

Сравнительный анализ лабораторных показателей и обоснованность их введения в протоколы диагностики COVID-19

Маймакова А.М.

к.м.н., доцент кафедры КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова

- КВИ COVID-19 - острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARS CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи
- Патогенетически COVID-19 характеризуется **виремией**, локальным и системным **иммуновоспалительным** процессом, **эндотелиопатией**, гиперактивностью **коагуляционного** каскада, что может привести к развитию **микро-макротромбозов** и **гипоксии**
- Клинически протекает от бессимптомных до манифестных форм с высоким риском развития осложнений (ОРДС, ОДН, ТЭЛА, сепсис, шок, СПОН, ОСН)
- Симптомы могут быть устойчивыми и у некоторых пациентов сохраняются в течение более 12 недель (долгий ковид)

Патогенез COVID-19

- Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника.
- Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2).
- Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС.
- Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии.
- Также обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2.
- Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости (Lamina cribrosa) может привести к поражению головного мозга.
- Изменение обоняния (гипосмия) у больного на ранней стадии заболевания может свидетельствовать о поражении ЦНС.

Изменения лабораторных показателей крови зависят от стадии инфекции

- **Этап инкубации**, во время которого вирус находится в носоглотке, клинические проявления минимальны или отсутствуют;
- **Этап генерализации**, когда вирус распространяется по сосудистому руслу, взаимодействует с экспрессирующими АПФ2 (ACE2) клетками и индуцирует иммунный ответ. Клинически проявляется лихорадкой. Если иммунная система реагирует адекватно, то постепенно происходит элиминация вируса и выздоровление. При гиперреакции развивается цитокиновый шторм;
- **Этап полиорганной недостаточности**, клинические проявления которого заключаются в нарушении функционирования органов с наиболее выраженными повреждениями микрососудистого русла.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КВИ

1. Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых:

2020 г. – разработана;

1 редакция – 1 апреля 2021 года;

2 редакция – 15 июля 2021 года;

3 редакция – 5 августа 2021 года

2. Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц:

2020 год – разработана;

1 редакция – 23 июля 2021 года;

2 редакция – 5 августа 2021 года

3. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей:

- от «16» октября 2020 года – разработана

- Код МКБ-10:

U07.1 Вирус идентифицирован - КВИ COVID-19

U07.2 Вирус не идентифицирован - КВИ COVID-19

4. Состояние после COVID-19 (Постковидный синдром) у взрослых:

2021, сентябрь - Утвержден, одобрен, официальная публикация позже;

- Код МКБ-10:

U09 Состояние после COVID-19

U08 Личная история COVID-19

Варианты диагностики вируса



Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых

(3 редакция – 5 августа 2021г.)

- Специфические методы исследования:

Детекция РНК SARS CoV-2 методом ОТ- ПЦР

- При поступлении в стационар лиц с положительным результатом ПЦР РНК SARS CoV-2 повторное ПЦР- исследование не проводится. Контрольное ПЦР-исследование проводится перед выпиской из стационара только по показаниям (при переводе в профильный стационар).

- В случае отрицательного результата ПЦР мазка из носоглотки и зева, и при наличии характерной для COVID-19 рентгенологической/КТ картины в легких, возможно повторное проведение ПЦР из верхних дыхательных путей (минимум через 24 часа), а при его повторном отрицательном результате - проведение ПЦР образца из нижних дыхательных путей (напр. мокроты (если у пациента нет мокроты, то стимулировать ее не рекомендуется в связи с риском образования аэрозоля), эндотрахеального аспирата (если пациент интубирован) или образца бронхоальвеолярного лаважа (в случае, если бронхоскопия показана только по **другим причинам**, не связанным с забором образца для проведения ПЦР тестирования)

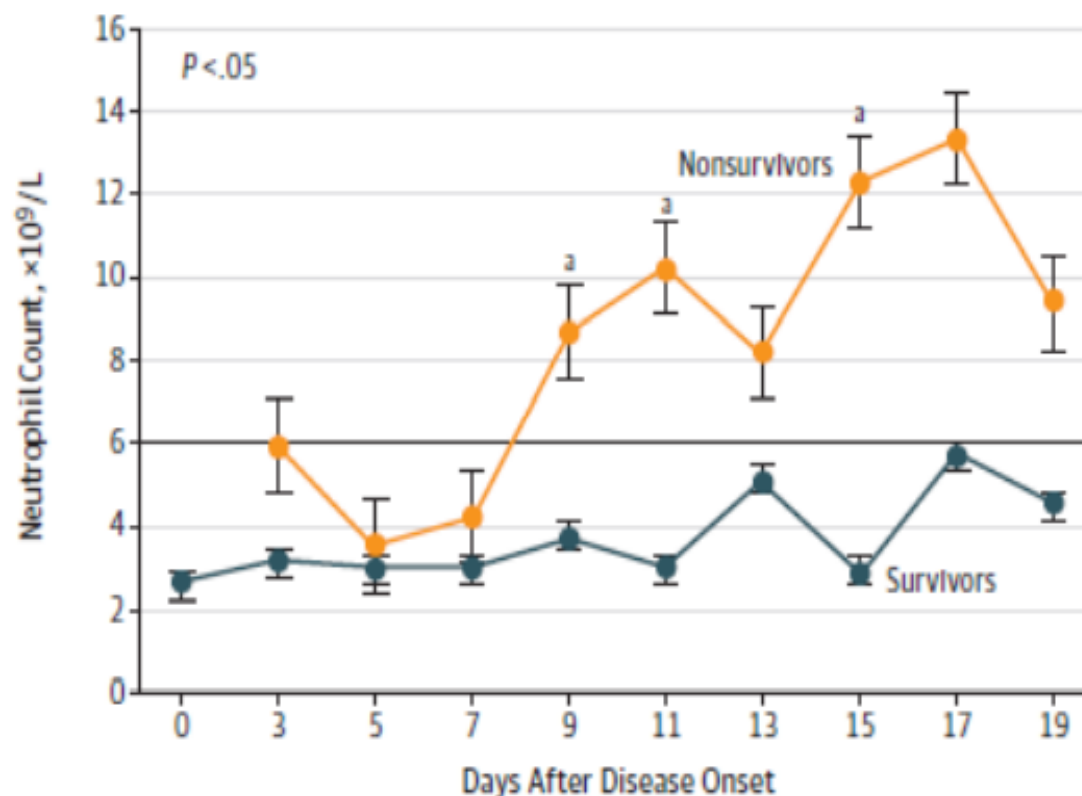
- Общеклинические методы исследования:
 - общий анализ крови с определением абсолютного и относительного количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита (гемоконцентрация), лейкоцитов, тромбоцитов, показателей лейкоцитарной формулы (чем тяжелее течение, тем выраженнее изменения): лейкопения, лимфопения, анэозинофилия; тромбоцитопения,
 - при присоединении или активации бактериальной флоры: лейкоцитоз, «сдвиг формулы влево», повышение СОЭ; - общий анализ мочи: альбуминурия, лейкоцитурия, гемоглобинурия (COVID-ассоциированный нефрит), определение кетоновых тел

WBC при COVID-19

- Лейкоцитоз может развиваться в процессе заболевания из-за увеличения количества нейтрофилов при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также при сопутствующей бактериальной инфекции.
- Наличие лейкоцитоза в начальной фазе заболевания является значимым предиктором для пациентов, которым потребуются госпитализация в отделение интенсивной терапии, а также является неблагоприятным признаком: 46% невыживших при поступлении имели $WBC > 10 \times 10^9/L$.
- Несколько публикаций показали, что лейкопения наблюдается у 20-30% пациентов с COVID-19 при обращении за помощью.

