

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 (ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ДАННЫХ)

Н.П. Митьковская¹, И.А. Карпов¹, Г.П. Арутюнов², Е.А. Григоренко¹, Д.Ю. Рузанов³, Т.В. Статкевич¹, Е.И. Тарловская⁴

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь¹

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, г. Москва, Российская Федерация²

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь³

Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Российская Федерация⁴

УДК 616.2-022

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия, клинические симптомы, диагностика, медикаментозная терапия, профилактика.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.П. Митьковская, И.А. Карпов, Г.П. Арутюнов, Е.А. Григоренко, Д.Ю. Рузанов, Т.В. Статкевич, Е.И. Тарловская. Коронавирусная инфекция COVID-19 (обзор международных научных данных). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 784–815.

Коронавирусная инфекция COVID-19 – ранее неизвестная острая респираторная вирусная инфекция, вызываемая зооантропонозным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, впервые зарегистрированная и описанная в декабре 2019 года в китайском городе Ухань. 30 января 2020 года ВОЗ объявила о чрезвычайной ситуации международного значения и повысила оценку рисков при COVID-19 на глобальном уровне с высоких на очень высокие. Эпидемия была признана пандемией, при которой одновременное заражение вирусом множества людей в ряде стран привело к перегруженности системы здравоохранения, лавинообразному росту количества госпитализаций и летальных исходов.

В статье представлен обзор международных научных данных по этиологии, эпидемиологии, патогенетическим механизмам инфици-

рования, клинической картине COVID-19. Изложены основные подходы к диагностике, профилактике и лечению инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с учетом наличия у инфицированных пациентов коморбидных заболеваний и необходимости анализа лекарственных взаимодействий и токсичности. Представлены клинические, лабораторные и инструментальные критерии, рассматриваемые в качестве прогностических маркеров тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов. Научные и клинические данные по COVID-19, отражающие опыт международных экспертов и ВОЗ, проанализированы с позиций доказательной медицины и возможности их использования в ежедневной клинической практике в условиях организаций здравоохранения Республики Беларусь.

COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION (OVERVIEW OF INTERNATIONAL RESEARCH DATA)

N.P. Mitkovskaya¹, I.A. Karpov¹, G.P. Arutyunov², Ye.A. Grigorenko¹, D.Yu. Ruzanov³, T.V. Statkevich¹, E.I. Tarlovskaya⁴

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus¹

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus³

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation⁴

E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

Key words: *coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, clinical symptoms, diagnosis, drug therapy, prevention.*

FOR REFERENCES. N.P. Mitkovskaya, I.A. Karpov, G.P. Arutyunov, Ye.A. Grigorenko, D.Yu. Ruzanov, T.V. Statkevich, E.I. Tarlovskaya. COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 784–815.

COVID-19 coronavirus infection is a previously unknown acute respiratory viral infection caused by the zoonthropous RNA-containing SARS-CoV-2 virus, first reported and described in December 2019 in the Chinese city of Wuhan. On 30 January 2020, WHO declared an international emergency and upgraded the risk assessment for COVID-19 at the global level from high to very high. The epidemic was recognized as a pandemic, in which the simultaneous infection of many people with the virus in a number of countries led to overloaded healthcare systems, an avalanche of hospitalizations and deaths.

The article presents an overview of international scientific data on the etiology, epidemiology, pathogenetic mechanisms of infection, and the clinical picture

of COVID-19. The main approaches to the diagnosis, prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection are described, taking into account the presence of comorbid diseases in infected patients and the need to analyze drug interactions and toxicity. Clinical, laboratory, and instrumental criteria considered as predictive markers of severe COVID-19 and adverse outcomes are presented. Scientific and clinical data on COVID-19, reflecting the experience of international experts and WHO, are analyzed from the point of view of evidence-based medicine and the possibility of their use in daily clinical practice in the conditions of health organizations in the Republic of Belarus.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19 (от англ. *Corona Virus Disease 2019*) – острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), вызываемая неизвестным ранее зооантропонозным РНК-содержащим бетакоронавирусом SARS-CoV-2, относящимся к подроду *Sarbecovirus*, который впервые был обнаружен в декабре 2019 года в биологических образцах пациентов с пневмонией в китайском городе Ухань [1, 32, 140, 181].

Коронавирусы (CoVs) относятся к подсемейству *Orthocoronavirinae* семейства *Coronaviridae*, род *Nidovirales*; известны четыре рода в подсемействе *Orthocoronavirinae*, а именно альфа-коронавирус (α -CoV), бета-коронавирусом (β -CoV), гамма-коронавирус (γ -CoV) и дельта-коронавирус (δ -CoV) [8]. Геном CoV представляет собой одноцепочечную РНК размером 26 kb–32 kb и является самым большим геномом из известных РНК-вирусов, инфицирующих млекопитающих (род α - и β -CoV) и птиц (δ - и γ -CoV) [193]. Четыре человеческих CoVs (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoVOC43 и HCoV-NKU1) способны вызывать широкий спектр инфекций верхних дыхательных путей с сезонными вспышками по всему миру. Две недавние вспышки вирусной пневмонии, вызванные β -CoVs, представляли собой тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS). В 2002 году атипичная пневмония впервые была зарегистрирована в Китае, а затем быстро распространилась по всему миру, что привело к сотням погибших с 11% смертностью [52]. Затем в 2012 году MERS появился в Саудовской Аравии и распространился в другие страны с уровнем смертности 37% [211]. При развитии данных эпидемий в обоих случаях вирусы попали в человеческую популяцию, вероятно, от летучих мышей через других промежуточных хозяев, например, циветту (*Paruma larvata*, известную любителям экзотического кофе Лювак) при SARS и через верблюда при MERS-CoV [100].

Новое десятилетие началось с появления нового коронавирусного зооноза, теперь называемого COVID-19, также известного как 2019-nCoV [44]. Его возбудитель является седьмым членом семейства коронавирусов, патогенным для человека [15]. В феврале 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) совместно с Международным комитетом по таксономии дали заболеванию и вызывающему его вирусу официальные названия – COVID-19 и SARS-CoV-2 [23, 27, 41].

COVID-19 вызывается новым типом вируса, к которому у современного человека еще не сформировался приобретенный иммунитет,

что делает восприимчивыми к данной инфекции людей всех возрастных категорий [57]. Передача вируса происходит воздушно-капельным, воздушно-пылевым, а также контактным путем через его попадание на поверхности с последующим занесением в глаза, нос или рот [130, 136]. Ведущим путем распространения SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 метров) расстоянии. Контактный путь передачи осуществляется во время непосредственного контакта с инфицированным человеком, чаще при рукопожатиях, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, контактированные вирусом [149]. По данным Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний жизнеспособный вирус обнаруживался в фекалиях пациентов COVID-19, что означает возможность фекально-оральной передачи инфекции через контактированные руки, пищу и воду, однако данный механизм передачи для SARS-CoV-2 не является основным [55, 138, 158]. Нуклеокапсидный белок COVID-19 был выделен из эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, но отсутствовал в эпителии пищевода [79]. Большое количество сообщений опубликовано о возможной передаче инфекции от бессимптомных носителей, имеются свидетельства об обнаружении вируса в крови и слюне [17, 82, 125, 161].

1 апреля 2020 года летальность от данного заболевания в мире оценивалась примерно в 5% [95]. При этом, по мнению экспертов, показатели летальности при COVID-19 с течением времени могут измениться в связи с тем, что ежедневно во всех странах регистрируется увеличение количества заболевших и погибших, возбудитель мутирует, а риски на глобальном уровне оцениваются как очень высокие [26, 29, 37, 85].

СТРУКТУРА SARS-COV-2 И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ COVID-19

Геном SARS-CoV-2 размером 30 kb кодирует большой неструктурный полипротеин ORF1a/b, который дополнительно протеолитически расщепляется с образованием 4 структурных и 5 вспомогательных белков – ORF3a, ORF6, ORF7, ORF8 и ORF9 (рисунки 1) [15, 88].

Четыре структурных белка состоят из шипа (S) поверхностного, мембранного (M), оболочечного (E) гликопротеина и нуклеокапсида (N), которые необходимы для репликации SARS-CoV-2 и инфицирования. Поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 играет ключевую роль в его прикреплении к клеткам-хозяевам и далее расщепляется протеазами хозяина на N-концевую субъединицу S1

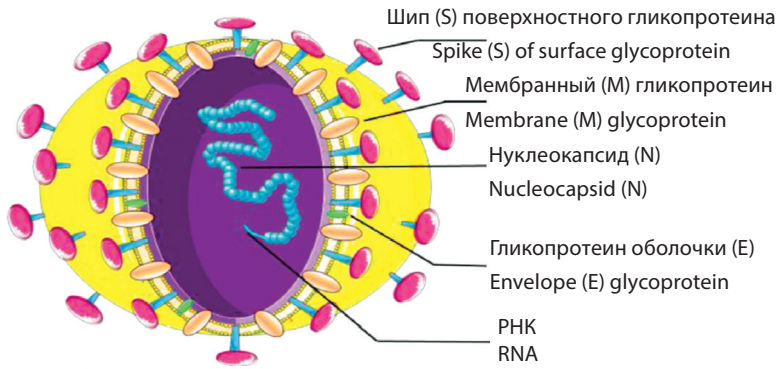


Рисунок 1. Структура SARS-CoV-2

Адаптировано из: Li H., Liu S.M., Yu X.H., Tang S.L., Tang C.K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, vol. 29, pp. 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951 [88].

Figure 1. SARS-CoV-2 Structure

Abridged from: Li H., Liu S.M., Yu X.H., Tang S.L., Tang C.K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, vol. 29, pp. 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020 [88]

и мембраносвязывающий С-концевой участок S2 [50, 93].

Чтобы задействовать рецептор хозяина, рецептор-связывающий домен субъединицы S1 совершает петлеобразные движения, которые могут временно скрывать или активизировать шип S. Данная стратегия позволяет «обмануть» рецептор хозяина, повышая контагиозность вируса [178]. Восприимчивость к коронавирусу, вероятно, связана с наличием рецепторов дипептидилпептидазы-4 и ангиотензинпревращающего фермента-2

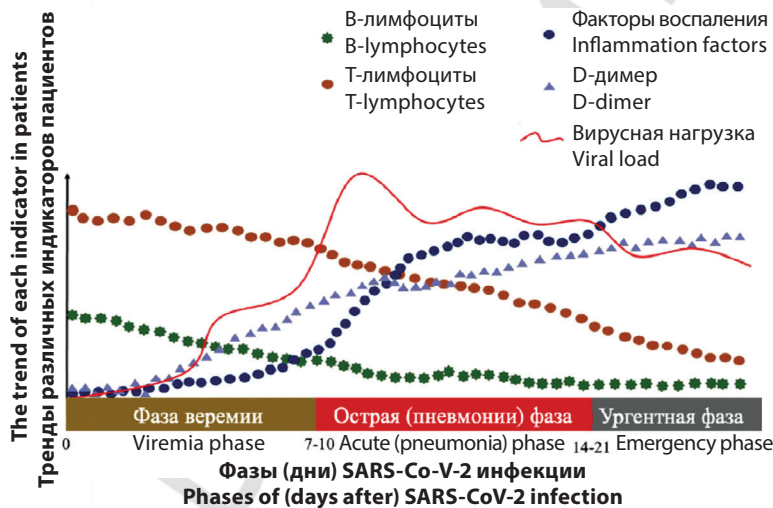


Рисунок 2. Патогенетические фазы COVID-19 при неблагоприятном течении

Адаптировано из Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199 [93].

Figure 2. Pathogenetic phases of COVID-19 in adverse course

Abridged from Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199 [93].

(АПФ2) в нижних дыхательных путях, которые являются основными рецепторами для S пептида (поверхностного гликопротеина) MERS-CoV и SARS-CoV [62, 80].

Генетический код SARS-CoV-2 на 70% аналогичен SARS-CoV и, соответственно, SARS-CoV-2 способен использовать тот же рецептор АПФ2 для проникновения в клетку, что и SARS-CoV [156, 203]. Однако, средство S пептида SARS-CoV-2 к АПФ2 человека примерно в 10-20 раз выше, чем у шипа SARS-CoV [166], что облегчает его трансмиссию от человека к человеку. Понимание структуры и функции поверхностного гликопротеида может помочь в создании лекарственных средств (ЛС) на основе моноклональных антител, а также разработке вакцин.

При попадании в альвеолы SARS-CoV-2 сравнительно быстро реплицируется и способен вызывать гипериммунный ответ, в результате чего возникает гиперцитокинемия с повреждением легочной ткани, других органов и систем. Подобное явление получило название «цитокиновый шторм», характеризующийся неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с полиорганной недостаточностью [18, 165]. Кроме того, общее количество Т-клеток, отдельно CD4+ и CD8+ резко снижается у пациентов с SARS-CoV-2, а сохранившиеся Т-клетки функционально неполноценны [34]. Подобные нарушения иммунной функции приводят к развитию вторичной бактериальной инфекции, что запускает дополнительные воспалительные и токсические каскады и утяжеляет дыхательную недостаточность (ДН).

Ряд исследователей [93] выделяют три патогенетических фазы в развитии COVID-19: фаза веремии, острая фаза (фаза пневмонии), фаза ургентного течения или фаза восстановления.

У пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией, такой как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), иммунная система не может эффективно контролировать вирус в острой фазе, и заболевание приобретает ургентное течение. Количество Т- и В-клеток критически снижается, в то время как уровень воспалительных цитокинов и D-димеров при тяжелом течении продолжает увеличиваться. Отсутствие лечения приводит, как правило, к смерти пациента (рисунок 2).

Если иммунная функция пациентов в острой фазе эффективна, отсутствуют коморбидные заболевания, и проводится оптимальное лечение, вирус может быть эффективно элиминирован с переходом в фазу восстановления (рисунок 3).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В декабре 2019 года эксперты ВОЗ были проинформированы о 44 случаях пневмонии в городе Ухань китайской провинции Хубэй, вызванной неизвестным возбудителем, который ранее не обнаруживался в человеческой популяции [182, 208]. В течение месяца с момента выявления вирус распространился из города Ухань по всей стране, что послужило основанием для объявления 30 января 2020 года чрезвычайной ситуации международного значения и позволило ВОЗ повысить оценку рисков на глобальном уровне с высоких на очень высокие [3, 111, 143]. Еще через месяц эпидемия была признана пандемией, при которой одновременное заражение SARS-CoV-2 большого количества людей в ряде стран привело к перегруженности системы здравоохранения, лавинообразному росту количества госпитализаций и летальных исходов [70, 77, 117, 158]. Учитывая вышеизложенное, экспертами ВОЗ до момента формирования коллективного иммунитета в качестве наиболее важной и значимой ответной меры по отношению к инфекции были признаны не лечебные методы, а мероприятия, направленные на снижение скорости распространения SARS-CoV-2 [43, 73, 181]. Постановлением Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. №66 COVID-19 (код МКБ-10 – В 34.2 «Коронавирусная инфекция неуточненная») включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, наряду с такими особо опасными инфекциями, как чума, холера, оспа.

Предположительно SARS-CoV-2 лучше передается в сухих и холодных условиях, однако для точного определения его сезонности требуются дополнительные исследования. Контагиозность данного вируса нуждается в уточнении: по оценкам ВОЗ 1 пациент может инфицировать от 1,4 до 2,5 человек, по данным исследователей из Великобритании от 1,5 до 3,5 лиц, по заключению китайских экспертов от 1,96 до 4,39 человек [77, 149, 158].

