренное привлечение не специализированных стационаров с недостатком аппаратуры для искусственной вентиляции легких (ИВЛ) не позволяло обеспечить всех нуждающихся больных с дыхательной недостаточностью необходимой помощью. Возникали очереди к подключению ИВЛ, что утяжеляло состояние больных.

В нашей стране был реализован комплексный подход:

а) быстрое перепрофилирование коек с ограничением планового приема больных с хронической патологией;

б) запуск вновь отстроенных стационаров под больных с COVID-19;

в) ускоренное строительство новых стационаров;

г) включение в госпитализацию адаптированных федеральных и ведомственных клиник.

Необходимо так же отметить то, что несмотря на некоторое сокращение коечного фонда в последние годы, он все же был больше, чем в среднем по Европе.

Пока мы находимся на подъеме заболеваемости, сложно оценивать достаточность отечественного фонда стационаров для покрытия возрастающей потребности на фоне развивающегося эпидемического процесса COVID-19. Эта тема остается весьма актуальной и тревожной, поскольку публикуются материалы по значительному дефициту госпитальных мест в ряде штатов США, где растет заболеваемость.

Ведение пациентов в стационаре: в пульмонологическом отделении. Доставка больных в стационар осуществляется на специально выделенном санитарном транспорте. При необходимости вывоза из одного очага нескольких пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 такие пациенты (при отсутствии противопоказаний по клиническому статусу) могут транспортироваться совместно. Пациентов при перевозке обеспечивают респиратором класса защиты FFP2/3 или медицинской маской, предлагают обработать руки спиртосодержащим кожным антисептиком. Персонал, сопровождающий пациента, включая водителей, должен использовать СИЗ. После завершения транспортировки пациента на специально оборудованной площадке стационара проводится дезинфекция транспорта.

Персонал бригады с соблюдением установленного порядка снимает защитную одежду, упаковывает ее в пластиковые пакеты или в емкости для последующей дезинфекции и удалению, или стирки, проводит гигиеническую обработку рук и, при необходимости и наличии условий, санитарную обработку.

Важнейшей мерой профилактики COVID-19 в стационаре является сортировка пациентов на этапе направления и приема в стационар с выделением отдельных потоков больных с подтвержденным диагнозом, с подозрением на заболевание, контактных, а также по степени тяжести пациентов с клинической симптоматикой заболевания и нуждаемости их в интенсивной терапии и реанимации. Прием пациентов следует организовать в приемно-смотровых боксах,

либо выделить отдельные помещения с самостоятельными ожидальнями для приема пациентов с подтвержденным диагнозом, с подозрением на заболевание, контактных. В приемном отделении проводят текущую (после приема каждого пациента) и заключительную дезинфекцию (в конце рабочей смены) [18].

Госпитализацию больных осуществляют в боксы, боксированные палаты или в палаты со шлюзом и санузелом с соблюдением принципа одномоментности заполнения палат и с учетом тяжести состояния больных. Лиц с подозрением на заболевание рекомендуется размещать в одноместных палатах. Больные с подтвержденным диагнозом могут быть размещены в палатах на 2 - 4 места при соблюдении гигиенических требований. Пациенты в присутствии персонала или других пациентов должны находиться в медицинских масках. Выход пациентов за пределы палат не допускается.

Оказание медицинской помощи организуется с выполнением максимально возможного числа процедур и использованием переносного оборудования (аппарата УЗИ, рентген, ЭКГ и др.) в палатах. Диагностические кабинеты с крупногабаритным оборудованием (КТ и др.), при невозможности выделения отдельных кабинетов для обследования пациентов с COVID-19, используют по графику с разделением потоков больных с подтвержденным диагнозом и подозрением на COVID-19 и проведением текущей дезинфекции. Персонал диагностических подразделений, участвующий в оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 должен использовать защитную одежду и СИЗ, обеспечивающие биологическую безопасность.

В случае необходимости проведения пациентам с COVID-19 (подозрением) эндоскопических исследований, персонал должен использовать полный комплект СИЗ как при проведении процедур, так и при обработке эндоскопов [18].

В числе наиболее актуальных проблем на начальной стадии эпидемического процесса находятся:

а) нехватка медицинского персонала, что проявилось во всех странах, вошедших в эпидемию. США, Италия, Франция и др. активно призывает специалистов из других стран. В Италии работают русские и итальянские инфекционисты, эпидемиологи и дезинфекторы. Китай с декабря 2019 года концентрировал медицинский персонал из всех провинций в Хубэй, что позволило обеспечить медицинскую помощь.

б) недостаток подготовленных врачей для ведения инфекционных больных с тяжелой дыхательной недостаточностью. Существуют определенные нормативы обеспечения больных сестринской и врачебной помощью при искусственной вентиляции легких на фоне критических состояний. В период эпидемии COVID-19 число таких больных увеличивается в несколько раз, что влечет за собой дефицит специалистов и снижение качества и исходов лечения.

в) ограниченные возможности для создания условий для адекватной вентиляции и обеззараживания от микробиоты лечебных и вспомогательных помещений. Пока еще нет публикаций по сравнительной оценке результатов лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) в зависимости от места проведения лечения с ИВЛ. Проводя аналогии с другими случаями можно полагать более высокий процент положительных случаев ИВЛ при проведении его в специализированных мало инфицированных помещениях.

г) надежность и достаточность СИЗ персонала от инфицирования. Этот нерешенный вопрос является наиболее болезненным для всей службы, поскольку потери медицинского персонала от COVID-19 весьма значительны в Италии, Испании и США, о чем свидетельствуют пока лишь средства массовой информации. Качественная оценка оснащения СИЗ свидетельствует о том, что они явно недостаточны и не защищают должным образом медицинский персонал.

COVID-19 и медицинские работники. Несмотря на разработанные по всему миру Национальные Рекомендации по COVID-19, далеко не всегда удается медицинским работникам избежать заражения новой коронавирусной инфекции и даже летального исхода. Причины кроются в различных медицинских и немедицинских аспектах – высокая контагиозность и универсальность механизмов передачи нового для вирусологов, эпидемиологов и инфекционистов вируса, сложности применения специфической и неспецифической профилактики, наличие в недостаточном количестве средств индивидуальной защиты (СИЗ) или неправильное их использование, несоблюдение других мер профилактики (мытьё рук, использование антисептиков и другие). Постепенно происходит анализ основных причин инфицирования медицинских работников с целью принятия адекватных адресных мер для их профилактики на всех этапах оказания помощи пациентам с COVID-19.

Опубликовано ряд статей, в которых проводится систематизированное обсуждение случаев инфицирования медицинских работников. Так, среди 121 медицинского работника больницы в округе Солано, штат Калифорния, США, контактировавших с пациентами с COVID-19, у 43 (35,5%) развились симптомы в течение 14 дней после воздействия. Все они были протестированы на наличие вируса атипичной пневмонии COVID-19: три имели положительные результаты тестов и были одними из первых известных случаев вероятной профессиональной передачи атипичной пневмонии в лечебных учреждениях в Соединенных Штатах [19].

По состоянию на 9 апреля 2020 года пандемия COVID-19 привела к 1 521 252 случаям заболевания и 92 798 смертям во всем мире. На примере США к этому времени было выявлено 459 165 случаев заболевания и 16 570 смертей, а в период с 12 февраля по 9 апреля из 315 531 зарегистрированных случаев COVID-19, 49 370 (16%) включали данные о том, был ли пациент медицинским работником в Соединенных Штатах; в том числе 9 282 (19%) человека были идентифицированы как медицинские работники, 780 человек (55%) сообщили о контакте с пациентом COVID-19 только в медицинских учреждениях [20].

Органами здравоохранения Китая отмечено, что 3019 китайских медицинских работников были инфицированы тяжелым коронавирусом острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), из которых десять умерли [21].