Нейтрофилы при COVID-19

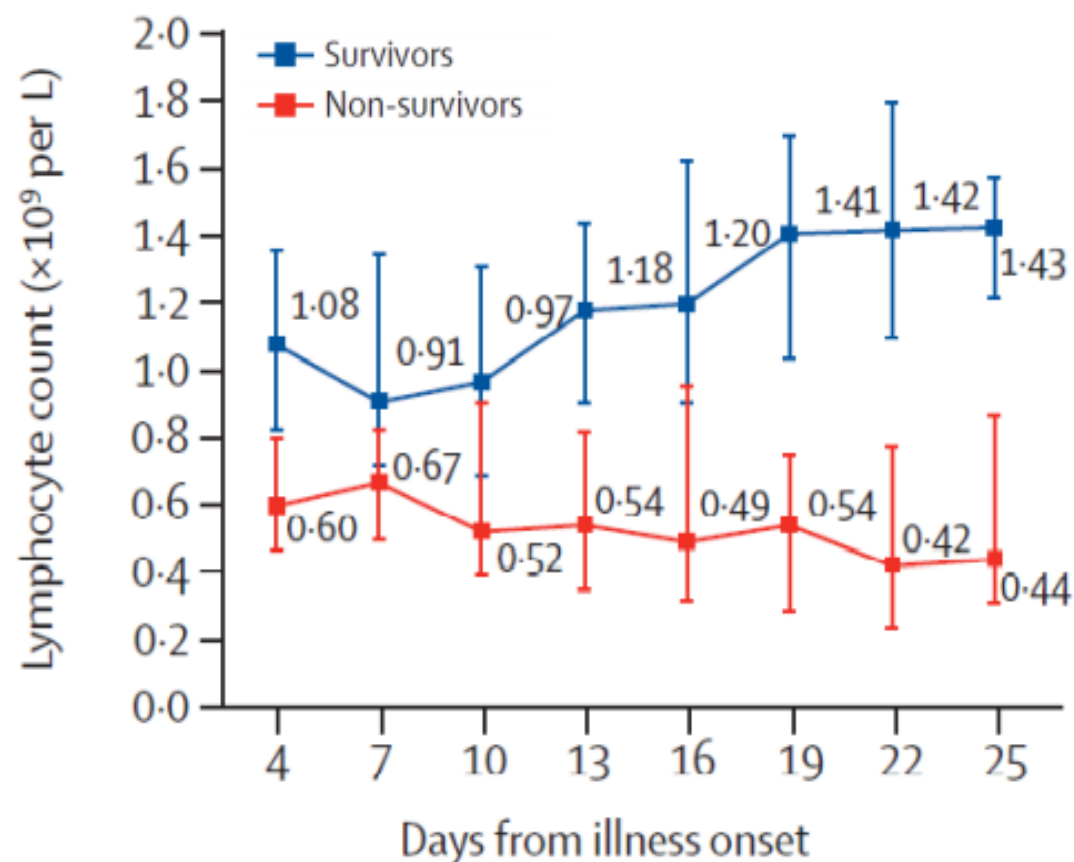
B Neutrophil count



- Если иммунная система в острой фазе (пневмонии) слаженно работает, вирус подавляется и пациент переходит в фазу выздоровления.
- Однако если иммунная система не может контролировать вирус, ситуация может стать тяжёлой или критической:
 - » Иммунный ответ выходит из под контроля, цитокиновый шторм приводит к вирусному сепсису и увеличению количества нейтрофилов

Временная шкала показывает количество нейтрофилов у 33 пациентов с COVID-19 (5 невыживших и 28 выживших) в зависимости от дня после начала заболевания. Сплошная черная линия показывает верхнюю границу нормы по нейтрофилам.

Лимфоциты при COVID-19

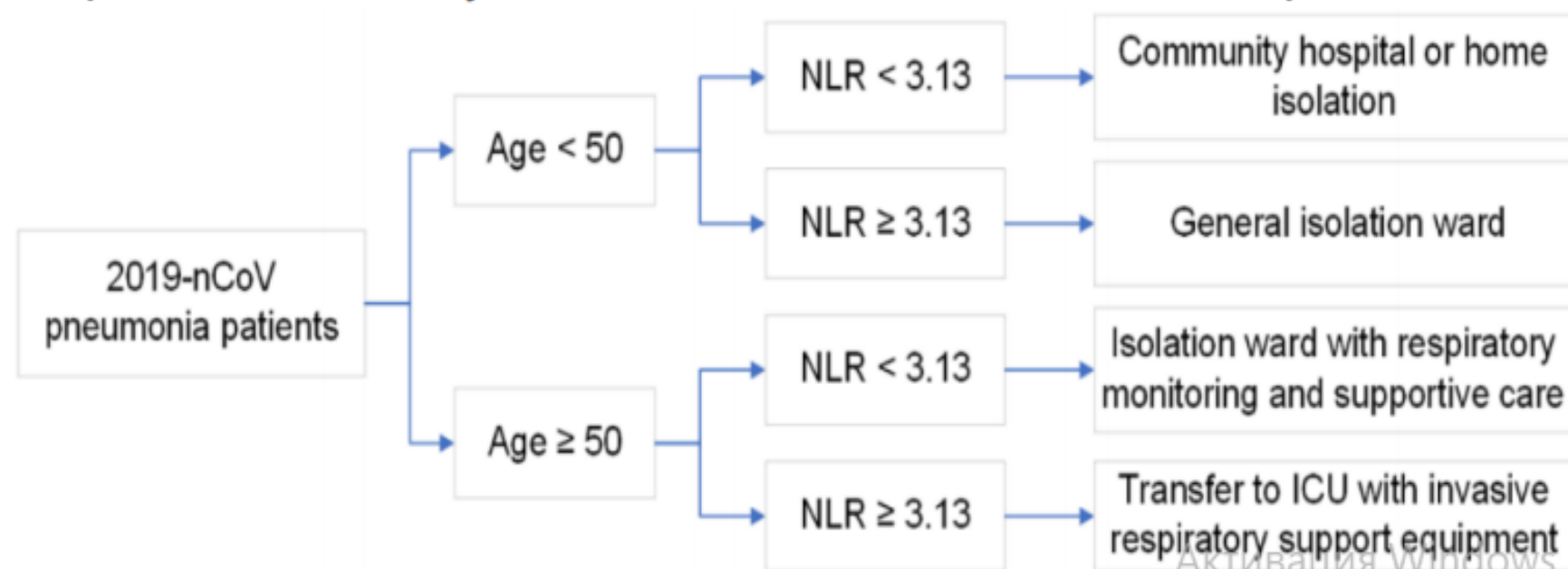


Временная шкала показывает количество лимфоцитов в зависимости от дня после начала заболевания у пациентов, госпитализированных с COVID-19