Если сравнивать эпидемиологические характеристики COVID-19 и хорошо изученного сезонного гриппа, можно отметить, что оба заболевания схожи по клиническим проявлениям: могут протекать бессимптомно, в легкой или тяжелой форме, вызывать пневмонию и приводить к летальному исходу. Они имеют одинаковые пути передачи возбудителя, однако в отличие от SARS-CoV-2 передача вирусов гриппа в основном происходит до появления клинических симптомов [98]. Грипп имеет менее продолжительный инкубационный период (порядка 3-х дней), за счет чего вирус гриппа быстро распространяется в популяции с одинаковой скоростью

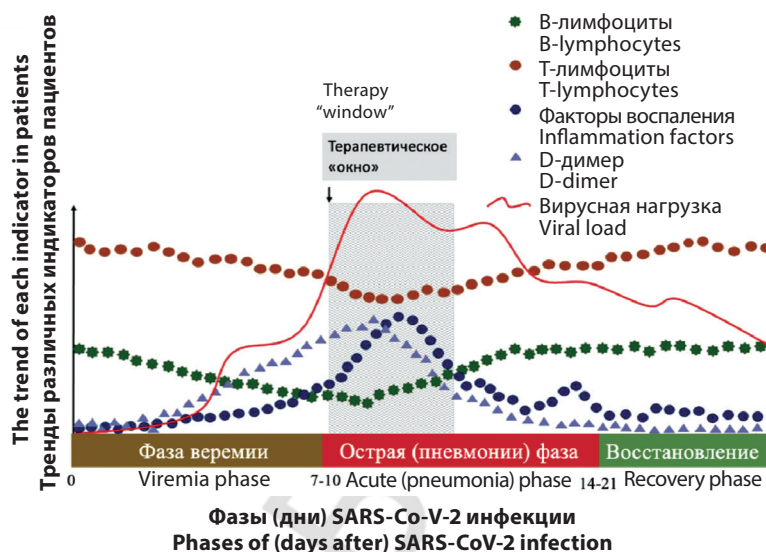


Рисунок 3. Патогенетические фазы COVID-19 при благоприятном течении

Адаптировано из: Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199 [93].

Figure 3. Pathogenetic phases of COVID-19 in favourable course

Abridged from Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199 [93].

среди взрослого населения и детей. Исходя из анализа случаев заболеваний среди семей в Китае, в отличие от гриппа при COVID-19 происходит первоначально инфицирование взрослых, от которых уже заражаются дети [167, 190].

Стандартное обследование пациентов при предполагаемом диагнозе COVID-19 подразумевает выделение среди обследуемых двух категорий – подозрительный и подтвержденный случай COVID-19 [149, 173].

➤ К категории «подозрительный случай COVID-19» относятся пациенты с клиническими проявлениями ОРВИ, бронхита, пневмонии, ОРДС, сепсиса в сочетании с отягощенным эпидемиологическим анамнезом: возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов; наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по поводу инфекции, вызванной SARS-CoV-2, которые в последующем заболели; наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19.

➤ К подтвержденным случаям COVID-19 относят пациентов, имеющих положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений. При этом вероятность передачи вируса минимальна у инфицированных лиц с легким течением или неспецифическими проявлениями ин-

фекции и возрастает при выраженных респираторных симптомах, достигая пика к десятому дню заболевания, когда большинство пациентов теоретически уже должно быть госпитализировано либо изолировано.

В соответствии с текущей ситуацией на 7 апреля 2020 года во всем мире зарегистрировано 1279722 подтвержденных случаев COVID-19, из которых 72614 завершились летальным исходом [88].

Благоприятному течению COVID-19 способствует своевременное терапевтическое воздействие (во время терапевтического окна), пока патогенетически обусловленные изменения не привели к необратимым реакциям [93]. Также для принятия решения о начале соответствующего лечения важно знать прогностические маркеры неблагоприятного (тяжелого) течения, которые будут обсуждаться в последующих разделах [201].

Для всех категорий взрослого населения при COVID-19 помимо отягчающего коморбидного фона выделены следующие лабораторные критерии, ассоциированные с неблагоприятным исходом: лимфопения, повышение уровня трансаминаз, креатинфосфокиназы, тропонина, лактатдегидрогеназы, D-димеров и С-реактивного белка, а также развитие острого повреждения почек (ОПП) [60, 128, 180].

Хорошо изучены изменения морфологии легочной ткани пациентов с COVID-19 и ОРДС (рисунок 4) [159, 188]: десквамация пневмоцитов с образованием гиалиновой мембраны, интерстициальная мононуклеарная воспалительная инфильтрация с многоядерными гигантскими клетками и атипично увеличенными пневмоцитами с крупными ядрами, гранулами в цитоплазме и во внутриальвеолярных пространствах, что является проявлением не только избыточной воспалительной реакции, но также

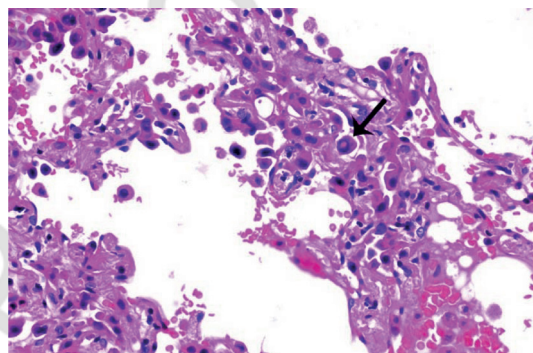


Рисунок 4. Гистологический препарат ткани легкого пациента с COVID-19. Гиперпластические пневмоциты, некоторые с вирусными включениями (стрелка)

Figure 4. Histological preparation of lung tissue of a patient with COVID-19. Hyperplastic pneumocysts, some with viral inclusions (arrow)

Адаптировано из: Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2020, Feb 28. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010 [159].

Abridged from Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2020, Feb 28. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010 [159].

вируси индуцированного цитопатического эффекта и прямого цитопатического действия SARS-CoV-2 [192]. Данные патологические характеристики COVID-19 однотипны с теми, которые наблюдаются при SARS-CoV и MERS-CoV инфекции [35]. Понимание патогенетических механизмов тяжелого течения COVID-19 может быть полезно для углубления представлений о патогенезе SARS-CoV-2 пневмонии, разработки эффективной стратегии лечения тяжелых пациентов и снижения смертности [36, 93].

Еще никогда респираторный вирус не привлекал такого пристального внимания со стороны исследователей, и многие вопросы патогенеза вирусных респираторных инфекций еще предстоит выяснить. Возможно, уже до выхода журнала с данной статьей появятся новые знания, однако в такой период выдвигается достаточно гипотез, которые часто представляются как результаты исследований. Например, W.Liu из Сычуаньского университета науки и технологий совместно с H.Li из Ибиньского университета опубликовали сообщение, что «вирус SARS-CoV-2 может атаковать эритроциты человека, связываясь с молекулами гемоглобина, приводить к нарушению транспортировки кислорода по кровотоку с развитием каскада гипоксических реакций и ДН». Исследователи делают вывод, что «протоколы вентиляции легких и респираторной поддержки при ОРДС могут навредить пациентам с коронавирусной пневмонией, вызывая повреждение легких. Большую пользу могут принести переливание крови и гипербарическая оксигенация пациентов» [63, 96]. Насколько эта гипотеза обоснована, покажут дальнейшие научные исследования, однако, не имея серьезной доказательной базы, она должна очень осторожно трактоваться клиницистами.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ COVID-19

Полная клиническая картина ОРВИ, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, пока не ясна. Симптомы COVID-19 развиваются в среднем на 5-6 день с момента заражения, а инкубационный период составляет 1-14 дней. Заболевание может протекать бессимптомно, в легкой или тяжелой форме с прогрессивно нарастающим риском смерти по мере утяжеления клинической картины. На сегодняшний день описаны три основные клинические формы COVID-19 [162, 175]:

- ОРВИ легкого течения с поражением верхних дыхательных путей;
- вирусная пневмония, не представляющая угрозы для жизни пациента;
- тяжелая пневмония, сопровождающаяся развитием ОРДС.

Среди других возможных осложнений отмечены ДН, сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок, миокардиты, перикардиты, нарушения ритма и проводимости (таблица 1) [64].

Точную частоту бессимптомного течения COVID-19 среди инфицированных предостановить. При вспышке заболевания на круизном лайнере около 50% лиц с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 не имели клинической симптоматики; у 18% из них клинических признаков заболевания в процессе последующего наблюдения так и не появилось, что позволило сделать выводы о наличии истинно бессимптомной формы COVID-19 [88].

Неосложненная инфекция верхних дыхательных путей предполагает наличие у пациента лихорадочно-интоксикационного (присутствует у > 90% инфицированных) и/или катарального синдромов без признаков поражения внутренних органов. Катаральный синдром при COVID-19 может быть представлен кашлем (у 80% инфицированных), заложенностью носа, ринореей, конъюнктивитом, болью в горле [21, 64].

Среди типичных для COVID-19 симптомов можно отметить одышку (до 55% случаев), быструю утомляемость (44%), ощущение давления в грудной клетке (у > 20% инфицированных), временную утрату обоняния и изменение вкусовых ощущений [209]. По результатам Европейского многоцентрового исследования, включавшего 417 пациентов, соответственно 85,6% и 88,0% инфицированных лиц сообщали о нарушениях восприятия запахов и вкуса. Нарушение восприятия запахов предшествовало появлению других симптомов в 11,8% случаев и чаще отмечалось у инфицированных женщин по сравнению с мужчинами [117]. Резкое усиление одышки обычно развивается к 6-8 дню от момента инфицирования. Также установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгии (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данная симптоматика может наблюдаться при отсутствии повышения температуры тела (до 10% инфицированных). Первые опубликованные данные о клинико-лабораторных проявлениях COVID-19 представлены в таблице 2 [64].

О клиническом варианте нетяжелой пневмонии говорят в тех случаях, когда у пациента имеется лихорадочно-интоксикационный синдром, клинические признаки поражения нижних дыхательных путей без нарушения функции внутренних органов и рентгенологически подтвержденная пневмония. Данный клинический вариант течения COVID-19 трансформируется в диагноз тяжелой пневмонии, если у пациента развива-

Осложнение	Распространенность среди пациентов
Острый респираторный дистресс-синдром	15-33%
Острая дыхательная недостаточность	8%
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	7-20%
Острая почечная недостаточность	3-8%
ДВС-синдром	71% среди погибших
Воспалительная кардиомиопатия	33% среди тяжелых форм заболевания
Вторичные инфекции	6-10%
Септический шок	4-8%
Осложнения беременности	Статистические данные отсутствуют

Complication	Prevalence among patients
Acute respiratory distress syndrome	15-33%
Acute respiratory failure	8%
Acute cardiovascular failure	7-20%
Acute renal failure	3-8%
DIC syndrome	71% among the deceased
Inflammatory cardiomyopathy	33% among severe forms
Secondary infections	6-10%
Septic shock	4-8%
Pregnancy complication	Statistics are not available

Адаптировано из (Abridged from): Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 24, no. 20, pp. 30183–30185. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 [64].

ется в процессе лечения или исходно имеет место ДН, признаками которой является тахипноэ > 30/мин, гипоксемия артериальной крови или снижение SpO₂ < 93% при дыхании атмосферным воздухом. Отмечается, что при тяжелой пневмонии снижение SpO₂ < 88% регистрируется более чем у 30% пациентов [91].

ОРДС развивается при появлении и/или усугублении ДН в течение 7 дней от начала заболевания, сопровождающейся выявлением двустороннего затенения при рентгенологическом исследовании легких и снижением респираторного индекса PaO₂ / FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст. [19, 51].

Несмотря на опубликованную ВОЗ информацию о том, что у большинства заразившихся заболевание протекает в легкой форме [189, 207], по данным одного из исследований у всех госпитализированных пациентов с COVID-19 при проведении компью-

Таблица 1. Распространенность среди инфицированных пациентов осложнений COVID-19

Table 1. Prevalence of COVID-19 complications among the infected patients

Таблица 2.
Частота встречаемости
клинико-лабораторных
проявлений COVID-19
у инфицированных лиц

Клинические симптомы и лабораторные изменения	Распростра- ненность среди пациентов
Лихорадочно-интоксикационный синдром	98%
Кашель	78%
Миалгии и слабость	44%
Наличие мокроты	28%
Диарея	3%
Лимфопения	63%
Отсутствие лейкоцитоза (абсолютное количество лейкоцитов в крови $\leq 10 \times 10^9/l$)	1%
Повышение в сыворотке крови уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 40 ЕД/л	37%
Повышение в сыворотке крови уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) > 243 ЕД/л	73%
Повышение в сыворотке крови уровня креатинина > 133 мкмоль/л	10%
Повышение в сыворотке крови уровня вы- сокочувствительного тропонина > 28 пг/мл	12%
Показатели прокальцитонина в сыворотке крови $< 0,1$ нг/мл	69%

Table 2.
Frequency of clinical
and laboratory
manifestations
of COVID-19 in infected
individuals

Clinical symptoms and changes in laboratory findings	Prevalence among patients
Fever-intoxication syndrome	98%
Cough	78%
Myalgia and malaise	44%
Presence of sputum	28%
Diarrhea	3%
Lymphopenia	63%
Absence of leukocytosis (absolute number of white blood cells in the blood $\leq 10 \times 10^9/l$)	1%
Increase in serum levels of alanine aminotransferase (ALT) > 40 U/l	37%
Increase in serum levels of lactate dehydrogenase (LDH) > 243 U/l	73%
Increase in serum creatinine level > 133 mmol/l	10%
Increased serum levels of highly sensitive troponin > 28 pg/ml	12%
Serum procalcitonin values < 0.1 ng/ml	69%

Адаптировано из (Abridged from) Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 24, no. 20, pp. 30183–30185. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 [64].

терной томографии (КТ) обнаруживалась инфильтрация легочной ткани и симптом «матового стекла» [200]. В другом исследовании изменения в легких были выявлены у 75% пациентов, включая асимптомные случаи инфицирования SARS-CoV-2. При этом у трети пациентов развивался ОРДС, ассоциированный с «цитокиновым штормом», а уровень С-реактивного белка коррелировал с тяжестью течения пневмонии, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом в отношении выздоровления [150].

На сегодняшний день показано, что основными рентгенологическими проявления-

ми пневмонии при COVID-19, выявляемыми преимущественно при КТ легких, являются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидация инфильтратов, двусторонние сливные инфильтративные затемнения, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних отделах легких, небольшой плевральный выпот [59, 74, 75, 174].

Вовлечение в воспалительный процесс сердечно-сосудистой системы (ССС) приводит к развитию миокардита, перикардита, острого коронарного синдрома (ОКС), нарушений ритма и проводимости. Острая сердечная недостаточность (ОСН) встречается в основном среди тяжелых пациентов с COVID-19 [53, 94, 179]. В случае, если SARS-CoV-2 инфицирован пациент с диагностированным ранее сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), в процессе лечения ОРВИ может потребоваться строгий контроль за показателями структурно-функционального состояния сердца и коррекция проводимого медикаментозного лечения с учетом имеющегося у пациента коморбидного заболевания и лекарственных взаимодействий [177].

Важно отметить, что клинические симптомы COVID-19 во всех возрастных группах невозможно отличить от других острых респираторных инфекций. Пневмония, вызванная SARS-CoV-2, также не может быть клинически отличимой от пневмоний, развитие которых обусловлено повреждающим действием других вирусных агентов. Ключевую роль в определении этиологического диагноза имеют лабораторные методы исследования, позволяющие обнаружить РНК возбудителя в биологическом материале пациента и провести дифференциальный диагноз с учетом эпидемиологической ситуации в стране и анамнеза заболевания [191].