В России также диагностируются случаи инфицирования COVID-19 среди медиков. Так, к моменту создания этой публикации в Санкт-Петербурге коронавирус подтвердился более чем у 100 медработников, и на основании данных городского комитета по здравоохранению, медиком является примерно каждый 15-й инфицированный COVID-19 человек.

Профилактика инфицирования COVID-19 среди медицинских работников. В отечественных и зарубежных уже представлены разработанные основные профилактические мероприятия при работе медицинского персонала с пациентами [16, 22, 23].

Перед началом работы в клинике для зараженных, персонал должен пройти подробный инструктаж и проверку полученных знаний, знать порядок, в котором следует надевать и снимать защитную одежду и оборудование. Медицинский персонал, непосредственно взаимодействующий с зараженными в изоляторах, сотрудники медицинских технических служб, работники служб снабжения должны проживать в отдельных жилых помещениях и покидать эти помещения без разрешения.

Для повышения иммунитета медицинского персонала должно быть обеспечено полноценное питание. Необходимо контролировать состояние здоровья всего персонала на рабочем месте, контролировать состояние здоровья непосредственного рабочего персонала, включая контроль температуры тела и симптомов респираторных заболеваний; оказывать психологическую поддержку, помогать справляться с физиологическими проблемами,

возникающими у таких специалистов. Если у работников присутствуют соответствующие симптомы, например, воспалительный процесс, они должны быть немедленно изолированы, обследованы и пройти NAT-тест. Если непосредственный рабочий персонал, медработники, сотрудники медицинских технических служб, сотрудники служб снабжения заканчивают работу в изоляторах и возвращаются в обычную нерабочую среду, они должны предварительно пройти NAT-тестирование на наличие SARS-CoV-2. Если результаты будут отрицательными, они всем коллективом должны быть помещены в специальный изолятор на 14 дней, прежде, чем они будут выписаны из-под наблюдения. В таблице 2 представлены перечень защитного оборудования для медицинского персонала и области их применения в зависимости от уровня защиты.

Таблица 2.

Меры по защите персонала, непосредственно взаимодействующего с зараженными COVID-19

Уровни защиты	Защитное оборудование	Область применения
Уровень защиты 1	<ul style="list-style-type: none"> – Одноразовые медицинские шапки – Одноразовые медицинские маски – Рабочая форма одноразовая – Одноразовые латексные перчатки и /или одноразовая изолирующая одежда, если она необходима 	<ul style="list-style-type: none"> – Отбор пациентов перед осмотром
Уровень защиты 2	<ul style="list-style-type: none"> – Одноразовые медицинские шапки Медицинская защитная маска (N95) – Рабочая форма – Одноразовая медицинская защитная униформа – Одноразовые латексные перчатки – Защитные очки 	<ul style="list-style-type: none"> – Амбулаторное отделение воспалительных заболеваний – Зона изолятора (включая изолированное отделение интенсивной терапии) – Анализы не-респираторных образцов пациентов с подозрением на заражение или с подтвержденным диагнозом – Томографическое исследование пациентов с подозрением на заражение или с подтвержденным диагнозом – Дезинфекция хирургических инструментов, используемых в работе с пациентами с подозрением на заражение или с подтвержденным диагнозом
Уровень защиты 3	<ul style="list-style-type: none"> – Одноразовые медицинские шапки – Медицинская защитная маска (N95) – Рабочая форма – Одноразовая медицинская защитная униформа – Одноразовые латексные перчатки – Полнолицевые респираторные защитные устройства или автономные респираторы для подачи очищенного воздуха 	<ul style="list-style-type: none"> – При проведении таких операций, как интубация трахеи, трахеотомия, бронхофиброскопия, гастроэнтерологическая эндоскопия и т.п. для пациентов с подозрением на заражение или с подтвержденным диагнозом, во время которых могут распыляться или разбрызгиваться дыхательные выделения или жидкости тела/кровь – При проведении операций и вскрытия пациентов с подозрением на заражение или с подтвержденным диагнозом – Когда персонал проводит NAT-тестирование на COVID19

При поступлении в приемное отделение медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях, пациента с клиническими проявлениями острого респираторного вирусного заболевания с характерными для новой коронавирусной инфекции COVID-19 симптомами и данными эпидемиологического анамнеза, медицинский

работник проводит комплекс первичных противоэпидемических мероприятий с использованием СИЗ. Пациента изолируют по месту его выявления (бокс приемного отделения) до его перевода в мельцеровский бокс медицинской организации, где был выявлен больной, или госпитализации в специализированный инфекционный стационар при невозможности организовать изоляцию пациента в медицинской организации, где он был выявлен.

Медицинский работник должен использовать СИЗ (шапочка, противочумный (хирургический) халат, респиратор класса защиты FFP2 или FFP3), предварительно обработав руки и открытые части тела дезинфицирующими средствами. После медицинской эвакуации пациента медицинский работник, выявивший пациента, снимает СИЗ, помещает их в бачок с дезинфицирующим раствором, обрабатывает дезинфицирующим раствором обувь и руки, полностью переодевается в запасной комплект одежды. Открытые части тела обрабатываются кожным антисептиком. Рот и горло прополаскивают 70% этиловым спиртом, в нос и в глаза закапывают 2% раствор борной кислоты. Проводится сбор биологического материала (мазок из носо- и ротоглотки) у всех медицинских работников, находившихся с ним в контакте [16].

Ведение пациентов в стационаре: в отделении интенсивной терапии. В рамках перехода в «режим повышенной готовности» в ряде медицинских организаций городов Москвы и Санкт-Петербурга были усилены меры профилактики и повышения качества лечения внебольничных пневмоний. Было произведено перепрофилирование стационаров для оказания медицинской помощи таким пациентам. Однако не стоит забывать, что в настоящее время пациент с пневмонией может быть потенциально инфицирован COVID-19. Несмотря на то, что в арсенале медицинских специалистов уже имеются методы выявления COVID-19 в кратчайшие сроки, до идентификации возбудителя может пройти достаточный промежуток времени, в котором риску инфицирования могут подвергнуться персонал лечебного учреждения и его пациенты. Из этого следует, что в первую очередь перепрофилированным больницам необходимо обеспечить необходимым количеством СИЗ. Потенциально такая больница становится инфекционным стационаром, которая должна оборудоваться всем необходимым для обеспечения лечебного процесса соответственно регламентированным нормам. Согласно СанПиН 2.1.3.2637-10 от 18.05.2010 для приема, лечения и временной изоляции пациентов с инфекционными заболеваниями или подозрением на них должны быть специально оборудованы приемно-смотровые боксы, боксированные палаты с надлежащей системой вентиляции. В составе отделения интенсивной терапии также должны предусматриваться боксированные палаты [22]. Учитывая необходимость проведения инвазивной вентиляции легких у пациентов среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) должно быть оснащено достаточным количеством аппаратов ИВЛ. Это подтверждает и точка зрения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): «Везде, где только доступно и где персонал обучен, следует на ранней стадии начинать лечение пациентов с учащенным дыханием или гипоксемией (пониженным кислородом в крови) с помощью аппаратов ИВЛ».

Согласно предложенным Временным методическим рекомендациям к показаниям для перевода пациента с COVID-19 в ОРИТ (достаточно одного из критериев) относят [16]:

- ЧДД более 30/мин;
- $SpO_2 \leq 93\%$;
- $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст.;
- прогрессирование пневмонии (нарастание площади инфильтративных изменений более чем на 50% через 24-48 часов);
- снижение уровня сознания;

- необходимость респираторной поддержки (неинвазивной и инвазивной вентиляции легких);
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., потребность в вазопрессорных препаратах, диурез менее 20 мл/час);
- синдром полиорганной недостаточности;
- qSOFA > 2 балла;
- лактат артериальной крови > 2 ммоль.