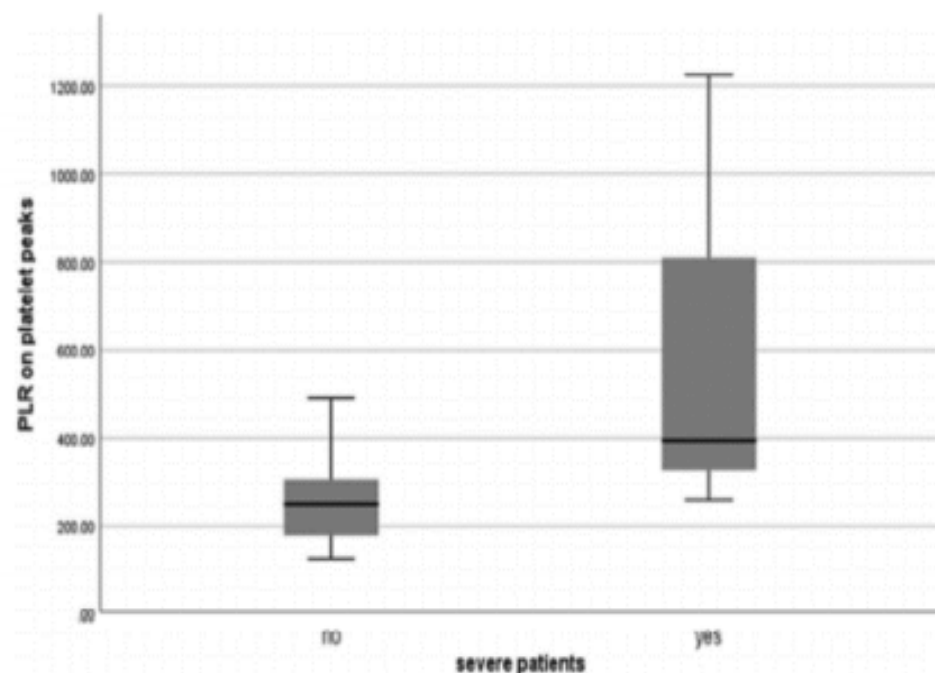
- Низкое количество лимфоцитов связано с тяжелым течением COVID-19 и коррелирует с показателями смертности.
- Пожилые пациенты с лимфопенией относятся к группе высокого риска.
- Исходное количество лимфоцитов было значительно выше у выживших, чем у невыживших
 - » у выживших число лимфоцитов было наименьшим на 7-й день после начала заболевания, но повышалось во время госпитализации, тогда как тяжелая лимфопения наблюдалась у невыживших в течение всего периода лечения.

Соотношение нейтрофилы/лимфоциты (NLR)

- Показатель NLR рассмотрели в двух исследованиях и определили как независимый фактор для оценки прогрессирования COVID-19.
 - » Liu J и соавт. установили чувствительность 87,5% и специфичность 71,7% (AUC 0,849) для NLR при пороге 3,13
 - » Yang A.P. и соавт. сообщили о чувствительности 88% и специфичности 68,6% при пороге 3,3
- В сочетании с возрастом пациентов Liu J и соавт. обнаружили частоту тяжело больных пациентов с $NLR \geq 3,13$ и возрастом ≥ 50 лет у 50% пациентов и $NLR < 3,13$ и возрастом ≥ 50 лет у 9,1% пациентов.



Соотношение тромбоциты/лимфоциты (PLR)



PLR на пике тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением и без

Table 1 Relations between Δ PLR and various indicators

	Δ PLR statistics	P value
Time of hospitalization, d	0.413 ^a (R)	.023
Severe patients or nonsevere patients	4.122 (t)	.000

Abbreviation: Δ PLR, platelet-to-lymphocyte ratio difference.

^aThe correlation is significant at the .05 level.

- PLR отражает уровень системного воспаления.
 - » PLR у пациентов коррелирует с силой цитокинового шторма и может являться новым показателем при мониторинге пациентов с COVID-19.
- Количество тромбоцитов и их динамика во время лечения могут указывать на тяжесть и прогнозировать течение заболевания у пациентов с COVID-19.
- PLR на пике тромбоцитов во время лечения был независимым влияющим фактором для тяжело больных пациентов.
- Δ PLR коррелировал с продолжительностью госпитализации. Если Δ PLR увеличивался в процессе лечения, пациент имел более длительную госпитализацию и более высокую вероятность тяжелой пневмонии.
 - » Cut-off Δ PLR составляет 126,7, чувствительность - 100%, специфичность - 81,5% ($P = 0,014$).

Расширенные гематологические параметры для диагностики и мониторинга пациентов с COVID-19

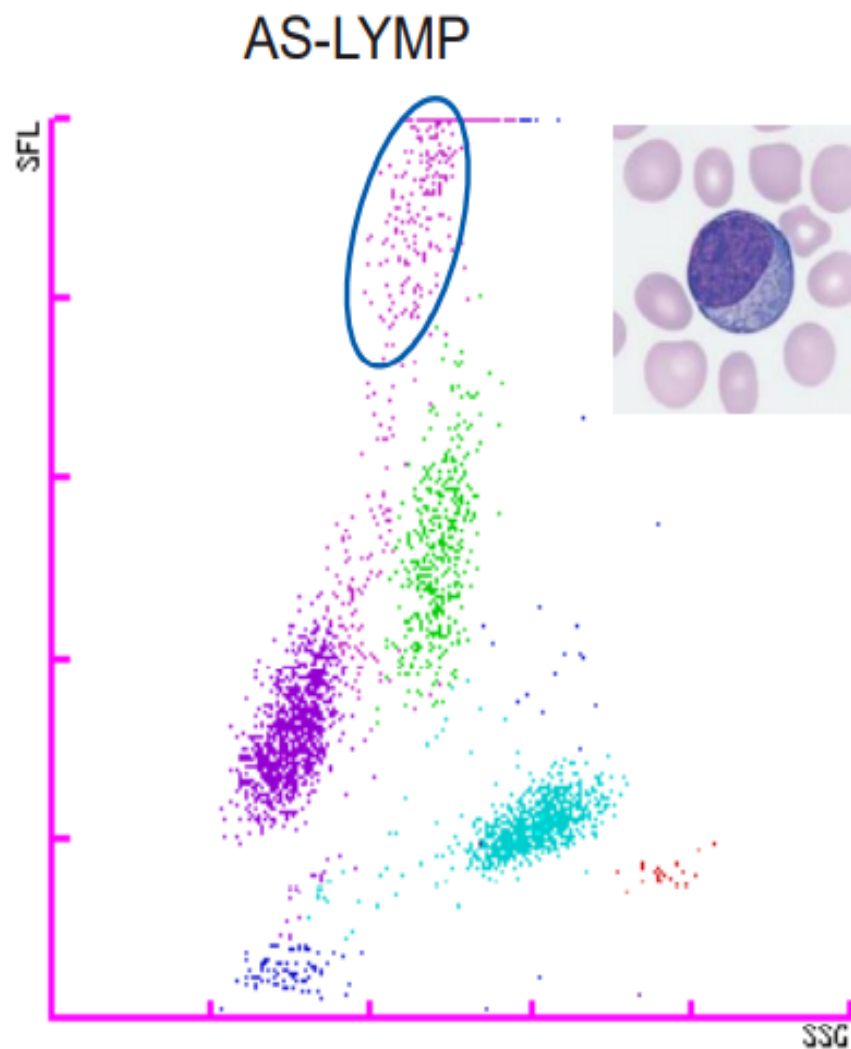
Лейкоцитарные параметры

- Плазматические клетки: AS-LYMP
- Активация и морфология нейтрофилов: NEUT-RI и NEUT-GI
- Незрелые гранулоциты: IG

