

КИНЕТИКА ВРЕМЕНИ ВИРУСНОГО ОЧИЩЕНИЯ И УРЕГУЛИРОВАНИЕ СИМПТОМОВ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

DeChang^{1,4*} MD&PhD, GuoxinMo^{1*} MD, XinYuan^{2*} MD, YiTao¹ MD, XiaohuaPeng⁵
MD, FushengWang^{2✉}MD, LixinXie^{1✉}MD, LokeshSharma^{5#} PhD, CharlesS. DelaCruz^{5#}
MD&PhD, EnqiangQin^{#2✉}MD

Вступление

SARS-CoV-2 (ранее 2019-nCoV) инфицировал >167 000 пациентов и унес жизни >6600 человек(1). Сообщалось, что у одного пациента в Германии были высокие вирусные титры после устранения лихорадки и он заразил двух из близких контактов после устранения симптомов(2). После этих случаев до сих пор неясно, как долго вирусный титр у пациента был положительным после устранения симптомов. В данном исследовании мы стремились определить кинетику вирусного очищения по времени в отношении устранения симптомов у 16 пациентов, лечившихся в Пекине (Китай), и показать, что половина пациентов с COVID-19 были вирусоположительными даже после устранения их симптомов.

Случаи

Мы изучили все 16 подтвержденных пациентов с COVID-19, выпущенных из лечебного центра Общего госпиталя PLA в Пекине, Китай, в период с 28 января по 9 февраля 2020 года. Все пациенты сдавали мазки из горла, собранные в разные дни, и проходили анализ. Пациентов выписывали после выздоровления и подтверждения "вирусологически-отрицательного" статуса как минимум двумя последовательными ПЦР(3) в реальном времени. В нашем исследовании был только один случай ложно-отрицательного результата, когда у пациента №6 был обнаружен отрицательный результат с последующим положительным выявлением, после чего были получены два последовательных отрицательных теста. История болезни и возможного воздействия была получена от пациента и отмечена в его записях. Эпидемиологически, десять пациентов посетили Ухань после вспышки, и трое имели контакт с известным инфицированным пациентом, двое контактировали с людьми из Ухани, в то время как 1 не имел известного контакта. Основные клинические характеристики приведены в Таблице 1. Средний возраст составил 35,5 лет (диапазон

3-68 лет), из них 11/16 мужчин. Основными симптомами у этих пациентов были жар (14/16), кашель. (11/16), фаренгальгия (5/16) и одышка (2/16). Был отмечен день появления и устранения этих симптомов.

Помутнения грунтового стекла (ПГС) наблюдались при КТ грудной клетки с обеих сторон легких у шести пациентов, только в правом легком у одного из них. Уровни СРБ и прокальцитонина между первым образцом, полученным во время госпитализации, и последним образцом, полученным перед выпиской, были сопоставимы (табл. 1).

Всем пациентам оказывалась различная медицинская помощь для лечения COVID-19. Пятнадцать пациентов лечились альфа-интерфероном вместе с другими противовирусными препаратами, включая осельтамивир (1/16), лопинавир/ритонавир (11/16), ацикловир (1/16), моксифлоксацин (5/16), метилпреднизолон (2/16), гамма-глобулин (2/16), ванкомицин (1/16) и меропенем (1/16) как по отдельности, так и в сочетании друг с другом. Только один пациент нуждался в дыхательной поддержке, включающей механическую вентиляцию.

Временная кинетика наступления симптомов, продолжительность симптомов и удаление вируса из организма описаны в таблице 1. Тест на выявление вируса проводился по клинической картине и повторялся каждые два дня до тех пор, пока у пациента не было отрицательного результата теста. Отрицательный тест вновь подтверждался на следующий день. После подтверждения отрицательного теста пациента попросили провести карантин на дому в течение следующих двух недель с последующим посещением больницы через неделю для подтверждения отрицательного вирусного статуса. Инкубационные периоды оценивались на основании истории болезни пациента или потенциального воздействия. Наши данные показывают инкубационный период 5 дней (IQR 1-6 дней) среди пациентов (за исключением пациента 12, который не подвергался специфическому воздействию). Средняя продолжительность симптомов оценивалась в 8 дней (IQR 6,25-11,5). Самое главное, что половина (8/16) пациента оставалась вирусоположительной (суррогатный

маркер линьки) даже после разрешения симптомов (медиана 2,5 дня, диапазон от 1 до 8 дней). У некоторых из наших пациентов были другие сопутствующие заболевания, к которым относились диабет (2/16) и туберкулез (1/16), оба из которых не влияли на длительность течения болезни. Аналогичным образом, клиническое течение 3-летнего мужчины существенно не отличалось от остальных пациентов.

