

Диагностика COVID-19 в амбулаторных условиях

А.В.Сыров^{1,2}, Н.В.Стуров², В.Е.Колупаев³

¹Консультативно-диагностический центр №6
Департамента здравоохранения г.Москвы,
Москва

²РУДН, Москва

³ООО «Био-Рад Лаборатории», Москва

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у 80% пациентов болезнь имеет бессимптомный характер или легкое течение. Поэтому основная нагрузка ложится на врачей амбулаторной практики. Своевременно и правильно проведенные диагностические мероприятия позволяют поставить диагноз и оценить тяжесть заболевания в максимально ранние сроки. Даны обзор действующих рекомендаций по проведению диагностических мероприятий в амбулаторных условиях и практические результаты работы амбулаторного КТ-центра. Для подтверждения текущей болезни COVID-19 необходимы оценка эпидемиологического анамнеза и клинической картины, проведение теста амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР тест). При клиническом подозрении на COVID-19, отрицательных ПЦР тестах, положительный иммуноферментный анализ на иммуноглобулин IgG позволяет ретроспективно подтвердить диагноз. Рутинное выполнение как первичных, так и контрольных КТ у бессимптомных пациентов и при легком течении COVID-19 не показано.

Ключевые слова: диагностика COVID-19, симптомы COVID-19, иммуноферментный анализ, компьютерная томография.

Diagnosing COVID-19 in Outpatient Practice

A.V.Syrov^{1,2}, N.V.Sturov², V.E.Kolupaev³

¹Consultative and Diagnostic Center No. 6,
Moscow

²RUDN University, Moscow

³Bio-Rad Laboratories, Moscow

During the pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19), the disease is asymptomatic or mild in 80% of patients. Therefore, the main burden falls on the doctors of outpatient practice. Timely and correctly carried out diagnostic measures allow diagnosing and assessing severity of the disease as early as possible. A review of current recommendations for conducting outpatient diagnostic tests and practical results of the work of an outpatient CT center are given. An assessment of the epidemiological history and clinical picture, as well as a nucleic acid amplification test (PCR test) are necessary to confirm the current COVID-19 disease. A positive en-

zyme-linked immunosorbent assay for IgG immunoglobulin allows retrospective confirmation of the diagnosis in case of clinical suspicion of COVID-19 with negative PCR tests. Routine performance of both primary and control CT scanning is not justified in asymptomatic patients and in mild COVID-19 cases.

Keywords: diagnosis of COVID-19, symptoms of COVID-19, enzyme-linked immunosorbent assay, computed tomography.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции болезнь протекает бессимптомно у 40–50%. У 80% симптомных пациентов отмечается легкое течение, у 15% – тяжелое, у 5% – критически тяжелое [1–3]. Поэтому большая нагрузка ложится на врачей амбулаторной практики.

Средний инкубационный период заболевания составляет 4–5 дней, пик клинической симптоматики приходится на 6–8-й день (10–12-й день от момента инфицирования). Оценку эпидемиологического анамнеза, характерных симптомов (особенно, одышки и SaO₂), измерение температуры тела необходимо проводить на возможно более ранних этапах оказания помощи [1, 2]. Существуют данные, что контактированность инфекции достигает максимума за 1–2 дня до появления симптомов, а доля передачи инфекции на ранних стадиях колеблется от 46 до 55% от общего числа заражений COVID-19 [4]. Вопросы ранней диагностики имеют ключевое значение, т. к. позволяют в максимально ранние сроки проводить противэпидемические и лечебные мероприятия.

В статье проанализированы результаты осмотров 168 пациентов в условиях амбулаторного КТ центра по диагностике вирусной пневмонии в г. Москве. Время осмотра от момента появления клинической симптоматики составило от 1 дня до 2,5 мес.

Диагноз COVID-19 в период эпидемии ставится на основании клиники ОРВИ и положительного ПЦР теста и/или выявленной пневмонии по данным КТ.

Критерии постановки диагноза

- Клиническая картина + ПЦР тест.
- Клиническая картина + КТ.
- Клиническая картина + ПЦР тест + КТ.
- Клиническая картина + положительный IgG.