Эритроцитарные и ретикулоцитарные параметры

- Ядеросодержащие эритроциты (нормобласты): NRBC
- Абсолютное количество ретикулоцитов: RET#
- Разница в содержании гемоглобина в ретикулоцитах и эритроцитах: DELTA-HE

Плазматические клетки



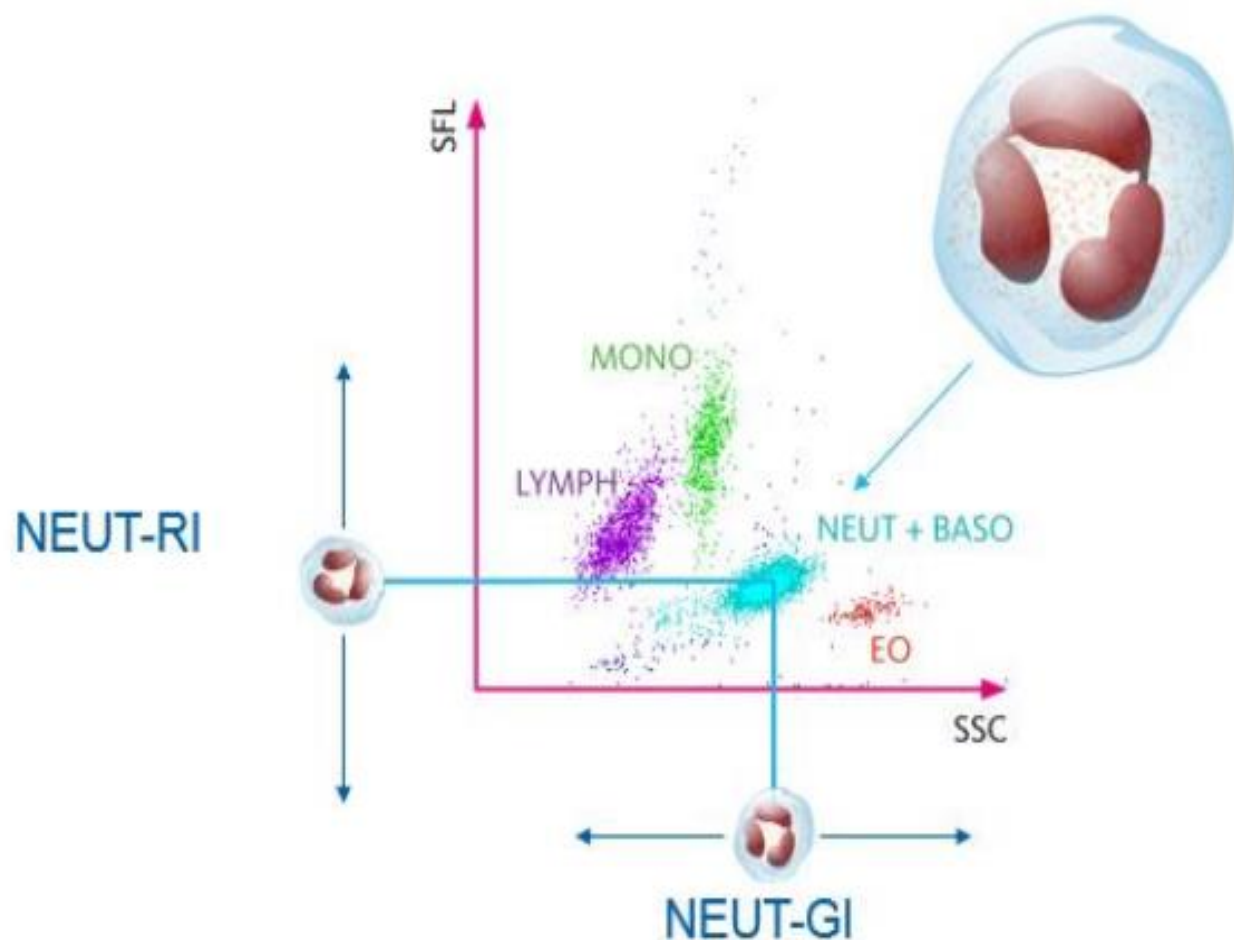
■ Антитело-синтезирующие клетки
(AS-LYMP #,%), (HFLC #,%).

