

**Критерии выписки пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19.  
Когда можно выписывать пациента из стационара или завершить его амбулаторную изоляцию?**

Этот документ был создан по запросу Государства-члена ЕС/ЕЭП (Европейского Союза/ Европейского экономического пространства). В нем предлагаются критерии, подлежащие рассмотрению при принятии решения о выписке пациента с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) из стационара или окончании его амбулаторной изоляции.

*С целью решения данной задачи были выдвинуты следующие вопросы:*

- 1) Какова длительность нахождения вируса в биологических жидкостях у пациентов с клинической симптоматикой после исчезновения симптомов?
- 2) Какова длительность нахождения вируса в биологических жидкостях у пациентов с бессимптомным течением?
- 3) Какие тесты доступны для документирования отсутствия контагиозности при ранее диагностированной инфекции?
- 4) Сколько по времени составил самый длительный задокументированный период возможной передачи инфекции среди пациентов с отсутствием клинической симптоматики?

Вирус SARS-CoV-2 может быть первоначально выявлен в биологическом материале, взятом из верхних дыхательных путей, за 1-2 дня до появления симптомов; при среднетяжелом течении вирус может персистировать на протяжении 7-12 дней, при тяжелом - до 2 недель. У 30% пациентов со среднетяжелым течением заболевания РНК вируса в фекалиях выделялась на протяжении 4-5 недель, начиная с 5 дня после появления симптомов. Однако значимость выделения вируса с фекалиями в вопросе оценки риска заражения подлежит дальнейшему уточнению.

Среди пациентов в Сингапуре были выявлены случаи пролонгированного выделения вируса при исследовании аспирата из носоглотки - до 24 дней от появления симптомов. Исследователи из Германии также выявили случаи пролонгированного выделения вируса с высокой вирусной нагрузкой в мокроте у пациентов на стадии выздоровления.

Однако они отмечают, что жизнеспособность вируса, выявленного с помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), не была при этом подтверждена культуральным методом.

Пролонгированное выделение вируса наблюдалось у детей на стадии выздоровления после легкого течения инфекции: в биологических образцах из респираторного тракта в течение 22 дней, в фекалиях в течение сроков от 2 недель до более чем одного месяца.

У пациентов в Китае наблюдался переход от положительных образцов мазка из полости рта при ранней инфекции к положительным образцам мазка из прямой кишки при поздней инфекции, в связи с чем авторы выразили сомнения по поводу правильности принятия решения о выписке пациентов из больницы исключительно на основе отрицательного мазка из полости рта. Исследователи из Китая сообщают, что в образцах верхних дыхательных путей характер выделения вирусной нуклеиновой кислоты у пациентов,

инфицированных SARS-CoV-2, сходен с таковым у пациентов с гриппом; он также отличается от паттерна, наблюдаемого у пациентов, инфицированных SARS-CoV-1 [6].

*Комментарий ECDC (ЕЦПКЗ - Европейского центра профилактики и контроля заболеваний):* Несмотря на то что фекально-оральный путь передачи не является основным, его значимость до конца не изучена. При выписке пациентам следует рекомендовать строго соблюдать меры личной гигиены с целью предотвращения возможной передачи вируса окружающим. Это относится ко всем пациентам в стадии выздоровления, но особенно к пациентам детского возраста.

### **Какова продолжительность выделения вируса SARS-CoV-2 с биологическими жидкостями среди пациентов с бессимптомным течением заболевания?**

Вирус был выделен у пациентов с бессимптомным течением заболевания. Pan и др. сообщают о случае определения вируса путем проведения ПЦР-РВ у матери и ребенка, при этом у обоих течение было бессимптомным [7]. Noehl и др. также сообщают, что у двоих из 114 немцев, которые были эвакуированы из провинции Хубэй 1 февраля 2020 года, результаты ПЦР-РВ были положительными (материал собран путем взятия мазка из зева), при отсутствии клинической симптоматики [8]. Оба пациента были изолированы в клинике во Франкфурте, где у одного из них были обнаружены слабая сыпь и минимальные проявления фарингита. Спустя неделю пребывания в клинике оба пациента чувствовали себя хорошо, лихорадки не было. При этом была подтверждена потенциальная контагиозность путем выявления вируса культивированием.