Оснащение ОРИТ определяется Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 919н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология". Оборудование ОРИТ для оказания помощи пациентам с COVID-19 должно обеспечивать возможность динамического мониторинга за состоянием пациента, респираторной и сердечной функциями с их поддержкой, и также включает устройства для экстренной реанимации и другое оборудование жизнеобеспечения, предназначенное для ухода за пациентами, имеющими критическое или угрожающее жизни сопутствующие заболевания.

Исключительность COVID-19 заключается как раз в его природе — действия антигенов и ускоренный процесс заполнения легких жидкостью ведут к быстрому возникновению дыхательной недостаточности. Основная смертность от COVID-19 в значительной степени обусловлена острым вирусным пневмонитом, который развивается в ОРДС. Это зачастую в срочном порядке требует проведение дополнительной оксигенации. Показания к проведению ИВЛ являются:

- неэффективность проведения неинвазивной вентиляции легких;
- невозможность проведения неинвазивной вентиляции легких (остановка дыхания, нарушение сознания, психики пациента);
- нарастающая одышка, тахипноэ (более 35 движений в минуту), которое 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;
- $SpO_2 < 90\%$.

Применение ИВЛ нашло и отрицательный отклик среди многих специалистов в виду возможного механического повреждения и присоединения вторичной инфекции легких, повышения риска инфицирования медицинского персонала, однако не предполагается иного метода борьбы с гипоксией при развитии ОРДС. Более того ИВЛ используется во всех случаях интенсивной терапии и поддерживающей вентиляции легких другого генеза [24, 25, 26, 27].

Выписка пациентов из стационара. Обеспечение мер для предупреждения распространения COVID-19. Коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий заболевание COVID-19, размножается в организме человека не только в легких, очагами поражения и распространения инфекции могут являться также верхние дыхательные пути и кишечник. Клиницисты из Института инфекционных болезней при пекинской больнице *Ditan*, столичного медицинского университета обнаружили, что некоторые пациенты имели положительные результаты флуоресцентной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) для теста SARS-CoV-2 в мокроте или кале после того, как фарингеальные мазки стали отрицательными. С 20 января по 27 февраля 2020 года, было выявлено 22 случая с исходными или последующими

положительными образцами мокроты или фекалий в паре с последующей отрицательной пробой глотки. RT-PCR, положительная на SARS-CoV-2 мокроты и кала, наблюдалась до 39 и 13 суток соответственно, после того как полученные фарингеальные образцы были отрицательными. Фарингеальные тампоны широко используются для определения целесообразности выписки пациента из стационара и/или необходимости дальнейшей изоляции. Эти результаты вызывают озабоченность по поводу того, действительно ли пациенты с отрицательными фарингеальными мазками свободны от вирусов или может потребоваться забор дополнительных образцов. Кроме того, у одного и того же больного COVID-19 в верхних дыхательных путях и легких были найдены различные штаммы SARS-CoV-2, что указывает на их независимое друг от друга существование. Специалисты полагают, что присутствие SARS-CoV-2 в верхних дыхательных путях способствует незаметной передаче инфекции от больных с легкой формой здоровым.

В том же месяце Американский колледж врачей сообщил о способности SARS-CoV-2 обнаруживаться в образцах мокроты и кала, даже если коронавируса нет в пробах из носоглотки [28].

У некоторых пациентов, которые переболели COVID-19 и выздоровели, тест на коронавирус неоднократно показывал положительный результат. Такие случаи были выявлены в Южной Корее, где 91 пациента с вирусом имели реактивацию COVID-19. ВОЗ рекомендовала всем клинически выздоровевшим пациентам дважды проходить тестирование после того, как получен отрицательный результат, с интервалами не менее 24 часа, и только затем получать разрешение на выписку из больницы. В Южной Корее последовали этим рекомендациям, и прежде чем выписать более 90 пациентов, им провели повторные тесты, которые выявили наличие коронавируса. *Чжон Юн Кён*, директор Корейских центров по контролю и профилактике заболеваний, предполагает, что заболевание могло активироваться повторно, и не являлось повторным заражением.

Ученые сейчас уделяют особое внимание возможности реактивации вируса, проводя комплексные исследования. Имеются сообщения, что было немало случаев, когда у пациента в один день тест оказывался отрицательным, а уже на следующий день он был положительным. Но остается неясным, почему после того, как они были признаны здоровыми, вирус вновь обнаруживается у них в крови. По данным экспертов на сегодняшний день от коронавируса излечилось около 390 тысяч человек по всему миру. У выздоровевших образуются антитела, делая организм невосприимчивым к COVID-19.

Данные предположения могут вызывать опасения по поводу возможности пациента, перенесшего COVID-19, вновь стать источником инфекции. Стоит отметить, что случаи выявления ложноположительных результатов на COVID-19 могут быть связаны с рядом факторов: чувствительностью тест-системы, соблюдением техники забора материала, качества среды, использованной для проведения тестов, хранением и др.

Опасность инвалидизации больных, перенесших COVID-19. Изучение первой волны выздоровевших пациентов от COVID-19 в Китае, позволило сделать вывод о существенном влиянии вируса на функциональную емкость легких. Глава центра инфекционных заболеваний больницы Принцессы Маргарет в Гонконге *Оуэн Цзэн* сообщил, что у некоторых пациентов наблюдалось снижение функции легких на 20-30%. В рамках исследования, проведенного в больнице при Уханьском университете, были проанализированы 140 рентгенологических снимков легких пациентов и во всех случаях были выявлены структурные изменения [29].

Для пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, характерны локализации поражений в задних субплевральных и перибронхиальных отделах легких. Наиболее частым КТ-признаком COVID-19 является картина инфильтрации отдельных вторичных легочных долек по типу «матового

стекла» (симптом «сухого листа») с последующим уменьшением объема поражения при благоприятном исходе. При неблагоприятном варианте течения заболевания наблюдается нарастание объемов уже выявленных изменений, и изменением их характера: присоединение КТ-картины признаков, так называемой, «булыжной мостовой», появление в зоне «матового стекла» альвеолярной инфильтрации [13]. Дальнейшее течение патологического процесса в легких может протекать в зависимости от распространенности и глубины легочных повреждений.

Роль КТ легких в визуализации изменений при COVID-19 сложно переоценить. Это относится ко всем этапам выявления изменений в легочной ткани, коррелирующих с тяжестью клинического течения. При благоприятном течении заболевания возможны два исхода изменений в легких:

- разрешение без каких-либо остаточных изменений (рис.3);
- формирование остаточных изменений в легочной паренхиме, представленных той или иной степенью выраженности легочного фиброза.

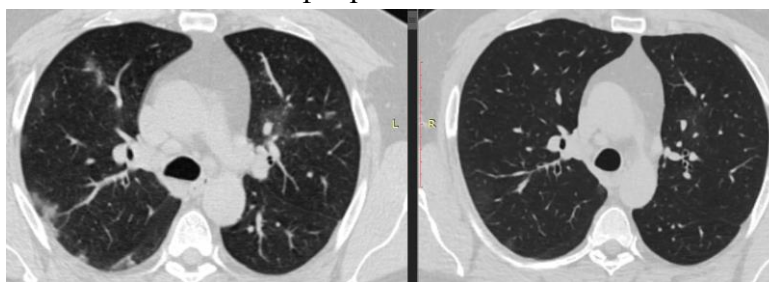


Рис. 3 Больной Д., 51 год. COVID-19. КТ легких в динамике. Полное разрешение изменений в легких: а) 2.04.2020. – картина «матового стекла», б) 13.04.2020. – отсутствие очаговых изменений в легких, полное восстановление пневматизации.