Принятие решения о необходимости госпитализации пациента осуществляется с учетом требований, предусмотренных приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 марта 2020 г. №255 «Об утверждении Инструкции по ведению пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией», от 6 апреля 2020 г. №387 «Об утверждении Инструкции по организации медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с вероятной или подтвержденной инфекцией COVID-19 и дополнительных противоэпидемических мерах», от 6 апреля 2020 г. №388 «Об утверждении Инструкции по ведению пациентов от 0 до 18 лет с подтвержденной инфекцией COVID-19 и совершенствованию организации оказания медицинской помощи», от 15 апреля 2020 г. №433 «Об организации оказания медицинской помощи пациентам с внебольничной пневмонией с нетяжелым

течением, не связанной с инфекцией COVID-19, и пациентам с инфекцией COVID-19 в амбулаторных условиях» с учетом динамично обновляющихся дополнений и изменений в данные приказы.

COVID-19 И КОМОРБИДНОСТЬ

Коморбидность в условиях пандемии обуславливает трудности и ошибки в диагностическом и лечебном процессе [1, 141]. Дополнительные сложности связаны с отсутствием на настоящий момент результатов рандомизированных исследований, позволяющих дать объективную информацию о предпочтительной тактике ведения пациентов с коронавирусной инфекцией при наличии сопутствующих заболеваний. Вместе с тем, практически ежедневно появляются новые, часто вступающие в противоречие друг с другом, данные об особенностях течения, причинах декомпенсации и сочетанной терапии хронических заболеваний при наличии коронавирусной инфекции.

Не вызывает сомнений, что наиболее значимым фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом, является возраст пациентов, что сочетание пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией у пациентов с коронавирусной инфекцией создают клиническую ситуацию с высоким риском неблагоприятных исходов, особенно в условиях тяжелого течения инфекционного процесса. Причины связаны как с возрастающей вероятностью декомпенсации имеющегося хронического заболевания, так и со спецификой поражения вирусом различных органов и систем [45, 94, 132].

Согласно анализу Центра по контролю и предотвращению заболеваний Китая среди 72314 заразившихся на 11 февраля 2020 года в 95% случаев были лица в возрасте от 20 до 79 лет, в 1% – дети 9 лет и младше, 1% – пациенты в возрасте от 10 до 19 лет, 3% – пожилые люди в возрасте от 80 лет. Средний возраст пациентов в Китае составил 51 год, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов пожилого возраста (60 и более лет), среди заболевших часто отмечались такие коморбидные заболевания, как СД в 20%, АГ в 15%, другие сердечно-сосудистые заболевания в 15%. Соотношение мужского и женского пола составило 1:1. Среди заболевших 4% были медицинскими работниками. О случаях COVID-19 среди детей сообщалось редко, средний возраст инфицированных составил 6,7 лет (от 1 дня до 15 лет), из них 60,8% – мальчики, обычно заражение происходило в результате контакта ребенка с инфицированным членом семьи (90% случаев) [22].

В США примерно треть заболевших COVID-19 являются лицами старше 65 лет,

на них приходится 45% госпитализаций, 53% переводов в отделения интенсивной терапии и реанимации, а также 80% летальных исходов [12, 26]. Исследование, включавшее 4 226 пациентов, продемонстрировало значения показателя смертности 1% среди лиц моложе 54 лет, 3-11% в возрастном диапазоне 65-84 года и 10-27% у пациентов старше 85 лет. Более 80% смертей произошло в возрасте старше 65 лет [132].

В результате проведенного китайскими специалистами ретроспективного анализа частоты госпитализаций в отделения интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), развития летального исхода у пациентов с и без коморбидных состояний установлен самый высокий риск развития комбинации заявленных конечных точек у пациентов с онкологической патологией и у лиц с двумя и более коморбидными заболеваниями, а наличие АГ, СД и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) увеличивало риск неблагоприятного течения более чем в 1,5 раза [53]. В США среди 122653 пациентов с COVID-19 одно или более коморбидных состояний, таких как хронические болезни легких, ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, СД, хроническая болезнь почек (ХБП), заболевания печени, деменция, курение были установлены у 37,6% всех пациентов и у 78%, госпитализированных в ОИТР [26].

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Наличие ССЗ у пациентов с коронавирусной инфекцией рассматривается как предиктор неблагоприятного прогноза, который может быть обусловлен развитием острого повреждения миокарда смешанного генеза, ОКС, декомпенсацией АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ИБС (таблица 3). В качестве патогенетических механизмов, лежащих в основе миокардиального повреждения при COVID-19, рассматриваются прямое повреждающее действие SARS-CoV-2, влияние системного воспалительного процесса на ССС, нарушение баланса потребности и доставки кислорода, кардиотоксический эффект противовирусной терапии. Наличие высоких значений тропонина и его прогрессирующая в процессе госпитализации динамика повышает риск необходимости ИВЛ и смертельного исхода в 5 раз [9, 94, 150].

Наиболее распространенной кардиоваскулярной патологией считается АГ, которая встречается у 30% пациентов с COVID-19 и является фактором, ассоциированным с повышенным риском необходимости ИВЛ и смертельного исхода [141]. Высокая частота встречаемости АГ среди пациентов с коронавирусной

Таблица 3. Особенности течения и подходы к диагностике и терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с коронавирусной инфекцией

Заболевание	Особенности течения	Подходы к диагностике и терапии
Острое повреждение миокарда	Встречается в 8-28% случаев. Возможно развитие миокардита, перикардита, острой сердечной недостаточности.	Целесообразно определять уровень высокочувствительного тропонина, мозгового натрийуретического пептида (BNP, NT-proBNP) исходно и повторно при развитии тяжелого течения коронавирусной инфекции, а также при появлении кардиологических жалоб, симптомов или их утяжелении в процессе лечения.
АГ*	АГ встречается примерно у 30% пациентов с коронавирусной инфекцией и значительно повышает риск неблагоприятного исхода.	Для коррекции терапии при АГ в случае COVID-19 целесообразно использование удаленного консультирования, стандартных подходов к терапии и общепринятых целевых уровней АД. Применение ранее назначенных ЛС*, оказывающих воздействие на функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, целесообразно продолжать с мониторингом показателей гемодинамики, функциональных показателей почек, уровня сывороточного калия.
Стабильные формы ИБС*	В условиях COVID-19 наличие стабильной ИБС повышает вероятность развития ОКС и неблагоприятного исхода.	В случае инфицирования пациента со стабильной ИБС необходимо продолжить прием ранее назначенной терапии. Важен прием ЛС, стабилизирующих атеросклеротическую бляшку (статинов). В связи с прокоагулянтным эффектом воспаления целесообразно применение оптимальной антитромботической терапии, особенно у пациентов после стентирования коронарных артерий и при наличии фибрилляции предсердий.
ОКС*	Необходима дифференциальная диагностика ОКС и острого повреждения миокарда, обусловленного COVID-19.	Подходы к терапии ОКС с подъемом сегмента ST у пациентов с коронавирусной инфекцией сохраняют принципы действующих клинических рекомендаций и требуют проведения реперфузионной терапии в ранние сроки со строгим соблюдением правил эпидемиологической безопасности и использованием средств защиты. Приоритет отдается тромболитису в изолированной палате, при отсутствии эффекта от которого целесообразно выполнение ЧКВ* в условиях отдельной операционной. Для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, относящихся к категории очень высокого риска, целесообразно применение ранней инвазивной стратегии. В случае промежуточного риска или стабильного состояния пациентов высокого риска необходимо рассмотреть возможность медикаментозной терапии с проведением коронароангиографии при дестабилизации или в подостром периоде после выздоровления от COVID-19.
Нарушения ритма	Частота встречаемости среди всех пациентов с COVID-19 – 16.7%; 44.4 % – у тяжелых. При выявлении аритмии диагностический процесс необходимо дополнить определением тропонина и BNP, NT-proBNP.	Для экстренного контроля ЧСС у пациентов с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий предпочтительно применение бета-блокаторов (при отсутствии сердечной недостаточности, шока) или амиодарона (при артериальной гипотензии). При нестабильной гемодинамике необходимо проведение электрической кардиоверсии.
ХСН*	Частота встречаемости ХСН среди умерших пациентов с COVID-19 – 52%, среди выписанных – 12%. Нарастание уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP, NT-proBNP) свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.	Необходимо продолжить прием ранее назначенных ЛС, составляющих основу терапии ХСН. Рекомендуется мониторинг веса пациентов, объема выпитой (введенной) и выделенной жидкости с динамической оценкой водно-электролитного баланса и его коррекцией в случае необходимости.

* П р и м е ч а н и е: АГ – артериальная гипертензия, ЛС – лекарственные средства, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОКС – острый коронарный синдром, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Table 3. Features of the course and approaches to the diagnosis and treatment of diseases of the cardiovascular system in patients with coronavirus infection

Disease	Course features	Approaches to diagnosis and treatment
Acute myocardial injury	Occurring in 8-28% of cases. Possible development of myocarditis, pericarditis, acute heart failure.	It is advisable to determine the level of highly sensitive troponin, brain natriuretic peptide (BNP, NT-proBNP) initially and repeatedly in the development of a severe course of coronavirus infection, as well as in the appearance of cardiac complaints, symptoms or their aggravation during treatment.
HT*	HT occurs in approximately 30% of patients with coronavirus infection and significantly increases the risk of an adverse outcome.	To correct therapy for hypertension in the case of COVID-19, it is advisable to use remote counseling, standard approaches to therapy, and generally accepted target BP levels. It is advisable to continue the use of previously prescribed drugs that affect the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system together with monitoring of hemodynamic parameters, functional kidney indicators, and serum potassium levels.

The end of the table 3

Disease	Course features	Approaches to diagnosis and treatment
Stable forms of IHD*	In COVID-19 conditions, the presence of stable IHD increases the likelihood of developing ACS and an adverse outcome.	In case of infection of a patient with stable IHD, it is necessary to continue the previously prescribed therapy. It is important to take drugs that stabilize the atherosclerotic plaque (statins). Due to the procoagulant effect of inflammation, it is advisable to use optimal antithrombotic therapy, especially in patients after stenting of the coronary arteries and in the presence of atrial fibrillation.
ACS*	Differential diagnosis of ACS and acute myocardial injury caused by COVID-19 is required.	Approaches to the treatment of ST-segment elevation ACS in patients with coronavirus infection maintain the principles of current clinical recommendations and require early reperfusion therapy with strict compliance with the rules of epidemiological safety and the use of protective equipment. Priority is given to thrombolysis in an isolated ward, in the absence of an effect from which it is advisable to perform PCI* in a separate operating room. For patients with non-ST-segment elevation ACS who are classified as very high risk, it is advisable to use an early invasive strategy. In the case of intermediate risk or stable condition of high-risk patients, it is necessary to consider the possibility of drug therapy with coronary angiography during destabilization or in the subacute period after recovery from COVID-19.
Arrhythmia	Frequency of occurrence among all patients with COVID-19 – 16.7%; 44.4 % – in severe cases. When detecting arrhythmia, the diagnostic process must be supplemented with the definition of troponin and BNP, NT-proBNP.	For emergency heart rate monitoring in patients with atrial fibrillation and/or flutter, it is preferable to use Beta-blockers (in the absence of cardiovascular failure, shock) or Amiodarone (with arterial hypotension). In unstable hemodynamics, electrical cardioversion is necessary.
CHF*	The incidence of CHF among deceased patients with COVID is 19 – 52%, and among discharged patients – 12%. An increase in the level of brain natriuretic peptide (BNP, NT-proBNP) indicates an unfavorable prognosis.	It is necessary to continue taking previously prescribed drugs that form the basis of CHF therapy. It is recommended to monitor the weight of patients, the volume of liquid consumed (injected) and excreted, with a dynamic assessment of the water-electrolyte balance and its correction if necessary.

* Note: HT – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, ACS – acute coronary syndrome, CHF – chronic heart failure, PCI – percutaneous coronary intervention.

Адаптировано из: (Abridged from:) [5, 9, 45, 47, 53, 90, 141, 151, 160, 179, 194].

инфекцией не является неожиданной, учитывая общую распространенность данного заболевания в популяции.

Влияние коморбидной патологии на течение COVID-19 может быть продемонстрировано цифрами летальности, представленными Центром по контролю и профилактике заболеваний Китая: 6% у пациентов с АГ, 7,3% – с СД и 10,5% – с ИБС, при общем значении на уровне 2,3%. В данном исследовании, которое основано на максимальной выборке подтвержденного инфицирования COVID-19, пациенты с АГ составляли 13%, 32% в случае смертельного исхода, ИБС встречалась у 4,2% пациентов, у 18,3% случаев смерти при COVID-19 [185].

Миокардиальное повреждение при COVID-19 встречается у 8-28% пациентов и характеризуется развитием сердечно-сосудистой недостаточности, нарушениями ритма и проводимости, повышенными уровнями тропонина, мозгового натрийуретического пептида [9, 94, 194]. Вирусная инфекция вызывает вирусный и токсический миокардит, «цитокиновый шторм», коагулопатию, гиперсимпатикотонию, тяжелую гипоксию,

увеличение метаболических потребностей, что при наличии хронических ССЗ и, соответственно, сниженного коронарного резерва, приводит к развитию декомпенсации. С другой стороны, в условиях воспалительного процесса значительно возрастает риск разрыва атеросклеротической бляшки и тромботических осложнений с развитием ОКС.

Лекарственные средства, применяемые при лечении COVID-19, требуют тщательного учета их кардиотоксичности и межлекарственных взаимодействий [9, 38]. Лопинавир / Ритонавир, с одной стороны, может повышать концентрации ЛС, которые метаболизируются СYP3A и транспортируются некоторыми белками-переносчиками, являясь ингибиторами цитохрома СYP3A и белков-транспортеров, с другой стороны, повышает активность цитохромов СYP2C9 и СYP2C19, снижая концентрации ЛС, которые подвергаются метаболизму в этих системах, и уменьшая их терапевтические эффекты [13, 16, 92, 135, 196]. Кроме того, Лопинавир / Ритонавир замедляет АВ проведение и может быть опасен у пациентов с исходным нарушением проводимости или

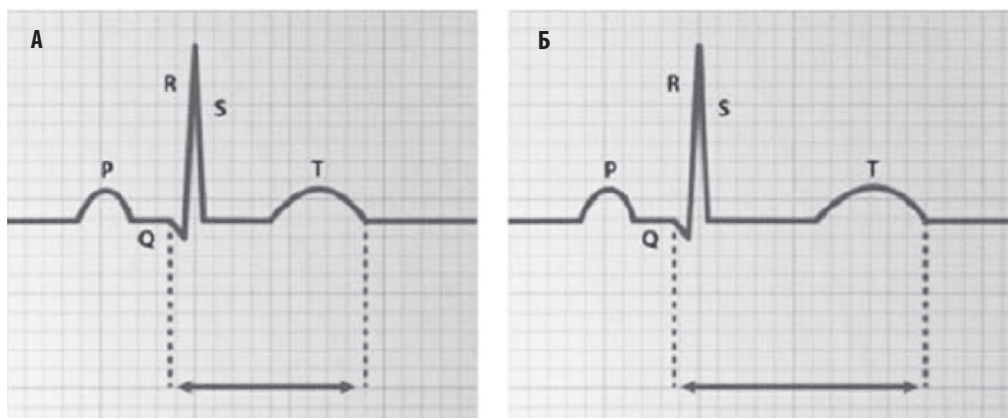


Рисунок 5.
А. Нормальная ЭКГ.
Б. Удлиненный интервал QT

Figure 5.
A. Normal ECG.
B. QT interval prolongation

Адаптировано из: Tisdale J.E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*, 2016, vol. 149, no. 3, pp. 139-152. doi: 10.1177/1715163516641136 [160].