Zou и др. сообщают, что вирусная нагрузка при бессимптомном течении аналогична таковой при наличии клинической симптоматики, что указывает на возможность передачи вируса от лиц с бессимптомным течением и находящихся в инкубационном периоде [6]. В исследовании сообщается, что у пациентов с малым количеством симптомов или их отсутствием наблюдался небольшой уровень определяемой вирусной РНК в ротоглотке в течение как минимум 5 дней [6].

Была зафиксирована возможная передача от человека с бессимптомным течением. Vai и др. сообщают о пяти пациентах (члены одной семьи) с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые были госпитализированы с лихорадкой и симптомами со стороны дыхательных путей. Все пациенты имели контакт с другим членом семьи, девушкой 20 лет без клинической симптоматики, после ее возвращения из г. Ухань. Течение заболевания оставалось бессимптомным в течение всего периода лабораторного и клинического наблюдения (на протяжении 19 дней) [9].

*Комментарий ECDC (ЕЦПКЗ - Европейского центра профилактики и контроля заболеваний):* При достаточном количестве ресурсов очевидна польза тестирования пациентов с бессимптомным течением перед снятием режима изоляции. Однако, в контексте ограниченного количества ресурсов в течение эпидемии COVID-19, тестирование пациентов, имевших симптомы заболевания, должно быть приоритетным по отношению к тестированию пациентов без клинической симптоматики.

## **Какие тесты доступны для подтверждения отсутствия возможности передачи при ранее диагностированной инфекции?**

На своем веб-сайте ECDC предоставляет рекомендации. Конкретные тесты, которые в настоящее время рекомендуются ВОЗ для диагностики и подтверждения SARS-CoV-2, описаны на специальной веб-странице ВОЗ. Единственный положительный результат должен быть подтвержден путем проведения ПЦР-РВ, нацеленной на другой ген SARS-CoV-2. Единственный негативный тест на SARS-CoV-2 (особенно проведенный с использованием материала, взятого из верхних дыхательных путей) или положительный результат теста на другой респираторный патоген не исключают инфекции SARS-CoV-2.

Высокий пороговый уровень цикла ПЦР-РВ (к примеру  $> 35$ ), полученный при ПЦР-РВ E-гена, может свидетельствовать о контаминации реагентов. В странах, где эпидемия еще не получила широкого распространения, все положительные результаты должны быть подтверждены с помощью проведения дополнительного ПЦР-исследования, направленного на другой ген. В странах с уже широко распространившейся эпидемией одна генная мишень считается достаточной (см. Обновленное лабораторное руководство ВОЗ). Однако при получении высокого порогового уровня (СТ-величины) при проведении ПЦР-РВ подтверждение положительного результата должно быть рассмотрено во всех регионах и странах.

## **Каков наиболее длительный задокументированный период возможной передачи инфекции при ее бессимптомном течении?**

Недостаточно данных, чтобы дать конкретный ответ на данный вопрос.

## **Какова значимость персистенции вирусной РНК по сравнению с персистенцией вируса?**

Вирусная РНК может персистировать в биологических жидкостях в течение длительного времени. Однако это не всегда значит, что человек является источником инфекции. Для подтверждения возможности передачи инфекции необходимо выделение самого вируса. Noehl и др. представили два случая передачи вируса от пациентов с бессимптомным течением [8].

Обзор рекомендаций по де-изоляции пациентов с COVID-19 от национальных органов стран, в которых были зафиксированы случаи локальной передачи SARS-CoV-2, представлен в таблице ниже.

- Несмотря на некоторые различия в практике, достигнут консенсус относительно необходимости совмещения данных по а) доказанному отсутствию вирусной РНК в биологическом материале, взятом из верхних дыхательных путей с б) исчезновению клинических симптомов

- Для подтверждения отсутствия SARS-CoV-2 требуется по крайней мере два отрицательных результата исследования биологических образцов на SARS-CoV-2, взятых из верхних дыхательных путей, с промежутком не менее, чем 24 часа.
- Что касается пациентов с ранее наблюдавшейся клинической симптоматикой, материал для исследования в их случае должен быть собран не ранее, чем через 7 дней после появления симптомов или по прошествии 3 дней без лихорадки.
- В случае бессимптомного течения, чтобы подтвердить отсутствие вируса в организме, тест должен быть проведен не менее, чем через 14 дней после первого положительного теста.
- Италия указывает на то, что серологические тесты, направленные на выявление антител IgG, специфичных к SARS-CoV-2, также будут иметь важное значение.