При КТ-контроле в динамике удастся проследить все стадии организации и разрешения изменений (рис. 4). Так, интересна трансформация такого раннего признака, как уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» с появлением ретикулярных изменений, формированием зон консолидации, линейной или треугольной формы, а также участков по типу «обратного ободка» (рис. 5). Описанные изменения в различном их сочетании или различной протяженности формируют картину неспецифической или организующейся пневмонии, что отражает рассасывание инфильтративных изменений и включение универсальной реакции легочной ткани в ответ на повреждение в виде развития соединительной ткани. Сказанное находит отражение в уменьшении протяженности инфильтративных изменений, повышении пневматизации и формировании участков локального пневмофиброза (рис. 6, 7).

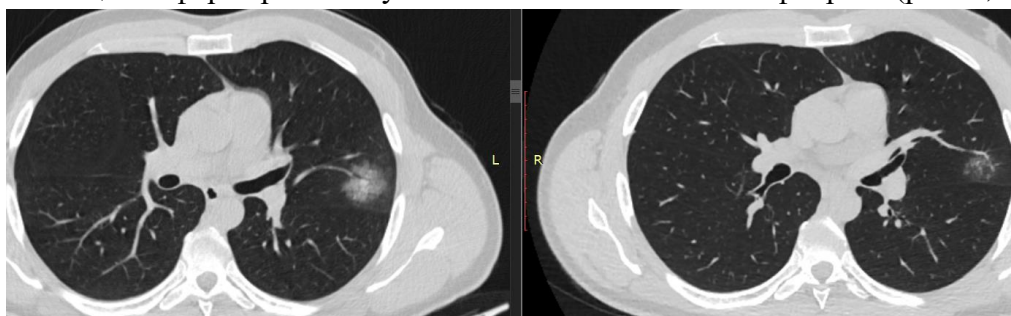


Рис. 4. Больной П., 30 лет. COVID-19. КТ легких в динамике. Положительная динамика изменений в легких: а) 2.04.2020. – картина «матового стека» с ретикулярными изменениями и участком консолидации; б) 13.04.2020. – выраженная положительная динамика с уменьшением объема поражения и частичным восстановлением пневматизации.

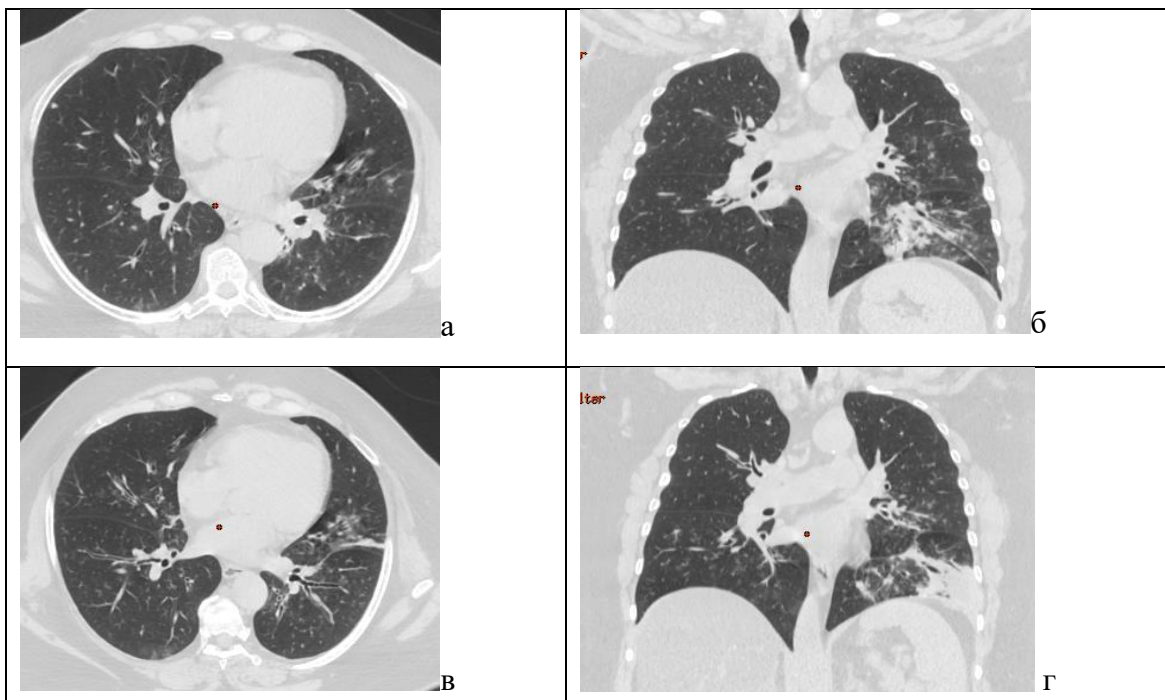


Рис. 5. Больная В., 59 лет. При первичном исследовании (а, б) определяются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с субплевральными и бронхоцентрическими участками уплотнения легочной ткани; при контрольном исследовании (в, г) определяется уменьшение протяженности участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и формирование зон консолидации в язычковых сегментах левого легкого.



Рис. 6. Больной М, 75 лет, COVID-19. КТ легких. 15 сутки от начала заболевания. Стадия разрешения, формирование фиброзных изменений.

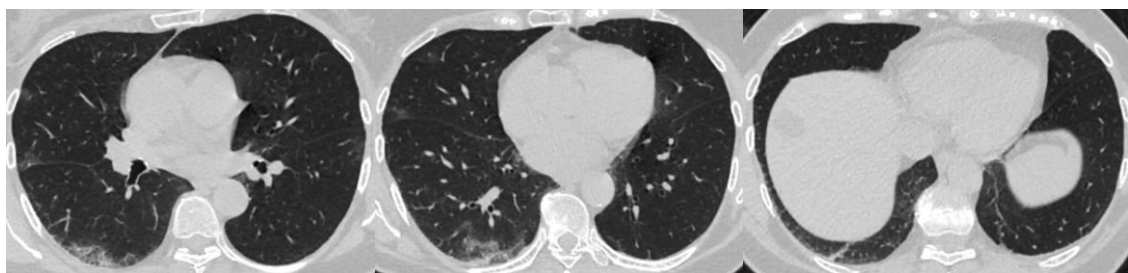


Рис.7. Больная П., 56 лет. COVID-19. 14 сутки от начала заболевания. Стадия разрешения. Картина «матового стекла» в сочетании с ретикулярными изменениями, Признаки формирования фиброзных тяжей.

Стадия разрешения обычно наблюдается в сроки не ранее 14 суток и может продолжаться более 2 месяцев. Любопытна динамика рассасывания, когда симптом «матового стекла» сохраняется, но визуализируются не более 3-х участков, максимальный диаметр которых менее 3,0 см. Отмечается постепенное уменьшение объема поражения и зон консолидации, в частности. Симптом «булыжной мостовой» не типичен для этой стадии. В ряде случаев, при преимущественно перибронхиальном развитии соединительной ткани, наблюдается формирование тракционных бронхиолоэктазов, что прекрасно документируется при КТ.

Отсутствие достаточного опыта оценки изменений при КТ-контроле в динамике не позволяет пока еще обсуждать детали, в том числе семиотику остаточных изменений и их количественные характеристики, а также их клиническую значимость и прогностическую ценность. В полной мере это относится к поражениям, развивающимся у пациентов с тяжелой коморбидной патологией, что может существенно менять лучевые проявления поражения легких и не может не сказываться на формировании остаточных изменений.

Пандемия COVID-19 явилась значительным психологическим стрессором для пациентов, медицинского персонала и населения в целом. Прошлые пандемии продемонстрировали, что различные типы нервно-психических симптомов, таких как энцефалопатия, изменения настроения, психоз, нервно-мышечная дисфункция или демиелинизирующие процессы, могут сопровождать острую вирусную инфекцию или следовать за инфекцией неделями, месяцами или дольше у выздоровевших пациентов [30].