■ Признак вирусной инфекции

Временной индикатор заболевания

■ Повышаются при врождённом и гуморальном
иммунном ответе

Активация и морфология нейтрофилов

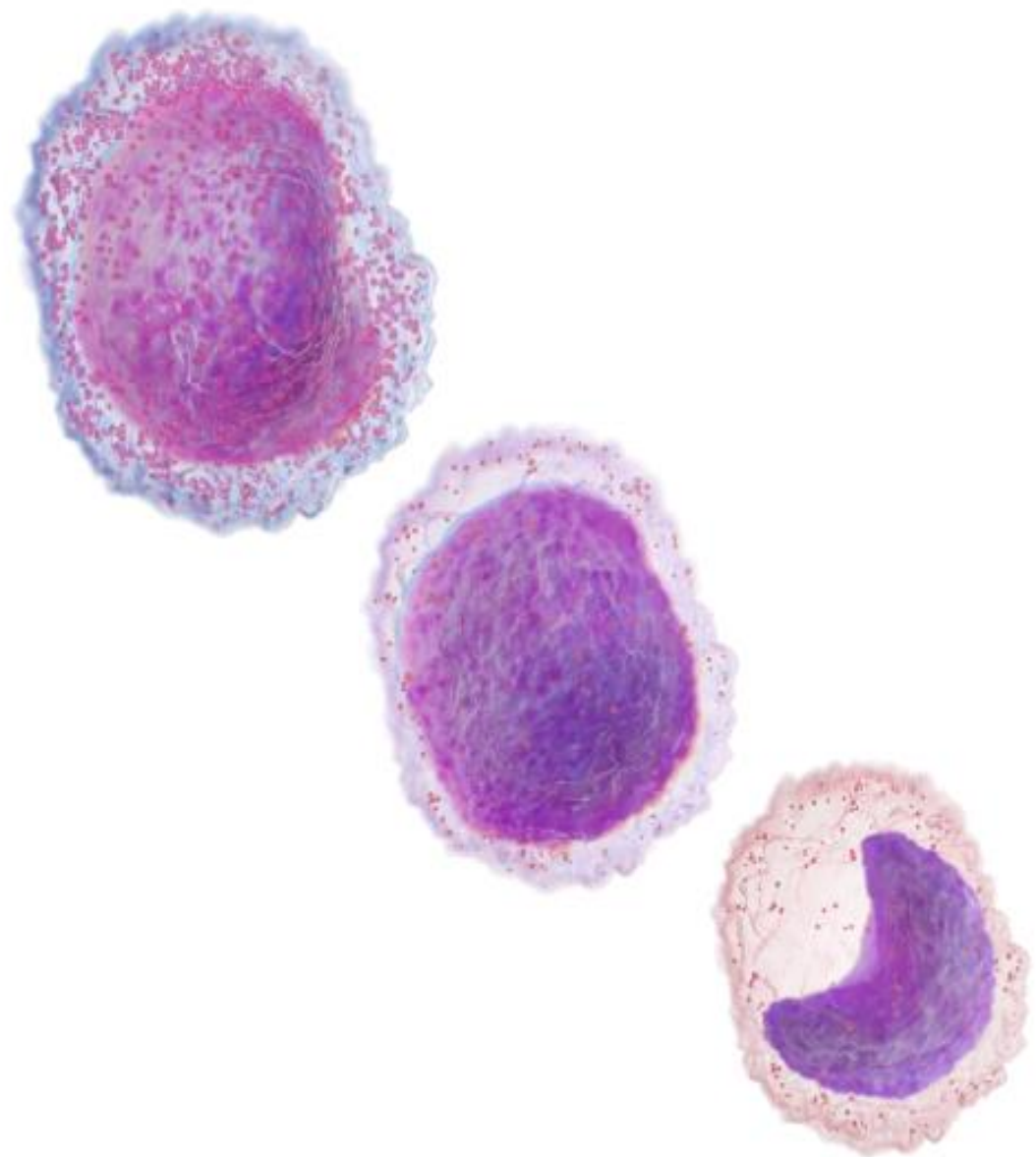


- Активация нейтрофилов (NEUT-RI)
 - Метаболическая активность, FI
- Морфология нейтрофилов (NEUT-GI)
 - Гранулярность, сегментация ядра, SI

Индикатор тяжести заболевания

- Повышаются при врождённом иммунном ответе и при присоединении бактериальной инфекции

Незрелые гранулоциты

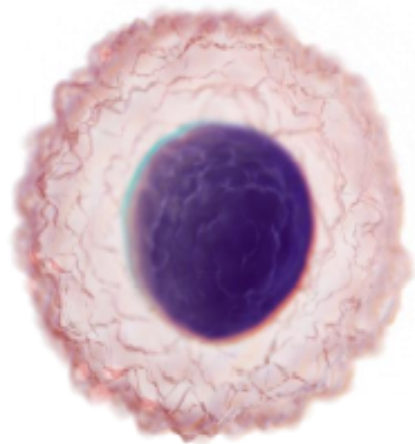


- Незрелые гранулоциты (IG#,%)
- Патологический левый сдвиг
- Включают в себя промиелоциты, миелоциты и метамиелоциты

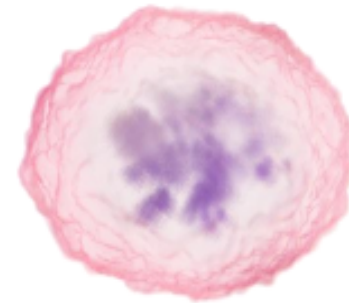
Индикатор тяжести заболевания

- Повышаются при врождённом иммунном ответе

Эритроцитарные и ретикулоцитарные параметры



- Нормобласты (NRBC #,%)
- Стресс гемопоэтической системы



- Ретикулоциты (RET#) и Дельта-гемоглобин (Delta-He, пг)
- Стресс гемопоэтической системы, признак воспалительного процесса

Индикаторы тяжести заболевания

Пациенты с тяжелым протеканием заболевания

Наши наблюдения:

- **WBC** в норме или повышены
- **NEUT%**↑↑ и **NEUT#**↑↑
- **LYMPH%**↓↓ и **LYMPH#**↓↓
- **NEUT/LYMPH**↑↑
- **AS-LYMP**↑
- **IG**↑
- **RET#**↓
- **DELTA-HE**↓ или отрицательная

Возможно присутствие небольшого количества нормобластов **NRBC**

Возможно повышение **NEUT-RI**

Пациенты с летальным исходом

Наши наблюдения:

- **WBC** в норме или могут быть сильно повышены;
- **NEUT%**↑↑ и **NEUT#**↑↑
- **LYMPH%**↓↓ и **LYMPH#**↓↓
- **NEUT/LYMPH**↑↑
- **AS-LYMP** ↑
- **IG** ↑
- **RET#**↓
- **DELTA-HE**↓ или отрицательная

Возможно присутствие небольшого количества нормобластов

Возможно повышение **NEUT-RI**

Лабораторные показатели и терапия

Clin Chem Lab Med. 2020 Mar 16. pii: j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0166/cclm-2020-0166.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0166. [Epub ahead of print]

Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection.

Han H¹, Yang L², Liu R¹, Liu F^{3,4}, Wu KL³, Li J², Liu XH², Zhu CL¹.

- У пациентов с COVID-19 отмечены (по сравнению с контрольной группой) следующие изменения показателей гемостаза:
 - Снижение ПВ по Quick
 - Снижение уровня антитробина
 - Повышение уровня фибриногена
 - Повышение уровня D-димера и ПДФ
- Дополнительно было отмечено повышение уровней D-димера и ПДФ у пациентов с тяжелой формой заболевания по сравнению с пациентами умеренной

J Med Virol. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770. [Epub ahead of print]

Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19.

Ge Y¹, Li T¹, Han M¹, Li X¹, Wu D², Xu Y³, Zhu Y⁴, Liu Y⁵, Wang X¹, Wang L⁵.

- Следующие лабораторные показатели были выше у пациентов с тяжелой формой COVID-19, чем у пациентов умеренной тяжести:
 - IL-6
 - ТВ
 - Фибриноген
 - D-димер
- Комбинированное определение уровня D-димера и IL-6 обладает наибольшей предсказательной значимостью в отношении развития тяжелой формы COVID-19 (AUC>0.75)

- Биохимические методы исследования:
 - определение глюкозы, электролитов (K^+ , Na^+ , Mg^{++} , Ca^{++}), АЛТ, АСТ, билирубина (повышение - COVID-ассоциированный гепатит, ЛИПП, сопутствующая патология печени, развитие осложнений);
 - определение общего белка и альбумина (снижение при вирусном и сопутствующем поражении печени, развитие осложнений);
 - мочевины и креатинина (повышение - вирусное поражение почек, сопутствующая патология почек, развитие осложнений);
 - Глюкоза (повышение - вирусное поражение поджелудочной железы, сопутствующая патология);
 - исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови: коррелирует с тяжестью воспалительного процесса, распространенностью воспалительной инфильтрации в легких;
 - коагулограмма с определением ПВ, МНО, АЧТВ, фибриногена - для оценки состояния системы гемостаза

- Определение биомаркеров:
 - Д-димер - для оценки активности коагуляционной и фибринолитической систем не только в процессе тромбоза, а также при различных инфекционных и онкологических заболеваниях и беременности.
 - При низком уровне Д-димера можно исключить диагноз ТГВ, однако повышение уровня Д-димера не позволяет подтвердить наличие тромбоза в организме, но отражает степень тяжести воспалительного процесса и плохого прогноза.
 - Прокальцитонин - для дифференциальной диагностики с бактериальной инфекцией и диагностики сепсиса (повышается);

Дополнительные исследования:

- Биохимические методы исследования:
 - лактатдегидрагеназа (повышение при тяжелом течении заболевания);
 - креатинфосфокиназа, тропонин (повышение при тяжелом течении заболевания, миокардите и риске коронарного события);
 - ферритин - повышение при тяжелом течении иммуновоспалительного синдрома.
 - определение антител к комплексу гепарин/PF4, функциональные тесты оценки функции тромбоцитов на фоне гепарина при подозрении на ГИТ