**Сравнительная таблица существующих рекомендаций по де-изоляции/выпуску пациентов с COVID-19**

	Госпитализированные пациенты с клинической симптоматикой	Пациенты с бессимптомным течением, находившиеся в режиме изоляции на дому
Министерство Здравоохранения Италии (Ministero della salute, Consiglio Superiore di Sanità, Italy), 28 февраля 2020	<p>Пациента с COVID-19 можно считать излеченным после исчезновения симптомов и двух отрицательных тестов на SARS-CoV-2, проведенных с 24-часовым интервалом.</p> <p>Для пациентов, у которых клиническое выздоровление наступило ранее, чем через 7 дней с момента появления симптомов, рекомендуется выдерживать интервал между первым и последним тестом длительностью в 7 дней.</p> <p><i>Примечание:</i> Освобождение организма от вируса определяется исчезновением вирусной РНК из биологических жидкостей (как у пациентов с клинической симптоматикой, так и без неё), дополненным появлением специфических антител IgG.</p>	Отрицательный тест на РНК SARS-CoV-2, проведенный через 14 дней после первого теста (в конце периода карантина).
Центр контроля и профилактики заболеваний КНР (China CDC).	<p>Могут быть выписаны пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствие лихорадки в течение 3 дней,</li> </ul>	

<p>Протокол диагностики и ведения больных с COVID-19 (7 пробная версия, переработанная)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- улучшение клинической картины со стороны дыхательных путей,</li> <li>- очевидное уменьшение области воспаления при визуализации легких, и</li> <li>- два отрицательных теста на патогены дыхательных путей, последовательно проведенных друг за другом с интервалом не менее чем 24 часа.</li> </ul> <p>В течение 14 дней после выписки пациентам рекомендуется продолжать находиться в режиме изоляции, мониторировать состояние здоровья, носить маску, жить в отдельной хорошо вентилируемой комнате, свести к минимуму тесный контакт с членами семьи, питаться отдельно, тщательно санировать руки и избегать мероприятий на открытом воздухе.</p> <p>Через 2 и 4 недели выписанным пациентам рекомендуется пройти повторные обследования.</p>	
<p>Национальный центр инфекционных заболеваний, Сингапур (National Centre for Infectious Diseases (NCID) Singapore). Де-изоляция пациентов с COVID-19.</p>	<p>Могут быть выписаны пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствие лихорадки в течение как минимум 24 часов,</li> <li>- два отрицательных результата ПЦР на SARS-CoV-2, проведенных с использованием материала, взятого из дыхательных путей, проведенных с 24-часовым интервалом,</li> <li>- прошествие 6 или более дней с момента появления симптомов ИЛИ</li> <li>- лабораторное подтверждение альтернативной этиологии (например, вирус гриппа, бактериемия) ИЛИ</li> <li>- отсутствие близкого контакта с пациентом с</li> </ul>	

	<p>COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- не требует стационарного ухода по другим причинам.</li> </ul> <p>При необходимости должен быть обозначен порядок дальнейшего консультативного и клинического наблюдения, а также телефонных консультирования в течение 14 дней после выписки.</p>	
<p>Центр профилактики и контроля инфекционных заболеваний США (CDC USA) Временное руководство по прекращению мер предосторожности в отношении передачи инфекции и выписке госпитализированных Пациентов с COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Отрицательные результаты ПЦР-РВ, полученные при исследовании как минимум двух последовательно взятых мазков из носоглотки и из зева, собранных с разницей в <math>\geq 24</math> часа, у пациента с COVID-19 (в общей сложности 4 отрицательных образца), И</li> <li>- исчезновение лихорадки без применения жаропонижающих средств, улучшение клинической картины заболевания.</li> </ul> <p><i>Примечание:</i> в каждом конкретном случае решение должно быть принято после консультации с врачами и должностными лицами здравоохранения.</p>	
<p>Центр профилактики и контроля инфекционных заболеваний США (CDC USA) Временное руководство по прекращению изоляции в амбулаторных условиях пациентов с COVID-19</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Отрицательные результаты ПЦР-РВ, полученные при исследовании как минимум двух последовательно взятых мазков из носоглотки и из зева, собранных с разницей в <math>\geq 24</math> часа, у пациента с COVID-19 (в общей сложности 4 отрицательных образца), И</li> <li>- исчезновение лихорадки без применения жаропонижающих средств, улучшение клинической картины</li> </ul>