Abridged from: Tisdale J.E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*, 2016, vol. 149, no. 3, pp. 139-152. doi: 10.1177/1715163516641136 [160].

принимающих ЛС с аналогичным побочным эффектом.

Хлорохин (ХХ) и гидроксихлорохин (ГХХ), являясь ингибиторами CYP2D6 и P-gp – крупного трансмембранного белка, защищающего клетки от повреждающих цитотоксических

веществ и ассоциирующегося с множественной лекарственной устойчивостью [28, 33, 46], при совместном применении с ЛС, заинтересованными в этих системах, могут способствовать удлинению интервала QT на ЭКГ у пациентов, особенно с исходно удлиненным QT (рисунок 5). Продолжительность корригированного интервала QT (QTc), необходимо рассчитывать по формуле Базетта ($QTc = \frac{\text{измеренный QT (с)}}{\sqrt{\text{интервал RR (с)}}}$; интервал RR = 60/ЧСС (уд/мин)) перед началом лечения у мужчин > 55 лет; женщин > 65 лет; лиц любого возраста с верифицированными ССЗ, затем 1 раз в 5 дней при применении ЛС, удлиняющих QT или с исходным удлинением QT с оценкой риска по шкале Tisdale (таблица 4) [160].

Особое внимание должно уделяться пациентам, принимающим ЛС с известным эффектом удлинения интервала QT и провокации желудочковой тахикардии torsades de pointes:

- **антиаритмические** – Амиодарон, Дизопирамид, Дофетилид, Флекаинид, Ибутилид, Прокаинамид, Хинидина сульфат, Соталол;
- **антималярийные средства** – ХХ и ГХХ;
- **антибактериальные** – Азитромицин, Кларитромицин, Эритромицин, Ципрофлоксацин, Левофлоксацин, Моксифлоксацин;
- **анестетики** – Пропофол, Севофлуран;
- **антидепрессанты** – Циталопрам, Эсциталопрам;
- **противоопухолевые** – Триоксид мышьяка, Эрибулин, Вандетаниб;
- **противогрибковые средства** – Флуконазол, Пентамидин и др.

Кроме того, существуют ЛС с возможным пролонгированием интервала QT, например, некоторые **антигипертензивные** – Исрадипин, Гидрохлортиазид, Никардипин.

Таблица 4.
Оценка риска удлинения QTc, связанного с применением лекарственных средств

Факторы риска	Баллы
Возраст ≥ 68 лет	1
Женский пол	1
Петлевой диуретик	1
K ⁺ ≤ 3,5 мэкв / л	2
Исходный QTc ≥ 450 мс	2
Острый ИМ	2
QTc-продолжающие препараты	3
По 3 балла за каждый препарат	
Сепсис	3
СНнФВ	3
Максимальное количество баллов	21

Примечание: СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Сумма баллов < 7 баллов – низкий риск, 7-10 баллов – умеренный риск, ≥11 баллов – риск высокий.

Table 4.
QTc prolongation risk assessment related to the use of drugs

Risk factors	Score
Age ≥68 y.o.	1
Female sex	1
Loop diuretic	1
K ⁺ ≤3.5 mEq / l	2
Initial QTc ≥450 ms	2
Acute MI	2
QTc-prolonging drugs 3 points per each drug	3
Sepsis	3
HFrEF	3
Maximum score	21

Note: HFrEF – heart failure with a reduced ejection fraction. Total score < 7 points – low risk, 7-10 points – moderate risk, ≥11 points – high risk.

Адаптировано из (Abridged from): Tisdale J.E. *Can Pharm J (Ott)*. 2016 May; 149(3):139-52. doi: 10.1177/1715163516641136. Epub 2016 Apr 8. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management [160].

Таким образом, комбинация ГХХ и азитромицина, особенно у пациентов, принимающих ЛС, пролонгирующие интервал QT, является угрожающей по развитию фатальных желудочковых аритмий. У данной категории пациентов показан ежедневный контроль ЭКГ и уровня калия сыворотки крови. При достижении $QT \geq 480$ мсек и появлении жалоб на боли, дискомфорт в загрудинной области и слева от грудины, ощущения перебоев в сердце, синкопальных и пресинкопальных состояний после срочной записи ЭКГ должно приниматься решение о пересмотре терапии вплоть до отмены ГХХ и азитромицина и назначения бета-блокаторов (ББ).

Согласно настоятельным рекомендациям Европейского общества кардиологов и совместно опубликованному заявлению Американской кардиологической ассоциации (АНА), Американского общества по сердечной недостаточности (HFSA), Американского колледжа кардиологии (ACC) и Международного общества по борьбе с гипертонией (ISH) лечение, которое пациенты принимали по поводу ССЗ до инфицирования, в том числе, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), должно продолжаться при развитии COVID-19; решение об отмене должно быть коллегиальным и строго персонифицированным [5]. Главным аргументом в пользу этой рекомендации является отсутствие клинических данных, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии иАПФ / БРА на прогноз COVID-19. С целью изучения ассоциации внутрибольничного применения иАПФ / БРА с общей смертностью у пациентов с COVID-19 и АГ ретроспективно проанализированы наблюдения за пациентами, 1128 из которых страдали артериальной гипертензией. Результаты показали, что среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и АГ продолжение применения иАПФ / БРА было связано с более низким либо аналогичным риском смертности от всех причин, по сравнению с показателем в группе лиц, не принимавших данные ЛС. Даже с учетом ретроспективного дизайна этих исследований и необходимости дальнейшего изучения влияния иАПФ / БРА на тяжесть течения и прогноз COVID-19 можно согласиться с тем, что на настоящий момент органопротективный эффект этих ЛС продемонстрирован достаточно убедительно у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [202].

Продолжение применения **статинов** может снижать риск смертности и перевода на ИВЛ, способствовать повышению врожденного противовирусного иммунного ответа, в связи с этим, назначение данной группы ЛС при отсутствии противопоказаний в дозах, соответствующих ведению пациента с ОКС или хроническим атеросклеротическим про-

цессом любых локализаций, можно считать обоснованным [9].

Необходимо помнить о негативном взаимодействии некоторых кардиологических и противовирусных ЛС. Например, нежелательно сочетание ГХХ с Ивабрадином и Ранолазином, Небивололом, Пропренололом, Дизопирамидом, Пропафеноном, Хинидином, Эдоксабаном, Дабигатраном, Дигоксином, запрещено с Амиодароном, Мексилетином и Флекаинидом. В случае высокого риска фатальных аритмий целесообразна отмена ЛС, запрещенного к совместному применению, с заменой на безопасное сочетание с аналогичным клиническим эффектом. Если сочетание ЛС нежелательно, а отмена также имеет клинический риск, возможно тщательное мониторирование безопасности проводимой терапии.

Применение селективных ББ (при отсутствии признаков бронхообструкции) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) при развитии COVID-19 в связи с потенциальными лекарственными взаимодействиями с противовирусными ЛС должно осуществляться по возможности с уменьшением первоначальной дозы в стационаре со строгим мониторингом АД, ЧСС, интервала PQ на ЭКГ [9].

В литературе активно обсуждаются потенциальные отдаленные последствия инфекции на функционирование ССС. Наблюдения за пациентами, перенесшими SARS, свидетельствуют о риске нарушений липидного (68% пациентов) и углеводного (40% пациентов) обмена в долгосрочной перспективе. Структурная схожесть вирусов требует динамической оценки с целью выявления возможных метаболических нарушений и оптимизации тактики ведения пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [3].

Заболевания эндокринной системы

Риск заболеть COVID-19 у пациентов с СД не превышает риска для общей популяции [40, 54], однако, СД наряду с заболеваниями ССС входит в тройку наиболее распространенных коморбидных состояний у пациентов с коронавирусной инфекцией и встречается по разным данным у 10-30% пациентов [9, 194].

Хроническая гипергликемия оказывает негативное влияние на иммунную систему, повышает риск развития инфекционного процесса и его осложнений. Наличие СД ассоциируется с высокой частотой тяжелых и критических состояний у пациентов с COVID-19, с увеличением риска развития ОРДС и летальности в 2-3 раза [53, 180]. При отсутствии других коморбидных состояний пациенты с COVID-19 и СД имеют боль-

ший риск развития вирусной пневмонии с тяжелой ДН, склонность к системным неконтролируемым воспалительным реакциям и прокоагуляционному состоянию на фоне декомпенсации метаболизма глюкозы. Для них характерны более высокие уровни прогностических в отношении COVID-19 маркеров, связанных с воспалением: интерлейкина-6, С-реактивного белка, ферритина, D-димеров. Полученные результаты обуславливают необходимость отнесения пациентов с СД к категории более высокого риска и неблагоприятного прогноза при коронавирусной инфекции [54, 60, 121]. В случае заражения коронавирусной инфекцией, развития воспалительного процесса и лихорадки резко возрастает риск ухудшения гликемического контроля в связи с «цитокиновым штормом» – иммунным ответом организма на внедрение вируса SARS-CoV-2 – с одной стороны, и повышенной выработкой контринсулярных гормонов и снижением аппетита и количества потребляемой пищи – с другой [108, 113].

Тщательный гликемический контроль является одним из основных принципов ведения пациентов с СД и COVID-19. Китайские исследователи свидетельствуют о том, что целевые уровни глюкозы крови при СД на фоне COVID-19 требуют более строгого гликемического контроля при легком течении коронавирусной инфекции с достижением целевого уровня глюкозы натощак 4,4-6,1 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы плазмы – 6,1-7,8 ммоль/л, а у пациентов старше 65 лет с длительным анамнезом СД и эпизодами гипогликемий – 6,1-7,8 ммоль/л и 7,8-10,0 ммоль/л соответственно. Менее интенсивный гликемический контроль рекомендуется при тяжелых и очень тяжелых формах COVID-19 с уровнем глюкозы плазмы натощак – 7,8-10,0 ммоль/л, уровнем постпрандиальной глюкозы – 7,8-13,9 ммоль/л на фоне внутривенного введения короткодействующего инсулина [103, 172]. Контроль глюкозы рекомендуется осуществлять при тяжелом течении COVID-19 каждые 2 часа, среднетяжелом – каждые 4 часа; контроль кислотно-основного состояния, гематокрита при тяжелом течении – 2 раза в сутки и по необходимости [198].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иSGLT2), агонисты глюкагонподобного пептида 1 типа (аГПП-1) и метформин у пациентов с сочетанием СД 2 типа и ССЗ снижают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при оптимальном гликемическом контроле, в связи с чем можно не прерывать применение дапаглифлозина и эмпаглифлозина при госпитализации по поводу COVID-19. Однако начинать терапию этими ЛС при COVID-19

нецелесообразно в связи с отсутствием достаточной доказательной базы [11, 39, 42, 58].

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 (иДПП-4) не имеют однозначно доказанной пользы у пациентов с СД на фоне COVID-19, и решение о продолжении терапии должно приниматься индивидуально [66].

В настоящее время не накоплено достаточно данных о влиянии **ожирения** на течение коронавирусной инфекции. Встречаются сообщения, что наличие выраженного ожирения у пациентов молодого возраста может быть ассоциировано с риском развития деструктивного альвеолита, тяжелой ДН и смерти. При наличии дефицита массы тела повышается вероятность развития тяжелого системного воспалительного ответа. Таким пациентам может быть рекомендована высококалорийная диета с добавлением препаратов витамина D или парентеральное питание при необходимости [184].

Нет доказательств, что **надпочечниковая недостаточность** повышает риск инфицирования SARS-CoV-2. Однако характерное снижение иммунитета, нарушение функционирования нейтрофилов и естественных киллеров могут сделать этих пациентов более уязвимыми в условиях пандемии и повышать вероятность неблагоприятного исхода. В случае инфицирования необходимо рассмотреть возможность повышения (удвоения) дозы глюкокортикоидных лекарственных средств для профилактики надпочечникового криза [121].

Заболевания почек

Наличие повышенных значений креатинина и соответствующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) встречается у 25,5% пациентов с COVID-19, ассоциируется с острым повреждением почек, необходимостью гемодиализа, повышенным риском развития внебольничной и внутрибольничной пневмоний и приблизительно в 3 раза повышает риск смертельного исхода [61].

У пациентов с ХБП риск смертельного исхода в случае воспаления легочной ткани в 14-16 раз выше, чем в общей популяции, следовательно, хроническая болезнь почек может рассматриваться как важный фактор в системе стратификации рисков неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 [25, 53, 194]. Анализ наблюдения за 7184 анализными пациентами в 61 центре города Ухань продемонстрировал необходимость более длительной изоляции для предотвращения распространения инфекции. Результаты исследования показателей клеточного иммунитета и интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) свидетельствовали о том,

что ослабленная иммунная система не способна эффективно ответить на вторжение SARS-CoV-2, таким образом, не приводит к «цитокиновому шторму» и серьезному повреждению органов [104, 128]. Пациенты с ХБП и COVID-19 должны продолжать лечение и получать ГХХ в дни после сеанса гемодиализа.

Нарушения гемостаза

Опубликованы данные о возможности возникновения нарушений в системе свертывания крови (коагулопатий) при тяжелом течении COVID-19 с развитием тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также с формированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [187, 199].

Повышение уровня D-димеров в 3-4 раза при COVID-19 является самостоятельным показанием для госпитализации [157]. Количество тромбоцитов у инфицированных пациентов обычно значительно повышено со снижением на этапе развития ДВС-синдрома. Установлено, что при шестикратном повышении уровня D-димеров при COVID-19 выше верхней границы нормы летальность пациентов, которым назначался гепарин, была ниже, чем у лиц без антикоагулянтной терапии [152, 155].

В рекомендациях «ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19» [157] предлагается стратификация риска коагулопатии у пациентов с COVID-19 с использованием уровня D-димеров (заметно повышен), протромбинового времени (удлинено), количества тромбоцитов ($100 \times 10^9/\text{л}$), содержания фибриногена ($< 2,0 \text{ г/л}$) с назначением профилактической дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) у всех госпитализированных пациентов при отсутствии противопоказаний. Если D-димеры немного повышены, протромбиновое время не изменено, тромбоциты в норме, фибриноген повышен и нет показаний для назначения НМГ по другим клиническим причинам экспертами также рекомендуется использовать профилактические дозы НМГ.

Необходимо учитывать тот факт, что ХХ и ГХХ не влияют на концентрацию варфарина, эноксапарина, нефракционированного гепарина и фондапаринукса, но могут повышать концентрацию дабигатрана, эдоксабана, ривароксабана и апиксабана, в связи с чем целесообразен перевод пациентов, принимающих ХХ и ГХХ, на парентеральные антикоагулянты.

Как уже упоминалось, некоторые исследователи [63, 96] на основании значительного увеличения уровня ферритина, снижения концентрации гемоглобина на фоне вирус-

ной атаки за счет формирования комплекса с порфирином предположили, что SARS-CoV-2 повреждает гемоглобин. Однако, у данной теории много противоречий, таких как нормальный уровень железа и эритроцитов у пациентов с COVID-19 во многих исследованиях, отсутствие объяснения, почему SARS-CoV-2 не вступает в контакт с другими белками, имеющими похожую на порфирин структуру.