Обсуждение

Нынешняя пандемия КОВИД-19 является третьей и самой смертоносной вспышкой коронавируса в 21 веке(4), где число инфекций и смертность за короткий период времени превысили число случаев инфицирования как Мерс, так и атипичной пневмонией(1, 5). Несмотря на то, что эта инфекция кажется более легкой с наибольшей летальностью среди более старшего мужского населения с ранее существовавшими заболеваниями(3, 6), она является контагиозной. Способность к распространению может быть обусловлена способностью вируса передаваться от субклинических пациентов. Сообщалось о случаях, когда пациент мог заразить своих близких родственников даже после "видимого выздоровления" от инфекции(2). Это дает нам право исследовать "окно сброса" после клинического выздоровления пациента. В этом исследовании мы сообщаем, что половина пациентов оставалась вирусоположительной даже после устранения симптомов в течение восьми дней (рис. 1). Кинетика вирусного очищения была аналогичной и в другом исследовании Youngetal (12 дней), где все пациенты пережили инфекцию [7]. В противоположность этому вирус сохранялся в течение 20 дней в другом исследовании, где смертность была значительной и составляла >40%(8). Эта информация может стать полезным инструментом для клиницистов и лиц, ответственных за разработку политики, для обеспечения того, чтобы выздоровевшие пациенты не распространяли вирус. Важно отметить, что все наши пациенты были более легкими инфекциями, которые выздоравливали после болезни. Тем не менее, в настоящее время неясно, существует ли задержка с распространением вируса среди более уязвимых групп населения, таких как пожилые люди, или же

они страдают иммунодефицитом, или же проходят иммуносупрессивную терапию.

Нынешние данные получены в основном от молодых людей и мужчин, что согласуется с нашим предыдущим докладом в Пекине(9). Как и в предыдущем исследовании, здесь мы также демонстрируем еще одного ребенка (3-летнего мальчика) с COVID-19, что указывает на способность этого вируса инфицировать маленьких детей, как это было описано недавно(10).

Наше исследование ограничено количеством пациентов, так как случаи за пределами эпицентра вспышки коронавируса, которые до сих пор успешно лечились, были ограничены для выписки из больницы. Наше исследование дает первоначальное представление о кинетике клиренса вируса и его способности сохраняться даже после разрешения болезни в течение 8 дней, что может создать значительные трудности в борьбе с распространением болезни. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, способен ли вирус, обнаруженный с помощью ПЦР в режиме реального времени, передаваться на более поздней стадии заболевания.

Reference:

- (1) World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 56. 2020;2020.
- (2) Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020.
- (3) Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Li M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JTK, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020.
- (4) Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2020;201:P7-P8.
- (5) Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai AC, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- (6) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020.
- (7) Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng O, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020.
- (8) Zhou Fei YT. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
- (9) Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Cruz CSD, Sharma L. Epidemiologic and

Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *JAMA*2020.

(10) Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China.2020.

Легенды:

Рис. 1. Временная кинетика вирусного присутствия в связи с разрешением симптомов. День 0 - первый день проявления симптомов, в то время как синие точки указывают на разрешение симптомов.

Первый оранжевый квадрат обозначает день первого положительного обнаружения вируса, а последний оранжевый квадрат - день первого отрицательного qPCR вируса. F и L указывают на то, что первый и последний лабораторные анализы крови были проведены во время госпитализации.

Таблица 1: Клиническая картина и результаты двукратного лабораторного исследования популяции пациентов с атипичной пневмонией (SARS-CoV-2).

	Всего (n=16)	Медиана(IQR)
Возраст (лет)	35.5(24-43)	
Дни с момента появления симптомов до госпитализации	3.5(3-4)	
Дни от начала симптомов до положительного вирусного теста	3(2-4)	
Дни с момента появления симптомов до появления вируса-отрицателя	10.5(6-12)	
Дни от начала симптомов до устранения симптомов	8(6.25-11.5)	
Дни госпитализации	6.5(5.25-11)	
Дни от положительного до отрицательного	5.5(4-8)	
Дни между вирусным отрицательным разрешением симптомов (у 8 пациентов, которые продолжают оставаться вирусоположительными после устранения симптомов)	2.5(1.25,4.5) (n=8)	
инкубационный период	5(1,6)	
Лихорадка N, (%)	14 (87.5%)	
Фебрильные дни	6.5(5-8)	
Кашель N, (%)	11 (68.75%)	
Продуктивный кашель N, (%)	3 (18.75%)	
Фаренгалгия N, (%)	5 (31.25%)	
Одышка N, (%)	2 (12.5%)	