Клиническое обследование для определения степени тяжести состояния должно включать: сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование диагностического материала с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (полимерная цепная реакция – ПЦР-тест), пульсоксиметрию. Пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, требующих госпитализации и респираторной поддержки [1, 2]. Однако нормальные показатели пульсоксиметрии могут обеспечиваться увеличением частоты дыхания (ЧД). При осмотре в домашних условиях при минимальных подозрениях на ОРВИ ставился диагноз COVID-19 и пациенты направлялись на КТ. Тест на ПЦР выполнялся в домашних условиях или в амбулаторном КТ центре.

Клиническая картина¹

- Резкое повышение температуры на 2-й день заболевания в течение 1–3 дней, далее субфебрильная температура.

¹86% пациентов имели клинически легкое течение без пневмонии или пневмонию с поражением $\leq 25\%$ по данным КТ (КТ-1-2). Симптомы расположены по частоте встречаемости.

- Слабость.
- Потливость.
- Покашливание, глубокий вдох провоцирует кашель.
- Ломота в теле.
- Отсутствие обоняния в течение от нескольких дней до 2 недель.
- Ощущение заложенности носа при отсутствии насморка.
- Головные боли.
- Нарушение вкуса, неприятный привкус во рту.
- Сухой кашель преимущественно в положении на спине.
- Дискомфорт в грудной клетке.
- Боли в задне-боковых отделах грудной клетки.
- Ощущения нехватки воздуха при домашней активности.

Компьютерная томография легких

Не рекомендовано применение рентгена грудной клетки, КТ и УЗИ при отсутствии симптомов респираторной инфекции у пациентов с положительными результатами лабораторных исследований на РНК SARS-CoV-2, а также при наличии симптомов респираторной инфекции на амбулаторном этапе лечения COVID-19 при стабильном состоянии пациента и отсутствии признаков дыхательной недостаточности [1, 2, 5, 6]. КТ может быть исследованием «первой линии» когда имеется достаточное количество аппаратов и есть кадровое обеспечение для выполнения требуемого объема исследований без ущерба для своевременной диагностики других болезней (онкологических, неврологических и т. д.) у наиболее нуждающихся в этом исследовании пациентов [1, 2].

В наших условиях пациенты направлялись на КТ без учета тяжести заболевания. 90% имели бессимптомное или легкое течение коронавирусной инфекции. У 20% пациентов, направленных на КТ, пневмонии не выявлено. Частота госпитализации составила 8%. Абсолютным показанием для госпитализации являлось поражение легких более 25% при условии клинического подтверждения острой стадии заболеваний. Данные КТ имели решающее значение у пациентов старческого возраста (старше 70 лет) со стертой картиной заболевания. Даже при тяжелом поражении легких при осмотре могут отсутствовать одышка, гипертермия, выраженное снижение сатурации. При аускультации часто выслушиваются влажные хрипы. Ключевыми симптомами являлись снижение двигательной активности и общезлобовая симптоматика (вялость, заторможенность, ажитация, агрессия). Применение шкал для оценки спутанности сознания в амбулаторных условиях у этих пациентов обычно невозможно.

Контрольное КТ у пациентов с выраженным поражением легких [$КТ \geq 2$], в частности у выписанных из стационара, должно выполняться не ранее чем через месяц после выписки [1]. Сроки полного восстановления нормальной КТ картины не ясны. При клиническом выздоровлении, изменения на КТ целесообразно расценивать, как интерстициальное поражение легких после перенесенного COVID-19 и вирусной пневмонии. Такая ситуация отмечалась у пациентов после стационарного лечения с поражением легких КТ-2-3. При контрольном КТ определялись изменения КТ-2 без клинических проявлений. Отмечалось регулярное назначение повторного, контрольного КТ у пациентов с легким течением COVID-19 через 2–3 нед. после появления клинической картины и первого КТ-0-1. Число таких пациентов составило 20%.

Электрокардиография

Выполнение ЭКГ является абсолютно необходимым при подозрении или наличии сердечно-сосудистых заболеваний и при назначении препаратов, имеющих проаритмические свойства (гидрохлорохин, азитромицин, левофлоксацин) для исключения удлинения интервала (QTc) [1, 2]. Без выполнения ЭКГ пациентам амбулаторно широко назначались вышеперечисленные препараты, в том числе в комбинации.