- Иммунологические методы исследования:

- Обнаружение антител (IgM, IgG, суммарных антител IgM/IgG)

Результаты ИФА могут быть использованы для решения следующих клинических задач:

1) для диагностических целей у пациентов с подозрительным и вероятным случаем COVID-19 при отрицательном результате ПЦР;

2) для оценки напряженности иммунитета при отборе доноров для заготовки иммунной плазмы реконвалесцентов (приоритетное значение имеет обнаружение и высокий уровень иммуноглобулинов класса G);

3) для ретроспективной диагностики COVID-19, перенесших бессимптомную, легкую форму заболевания, пневмонию (при отрицательном результате ПЦР-теста) (по показаниям);

4) для диагностики затяжного течения, МВС, постковидного синдрома

- Обнаружение антигенов вируса SARS CoV2 методом иммуноферментного (иммунохемилюминесцентного, электрохемилюминесцентного) анализа

- Исследование газов артериальной крови с определением P_{aO_2} , P_{aCO_2} , pH, бикарбонатов, лактата проводится госпитализированным пациентам с признаками ОДН (SpO_2 менее 93% по данным пульсоксиметрии без кислородной поддержки)
- Бактериологические методы исследования:
 - посев крови на стерильность и гемокультуру (по показаниям - при подозрении на сепсис);
 - посев мокроты, мазка из носоглотки, бронхоальвеолярного лаважа (по показаниям - при подозрении на присоединение бактериальной флоры для подбора рациональной антибиотикотерапии;
- Определение биомаркеров:
 - интерлейкин 6 – по показаниям, для диагностики иммуновоспалительного синдрома и цитокинового шторма, для определения показаний для назначения ингибиторов ИЛ-6 (значительно повышается более 5-6 ВГН и выше).

Кратность лабораторных исследований – по показаниям, в зависимости от клинической ситуации

Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей

(16 октября 2020 года)

- У детей и подростков может быть вариант клинического течения в виде мультисистемного воспалительного синдрома (MBC), временно ассоциированного с COVID-19 (другие названия Кавасаки, Paediatricinflammatorymultisystemsindrome-PIMS-TS; Multisysteminflammatorysyndromeinchildren, MIS-C).
- MBC - это новый синдром, который временно связан с воздействием вируса SARS-CoV-2 и может приводить к тяжелому и жизнеугрожающему течению заболевания.
- MBC ассоциированный с COVID-19- это отложенное иммунологическое явление, связанное с развитием воспаления после симптоматической или бессимптомной инфекции COVID-19: Гастроинтестинальные симптомы, Кардиоваскулярные осложнения, Поражение легких и ДН, Острое повреждение почек

- Особенности течения инфекции у детей:

- инфекционный процесс может оборваться на любой стадии;
- инфекционный процесс может пролонгироваться в зависимости от наличия у ребенка сопутствующей хронической патологии;
- продолжительность периодов заболевания может варьировать;
- у подростков течение заболевания может быть, как у взрослых;
- в любом периоде заболевания могут возникать признаки обострения или декомпенсации сопутствующей хронической патологии, что требует повышенного контроля и коррекции плана обследования.

По имеющимся данным, дети, рожденные от матерей с COVID-19, не подвержены серьезным рискам каких-либо осложнений.

Доказательств внутриутробной инфекции, вызванной вертикальной передачей инфекции COVID-19 от матери к ребенку, также не обнаружено, все случаи считаются приобретенными после рождения.

Нет также доказательств передачи COVID-19 через молоко матери.

- ПЦР для выявления РНК SARS-CoV-2: окончательная верификация инфекции COVID-19.
- У детей с подозрением на COVID-19 берут биоматериал из носоглотки/ротоглотки в виде назофарингеального и орофарингеального мазка, при необходимости исследуют мокроту или секрет, взятый путем бронхо-альвеолярного лаважа.
- У новорожденных, родившихся от матерей с подтвержденным COVID-19 забор из зева на ПЦР осуществляется **сразу же после рождения**. Техника забора материала проводится согласно Постановления ГГСВ РК.
- Общий анализ крови с обязательным определением показателей всех трех ростков кроветворения, степени гематокрита и лейкоцитарной формулы. Изменения в общем анализе крови коррелируют со степенью тяжести заболевания. При активации вторичной бактериальной флоры отмечается нарастание лейкоцитоза, «сдвиг формулы влево», ускорение СОЭ.
- Общий анализ мочи: при COVID-ассоциированном нефрите возможны эритроцитурия, лейкоцитурия, микрогематурия.

- Биохимический анализ крови: обязательный контроль электролитов (калий, натрий, хлор, кальций, магний) при тяжелых формах COVID-19 с наличием у ребенка хронической сопутствующей патологии и диареи.
- Повышение печеночных проб - АЛТ, АСТ, билирубин при COVID–ассоциированном гепатите, приеме ГКС и другой массивной лекарственной терапии.
- Контроль глюкозы при сопутствующем СД и проведении инфузионной терапии. При тяжелом течении заболевания обязательный контроль ЛДГ, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина.
- СРБ в сыворотке крови – маркер активности воспаления, повышение его коррелирует с тяжестью воспалительного процесса.
- Гемостаз: **обязательное** определение Д-димера при тяжелом течении COVID-19 и высоком риске развития тромбозов. При риске развития тромботических осложнений повышается в 2 и более раз.
- ПВ, МНО и АЧТВ для контроля терапии антикоагулянтами.
- Микробиологические исследования: посев крови на стерильность и гемокультуру (при подозрении на сепсис); микробиологическое исследование мокроты, зева, носа, бронхоальвеолярного секрета (если пациент на ИВЛ) для выявления вторичной бактериальной инфекции проведения рациональной антибиотикотерапии. •

Основные лабораторные показатели в зависимости от течения COVID-19

Течение COVID-19	Лабораторные показатели		
	Гематологические	Биохимические	Гемостаз
Бессимптомное	Норма	Норма	Норма
Легкое	умеренно лейкопения лимфопения	Норма	Норма
Среднетяжелое	умеренно лейкопения лимфопения	Норма или умеренно * СРБ,АЛТ,АСТ,ЛДГ, ферритин	незначительно Д-димер и фибриноген
Тяжелое	лейкопения/ лейкоцитоз лимфопения	**СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин, тропонин I и КФК-MB	Д – димер, фибриноген

* - умеренное повышение показателя

** - высокий уровень показателя

- Перечень основных диагностических мероприятий при МВС: •
 - Общий анализ крови: нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, тромбоцитопения с дальнейшим возможным тромбоцитозом, ускорение СОЭ. В поздних стадиях – панцитопения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения)
 - Общий анализ мочи – может развиваться микрогематурия, лейкоцитурия при тяжелом воспалительном процессе и тромбоцитопении.
 - Биохимический анализ крови: СРБ ≥ 100 мг/л, ферритин ≥ 500 нг/мл, повышение ЛДГ, АЛТ, АСТ более 2 норм, повышение уровня ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, прокальцитонина, гипоальбуминемия, гипонатриемия, повышение уровня тропонина, NT-proBNP, КФК-МБ фракции > 2 норм, возможно повышение прокальцитонина крови > 2 нг/мл, повышение ГГТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, калия в сыворотке крови

- Интерлейкины: ИЛ - 1, 2, 6, 10 повышаются при массивной, неконтролируемой, часто фатальной активации иммунной системы, с высвобождением провоспалительных цитокинов: МВС, риске развития вирус индуцированного ГФС, повышение показателей указывает на риск развития цитокинового шторма.
- Гемостаз: повышение D-димера, фибриногена >2 норм, продуктов деградации фибрина крови, снижение фибриногена, позже ДВС синдром, коагулопатия потребления.
- Иммуноферментный, иммунохемилюминесцентный или электрохемилюминесцентный анализы для обнаружения антител - IgM, IgG, суммарных IgM/IgG или **антигенов** вируса SARS-CoV2. Данный метод применяется для ретроспективной диагностики COVID-19 у детей, перенесших бессимптомную или легкую форму заболевания.