Появляются сообщения об острых ассоциированных симптомах с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и неврологических проявлениях у лиц, затронутых COVID-19. В ретроспективный отчет по пациентам с COVID-19 из Уханя описаны случаи энцефалопатии, или персистирующих (>24 ч) изменений в сознании примерно у одной пятой лиц. В частности, в плазме крови уровни провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-2) были достоверно выше среди смертельных COVID-19 случаев, что свидетельствует о так называемом «цитокиновом шторме», который может лежать в основе развития энцефалопатии [31, 32].

Также сообщается, что инфекция SARS-CoV-2 связана с нарушением обоняния и вкусового восприятия, которые могут быть одними из самых ранних симптомов в неизвестной доле подтвержденных случаев. Предыдущие экспериментальные исследования коронавируса показали, что инфицирование человеческим альфакоронавирусом (HCoV-229E) нарушает структуру цилиарного носового эпителия, что может быть причиной формирования обонятельной дисфункции [33]. Также известно, что клетки обонятельного эпителия экспрессируют рецептор «ангиотензинпревращающий фермент-2» (ACE2), однако точный клеточный подтип, который может опосредовать COVID-19-ассоциированную anosмию не установлен [34].

Вывод о нейроинвазивном потенциале коронавирусов был сделан на основании наблюдений за пациентами и экспериментальными животными, инфицированными SARS-CoV-1. Диссеминация вируса из дыхательного путей в ЦНС могло произойти через ретроградный аксонный транспорт от периферийных нервов как обонятельный нерв или гематогенно [35]. Было высказано предположение, что нейроинвазивный потенциал SARS-CoV-2, поражающий медуллярные структуры и участвующих в дыхании ядро солитарного тракта и ядро Амбигууса, может частично опосредовать высокую частоту дыхательной недостаточности, наблюдаемую в настоящее время при COVID-19 (Y. C. Li et al., 2020).

Одна из проблем, связанных с выяснением механизмов развития COVID-19-ассоциированных нервно-психических осложнений, заключается в том, что энцефалит, вызванный SARS-CoV-2, о котором свидетельствуют лихорадка, очаговые неврологические симптомы, плеоцитоз спинномозговой жидкости (СМЖ), данные нейровизуализации и электроэнцефалографии (ЭЭГ), может быть трудно отличим от энцефалопатии, возникающей в результате системной инфекции. В настоящее время только в одном исследовании была выявлена рибонуклеиновая кислота (РНК) SARS-CoV-2 в СМЖ у пациента с COVID-19 с острыми неврологическими симптомами [36].

По некоторым предположениям инфицированные вирусом моноциты могут определять нейроинфламацию в ЦНС, высвобождая воспалительные цитокины и способствуя активации микроглии, приводя к нейропсихиатрическим симптомам [37, 38].

Причиной развития нарушений нервной системы могут иметь и аутоиммунный характер, который ранее был описан после перенесенных SARS-CoV-1 и MERS-CoV [39]. Основные механизмы могут включать вирусную инфекцию, создающую воспалительную среду, которая способствует aberrantным иммунным реакциям и приводит к увеличению продукции антител к клеткам хозяина или лимфоцитам, перекрестно реагирующим как с вирусным антигеном, так и с аутоантигеном. Предполагается, что молекулярная мимикрия может быть потенциальным механизмом, с помощью которого коронавирусная инфекция может потенцировать развитие аутоиммунных нейропсихиатрических последствий [40].

Ранние и поздние осложнения COVID-19 требуют дальнейшего изучения, и информация будет расширяться и пополняться по мере увеличения числа выздоровевших лиц.

Тяжелое необратимое течение и причины летальных исходов. В марте 2020 специалистами из Италии были проанализированы 355 медицинских карт пациентов, умерших от COVID-19. Средний возраст пациентов составил 79,5 лет, 30% из них – женщины. В выборке 117 пациентов (30%) страдали ишемической болезнью сердца, 126 (35,5%) – сахарным диабетом, 72 (20,3%) – онкологическими заболеваниями, 87 (24,5%) – фибрилляцией предсердий, 24 (6,8%) – деменцией и 34 (9,6%) – инсультом в анамнезе. Среднее число ранее существовавших заболеваний составило 2,7. Только 3 пациента (0,8%) не имели никаких заболеваний, 89 (25,1%) имели одно заболевание, 91 (25,6%) имели 2 заболевания и 172 (48,5%) имели 3 или более основных заболевания.

Как и сообщалось ранее, увеличение частоты летальных исходов зависит от возраста пациента и связано с наличием коморбидных заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем. Однако смертность от COVID-19 не имеет четкого определения в международных докладах, а наличие этих сопутствующих заболеваний может увеличить риск смертности независимо от инфекции COVID-19 [41].

Первое патологоанатомическое вскрытие, пациента, инфицированного COVID-19 было закономерно проведено в Китае. Им оказался 50-летний пациент, обратившийся за медицинской помощью на 7 день болезни, и, испытывавший жалобы на лихорадку, озноб, кашель, усталость и одышку. Пациент долгое время отказывался от проведения ИВЛ в следствии наличия у него клаустрофобии, однако, когда состояние пациента перешло в критическое, она была произведена. Вскоре показатели насыщения кислородом снизились до 60% и у пациента произошла внезапная остановка сердца [42].

Образцы биопсии были взяты из легких, печени и сердечной ткани пациента. Гистологическое исследование показало двустороннее диффузное повреждение альвеол с клеточным фибромиксоидным экссудатом (рис.8А, В). В тканях правом легком наблюдалась явная десквамация пневмоцитов и образование гиалиновой мембраны, что указывало на ОРДС (рис.3А). В ткани левого легкого наблюдался отек легких с образованием гиалиновой мембраны, что указывает на раннюю стадию ОРДС (рис.8В). В обоих легких наблюдались интерстициальные мононуклеарные воспалительные инфильтраты, в которых преобладали лимфоциты. Во внутриальвеолярных пространствах были выявлены многоядерные синцитиальные клетки с атипично увеличенными пневмоцитами, характеризующимися крупными ядрами, амфотильной зернистой цитоплазмой и выступающими ядрышками, свидетельствующими о вирусных цитопатогенных изменениях. Очевидных внутриядерных или внутрицитоплазматических вирусных включений выявлено не было. Эти результаты

подтвердили сходство патологоанатомических изменений COVID-19 и MERS. Образцы биопсии печени пациента с COVID-19 показали умеренный микровезикулярный стеатоз и умеренную дольковую и портальную активность (рис.8С), что указывает на то, что повреждение могло быть инициировано инфекцией SARS-CoV-2, либо лекарственным повреждением печени. Имелось несколько интерстициальных мононуклеарных воспалительных инфильтратов в тканях сердца в отсутствии других существенных повреждений (рис.8D).

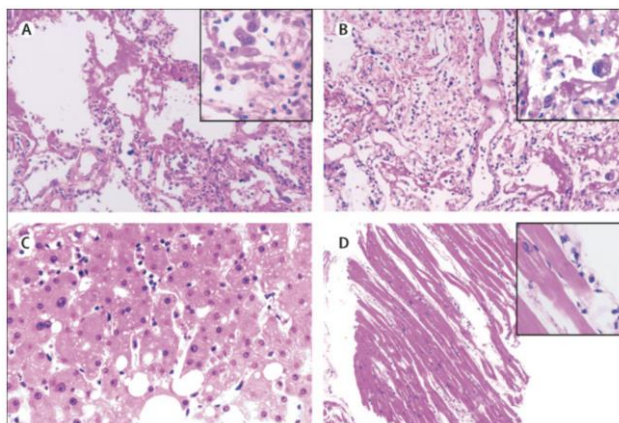


Рис. 8. Патологические проявления легочной ткани правого (А) и левого (В) легких, ткани печени (С) и ткани сердца (D) у пациента с тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 [42].