		заболевания. <i>Примечание:</i> в каждом конкретном случае решение должно быть принято после консультации с врачами и должностными лицами здравоохранения.
--	--	---

## Заключение

При определении органами здравоохранения критериев выписки пациентов с COVID-19 из стационара должны быть приняты во внимание такие факторы, как имеющиеся возможности системы здравоохранения, лабораторные диагностические ресурсы, а также текущая эпидемиологическая ситуация.

На ранних стадиях распространения SARS-CoV-2 (ограниченное количество случаев и отсутствие очевидной устойчивой передачи инфекции: сценарии 1 и 2 в пятом обновлении ECDC Rapid Risk Assessment (Руководства по быстрой оценке риска ЕЦПКЗ)), при отсутствии нагрузки на медицинские учреждения и оптимальных возможностях лабораторного тестирования, пациенты с COVID-19 могут быть выписаны из больницы и переведены на домашний уход (или другие виды внебольничной помощи и изоляции) на основании:

- клинических критериев (в частности, отсутствии лихорадки на протяжении > 3 дней, уменьшения симптомов со стороны дыхательных путей, очевидного уменьшения области воспаления при визуализации легких, отсутствия необходимости помощи в условиях стационара по поводу иной патологии, оценки клинициста)
- лабораторное подтверждение отсутствия инфекции SARS-CoV-2 путем исследования биологического материала, взятого из дыхательных путей; от 2 до 4 отрицательных тестов ПЦР-РВ (при этом берут мазки из носоглотки и зева с интервалом  $\geq 24$  часа). Проводить повторное тестирование у пациентов с наступившим клиническим улучшением рекомендуется не ранее, чем через 7 дней после первого положительного ПЦР-РВ теста.
- Серология: при наличии соответствующего серологического теста - появление специфического IgG .

В условиях устойчивой широко распространяющейся передачи инфекции (сценарий 3 и 4 в пятом обновлении ECDC Rapid Risk Assessment (Руководства по быстрой оценке риска ЕЦПКЗ)) с возрастающей нагрузкой на системы здравоохранения, при перегрузке медицинских учреждений и ограниченных возможностях лабораторного тестирования оправданы альтернативные алгоритмы выписки пациентов с COVID-19 из стационара. Если это клинически целесообразно, может быть рассмотрена выписка из стационара пациентов с легким течением заболевания, при условии перевода данных пациентов на домашний уход или другой вид общественного ухода. После выписки из стационара должна быть рассмотрена возможность дальнейшей изоляции в течение 14 дней с регулярным наблюдением за состоянием здоровья (последующие визиты с целью обследования, консультации по телефону) при условии, что дом оборудован для изоляции и пациент принимает все необходимые меры предосторожности (такие, как отдельная

комната с хорошей вентиляцией, ношение маски для лица, сведение к минимуму тесного контакта с членами семьи, раздельное питание, хорошая санация рук, отсутствие мероприятий на свежем воздухе), чтобы защитить окружающих от возможной передачи инфекции и дальнейшего распространения SARS-CoV-2.

В связи с растущим числом случаев выделения вируса с фекалиями пациентами, находящимися на стадии выздоровления, особенно детьми, необходимо соблюдение рекомендаций по мерам личной гигиены после де-изоляции.

#### **Источники:**

1. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID19). Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
2. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020.
3. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):970-1.
4. Cai J, Xu J, Lin D, Yang z, Xu L, Qu Z, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
5. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging Microbes & Infections*. 2020 2020/01/01;9(1):386-9.
6. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*. 2020.
7. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 2020/02/19/.
8. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*. 2020.
9. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020.