- При развитии ГФС основными ранними лабораторными признаками являются:
 - повышение уровня ферритина сыворотки крови >600 нг/мл или наличие 2 из следующих показателей – повышение сывороточного уровня АСТ >48 ед/л, **триглицеридов** >156 мг/дл (1,76ммоль/л), снижение числа тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9$ /л; уровня фибриногена крови $\leq 3,6$ г/л;
 - в общем анализе крови – нарастают лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, эритропения, резкое снижение показателя СОЭ;
 - в биохимическом анализе крови: гипербилирубинемия, гипонатремия с ухудшением ренальной функции, нарастание уровня ферритина, ЛДГ, АЛТ, АСТ, триглицеридов;
 - в коагулограмме – нарастание уровня D-димера, продуктов деградации фибрина ПДФ (фибринмономера), развитие коагулопатии потребления, снижение уровня фибриногена;
 - при развитии полиорганной недостаточности – значительное повышение уровня ГГТ, АЛТ, АСТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, калия сыворотки крови.

- **Дополнительные методы исследования COVID-19:** •
Прокальцитониновый тест— маркер бактериальной инфекции, сепсиса.
Креатинфосфокиназа- фермент, содержащийся в клетках сердечной мышцы и его активность может наблюдаться при острых миокардитах.
Тропонин- регуляторный глобулярный белок, используется как биомаркер различных сердечных заболеваний и может повышаться при тяжелом течении COVID-19 при вовлечении в патологический процесс сердца.
- **Интерлейкины:** ИЛ - 1, 2, 6, 10, повышаются при массивной, неконтролируемой, часто фатальной активации иммунной системы, с высвобождением провоспалительных цитокинов. Необходим контроль при риске развития МВС, вирус индуцированного ГФС, повышение показателей указывает на риск развития цитокинового шторма.

- Ферритин – маркер воспаления, резкое его повышение соответствует тяжелому течению иммуновоспалительного синдрома.
- Иммуноферментный, иммунохемилюминесцентный и электрохемилюминесцентный анализы для обнаружения антител - IgM, IgG, суммарных IgM/IgG или антигенов вируса SARS-CoV-2.
- Данные методы могут быть применены в случаях: – с подозрительным или вероятным диагнозом COVID-19 при отрицательном ПЦР; – ретроспективной диагностики COVID-19 у детей, перенесших бессимптомную или легкую форму заболевания.
- Дополнительные лабораторные исследования при МВС временно ассоциированного с COVID-19:
 - ПЦР на выявление **РНК** SARS-CoV-2 в целях **дифференциальной диагностики** МВС с COVID-19 тяжелой степени, берут биологический материал из носоглотки/ротоглотки в виде назофарингеального и орофарингеального мазка.
 - Микробиологические исследования: посев крови на стерильность и гемокультуру (при подозрении на сепсис); микробиологическое исследование мокроты, зева, носа, бронхоальвеолярного секрета (если пациент на ИВЛ) для выявления вторичной бактериальной инфекции и проведения рациональной антибиотикотерапии

Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц (2 редакция, 5 августа 2021г.)

- Лабораторные исследования: При обследовании беременных, рожениц или родильниц с COVID-19 необходимо применять те же методы, что и при обследовании взрослых пациентов с COVID-19.
- Специфические методы исследования.

контрольный ПЦР мазка из носоглотки назначается при наличии клинико-инструментальных критериев выздоровления/улучшения только по показаниям при переводе в профильный стационар.

NB! Категорически не рекомендуется проведение бронхоскопии только с целью забора материала для тестирования методом от-ПЦР на SARS-CoV-2!

- Общеклинические методы исследования:
 - общий анализ крови: лимфопения;
 - общий анализ мочи: альбуминурия, лейкоцитурия, гемоглобинурия (COVID-ассоциированный нефрит).
- Биохимические методы исследования:
 - определение глюкозы (повышение – вирусное поражение поджелудочной железы),
 - АЛТ, АСТ, билирубина (повышение – COVID-ассоциированный гепатит, ЛИПП);
 - определение общего белка и альбумина (снижение при вирусном поражении печени);
 - мочевины и креатинина (повышение – вирусное поражение почек);
 - лактатдегидрогеназа (повышение при тяжелом течении заболевания);
 - креатининфосфокиназа, тропонин (повышение при тяжелом течении заболевания, пациентов с коморбидностью, при прогрессировании заболевания, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и риске коронарного события);
 - исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови: коррелирует с тяжестью воспалительного процесса и распространенностью воспалительной инфильтрации в легких;
 - определение **кетоновых тел** в моче (по показаниям у пациентов с СД);
 - определение ферритина – резкое повышение при тяжелом течении иммуновоспалительного синдрома;
 - коагулограмма с определением протромбинового времени, МНО, АЧТВ, фибриногена, протромбин (**всем** беременным, роженицам и родильницам для оценки состояния системы гемостаза; кратность обследования зависит от степени тяжести заболевания и применения антикоагулянтов);

- Определение биомаркеров:
 - Д-димер – для оценки активности процесса тромбообразования и развития ВТЭ;
 - прокальцитонин – для дифференциальной диагностики с бактериальной инфекцией и диагностики сепсиса (повышается);
 - **интерлейкин 6** – для диагностики иммунновоспалительного синдрома и цитокинового шторма (значительно повышается).
- Лабораторные критерии тяжелого течения COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц:
 - персистирующая лимфопения;
 - повышение уровня D-димера;
 - повышение уровня ЛДГ.