Патологоанатомический диагноз. Для идентификации всех случаев смертей, связанных с COVID-19, при выставлении патологоанатомического диагноза необходимо руководствоваться рекомендациями и международной классификацией болезни (МКБ-10). Летальный исход, вызванный COVID-19, определяется как смерть, наступившая в результате клинического заболевания при подтвержденном или вероятном случаях COVID-19, если нет четкой альтернативной причины смерти, которая не может быть связана с COVID-19 (например, травма). Для новой коронавирусной инфекции был специально разработан код МКБ-10: “U07.1” - COVID-19, вирус идентифицирован и “U07.2” - COVID-19, вирус не идентифицирован [43].

Сведения о контагиозности и формировании иммунитета. Еще не успели высохнуть чернила на бумаге, эпидемия развивалась всего за несколько месяцев, а человечество задумалось о том, что будет далее по завершении пандемии. Хотелось заглянуть вперед и решить несколько принципиальных вопросов. Их нетрудно сформулировать, поскольку они на устах у исследователей:

- а) как формируется иммунитет на COVID-19,
- б) как мутирует вирус COVID-19 в процессе многочисленных репродукций и смены носителей,
- в) как создать вакцину против COVID-19.

Период начальной части эпидемии интересен тем, что многие вопросы находятся в разработке, первые публикации, выходящие в свет, достаточно робкие и дают возможность додумывать выдвигаемые гипотезы или фантазировать свои.

Статья исследователей из Фуданьского университета «Сведения о контагиозности и формировании иммунитета», выложенная в архиве препринтов, показывает, что некоторые пациенты, выздоровевшие от коронавирусной инфекции, не имеют в крови антител к вирусу SARS-CoV-2. Это ставит под вопрос эффективность пассивной терапии антителами и вакцинации. Прочитав эту статью близко к ее переводу.

Недавно ученые из Университета Джонса Хопкинса предложили применять для лечения коронавируса пассивную терапию антителами за счет переливания плазмы крови переболевших людей тем, кто находится в группе риска. Однако исследование китайских ученых вызывает серьезные размышления о том, что подобный метод будет эффективным.

Исследователи из Фуданьского университета проанализировали образцы крови 175 пациентов, выписанных из Шанхайского общественного медицинского центра после лечения от COVID-19. Оказалось, почти у трети испытуемых в крови были неожиданно низкие уровни антител к коронавирусу. У десяти пациентов антител не удалось обнаружить вовсе, при этом сверхвысокий титр иммуноглобулинов наблюдался лишь у двоих из них. Они выявили интересную закономерность: уровни антител к вирусу SARS-CoV-2 увеличивались с возрастом. Так, выздоровевшие в возрастной группе от 60 до 85 лет имели титр антител в три раза выше, чем пациенты 15-39 лет. Около 30 процентов пациентов не смогли развить высокие титры нейтрализующих антител после инфекции COVID-19. Однако продолжительность заболевания у этих пациентов по сравнению с другими была схожей.

Открытие китайских ученых может заметно повлиять на представление о коллективном противовирусном иммунитете, который защищает уязвимых представителей популяции благодаря ослаблению каналов прямой передачи патогена. Это, в свою очередь, может негативно сказаться на прогнозах пандемии COVID-19. Впрочем, для более весомых выводов касательно иммунитета необходимо проанализировать образцы биоматериала от пациентов не только из Китая, но и из нескольких стран желательно в разных частях света.

Поскольку вакцинация, как способ активной иммунизации, относится к методам специфической профилактики, возникают вопросы к эффективности разрабатываемых вакцин против коронавируса. Те пациенты, в крови которых не было обнаружено антител к SARS-CoV-2, каким-то образом смогли справиться с вирусом — возможно, за счет Т-клеточного звена иммунитета, а также выработки определенных цитокинов. При этом вирус не индуцировал синтез антител: это может означать, что у части популяции вакцина также работать не будет.

В настоящее время во многих странах, в том числе и в России, проводится разработка нескольких типов вакцин против COVID-19, однако разрешенные к применению препараты отсутствуют. Так, в государственном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора в настоящее время проводятся исследования на лабораторных животных, доклинические испытания вакцины планируется проводить до 22 июня, а с 29 июня – на 180 добровольцах. ВОЗ уже одобрила для испытаний на животных два образца вакцин против коронавируса COVID-19, разработанные специалистами Оксфордского университета и американской компании Inovio Pharmaceutical [44]. По состоянию на 29 марта в мире имелось по меньшей мере 68 кандидатов вакцин, включающих несколько различных конструкций вакцин, включая полностью убитые вирусные, субъединицы, аттенуированные, вирусные векторные, ДНК-и мРНК-вакцины. В то время как обычно разработка вакцины занимает 10-15 лет, с момента публикации вирусной генетической последовательности прошло всего лишь чуть более 9 недель, прежде чем первый кандидат на вакцину прошел клиническое тестирование. Разработка вакцины была ускорена за счет использования существующих технологических платформ и одновременного проведения доклинических и клинических испытаний [45].

В одном из проведенных исследований были использованы биоинформационные подходы для разработки и внедрения новой многоэпитопной вакцины против 2019-nCoV, которая потенциально может вызвать как CD4+, так и CD8+ Т-клеточные иммунные реакции, и исследовали ее биологическую активность с помощью вычислительных инструментов. Три известных антигенных белка (нуклеокапсид, ORF3a и мембранный белок NOM) из вируса были

отобраны и проанализированы для прогнозирования потенциальных иммуногенных эпитопов В- и Т-клеток, а затем подтверждены с помощью инструментов биоинформатики [46].

Научные достижения в области лечения SARS также могут помочь научному сообществу быстро понять патогенез нового коронавируса и разработать эффективные терапевтические/профилактические средства для лечения и профилактики этой инфекции. Моноклональные антитела представляют собой основной класс биотерапевтических средств для пассивной иммунотерапии в борьбе с вирусной инфекцией. Терапевтический потенциал моноклональных антител был хорошо признан при лечении многих заболеваний. Здесь можно суммировать потенциальное терапевтическое вмешательство на основе моноклональных антител для COVID-19, рассматривая существующие знания о нейтрализующих моноклональных антителах против аналогичных коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV. Дальнейшие исследования патогенеза COVID-19 могли бы выявить соответствующие терапевтические мишени для разработки специфических противовирусных препаратов против этого вновь возникающего патогена [47].

Вероятность создания вакцины перекрестного действия, которая давала бы иммунитет против нескольких штаммов сразу, тоже очень низкая. Исследователи выяснили, что антитела, выработавшиеся в ответ на SARS-CoV-2, могут связываться с родственным штаммом вируса — MERS-CoV (возбудитель ближневосточного респираторного синдрома). Однако связывание антител с вирусом не подавляло репликацию MERS-CoV в клетках хозяина [48].

Пока еще рано говорить, что работа китайских ученых полностью меняет представление о том, каковы перспективы вакцины против COVID-19, насколько действенна пассивная терапия антителами и как скоро человечество справится с пандемией. Однако иммунологам и биотехнологам уже сейчас стоит учесть факторы, на которые указали ученые из Фуданьского университета.

На пути создания вакцины стоит еще преодоление мутации вируса, что свело на нет все многочисленные и дорогостоящие попытки создания вакцины против вируса иммунодефицита человека – ВИЧ, который так же относится к группе РНК-содержащих и высокомутирующих вирусов [49].

Ученые из Южной Кореи провели анализ генома коронавируса нового типа SARS-CoV-2, вызывающего заболевание COVID-19, сравнив его образцы, полученные от 103 больных. В результате исследователи установили, что каких-либо мутаций вируса пока не произошло. «Результат сравнения нуклеотидной последовательности коронавируса из 103 опубликованных образцов (из 16 стран, включая Южную Корею) показал совпадение на 99.89 - 100%. Отсутствие генетических изменений в COVID-19 означает, что на сегодня нет опасности появления ошибки в процессе генетического тестирования или повышения инфекционности в результате мутации».