Бронхообструктивные заболевания легких

Наличие ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА) в 4 раза повышает вероятность развития тяжелых форм коронавирусной инфекции. Для данной категории пациентов характерны трудности в диагностическом процессе, поскольку типичное для ХОБЛ хроническое местное / системное воспаление, дисбаланс иммунитета хозяина, респираторный дисбактериоз, повышенное образование слизи, ремоделирование бронхов, использование ингаляционных кортикостероидов являются прямыми причинами развития ДН, а само заболевание может протекать с периодами обострений, клинически сходными с COVID-19 [204]. Однако, данные другого мета-анализа, включавшего 46248 пациентов с COVID-19, продемонстрировали, что пациенты с ХОБЛ и БА составили всего около 2% инфицированных [194]. В соответствии с новой редакцией GINA 2020 по БА, если у пациента с тяжелой гормонозависимой БА развился COVID-19, рекомендовано продолжить прием глюкокортикоидов в минимально возможной для контроля БА дозе, использование индивидуального небулайзера, если он применялся ранее (аэрозоль не переносит вирусные частицы от пациента), отказаться от профилактического приема антибиотиков для снижения риска неблагоприятного исхода COVID-19 [204].

Пациентам с ХОБЛ рекомендуется продолжать применение назначенной базисной терапии в полном объеме с госпитализацией при усилении одышки, кашля, снижении сатурации кислорода менее 95%, при наличии сопутствующих заболеваний, если возраст пациента старше 60 лет, и использовать ингаляции короткодействующих β_2 -агонистов (сальбутамола, фенотерола) по 2-4 вдоха каждые 6 часов или фенотерола с ипратропия бромидом каждые 6-8 часов через дозирующий аэрозольный ингалятор со спейсером при нарастании бронхообструктивного синдрома. При тяжелом обострении ХОБЛ рекомендуется назначение преднизолона 30 мг в сутки 5-7 дней с учетом лекарственных взаимодействий с противовирусной терапией [194, 204].

В рамках антибактериальной терапии при среднетяжелом течении показаны амоксициллин/клавуланат (другие ингибиторзащищенные пенициллины) или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). Антибактериальная терапия при тяжелом течении без факторов риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* должна включать защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) в сочетании с азитромицином или кларитромицином для внутривенного введения или комбинацию цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил) с азитромицином или кларитромицином для внутривенного введения или цефалоспорин III поколения (цефтриаксон, цефатоксим) с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин). У пациента с тяжелой (крайне тяжелой ХОБЛ) с бронхоэктазами и/или рисками инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* показано использование пиперациллина/тазобактама, имипенема/циластатина, меропенема, дорипенема в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином либо β -лактамного антибиотика с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II-III поколения и макролидами. Комбинация гидроксихлорохина, макролида и фторхинолона нецелесообразна с позиции риска пролонгации интервала QT [204].

Результаты исследований, направленных на определение влияния активного курения на вероятность тяжелого течения коронавирусной инфекции, носят противоречивый характер. Некоторые исследователи выявили отсутствие связи курения с тяжестью клинических проявлений COVID-19. Однако проведенный метаанализ свидетельствует о более чем двукратном увеличении риска тяжелого течения коронавирусной инфекции у курильщиков [205].

Заболевания печени

Нарушение функции печени встречается у 20-50% пациентов, как с хроническими заболеваниями печени, так и без таковых в анамнезе, характеризуется умеренным повышением аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ) и билирубина на 15-50% от нормальных значений. Повышение ферментативной активности чаще встречается у мужчин при тяжелом течении заболевания. Нарушения белкового обмена (гипопротеинемия) рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза. Возможные механизмы поражения печени у пациентов с COVID-19 связаны с:

- иммуноопосредованным повреждением вследствие тяжелой воспалительной

реакции и ассоциированы с повышением уровней С-реактивного белка, интерлейкинов-6 и 2, D-димеров, ферритина;

- прямым повреждающим действием вируса на гепатоциты;

- развивающейся в условия инфекции гипоксией;

- лекарственной терапией потенциально гепатотоксичными лекарственными средствами;

- декомпенсацией хронического заболевания печени [148].

Ведение пациентов с коронавирусной инфекцией должно включать регулярную оценку показателей функции печени с назначением серологического тестирования на гепатиты В и С и проведение диагностического поиска с целью определения причин поражения печени при несогласующейся клинической картине и анамнезе печеночных заболеваний. Нарушение функции печени не является строгим противопоказанием к назначению терапии COVID-19 ввиду угрозы для жизни пациента, но требует тщательного динамического наблюдения.

Остаются открытыми вопросы о прогностическом влиянии наличия хронических заболеваний печени на течение коронавирусной инфекции, восприимчивости к заражению данной категории пациентов, риске декомпенсации и эффективности проводимой терапии.

Онкологические заболевания

Пациенты, страдающие онкологической патологией, в большей степени подвержены развитию инфекционного процесса в связи с нарушениями функционирования иммунной системы, связанными как с течением заболевания, так и с проводимой противоопухолевой терапией [45, 139].

Имеющиеся на настоящий момент данные основаны на небольшом количестве наблюдений и нуждаются в уточнении. Онкологические заболевания ассоциированы с неблагоприятным прогнозом COVID-19, являются фактором, повышающим вероятность тяжелого течения инфекционного процесса, потребности в ИВЛ и смертельного исхода, особенно в ситуациях недавно проведенного хирургического лечения, химиотерапии, онкогематологической патологии, характеризующейся лимфопенией.

Практических рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19 и онкологическими заболеваниями в настоящее время не разработано. Ряд авторов склоняется к необходимости отсрочить проведение противоопухолевой терапии у пациентов со стабильным течением онкологического процесса.

COVID-19 и беременность

В условиях пандемии COVID-19 большую медицинскую и социальную важность приобретают вопросы, связанные с течением беременности и родов, а также с возможностью внутриутробной передачи вируса от матери к ребенку [19].

У беременных некоторые симптомы COVID-19, субфебрильная температура, одышка, быстрая утомляемость, могут быть схожи с симптомами адаптации организма к беременности, что значительно осложняет диагностический поиск при отсутствии эпидемиологического анамнеза или в условиях, когда распространение инфекции становится неконтролируемым. В настоящий момент отсутствуют данные, свидетельствующие о повышении риска невынашивания, ранней потери беременности, тератогенности и перинатальных исходах при заражении беременной женщины SARS-CoV-2. Преждевременные роды и разрыв плодных оболочек, внутриутробный дистресс плода являются возможными осложнениями COVID-19, связанными с наличием ДН у матери [30].

Возникающие в период беременности физиологические изменения повышают восприимчивость организма к вирусным инфекциям, происходящие иммунологические сдвиги, направленные на защиту плода, делают организм матери более уязвимым. Клинические проявления беременности в виде гестационного ринита, физиологической одышки могут приводить к поздней диагностике и способствовать передаче вируса внутри сообщества [119].

Клиническая картина COVID-19 у беременных женщин существенно не отличается от таковой у небеременных женщин и характеризуется развитием лихорадки, кашля, одышки, боли в грудной клетке и слабости. Данные о влиянии коронавирусной инфекции на течение беременности и родов несколько противоречивы. Часть результатов демонстрирует отсутствие осложнений [19]. С другой стороны, ряд исследователей отмечает, что инфицирование COVID-19 во время беременности может вызвать осложнения как со стороны матери, так и со стороны плода, включая преждевременные роды (39 %), выкидыш (2%), респираторный дистресс-синдром, фетальный дистресс, коагулопатию, сопровождающуюся нарушением функции печени [30].

Показатели материнской смертности при COVID-19 в настоящее время находятся на уровне 0%, в то время как при инфицировании другими представителями семейства коронавирусов SARS и MERS они составляли 18% и 25% соответственно и были связаны

с развитием прогрессирующей ДН и тяжело-го сепсиса. В целом, большинство исследований свидетельствует об отсутствии более значимого и, в некотором смысле, «ожидаемого» отрицательного влияния COVID-19 на здоровье матери и ребенка, хотя указанные результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки [119].

Частота госпитализации беременных с COVID-19 в отделения интенсивной терапии и реанимации составляет около 5% и соответствует данному показателю среди инфицированных в общей популяции, однако ведение данных пациенток при сроке беременности > 24 недель осложняется необходимостью обеспечения мониторинга состояния плода, более высокой потребностью матери в проведении искусственной вентиляции легких по сравнению с пациентами из общей популяции, увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [117]. Частота выполнения инфицированным беременным кесарева сечения также превышает данные показатели в когорте незащищенных женщин, что при COVID-19 обусловлено отсутствием уверенности в благополучном акушерском и перинатальном исходе [30, 119].

На сегодняшний день нет оснований предполагать, что COVID-19 может протекать как внутриутробная инфекция: исследования рисков вертикальной передачи SARS-CoV-2 не выявили присутствия вируса в амниотической жидкости, пуповинной крови, грудном молоке и назофарингеальных мазках новорожденных от инфицированных матерей. В литературе описано 55 случаев инфицирования коронавирусной инфекцией беременных женщин, 46 из них родоразрешились без признаков вертикальной передачи вируса [119].

Крайне маленькими остаются выборки исследований, изучающих возможности развития внутриутробной инфекции и ее осложнений у новорожденных в случаях выявления COVID-19 у матери в третьем триместре беременности. Национальная комиссия по здравоохранению Китая рекомендует вести мониторинг беременных, в том числе и после выздоровления, а также после рождения изолировать младенца от инфицированной матери как минимум на 14 дней. В случае вероятности инфицирования необходимо тщательно контролировать зараженных или подозреваемых матерей до и после родов, целесообразна изоляция матери и ребенка, недопущение грудного вскармливания до получения отрицательных результатов лабораторного тестирования [114].

Особенности течения COVID-19 у детей

По сравнению с взрослыми у детей всех возрастов заболевание обычно протекает со схожими клиническими проявлениями, включая пневмонию, но в менее тяжелой форме. Согласно анализу 2143 случаев ОРВИ среди детей тяжелые случаи заболевания наблюдались лишь у 5,9% инфицированных, причем более уязвимыми оказались маленькие дети [102]. Кроме того у детей чаще, чем у взрослых, встречалось одновременное заражение другими вирусами [68].

Клинические проявления COVID-19 у детей неспецифичны и представлены следующими симптомами ОРВИ: непродолжительная лихорадка, затруднение носового дыхания, боли в горле, недомогание, головная боль, слабость. В отличие от взрослых у детей чаще (до 57% случаев) наблюдаются гастроинтестинальные симптомы: боли в животе, тошнота, рвота и диарея; чаще развивается конъюнктивит; возможно появление на фоне инфицирования SARS-CoV-2 ларингита, судорожного и бронхообструктивного синдромов [97, 142].

Выраженность клинических симптомов и тяжесть заболевания при COVID-19 зависит от возраста ребенка и наличия следующих факторов риска [73, 109]:

- неблагоприятный преморбидный фон, свидетельствующий о наличии на момент заражения коморбидной патологии (заболевания легких и сердечно-сосудистой системы, нейромышечная патология, анемия, сахарный диабет 1-го типа);
- иммунодефицитные состояния различного генеза;
- ко-инфекция респираторно-синтициального и других вирусов на момент заражения или на фоне инфицирования SARS-CoV-2.

Распространенность клинических форм COVID-19 среди детей в 15% случаев представлена бессимптомной инфекцией, в 20% – ОРВИ с поражением верхних дыхательных путей, у 65% инфицированных детей развивается пневмония, которая в некоторых случаях может иметь только рентгенологические проявления [64].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз COVID-19 устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований. Алгоритм диагностики, рекомендуемый для пациента с вероятной или подтвержденной коронавирусной инфекцией, включает в себя этапы комплексного клинического обследования с тщательным сбором эпидемиологическо-

го анамнеза, проведением лабораторных и инструментальных методов исследования и направлен как на подтверждение диагноза, так и на определение степени тяжести заболевания.

Клиническое обследование состоит из оценки жалоб пациента, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза с выяснением наличия в течение последних 14 дней посещений эпидемиологически неблагополучных по COVID-19 регионов, тесного контакта с лицами, подозрительными в отношении инфицирования коронавирусной инфекцией, или у которых диагноз подтвержден лабораторно.

Физикальное обследование с определением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), уровней систолического и диастолического давления (АДс и АДд), оценкой сознания, состояния слизистых оболочек, размеров печени и селезенки, размеров лимфатических узлов, аускультацией и перкуссией легких в обязательном порядке должно включать термометрию и пульсоксиметрию. Пульсоксиметрия в условиях коронавирусной пандемии зарекомендовала себя как простой и надежный скрининговый метод, позволяющий объективизировать и определить степень тяжести ДН, выделить категорию пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке и в дальнейшем проводить оценку ее эффективности.

Этиологическая верификация проводится на основании **выявления РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот**. Следует понимать, что независимо от того, насколько чувствительными и специфичными являются лабораторные тесты, диагностика вирусной пневмонии SARS-CoV-2 будет зависеть от правильного забора материала в правильное время [202]. Обнаружение SARS-CoV-2 проводится чаще всего из биологического материала различных отделов верхних и нижних дыхательных путей, включая ротоглотку, носоглотку, а также из мокроты, промывных вод бронхов (ПВБ) и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) [48]. Китайские исследователи отмечают, что РНК SARS-CoV-2 была обнаружена только в 32% ротоглоточных мазков, что было ниже, чем из носоглоточных мазков (63%) у пациентов с двусторонней пневмонией в период эпидемии [24, 171]. Наиболее чувствительными для обнаружения SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 являются сбор и тестирование материала из нижних дыхательных путей (мокрота, ПВБ и БАЛ) [4, 31]. Однако, результаты никогда не достигали показателей выше 80% из-за чувствительности самих тестов [195]. Получение единственного отрицательно теста не может исключить диагноз COVID-19, осо-

бенно в дебюте заболевания без выраженной клинической картины [3].

Сбор мокроты и особенно БАЛ с помощью бронхоскопии увеличивает риски трансмиссии инфекции для медработников из-за генерации инфекционного аэрозоля. Взятие, транспортировка, хранение и исследование образцов должны проводиться со строгим соблюдением правил эпидемиологической безопасности [1]. РНК SARS-CoV также обнаруживалась в образцах кала (около двух недель после появления симптомов), мочи и крови, хотя и более редко, чем в материале дыхательных путей [64].

Динамика выделения РНК у пациентов с MERS и SARS может зависеть от места забора образца, времени от начала заболевания (заражения), тяжести заболевания и факторов риска. Среди госпитализированных пациентов, которым не требуется ИВЛ, уровни РНК SARS-CoV-2 в верхних дыхательных путях обычно достигают пика в конце первой недели после появления симптомов и быстро снижаются. Среди urgentных случаев, требующих вентиляции, уровни вирусной РНК в нижних дыхательных путях достигают пика ко 2-3 неделе с медленным снижением [21, 83]. В одном исследовании было описано длительное выделение РНК MERS-CoV в нижних дыхательных путях до 4-х недель [4].

Повторное тестирование при негативных результатах и клинической необходимости рекомендуют большинство исследователей [1, 3, 69, 107, 186, 210] из-за более низкой вероятности обнаружения РНК вируса в начале первой недели от появления симптомов. Собранные образцы для лабораторных исследований SARS-CoV-2 можно хранить при комнатной температуре до 72 ч или в замороженном виде при -70°C и ниже [99].