- Дополнительные методы исследования:
 - Иммунологические методы исследования: обнаружение антител или антигенов вируса SARS CoV2

Состояние после COVID-19 (Постковидный синдром) у взрослых — 2021, сентябрь

	<i>Острая коронавирусная инфекция COVID-19</i>	<i>Продолжающаяся симптоматическая (подострая) коронавирусная инфекция COVID-19</i>	<i>Состояние после COVID-19 (Постковидный синдром)</i>
<i>Признаки и симптомы</i>	●характерные для COVID-19	●сохраняются характерные для COVID-19 и/или развиваются после острой фазы COVID-19	●сохраняются характерные для COVID-19 и/или развиваются после острой фазы COVID-19; ●не объясняются альтернативным диагнозом; ●проявляется кластерами симптомов, часто перекрывающихся, которые могут меняться со временем и могут влиять на любую систему в организме
<i>Продолжительность</i>	до 4 недель	от 4 до 12 недель (long Covid-19)	свыше 12 недель
<i>Подтверждение</i>	1.подтверждённой инфекции COVID-19 2. вероятный случай инфекции COVID-19	1.наличие в анамнезе подтверждённой инфекции COVID-19 (положительный результат ПЦР РНК SARS Cov-2) 2.наличие в анамнезе вероятного случая инфекции COVID-19 3.обнаружение IgG / суммарных IgM и IgG к SARS Cov-2	

- Категория пациентов, у которых может быть диагностирован «Постковидный синдром»:
- наличие в анамнезе положительного результата теста ПЦР на COVID-19 (подтвержденный COVID-19);
- в анамнезе указания на вероятный (предполагаемый) COVID-19;
- наличие ранее или на момент обследования повышенного титра антител IgG /суммарных IgM и IgG к SARS Cov-2.
- Основные методы исследования:
- Лабораторные исследования:
- **общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы** (базофилы, эозинофилы, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты) **и тромбоцитов;**
- **общий анализ мочи** (протеинурия, гематурия, цилиндрурия);
- **биохимические методы исследования:** глюкоза, общий и прямой билирубин, мочеви́на, креатинин, АЛТ, АСТ, СРБ, общий белок.
-

Критерии дифференциальной диагностики постковидного синдрома:

<i>Диагноз*</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ССД, Шегрена)	Усталость, субфебрильная температура, кожный синдром, выпадение волос, артралгия, миалгия, одышка, снижение веса	АНА, антитела к нативной ДНК, анти-SCL-70, консультация ревматолога. Для точной диагностики заболевания необходимо определить полный блок тестов (иммуоблот).	Отрицательные результаты АНА, антитела к нативной ДНК, анти-SCL-70
Острый коронарный вирус (ОКС)	Боль в грудной клетке, одышка, сердцебиение	ЭКГ, тропониновый тест	Отсутствие очаговых изменений на ЭКГ, отрицательный тропониновый тест
Заболевания щитовидной железы	Усталость, субфебрильная температура, сердцебиение, диспепсия, одышка, изменение веса, отеки, нарушения со стороны когнитивной и эмоциональной сферы	Гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3 своб., Т4 своб., антиТПО, ферритин), консультация щитовидной железы	Гормоны щитовидной железы в норме (ТТГ, Т3 своб., Т4 своб., антиТПО)
Заболевания нервной системы	Головная боль, утомляемость, слабость, нарушение сна, слабость и онемение конечностей, нарушение функции черепномозговых нервов- прозопарез, тригеминальная боль, нарушение глотания, головокружение.	ЭНМГ, МРТ головного мозга, МРТ спинного мозга, анализ спинномозговой жидкости, ИФА биожидкостей на инфекции и аутоиммунные заболевания, консультация невролога	В анамнезе есть подтвержденный или вероятный COVID-19.

<i>Диагноз*</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ССД, Шегрена)	Усталость, субфебрильная температура, кожный синдром, выпадение волос, артралгия, миалгия, одышка, снижение веса	АНА, антитела к нативной ДНК, анти-SCL-70, консультация ревматолога. Для точной диагностики заболевания необходимо определить полный блок тестов (иммуноблот).	Отрицательные результаты АНА, антитела к нативной ДНК, анти-SCL-70
Острый коронарный вирус (ОКС)	Боль в грудной клетке, одышка, сердцебиение	ЭКГ, тропониновый тест	Отсутствие очаговых изменений на ЭКГ, отрицательный тропониновый тест
Заболевания щитовидной железы	Усталость, субфебрильная температура, сердцебиение, диспепсия, одышка, изменение веса, отеки, нарушения со стороны когнитивной и эмоциональной сферы	Гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3 своб., Т4 своб., антиТПО, ферритин), консультация щитовидной железы	Гормоны щитовидной железы в норме (ТТГ, Т3 своб., Т4 своб., антиТПО)
Заболевания нервной системы	Головная боль, утомляемость, слабость, нарушение сна, слабость и онемение конечностей, нарушение функции черепномозговых нервов- прозопарез, тригеминальная боль, нарушение глотания, головокружение.	ЭНМГ, МРТ головного мозга, МРТ спинного мозга, анализ спинномозговой жидкости, ИФА биожидкостей на инфекции и аутоиммунные заболевания, консультация невролога	В анамнезе есть подтвержденный или вероятный COVID-19.

Примечание: * - перечень диагнозов для дифференциальной диагностики должен быть расширен в зависимости от клинической ситуации.

- **Дополнительные лабораторные методы исследования:**

- ***Биохимические методы исследования:***

- ферритин (повышение при тяжелом течении иммуновоспалительного синдрома);
- альбумин (понижение при нутритивной недостаточности);
- лактатдегидрогеназа (повышение при тяжелом течении заболевания);
- прокальцитонин (для определения риска развития сепсиса и дифференциальной диагностики между вирусным и бактериальным поражением легких);
- трансферрин, сывороточное железо, витамин B12, фолиевая кислота (для дифференциальной диагностики анемий);
- электролиты K^+ , Na^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} (для выявления электролитных нарушений);

- газы артериальной крови с определением PaO_2 , PaCO_2 , pH, бикарбонатов, лактата пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (SpO_2 менее 90% по данным пульсоксиметрии);
- **NT-proBNP** (для выявления сердечной недостаточности);
- тропонины (при подозрении на острый коронарный синдром);
- креатининфосфокиназа (для обнаружения энергетического дефицита);
- общий холестерин, триглицериды, липопротеины (для оценки липидного обмена);
- **гликированный гемоглобин** (при подозрении на сахарный диабет);
- ГГТП, щелочная фосфатаза (для оценки функции печени);
- **альфа-амилаза в крови** (диастаза) и **копрологическая эластаза** (для оценки функции поджелудочной железы);
- ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный, анти-ТПО, анти-ТГ (для выявления/исключения заболеваний щитовидной железы);
- **кортизол, катехоламины и их метаболиты** (при подозрении на ортостатическую постуральную тахикардию для исключения эндокринных заболеваний) в крови и моче;
- 25-ОН витамин D (для оценки дефицита витамина D);

- **Биохимический анализ ликвора** (для дифдиагностики генеза менингоэнцефалита, верификации синдрома Гийена Барре)
- **Коагулограмма:** ПВ, МНО, АЧТВ, фибриноген + Д-димер, **антитромбин III (АТ-III), Протеины С и S** (для выявления гипер- или гипокоагуляции)
- **Иммунологические методы исследования:**
 - Определение антител класса IgA, IgM, IgG, суммарных IgM и IgG, а также **IgG к RBD (нейтрализующие АТ) SARS Cov-2** в случае отсутствия задокументированного подтверждения положительного результата ПЦР и наличия в анамнезе симптомов вероятного COVID-19.
 - **RBD** – рецептор-связывающий домен на вирусе (нуклеокапсидный и шиповидный белки), который связывается с рецепторами ACE2 (АПФ2) на мембране клеток человека, через который вирус и проникает.
- **Другие:**
 - **Общий анализ мокроты, исследование мокроты на МТ;**
 - **Копрограмма.**
- **NB!** *Дополнительные лабораторные методы обследования не ограничиваются данным перечнем и при необходимости дифференциальной диагностики необходимо руководствоваться соответствующими действующими клиническими протоколами.*

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!