Из полученных выводов может следовать, что вероятность успешной разработки лекарств, включая долгожданную вакцину, может быть выше, чем считали ранее. О том, что коронавирус не мутировал, несколько дней назад сообщал, и глава комиссии по реагированию на COVID-19 Государственного комитета по вопросам здравоохранения Китая *Лян Ваньнянь*. Он подчеркнул, что секвенирование геномов в 104 образцах SARS-CoV-2, взятых у больных из разных стран, установило их совпадение на 99 процентов.

Возникает и второй вопрос в этой связи: если не видно мутаций, то надеяться на снижение патогенности вируса не приходится, и он в таком агрессивном виде может сопровождать человечество многие годы, мигрируя по всему свету? Перспективы с учетом вялого формирования иммунитета, отмеченная другой группой авторов (Fan Wu, Aojie Wang, Mei Liu, Qimin Wang, 2020) весьма проблематичны [48].

Эта тревога особо выражена в настоящее время, когда ни одна из европейских стран не вышла на плато кривой заболеваемости и летальности, а многие находятся в стадии экспоненциального роста показателей (рис. 9, табл. 3).

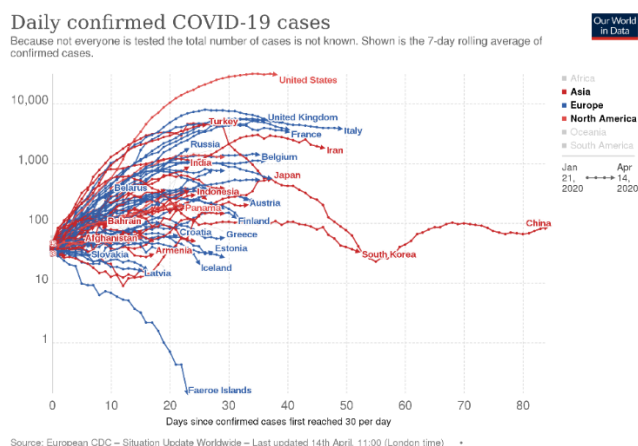


Рис. 9. Подтвержденные случаи заболевания COVID-19 в различных странах. 14.04.2020 г.

Таблица 3. Показатели течения эпидемии в странах с наибольшим числом больных COVID-19, 15.04.2020 г.

Страна	Всего больных	Новых больных	Всего смертей	Новых смертей	Всего выздоровело	
США	585290	+24990	23577	+1472	36205	
Испания	170099	+3268	17756	+547	64727	
Италия	159516	+3153	20465	+566	35435	
Франция	136779	+4188	14967	+574	27718	
Германия	130072	+2218	3194	+172	64300	
Великобритания	88621	+4342	11329	+717	N/A	
Китай	82160	+108	3341	+2	77663	
Иран	73303	+1617	4585	+111	45983	
Турция	61049	+4093	1296	+98	3957	
Бельгия	30589	+942	3903	+303	6707	

Некоторые из стран, ослабив ограничительный режим для граждан, были вынуждены вновь к нему вернуться. Этот факт наносит значительный моральный и экономический урон населению планеты.

Относительно успешности создания вакцины, за которое взялись десятки стран и по меньшей мере сотня лабораторий, следует высказать несколько суждений. Миллионы людей всех возрастов ждут вакцину как основную надежду на устранение угрозы для человечества от поражения вирусом, закрытие карантинных мероприятий, возобновление привычного образа жизни. Не трудно подсчитать: если опираться на данные по летальности в европейских странах от 3 до 12%, то для формирования коллективного иммунитета должно переболеть половина населения мира – это более трех с половиной миллиардов людей, а общее число потерь может составить сотни миллионов. Напомним, что за период 1918-1919 годов от «Испанки» погибли по различным сведениям от 40 до 100 миллионов человек, что существенно превосходило все потери от ранее проводимых войн на земле.

Остается не ясным, почему в период вспышек MERS – SARS не были завершены работы по созданию вакцин, эти работы финансировались по меньшей мере 2-3 года, что достаточно для

каких-то положительных или отрицательных результатов. Но с другой стороны обнадеживает создание и использование вакцин против коронавирусных инфекций в животноводстве [50, 51, 52].

Заключение. Человечество, ранее находившееся в растерянности из-за незнакомого и малопонятного вируса, вызывающего COVID-19, постепенно начинает мобилизацию идей, специалистов, материальных ресурсов, приобретает опыт, который позволяет придать идеям и гипотезам реальное воплощение. Развивающийся эпидемический процесс еще раз подтвердил мировой исторический опыт противодействия эпидемиям, где на первом месте стоят карантинные и ограничительные мероприятия. Этому принципу привержены большинство стран, включая Россию [53, 54].

Были разработаны алгоритмы действий медицинского персонала, которые учли рекомендации ВОЗ, опыт Китая и других стран, ранее вошедших в эпидемию. Вместе с тем, еще не закончился этап адаптации к появлению новых эпидемических и клинических проявлений заболевания, и он будет продолжаться по мере распространения в регионах COVID-19, расширения анализа и накопления опыта [55].

Неизбежно будет продолжен процесс прогнозирования дальнейшего развития эпидемии, но все большее количество аналитиков высказывается за длительный период развития событий. Нарастающая заболеваемость COVID-19 в России, которая на 20 апреля вышла на третье место после США и Великобритании, свидетельствует о том, что эпидемический процесс в нашей стране проходит через все уже известные этапы, наблюдаемые в ряде европейских стран.

Медицинский персонал с большей уверенностью проводит сортировку больных с ориентацией на амбулаторное и госпитальное лечение. Стационары включают весь комплекс функциональных подразделений, способны выполнять необходимые лечебные мероприятия и ожидают большого наплыва тяжелых больных, как это было в наиболее пораженных странах. Наша страна приблизилась к десятке лидирующих государств по уровню заболеваемости, и, по-видимому, это не предел в росте числа больных, в том числе, требующих интенсивной терапии с применением ИВЛ.

Китай и другие страны уже рассматривают проблемы больных, перенесших тяжелые формы COVID-19. Предполагается, что болезнь может оставить серьезный отпечаток на здоровье пациентов с остаточными явлениями в органах дыхания, пищеварения, иммунной и сердечно-сосудистой системах. Не менее важным остается вопрос о характере формирования иммунитета и его устойчивости после перенесенного COVID-19. Это ключевой момент в понимании возможности повторного инфицирования, снижения коллективной восприимчивости населения, подготовке вакцин от нового коронавируса [56].

Эти вопросы авторы настоящей публикации планируют рассматривать по мере накопления клинических и эпидемиологических данных.

Литература.

1. Kahn J.S., McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery The Pediatric Infectious Disease Journal: Vol. 24(11). p.223-S227 doi: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60.
2. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015. № 4 (13). С. 35-42.
3. Жуматов К.Х., Кыдырманов А.И. Ближневосточный респираторный синдром (MERS – Middle East Respiratory Syndrome): новая коронавирусная инфекция человека и животных. Биотехнология. Теория и практика. 2015. № 3. С. 4-10.
4. Мурадян А.Я., Осидак Л.В., Румель Н.Б., Коренько И.Е. Значимость коронавирусной инфекции в острой респираторной патологии у детей. Детские инфекции. 2003. № 3. С. 22-25.