Выделение SARS-CoV-2 в **клеточной культуре** не выполняется в диагностических целях из-за отсутствия рутинно клеточных линий, времени получения результатов, требования к лаборатории и персоналу, а также в связи с отсутствием коммерческой антисыворотки для подтверждения культуры [110]. SARS-CoV-2 будут расти на клеточных культурах обезьян и клеточных линиях Vero и LLCMK2. Однако выделение вируса в клетке культуры имеет решающее значение преимущественно для получения изолятов, необходимых для разработки вакцин и терапевтических агентов [3].

Экспресс-тесты на антигены SARS-CoV-2 теоретически дешевы и выполнимы в короткие сроки, но обладают более низкой чувствительностью. Предварительные данные демонстрируют, что флуоресцентный иммунохроматографический анализ является точным, быстрым (5-15 мин), ранним и простым методом обнаружения белка нуклео-

капсида SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки для диагностики COVID-19 [116].

Серологические исследования широко не используются для диагностики инфекций SARS-CoV-2 из-за отсутствия коммерческих реагентов, прошедших клинические испытания. С другой стороны, серологические анализы на SARS-CoV-2 важны для понимания эпидемиологии COVID-19, включая роль бессимптомных инфекций [64, 120]. В ряде клинических ситуаций пациенты могут не иметь положительного результата к вирусной РНК, особенно на ранней стадии заболевания, но ретроспективно можно убедиться в выработке иммунного ответа, т.е. данные исследования можно использовать в качестве дополнительного диагностического инструмента. Например, когда не ясно, больны ли лица с положительной картиной КТ и отрицательным результатом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 (ложноположительная КТ или ложноотрицательная ПЦР?) [202].

Недавние исследования продемонстрировали, что антитела IgM и IgG были обнаружены через 5 дней после начала заболевания у 100% пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Авторы рекомендовали использовать серологические тесты для облегчения диагностики SARS-CoV-2 при неудовлетворительном качестве мазка и ошибках в молекулярной диагностике [64].

Для определения степени тяжести течения инфекционного процесса и ранней диагностики осложнений пациентам рекомендовано проведение общего и биохимического анализов крови (ОАК, БАК). Многочисленные исследования в настоящее время направлены на поиск и выделение лабораторных маркеров, позволяющих оценить тяжесть развивающейся инфекции, провести стратификацию риска неблагоприятных исходов, оптимизировать маршрутизацию и распределение человеческих и технических ресурсов. Наименее благоприятными изменениями ОАК является развитие выраженного лейкоцитоза с лимфопенией и тромбоцитопенией. Лейкоцитоз развивается преимущественно за счет нейтрофилов, в то время как для лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов характерна тенденция к снижению. В БАК наличие нарушения функции печени, высоких значений креатинина, нарушений свертывающей системы крови свидетельствует о развитии полиорганной недостаточности и тяжелом течении заболевания [60].

Среди иммунологических показателей, ассоциированных со смертельным исходом, наибольшей информативностью обладают ИЛ-6, ФНО- α и сывороточный ферритин. Данные показатели наряду с С-реактивным белком указывают на развитие системного воспалительного ответа, являются предвест-

никами «цитокинового шторма», ОРДС и полиорганной недостаточности [18].

В качестве маркеров тяжести течения коронавирусной инфекции и неблагоприятного прогноза в настоящее время также рассматриваются повышенные значения D-димеров, фибриногена, интерлейкина-10, прокальцитонина, что может быть связано с активацией протромботического состояния при тяжелом течении и присоединением вторичной бактериальной инфекции [61, 150, 155].

Инструментальные методы исследования. Для верификации вирусного поражения легочной ткани и оценки динамики пневмонии наиболее чувствительным методом является КТ органов грудной клетки (ОГК). Характерными рентгенографическими проявлениями COVID-19 считают двустороннее полисегментарное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы с возможной консолидацией. Обнаружение одностороннего поражения, лимфаденопатии, плеврального выпота является менее специфичным и требует рассмотрения альтернативных диагнозов. Активно обсуждается и возрастает роль КТ ОГК в диагностике и маршрутизации пациентов с COVID-19. Изменения на КТ ОГК могут встречаться у 70% пациентов с бессимптомным течением коронавирусной инфекции, причем в 50% случаев это типичные поражения по типу «матового стекла» [19, 112].

При этом в настоящее время рентгенография органов грудной клетки (Rg ОГК) может рассматриваться как метод визуализации для выявления пневмонии, поскольку она предполагает простоту, низкую стоимость, существенную информативность и могла бы рассматриваться как эталон диагностики COVID-19 [106].

Однако, принимая во внимание опыт лечения SARS и MERS, компьютерная томография более чувствительна и специфична, чем Rg ОГК, и может раньше выявлять изменения в легких [115, 124]. Кроме того, до 40% пациентов имеют нормальные результаты Rg ОГК, несмотря на то, что КТ-исследования (в тот же день), демонстрирует затемнение по типу матового стекла [144]. Поэтому Rg ОГК не рекомендуется в качестве метода визуализации первой линии для COVID-19. Тем не менее, рентгенография грудной клетки имеет важное значение для динамического мониторинга за COVID-19, когда КТ недоступна или пациенты нетранспортабельны. Таким образом, КТ ОГК должна использоваться в качестве начального инструмента исследования у пациентов с высоким клиническим подозрением на пневмонию при COVID-19 [78].

При сопоставлении патологических характеристик пациентов, умерших от COVID-19, и данных КТ ОГК были выделены следующие

характерные паттерны. Синдром «матового стекла» (рисунок 6а) предполагает, что SARS-CoV-2 вызывает альвеолярный и интерстициальный отек с поражением бронхиол. «Бульжная мостовая» (рисунок 6б) состоит из синдрома матового стекла с наложенным утолщением межлобулярных и внутрилобулярных перегородок, отражающих выраженные интерстициальные экссудативные повреждения. Консолидация легких (рисунок 6в) является результатом сочетания большого количества дескваматированных и экссудатных клеток и белков, которые заполняют ткани легких с образованием гиалиновых мембран в альвеолах [75, 127]. Легочные узелки не являются типичными особенностями визуализации COVID-19. Плевральный выпот встречается редко (5% случаев), не встречаются полости распада или лимфаденопатии [115].

Данные КТ паттерны COVID-19 характерны для разных стадий заболевания, а также отражают тяжесть состояния и эффективность лечения при динамическом наблюдении [74, 123]. В ретроспективных исследованиях анализ КТ-изображений показал, что у большинства пациентов на ранних стадиях заболевания были единичные или множественные участки затемнения, и объем данных изменений нарастал с прогрессированием заболевания. На более поздних стадиях COVID-19 с синдромом «матового стекла» сочетается феномен «бульжной мостовой» с консолидацией легочной ткани. Синдром «матового стекла» визуализируется обычно в задних отделах и на периферии легких преимущественно с двух сторон [113].

Легочная консолидация также является одной из характеристик КТ ОГК у пациентов с COVID-19 и рассматривается как признак прогрессирования заболевания [137, 144]. Установлено, что легочная консолидация встречается редко на ранних стадиях инфицирования. Усиление интенсивности и объема консолидации указывает на прогрессирование заболевания, в то время как уменьшение размера данного поражения указывает на положительную динамику [118, 183].

Роль и чувствительность ультразвукового исследования (УЗИ) легких ясна не до конца, хотя ряд исследователей предлагает диагностические УЗИ критерии вирусной пневмонии. Авторы предполагают, что тщательное УЗИ сканирование может обладать промежуточной чувствительностью между КТ и Rg ОГК и способно найти свое место в первую очередь при амбулаторном ведении данных пациентов [86, 153].

Инструментальные методы исследования дополняются проведением электрокардиографии (ЭКГ) в стандартных отведениях для своевременной диагностики нарушений ритма и проводимости в рамках миокардиаль-

ного повреждения, декомпенсации имеющих-ся ССЗ и оценки интервала QT. Необходимо контролировать значение продолжительности интервала QT исходно и спустя 4 часа после введения гидроксихлорохина у пациентов с врожденным или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT, при наличии структурно-функциональных заболеваний ССС или одновременным приемом других лекарственных средств, влияющих на продолжительность интервала QT. У всех остальных пациентов динамическая оценка ЭКГ должна быть проведена спустя 24 часа после начала лечения. При значении интервала QT более 500 мсек необходима консультация кардиолога [179].

Лабораторные показатели не имеют специфичных маркеров, однако их динамика позволяет прогнозировать течение, осложнения и обосновать выбор терапевтических вмешательств [15]. Количество лейкоцитов при отсутствии бактериальных осложнений остается нормальным. Лимфопения наблюдается до 82% пациентов [64].

Более чем у половины пациентов встречается тромбоцитопения легкой степени. Низкие показатели тромбоцитов расцениваются как плохой прогностический признак [128]. Характерно повышение D-димеров с первой недели COVID-19 [93]. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание может развиться к концу второй недели, и это напрямую связано с плохим прогнозом заболевания [152].

Прокальцитонин у пациентов с COVID-19 традиционно не повышается. При повышении прокальцитонина можно предположить присоединение бактериальной инфекции [48].

Исследователи выявили более низкие уровни **С-реактивного белка** у пациентов, которые не нуждались в оксигенотерапии, в сравнении с пациентами, у которых развивалась гипоксемия, и связывают данные изменения с тяжестью течения и высоким риском смерти (у выживших пациентов средний уровень С-реактивного белка составлял около 40 мг/л с интервалом 10-60 мг/л, тогда как у погибших среднее значение составляло 125 мг/л с интервалом от 60 до 160 мг/л) [110].

ЛЕЧЕНИЕ

В ряде случаев ввиду легкой формы течения специфического лечения при COVID-19 не требуется. В тяжелых случаях применяются симптоматические лекарственные средства и методы лечения, направленные на поддержание функций жизненно важных органов [101]. Против данного заболевания на текущий момент отсутствуют вакцины, специфические противовирусные средства лечения или профилактики. Однако существуют

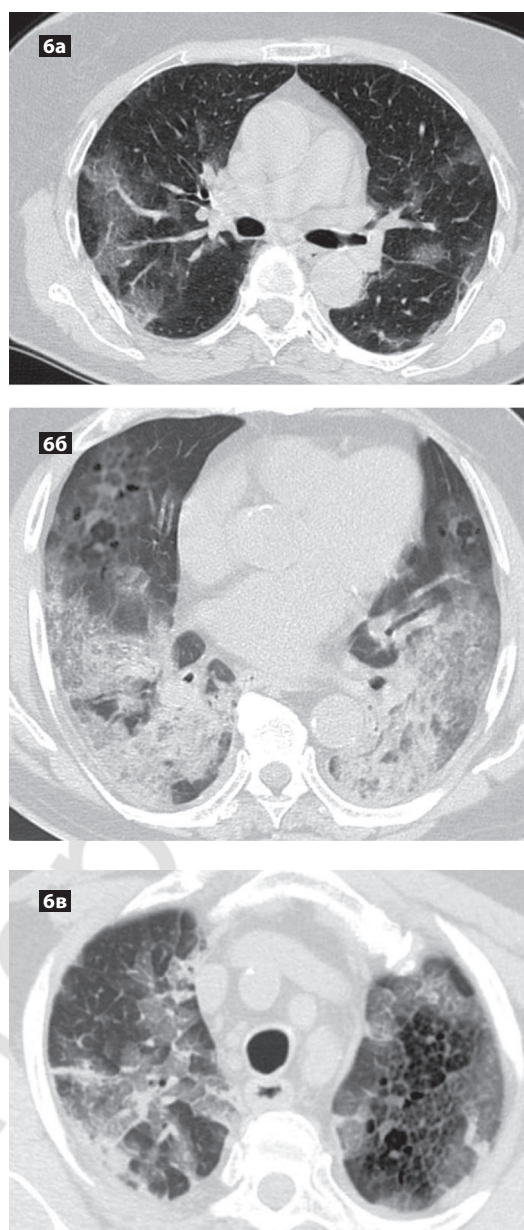


Рисунок. 6а.

Двусторонние неинтенсивные затемнения по типу матового стекла в обоих легких, в основном в плащевой зоне у пациента с COVID-19 на 7 день от появления симптомов (здесь и далее из Rg-архива авторов). 6б. Синдром «булыжной мостовой» в верхних отделах легких у пациента с COVID-19 на 12 день от появления симптомов.

6в. Интенсивная тень консолидации в нижних отделах легких с участками «булыжной мостовой» у того же пациента на 18 день от появления симптомов. Адаптировано из: Ketai L., Paul N.S., Wong K.T. Radiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): the emerging pathologic-radiologic correlates of an emerging disease. *J Thorac Imaging*, 2006, vol. 21, no. 4, pp. 276-283. [75].

Figure 6a.

Bilateral non-intensive opaque-glass darkening in both lungs, mainly in the peripheral area of a patient with COVID-19 on day 7 from the onset of symptoms (here and further from the authors' Rg archive). 6b. "Cobblestone" syndrome in the upper lung in a patient with COVID-19 on day 12 from the onset of symptoms. 6b Intensive shadow of consolidation in the lower parts of the lungs with areas of cobblestone pattern in the same patient on day 18 from the appearance of symptoms. Abridged from Ketai L., Paul N.S., Wong K.T. Radiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): the emerging pathologic-radiologic correlates of an emerging disease. *J Thorac Imaging*, 2006, vol. 21, no. 4, pp. 276-283. [75].

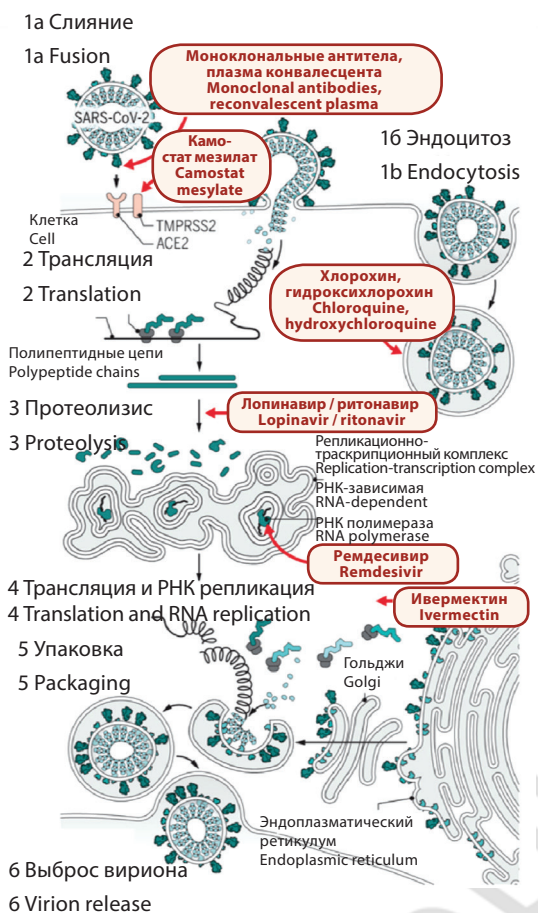


Рисунок 7. Лекарственные средства с потенциальной активностью в отношении коронавируса на различных этапах вирусной атаки

Figure 7. Drugs with potential activity against the coronavirus at various stages of the viral attack

Адаптировано из: Kupferschmidt K., Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*, 2020, vol. 367, no. 6485, pp. 1412-1413. doi: 10.1126/science.367.6485.1412 [81].