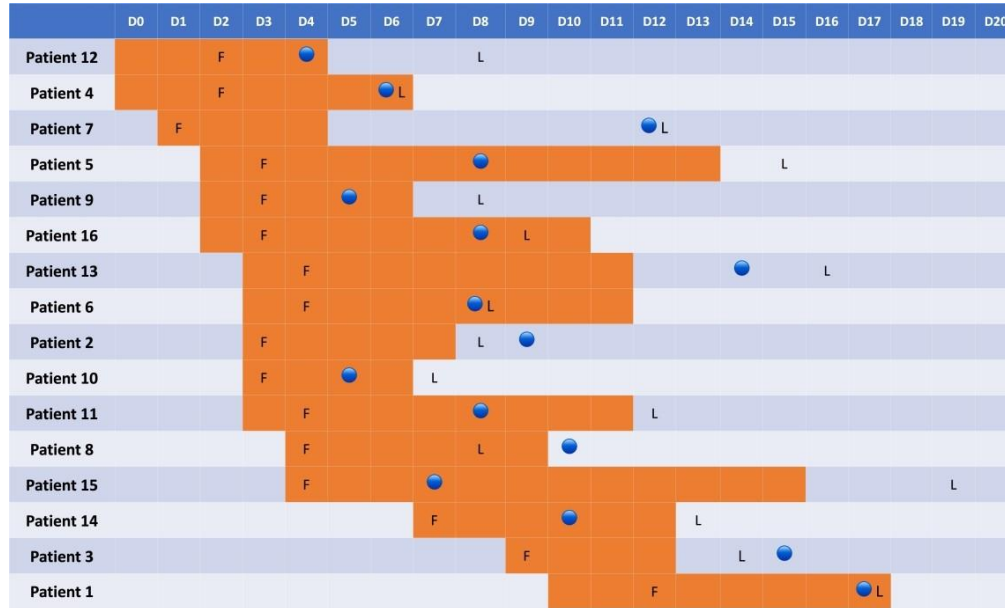
Понос H, (%)	1 (6.25%)
Слабость N, (%)	5 (31.25%)
Головокружительная N, (%)	2 (12.5%)

Всего (n=16) В среднем (SD)

	При поступлении	При выписке
WBCs, ×10⁹/L	5.484(2.44)	6.331 (1.564)
Нейтрофилы		60.17 (14.45)
Абсолютные нейтрофилы,×10 ⁹ /L	3.35(2.60)	3.879 (1.62)
Lymphocytes, %	32.47(15.19)	29.61 (13.68)
Absolutelymphocytes, ×10 ⁹ /L	1.633(0.88)	1.807 (0.91)
Моноциты, %	7.689(2.01)	7.359 (1.93)
Абсолютные моноциты,×10 ⁹ /L	0.4053(0.14)	0.4513 (0.10)
Эйзинофилы,%	1.347(1.15)	2.499 (2.35)
Абсолютные эйзинофилы,×10 ⁹ /L	0.08067(0.09)	0.1693 (0.22)
Базофилы,%	0.28(0.22)	0.3853 (0.17)
Абсолютные базофилы,×10 ⁹ /L	0.01533(0.01)	0.024 (0.01)
RBC10¹²/L	4.498(0.94)	4.718 (0.64)
Гемоглобинг/L	130.4(28.9)	136.5 (18.75)
тромбоциты , ×10 ⁹ /L	162.6(59.44)	233.5 (97.75)

CRP, mg/L	24.81 (41.18)	11.52 (22.67)
PCT, ng/mL	0.6821 (2.45)	0.1325 (0.36)
Fe, $\mu\text{mol/L}$	16.24 (6.96)	15.71 (7.29)
IL-6, pg/mL	18.14 (18.83)	11.66 (17.69)
Serum Ferritin, ng/mL	341.4 (227.2)	402.4 (405.20)

Таблица 1: Клиническая презентация и дважды актуальные лабораторные результаты исследования популяции пациентов с COVID-19



Временная кинетика вирусного присутствия в связи с устранением симптомов. День 0 - первый день проявления симптомов, в то время как синие точки указывают на разрешение симптомов. Первый оранжевый квадрат обозначает день первого положительного обнаружения вируса, а последний оранжевый квадрат - день первого отрицательного qPCR вируса. F и L указывают на то, что первый и последний лабораторные анализы крови были проведены во время госпитализации.

2362x1429mm (72 x 72

DPI)