Лабораторная диагностика

Наиболее частыми лабораторными изменениями при подтвержденной пневмонии, по данным КТ, являлись: повышение СРБ, лимфопения, умеренный лейкоцитоз. Однако сроки взятия анализов и получение результатов были отсрочены и не могли повлиять на решение вопроса о первичном лечении или госпитализации пациентов.

Для подтверждения диагноза COVID-19 в домашних условиях или при обследовании в амбулаторном КТ центре проводился забор биологического материала из носа и зева для выявления РНК SARS-CoV-2 с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР тест). Готовые результаты в системе ЕМИАС или информирование по телефону при положительном тесте доступны на 3–7-й день. По мнению специалистов [7], клиническая чувствительность ПЦР в диагностике COVID-19 колеблется в пределах 66–80%. Частота положительных ПЦР в нашем исследовании составила около 70% у пациентов с клинической симптоматикой ОРВИ и пневмонией, по данным КТ. В среднем на 1 пациента было выполнено 4 теста. При отрицательных повторных ПЦР тестах и отсутствии пневмонии, по данным КТ, подтверждение диагноза возможно ретроспективно на основании положительного теста на IgG (клиника + положительный IgG).

Иммунохимические тесты выполняются для определения отдельно по классам IgM и IgG или суммарных антител IgM/IgA/IgG. Согласно данным литературы, у большинства пациентов с COVID-19 иммуноглобулины класса G выявляются через 2–3 нед. после первых признаков заболевания и хорошо коррелируют с клинической симптоматикой [8]. Полученные результаты, предположительно, дают возможность определить постинфекционный иммунитет. Однако эта позиция требует дополнительного подтверждения [9].

В ряде исследований было показано практически одновременное появление антител IgM и IgG [9–12]. Представленные данные демонстрируют что для COVID-19 характерна атипичная картина сероконверсии с возможной длительной персистенцией антител класса IgM [10–12]. Также было показано, что тест на суммарные антитела IgM/IgA/IgG имеет более высокую чувствительность по сравнению с дифференцированным определением иммуноглобулинов IgM и IgG [11], возможно, за счет выявления IgA [9].

В иммунологических исследованиях мы использовали экспресс-тест (экспресс-тест «COVID-19 IgG/IgM») для одновременного отдельного определения антител IgM и IgG производства «Инзек Интернешнел Трейдинг Б. В.» (Нидерланды). Данный тест использует метод иммунохроматографии. По полученным результатам экспресс-теста при легком течении COVID появление IgG сочеталось с клиническим выздоровлением и появлением отрицательных результатах на ПЦР. К сожалению, использование этой тест-системы в схеме первичной диагностики коронавирусной инфекции ограничено, так как

максимально высокая чувствительность >95% при выполнении теста наблюдалась только через 3 нед. от начала заболевания. Возможно внедрение в практику тест-систем на суммарные антитела было бы более эффективно в связи с сокращением серонегативного окна, как показано в работе W.Tan с соавт. [12].

Согласно полученным нами данным, если иммунологическое тестирование проводилось в сроки более двух месяцев от начала заболевания, у ряда пациентов с подтвержденным перенесенным COVID-19 (ПЦР+КТ) экспресс-тест «COVID-19 IgG/IgM» демонстрировал отрицательный результат. В ходе исследований нам не удалось показать практическую эффективность отдельного определения IgM в качестве предполагаемого маркера ранней стадии инфекции. Отмечено всего несколько случаев реактивных по IgM, которые всегда были положительными также по IgG. Не зафиксировано ни одного положительного результата в тестах на IgM в ранние сроки заболевания (до 10 дней), что подтверждает его сомнительную клиническую ценность.

Оценка тяжести состояния

Основными критериями при оценке тяжести заболевания являются: стойкое повышение температуры >38°, проявления дыхательной недостаточности (проба с задержкой дыхания, частота дыханий, SaO₂), объем поражения легких по данным КТ, наличие сопутствующих заболеваний, возраст больного и быстрота развития клинической симптоматики. При развитии клинической симптоматики в сочетании с КТ-2 в первые 2–5 дней болезни прогноз крайне тревожный, требуется обязательная госпитализация пациента. После 10–12 дня болезни и выраженном клиническом улучшении и КТ-2 пациент может наблюдаться в амбулаторных условиях.