Abridged from Kupferschmidt K., Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*, 2020, vol. 367, no. 6485, pp. 1412-1413. doi: 10.1126/science.367.6485.1412 [81].

экспериментальные методы лечения, оправдавшие свою эффективность в ряде стран [10, 14, 81, 84, 87, 163].

Ретроспективные данные по SARS и MERS демонстрируют, что раннее начало лечения госпитализированного пациента может быть эффективнее наблюдения и отсрочки терапии до момента прогрессирования и появления признаков полиорганной недостаточности [16]. С одной стороны, подавляющее большинство пациентов с COVID-19 хорошо себя чувствует без какой-либо терапии, поэтому в ней не нуждается. С другой – отсрочка терапии может привести к упущению терапевтического окна, в рамках которого течение заболевания возможно контролировать, о чем указывалось ранее [93]. Поэтому прогнозирование наиболее полезно тем пациентам, у кого разовьется тяжелая форма заболевания, и может быть применена ранняя этиопатогенетическая терапия [131].

Можно констатировать, что тема лечения SARS-CoV-2 активно обсуждается исследователями во всем мире, как и беспрецедентна сама ситуация с пандемией. На мо-

мент подготовки данной статьи к печати запрос «treatment COVID-19» на ClinicalTrials.gov дал ссылку на 389 исследований по лечению COVID-19.

На рисунке 7 представлены мишени основных терапевтических агентов, имеющих потенциальное воздействие при COVID-19 [81].

Гидроксихлорохин и хлорохин хорошо известны как дешевые и безопасные лекарственные средства для профилактики и лечения малярии и системной патологии с опытом применения более 70 лет. Предполагаемый механизм действия на SARS-COV-2 заключается в блокировании проникновения вируса в клетки путем ингибирования гликозилирования рецепторов хозяина, протеолитического процессинга и подкисления эндосом [168, 206]. Данные ЛС также уменьшают выработку цитокинов (путем снижения экспрессии CD154 в Т-клетках), ингибируют аутофагию и лизосомальную активность в клетках хозяина [33].

Несмотря на существующие рекомендации лечения хлорохином / гидроксихлорохином SARS, MERS или SARS-COV-2, исследований эффективности данной терапии высокого уровня доказательности не существует. Плацебо-контролируемых исследований не проводилось [131].

Результаты завершеного на текущий момент клинического исследования с небольшой выборкой демонстрируют рост в 5 раз вирусологического клиренса у пациентов, получающих гидроксихлорохин 600 мг в сутки по сравнению с контрольными пациентами на стандартной симптоматической терапии. Добавление азитромицина к ГХХ приводило к численно более высокому вирусному клиренсу [49]. В то же время, китайские коллеги в проспективном исследовании, рандомизировав пациентов, получавших 400 мг ГХХ ежедневно в течение 5 дней вместе с интерфероном и противовирусными ЛС, в сравнении с группой, получавшей лечение только интерфероном и противовирусными ЛС, не выявили никакой разницы в вирусологических результатах [20].

Однозначные данные относительно оптимальной дозы для обеспечения безопасности и эффективности гидроксихлорохина при COVID-19 также отсутствуют [131]. Фармакокинетическое моделирование рекомендует, чтобы оптимальным режимом дозирования ГХХ при лечении COVID-19 была нагрузочная доза 400 мг два раза в день в течение 1 дня, а затем 200 мг два раза в день [197]. Существуют и альтернативные рекомендации по общей суточной дозе 600 мг на основе данных о безопасности и клинического опыта при болезни Уиппла [114]. Без достаточной доказательной базы принято считать гидроксихлорохин более эффективным и безопасным ЛС в сравнении с хлорохином [131].

XX и ГХХ относительно хорошо переносятся, что подтверждается обширным опытом их применения у пациентов с системной красной волчанкой и малярией. Однако оба ЛС могут вызывать редкие серьезные побочные эффекты (<10%), включая пролонгацию QTc, гипогликемию, психоневрологические эффекты и ретинопатию [72]. Поэтому в рекомендациях присутствует обязательный контроль QT-интервала и ограничения в назначении одновременно с фторхинолонами. Использование XX и ГХХ во время беременности считается безопасным [30]. В настоящее время проводится 21 клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности данных ЛС при инфекции SARS-CoV-2.

Также необходимо определить, зависит ли эффективность данной группы ЛС от возраста пациента или стадии заболевания, уточнить дозы лекарственного средства и безопасные комбинации [164]. Если клинические данные подтвердят биологические результаты, XX и ГХХ можно будет использовать также в профилактике SARS-CoV-2 [28].

Противовирусные лекарственные средства

Лопинавир / ритонавир, используемый для лечения ВИЧ, продемонстрировал активность *in vitro* против SARS-CoV-2 посредством ингибирования хемотрипсин-подобной протеазы [31]. Доступные исследования по отсроченному лечению SARS лопинавиром не демонстрируют его клинической эффективности. Учитывая механизм действия, лопинавир, вероятно, должен использоваться на ранней пиковой фазе репликации вируса (первые 7-10 дней). Имеются лишь небольшие ретроспективные нерандомизированные когортные исследования лечения COVID-19 лопинавиром / ритонавиром, однако они не продемонстрировали ни клинической эффективности, ни роста вирусного клиренса или снижения 28-дневной смертности [131]. Несмотря на то, что дополнительные рандомизированные клинические исследования (РКИ) по применению лопинавира / ритонавира продолжаются, имеющиеся данные свидетельствуют об ограниченной роли лопинавира / ритонавира в лечении COVID-19 по меньшей мере при назначении после 12 дней клинических проявлений. При этом РКИ демонстрируют, что примерно 50% нежелательных лекарственных реакций наблюдается у пациентов при лечении лопинавиром / ритонавиром [31].

Ведется поиск других антиретровирусных лекарственных средств, обладающих активностью к SARS-CoV-2 [168]. Так на клеточных моделях *in vitro* была продемонстрирована активность **дарунавира** [36]. В Китае проводятся РКИ дарунавира / кобицистата [131].

Рибавирин, аналог гуанина, ингибирует вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу, используется для лечения тяжелой инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гепатита С, а также других вирусных инфекций. Рибавирин активен в форме метаболита, который имеет структуру, сходную с пуриновым нуклеотидом гуанином [154]. Такая активность делает данное ЛС кандидатом на лечение COVID-19. Однако его активность *in vitro* против SARS-CoV была ограничена и требовала высоких концентраций для ингибирования репликации вируса и, следовательно, назначения высоких доз. При этом рибавирин вызывает тяжелую дозозависимую гепато- и гематологическую токсичность, а также тератогенен [135]. Ингаляционное введение не дает никакой выгоды по сравнению с энтеральным или внутривенным использованием [142]. Ретроспективно при лечении MERS рибавирин, как правило, в сочетании с интерферонами, не оказывал влияния на клинические исходы или клиренс вируса [7].

Таким образом, неубедительные данные об эффективности рибавирина для лечения инфекций, вызванных коронавирусами, и его существенная токсичность позволяют предположить, что он имеет ограниченную ценность в терапии COVID-19.

Озелтамивир, ингибитор нейраминидазы, одобренный для лечения гриппа, не имеет документированной активности *in vitro* против SARS-CoV-2 [131]. Это ЛС не играет роли в лечении COVID-19 после исключения гриппа.

Умифеновир (известный как арбидол) – противовирусное лекарственное средство с механизмом действия, нацеленным на взаимодействие белка S (рисунок 1) и рецептора АПФ2 [36]. Умифеновир в настоящее время одобрен на постсоветском пространстве, а также в Китае для лечения и профилактики гриппа. Нерандомизированное ограниченное исследование 67 пациентов с COVID-19 показало, что лечение умифеновиром в течение 9 дней было связано с более низкими показателями смертности и длительностью пребывания в госпитале по сравнению с пациентами, которые его не получали [76]. Однако, этих данных недостаточно для рекомендаций по использованию умифеновира при COVID-19, но, возможно, дополнительные РКИ, проводимые в Китае и России, оценят его вирусологическую активность и клиническую эффективность [131].

Другие лекарственные средства с противовирусной активностью

Интерферон-α и -β продемонстрировал активность при MERS в сочетании с лопинавиром / ритонавиром [147]. Подобно антиретровирусным лекарственным средствам,

отсроченное лечение может потенциально снизить эффективность интерферонов. Учитывая противоречивые экспериментальные данные *in vitro* и на животных, отсутствие клинических испытаний, использование интерферонов для лечения SARS-CoV-2 в настоящее время не может быть рекомендовано [64]. Другие иммуотропные ЛС, традиционно используемые при наличии неинфекционных показаний, демонстрируют активность *in vitro* или обладают механизмами, потенциально активными для ингибирования SARS-CoV-2 (барицитиниб, иматиниб, дазатиниб и циклоспорин) [87]. Однако, нет данных, которые бы обосновывали их использование при COVID-19, а также неизвестно, обладают ли они профилактическим действием у пациентов, уже принимающих их для других целей [131].

Нитазоксанид, традиционно антигельминтный агент, обладает широкой противовирусной активностью и относительно благоприятным профилем безопасности. Нитазоксанид продемонстрировал *in vitro* противовирусную активность против MERS и SARS-CoV-2 [170] и требует дальнейшего изучения в рандомизированных исследованиях по лечению ОРВИ, вызываемых SARS-CoV-2.

Камостат мезилат используется для лечения панкреатита, предотвращает проникновение nCoV в клетку *in vitro* путем ингибирования сериновой протеазы хозяина TMPRSS2 [81, 154]. Этот новый механизм действия предоставляет дополнительную лекарственную мишень для будущих исследований.

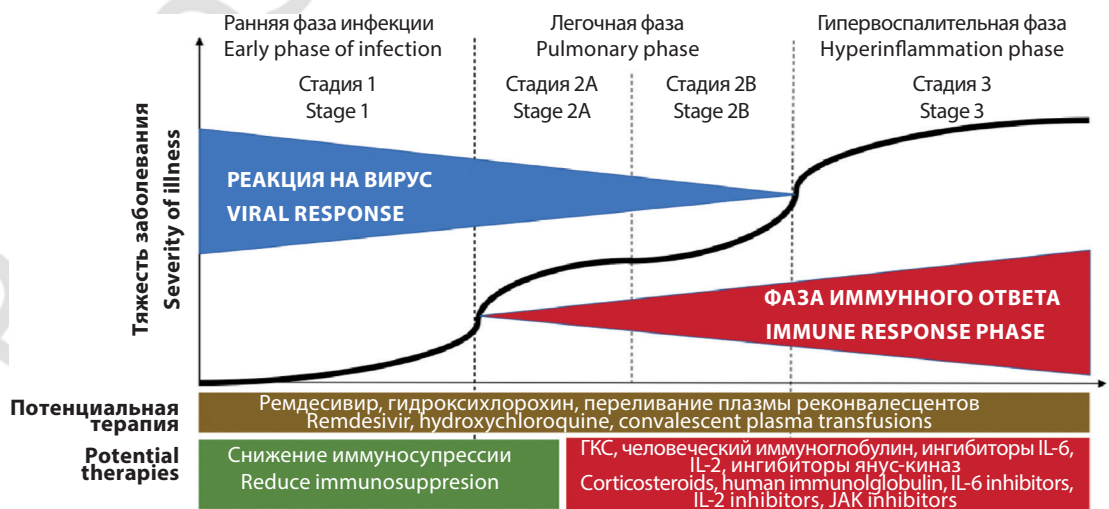
Для визуализации роли времени и места различных агентов в лечении SARS-CoV-2 на рисунке 8 представлены фазы течения COVID-19 и терапевтические окна потенциально активных ЛС [139].

Адьювантная терапия COVID-19

Моноклональные антитела (МА), ингибирующие воспалительные цитокины и иные аспекты врожденного иммунитета, активно обсуждаются для дополнительной терапии при COVID-19, направленной на снижение гипериммунного ответа и выделения цитокинов при «цитокиновом шторме» [108, 134]. Мнение об эффективности МА появилось после отчета по лечению 21 случая COVID-19. У пациентов после использования 400 мг тоцилизумаба отмечено клиническое улучшение в 91%, что подтверждалось повышением сатурации и сокращением сроков госпитализации [18]. Однако в исследовании не было группы сравнения, что не позволяет серьезно относиться к его результатам.

На текущий момент проводится многоцентровое двойное слепое исследование сарилумаба (антагонист рецептора интерлейкина-6) для госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 [131].

Глюкокортикостероиды (ГКС) снижают системную и локальную воспалительную реакцию, сопровождающуюся острым повреждением легких и ОРДС. С другой стороны, при их применении потенцируется снижение вирусного клиренса и повышается риск вторичной инфекции [129, 133]. Исследования, включавшие пациентов с ОРВИ и MERS, не выявили ассоциаций использования ГКС с повышением выживаемости, но продемонстрировали связь с задержкой вирусного клиренса из дыхательных путей и крови с высокой частотой осложнений, включая гипергликемию, психоз и аваскулярный некроз [6]. Более 110 исследований по лечению гриппа связывают использование ГКС с повышенным риском смертности и более высо-



Адаптировано из Siddiqui H.K., Mehra M.R. [139].
Abridged from Siddiqui H.K., Mehra M.R. [139].

Рисунок 8.
Фазы COVID-19
и потенциальные
терапевтические
агенты
Figure 8.
Phases of COVID-19
and possible
therapeutic agents

ким риском бактериальных осложнений [129]. При этом ретроспективное исследование 201 пациента с COVID-19 (с методологическими погрешностями) в Китае показало, что у пациентов с ОРДС лечение метилпреднизолоном ассоциировалось со снижением риска смерти [207]. Таким образом, потенциальный вред и отсутствие доказанной пользы назначения ГКС ограничивает их применение у пациентов с COVID-19 вне РКИ, если нет сопутствующих заболеваний, таких как обострение хронической обструктивной болезни легких или рефрактерного шока.

Иммуноглобулины (реконвалесцентная плазма или гипериммунные иммуноглобулины) рассматриваются как потенциально эффективные средства в лечении COVID-19 [67, 105]. Проспективные [73] и наблюдательные исследования [65] по лечению ОРВИ или тяжелого гриппа демонстрируют значимое снижение смертности. Наиболее эффективной данная терапия может быть в течение первых 7-10 дней после заражения, когда вирусная нагрузка достигает максимума, а первичный иммунный ответ еще не наступил [7]. Национальная комиссия здравоохранения Китая обратилась к выздоравливающим пациентам с просьбой сдать кровь для лечения инфекции COVID-19. Плазма должна быть собрана в течение двух недель после восстановления, чтобы обеспечить высокий титр антител [131]. Тщательно спланированные клинические испытания необходимы для дальнейшей оценки эффективности и безопасности терапии реконвалесцентной плазмы у пациентов с инфекцией COVID-19.

Немногочисленные исследования представляют новые потенциально активные при COVID-19 агенты. В предварительных отчетах предполагается эффективность применения **мезенхимальных стволовых клеток** из пуповины для лечения тяжелых случаев заболевания [14]. Китайские исследователи в немногочисленных наблюдениях продемонстрировали возможности эффективного использования ацетилцистеина в комбинации с другими ЛС при лечении COVID-19 [180].

В ранее упоминавшемся исследовании [93] продемонстрирована эффективность (снижение смертности и осложнений) использования низкомолекулярного гепарина у пациентов с COVID-19 при повышении уровня D-димеров в 4 раза выше референсных значений.

Таким образом, по мнению экспертов ВОЗ в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, позволяющие рекомендовать какую-либо универсальную схему лечения COVID-19 для пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 [177].