5. Zaki A. Novel coronavirus–Saudi Arabia: human isolate. *Int Soc Infect Dis.* 2012. Pro MED mail. <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20120920.1302733>.
6. Zaki A.M., van Boheemen S, Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *NEngl J Med.* 2012;367: pp. 1814–1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
7. Mailles A., Blanckaert K., Chaud P., van der Werf S., Lina B., Caro V., et al. First cases of Middle East respiratory syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, *Euro Surveill.* 2013;18:20502. [PubMed].
8. Buchholz U., Müller M.A., Nitsche A., Sanewski A., Wevering N., Bauer-Balci T., et al. Contact investigation of a case of human novel coronavirus infection treated in a German hospital, October–November 2012. *Euro Surveill.* 2013;18:20406. [PubMed].
9. "MERS outbreaks". Retrieved 15 April, 2020. www.emro.who.int.
10. Николаева С.В., Зверева З.А., Каннер Е.В., Яцышина С.Б., Усенко Д.В., Горелов А.В. Клинико-лабораторная характеристика коронавирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни.* 2018. Т. 16. № 1. С. 35-39.
11. Шлемская В.В., Хатеев А.В., Просин В.И., Суранова Т.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-2019: краткая характеристика и меры по противодействию ее распространению в Российской Федерации. *Медицина катастроф.* 2020. № 1. С. 57-61.
12. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. Т. 8. № 1. С. 3-8.
13. Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. Лучевая диагностика и терапия. 2020. № 1 (11). С. 18-25.
14. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. *Пульмонология.* 2019. Т. 29. № 6. С. 655-667.
15. Исаков В.А. Профилактика и терапия коронавирусной инфекции. *Врач.* 2020. Т. 31. № 2. С. 72-74.
16. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 5. 12.04.2020.
17. Профилактика инфекционных болезней, лабораторная диагностика COVID-19; Методические рекомендации. Методические рекомендации государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование РФ. 3.1.0169-20 от 30.03.2020.
18. Рекомендации по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи стационарных условиях. Приложение к письму Роспотребнадзора от 09.04.2020 N 02/6509-2020-32.
19. Heinzerling A., Stuckey M.J., Scheuer T., Xu K., Perkins K.M., Resseger H., Magill S., Verani J.R., Jain S., Acosta M., Epton E. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 17;69(15):472-476. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e5.
20. CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12–April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 17;69(15):477-481. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e6.
21. Xiang Y.T., Jin Y., Wang Y., Zhang Q., Zhang L., Cheung T. Tribute to health workers in China: A group of respectable population during the outbreak of the COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2020 Mar 15;16(10):1739-1740. doi: 10.7150/ijbs.45135. eCollection 2020.
22. СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» от 18.05.2010 N58.
23. Национальная комиссия здравоохранения и Национальная администрация народной китайской медицины Китайской Народной Республики. Протоколы диагностики и лечения COVID-19 (7-я пробная версия) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
24. Cilloniz C., Ewig S., Polverino E., Marcos M.A., Esquinas C., Gabarrús A., et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax.* 2011; 66(4). pp. 340-346.
25. Иванашкин А.Ю., Хамин И.Г., Рыбалко А.С., Семенов И.А., Петрова У.Н., Лазарев В.В. Использование сочетанной высокочастотной струйной ИВЛ в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у детей с онкогематологическими заболеваниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2017. Т. 16. № 3. С. 28-34.

26. Лобанова И.Н., Абудеев С.А., Кругляков Н.М., Белоусова К.А. и др. Респираторный дистресс-синдром при внебольничной пневмонии: эмпирическая антимикробная терапия и экстракорпоральная мембранная оксигенация. *Анестезиология и реаниматология*. 2017. Т. 62. № 5. С. 369-373.
27. Булач Т.П., Ершов А.Л. Подходы к выбору стратегии респираторной поддержки при респираторном дистресс-синдроме взрослых (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2017. № 4 (65). С. 35-40.
28. <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/03/200330110348.htm>.
29. <https://www.scmp.com/news/hong-kong/health-environment/article/3074988/coronavirus-some-recovered-patients-may-have>.
30. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*. Available online 13 April 2020.
31. Chung H.Y., Wickel J., Brunkhorst F.M., Geis C. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? *J. Clin. Med.*, 9 (2020), p. 703, 10.3390/jcm9030703.
32. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F., Li G., Li Y., Xing L., Peng L., Wei J., Cao M., Zheng H., Wu W., Zou R., Li D., Xu Z., Wang H., Zhang M., Zhang Z., Liu L., Liu Y., 2020. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv* 2019, 2020.03.02.20029975. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975>.
33. Chilvers M.A., McKean M., Rutman A., Myint B.S., Silverman M., O'Callaghan C. The effects of coronavirus on human nasal ciliated respiratory epithelium *Eur. Respir. J.* 18 (2001), pp. 965-970, 10.1183/09031936.01.00093001.
34. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*, 1–4 (2020).
35. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., Bourgouin A., Lajoie L., Dubé M., Talbot P.J. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*, 12 (2019), pp. 1-28.
36. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J., Ueno M., Sakata H., Kondo K., Myose N., Nakao A., Takeda M., Haro H., Inoue O., Suzuki-Inoue K., Kubokawa K., Ogihara S., Sasaki T., Kinouchi H., Kojin H., Ito M., Onishi H., Shimizu T., Sasaki Y., Enomoto N., Ishihara H., Furuya S., Yamamoto T., Shimada S., 2020. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.
37. Hong S., Banks W.A. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain. Behav. Immun.* (2015), 10.1016/j.bbi.2014.10.008.
38. Wohleb E.S., D.B. McKim, J.F. Sheridan, J.P. Godbout. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: A novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front. Neurosci.* 9 (2015), pp. 1-17, 10.3389/fnins.2014.00447.
39. Kim J.E., J.H. Heo, H.O. Kim, S.H. Song, S.S. Park, T.H. Park, J.Y. Ahn, M.K. Kim, J.P. Choi. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J. Clin. Neurol.*, 13 (2017), pp. 227-233, 10.3988/jcn.2017.13.3.227.
40. Rose N.R. Negative selection, epitope mimicry and autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 49 (2017), pp. 51-55, 10.1016/j.coi.2017.08.014.
41. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683.
42. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet*. Vol. 8(4).2020, pp. 420-422.
43. WHO. International Guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as cause of death. 16 April 2020. 14 p.
44. who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus на 16.04.2020.
45. Leach S. At least 68 vaccine candidates under development. *Lakartidningen*. 2020 Apr 6;117. pii: F3MZ.
46. Enayatkhani M., Hasaniyazad M., Faezi S., Guklani H., Davoodian P., Ahmadi N., Einakian M.A., Karmostaji A., Ahmadi K. Reverse vaccinology approach to design a novel multi-epitope vaccine candidate against COVID-19: an in silico study. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Apr 15:1-19. doi: 10.1080/07391102.2020.1756411.
47. Shanmugaraj B., Siriwattananon K., Wangkanont K., Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Mar;38(1):10-18. doi: 10.12932/AP-200220-0773.

48. Wu F., Wang A., Liu M., Wang Q., Chen J., Xia S., Ling Y., Zhang Y., Xun J., Lu L., Jiang S., Lu H., Wen Y., Huang J. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.
49. Бобкова М.Р. Генетическое разнообразие вирусов иммунодефицита человека и антиретровирусная терапия. Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 11. С. 103-111.
50. Мищенко В.А., Думова В.В., Киселев М.Ю., Кононов А.В и др. Роль коронавируса в респираторной патологии молодняка крупного рогатого скота. Ветеринария. 2009. № 5. С. 17-20.
51. Юров К.П., Алексеенкова С.В., Пчельников А.В. и др. Современный подход к диагностике респираторных инфекций крупного рогатого скота, вызываемых корона- и герпесвирусами. Ветеринария. 2013. № 8. С. 23-29.
52. Ламан А.М. Иммунологическая активность трехвалентной инактивированной вакцины против вирусной диареи, рота- и коронавирусной инфекции крупного рогатого скота. Животноводство и ветеринарная медицина. 2018. № 2. С. 53-57.
53. https://rossaprimaveraru.turbopages.org/s/rossaprimavera.ru/news/d1dee567?promo=navbar&utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com&utm_campaign=dbr.
54. <https://www.meltingasphalt.com/interactive/outbreak/>.
55. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html>.
56. <https://www.popmech.ru/science/news-569924-voz-usomnilas-v-immunitete-k-covid-19/>.