Проба с задержкой дыхания является простым, но чувствительным способом оценки дыхательной функции пациента. После нескольких спокойных дыханий, пациент на вдохе должен задержать дыхание на 10 с. Если выполнение теста не вызывает проблем состояние следует расценивать, как стабильное. Необходимо рекомендовать пациенту выполнение теста с задержкой дыхания и подсчет частоты дыханий за 1 минуту для самоконтроля. Невозможность задержать дыхание или ЧД≥22 в 1 мин являлись основанием для госпитализации пациентов. Пациенты в возрасте старше 65 лет и коморбидной патологией с подтвержденной пневмонией (КТ≥1) даже при стабильном состоянии являются кандидатами для госпитализации.

Среднетяжелое течение COVID-19 [1]

- SaO₂<95%.
- Температура >38°C.
- ЧД>22 в 1 мин.
- Одышка при физической нагрузке.
- КТ 1-2 легкая или среднетяжелая пневмония.
- СРБ>10 мг/л.

Тяжелое течение COVID-19 [1]

- КТ 3–4 тяжелая или очень тяжелая пневмония
- ЧД >30 в 1 мин.
- SaO₂ 93%.
- Заторможенность или ажитация.
- АД <90/60 мм рт ст.

Показания для госпитализации больных COVID-19 [1]

Наличие 1 критерия

- Повышение температуры >38,5° в течении трех дней.

- ЧД ≥22 в 1 мин.
- SaO₂<93%.
- Наличие 2 критериев
- Повышение температуры >38°C.
- SaO₂ <95% (≥93%).
- КТ i2 (поражение легких более 25%).
- Критерии выздоровления [1]
- Клиническое улучшение.
- Температура тела <37,2°C.
- SaO₂>96%.
- 2 отрицательных мазка на ПЦР.

Заключение

В период пандемии COVID-19 большая нагрузка ложится на врачей амбулаторного звена, т.к. 80% пациентов имеют бессимптомное или легкое течение болезни. Анализ клинической картины, данных лабораторных показателей позволяет поставить диагноз и оценить тяжесть заболевания в максимально ранние сроки. Для подтверждения текущей болезни COVID-19 необходимо проведение теста амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР тест).

При клиническом подозрении на COVID-19, отрицательных ПЦР тестах положительный иммуноферментный анализ на антитела класса IgG позволяет ретроспективно подтвердить диагноз. Определение IgM, как маркера острой стадии инфекции, имеет сомнительную клиническую ценность. Клиническую эффективность иммунологических исследований можно повысить при сокращении серонегативного периода используемых тестов, например, при внедрении тест-систем на суммарные антитела.

Массовое проведение как первичных, так и контрольных КТ у бессимптомных пациентов и при легком течении COVID-19 клинически не обосновано.

Литература

1. Методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 6 от 28.04.2020). / Metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii COVID-19» (versiya 6 ot 28.04.2020). [in Russian]
2. Методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 7 от 3.06.2020). / Metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii COVID-19» (versiya 7 ot 3.06.2020). [in Russian]
3. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf.
4. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>.
5. He X., Lau E.H.Y., Wu P., et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature medicine. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
7. Ferran M. Coronavirus tests are pretty accurate, but far from perfect. May 6, 2020. <https://theconversation.com/coronavirus-tests-are-pretty-accurate-but-far-from-perfect-136671>
8. Liu R., Liu X., Han H., et al. The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). 2020;. MedRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20045765>.

9. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
10. Adams E., Ainsworth M., Anand R., et al. Evaluation of antibody testing for SARS-CoV-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. National COVID Testing Scientific Advisory Panel. MedRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066407>.
11. Zhao J., Yuan Q., Wang H., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. MedRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189>.
12. Tan W., Lu Y., Zhang J., et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. MedRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.

Информация об авторах:

Сыров Андрей Валентинович – к.м.н., заведующий отделением кардиологии КДЦ № 6 Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

Колупаев Всеволод Евгеньевич – к.м.н., научный советник ООО «Био-Рад Лаборатории», Москва