ПРОФИЛАКТИКА

На текущий момент не существует рекомендованных профилактических методов и лекарственных средств, способных предотвратить развитие инфекции в случае заражения. Против вируса SARS-CoV-2 пока не создана вакцина, но в данном направлении ведутся активные научно-практические разработки, продвинувшиеся на сегодняшний день до стадии клинических испытаний [89].

Экспертами ВОЗ с учетом опыта стран, столкнувшихся с пандемией COVID-19, были представлены следующие рекомендации для населения по снижению риска заражения SARS-CoV-2 [88, 149].

1. Регулярное частое мытье рук с мылом или, при отсутствии такой возможности, их обработка спиртосодержащим дезинфицирующим средством; крайне важной считается рекомендация не трогать руками нос, рот и глаза.

2. Прикрывание носа и рта согнутым локтем или одноразовой салфеткой при кашле и чихании с последующим обязательным мытьем рук.

3. Исключение тесного контакта (менее 1,5-2 метров) с людьми, у которых имеются клинические симптомы ОРВИ (кашель, насморк, высокая температура тела).

4. Незамедлительная самоизоляция в домашних условиях при наличии симптомов легкого острого респираторного заболевания.

5. Раннее обращение за медицинской помощью с обязательным предоставлением истории предшествующих путешествий или информации о контакте с инфицированным пациентом при наличии высокой температуры, кашля, одышки.

6. Соблюдение правил гигиены при посещении магазинов, продуктовых рынков, где продаются живые животные, мясо или птица; исключение потребления сырых или термически плохо обработанных продуктов животного происхождения.

7. Использование медицинских масок в случае наличия респираторных симптомов или необходимости ухода в домашних условиях за членом семьи, у которого не исключено наличие COVID-19.

Научно обоснованные доказательства пользы от ношения медицинских масок здоровыми людьми в общественных местах отсутствуют, однако в разных странах рекомендации по их использованию неинфицированными лицами могут отличаться друг от друга. Применение резиновых перчаток здоровыми людьми не является эффективным и может увеличить риск заражения, неоспоримое профилактическое преимущество в отношении COVID-19 имеют мытье рук и их обработка спиртосодержащим дезинфи-

цирующим средством. Избежать заражения может помочь соблюдение дистанции при нахождении рядом с другими людьми и максимальное ограничение контакта с ними [122].

Эксперты ВОЗ также предупреждают население о том, что самолечение, применение народных методов, неконтролируемое использование антибактериальных и противовирусных лекарственных средств, курение никак не помогут бороться с COVID-19, но в условиях существующей пандемии могут нанести непоправимый вред здоровью [143].

В отношении медицинских работников ВОЗ рекомендует при уходе за пациентами использовать маски; при выполнении лечебно-диагностических процедур, во время которых возможно распыление в воздухе жидкостей с биологическим материалом инфицированного или потенциально зараженного пациента, – респираторы [146]. Важным со стороны медицинских работников является соблюдение мер предосторожности для предотвращения распространения внутрибольничной инфекции, в том числе сре-

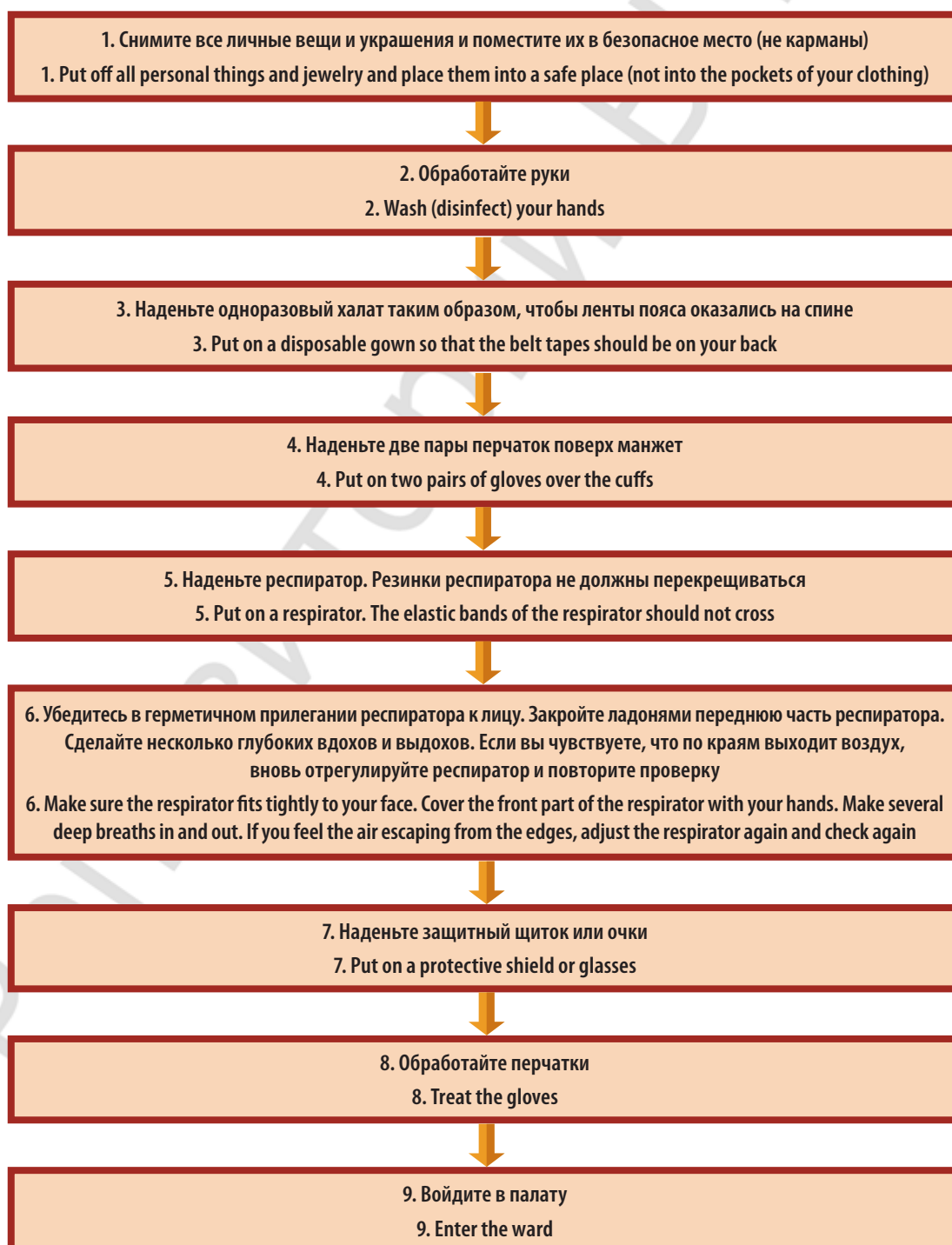


Рисунок 9. Порядок действий при надевании средств индивидуальной защиты

Figure 9. Procedure for putting on personal protective means

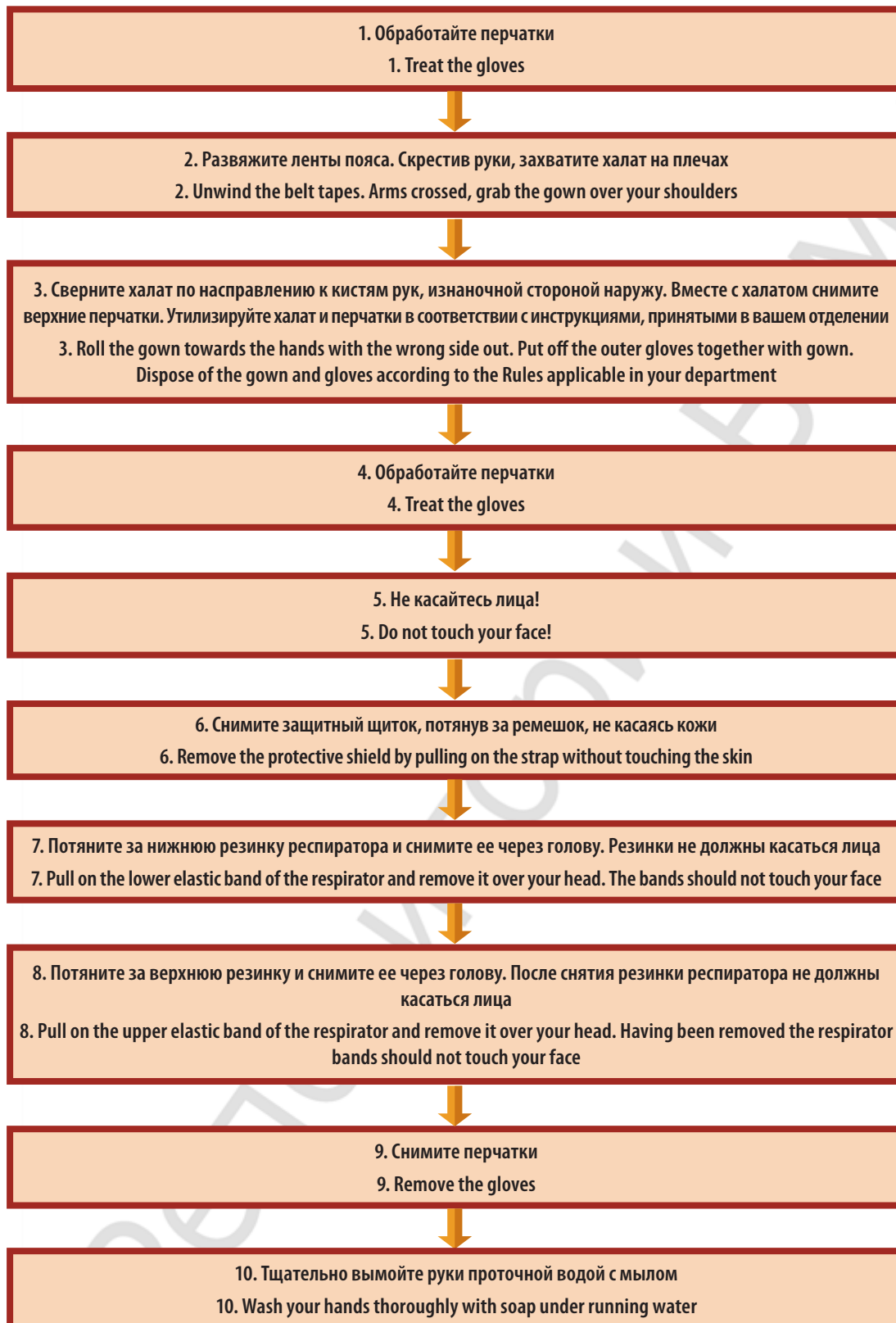


Рисунок 10.
Порядок действий
при снятии средств
индивидуальной
защиты

Figure 10.
Procedure
for removing personal
protective equipment

ди медицинского персонала. Несмотря на то, что при благоприятных условиях вирус может оставаться жизнеспособным на различных поверхностях в течение нескольких суток, он уничтожается менее чем за минуту обычными дезинфицирующими средствами.

При поступлении в приемное отделение пациента с клиническими проявлениями ОРВИ в эпидемиологически неблагоприятный период медицинский работник, осуществляющий первичный медицинский контакт, не выходя из помещения, в котором нахо-

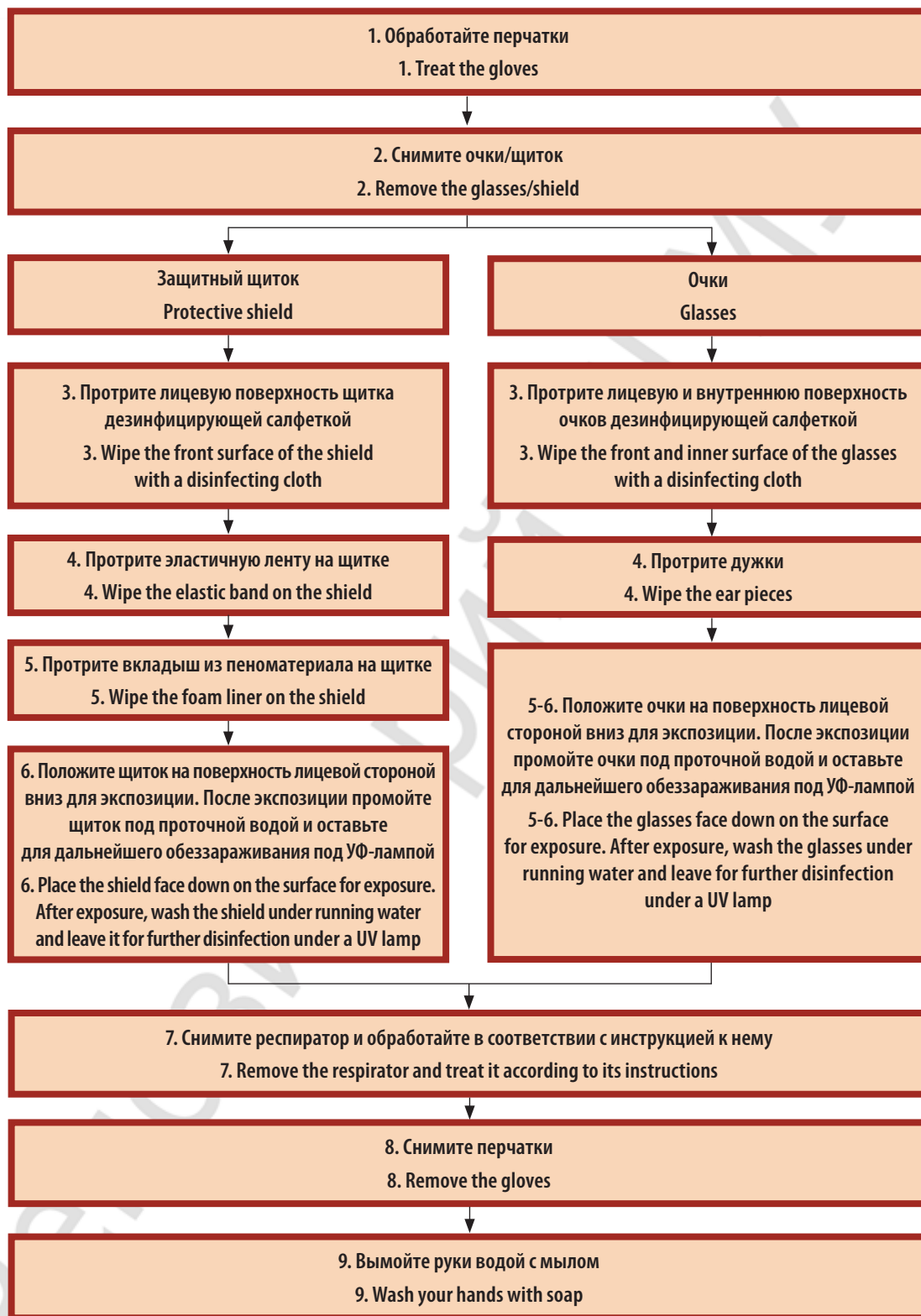


Рисунок 11.
Порядок действий
при обработке средств
индивидуальной
защиты

Figure 11.
Procedure for handling
personal protective
equipment

дится пациент, с использованием имеющихся средств связи должен известить руководителя организации здравоохранения о потенциально инфицированном пациенте и его состоянии для решения вопроса об его изоляции до момента госпитализации в специализированный инфекционный стационар. Медицинский работник должен использовать

средства индивидуальной защиты (шапочка, противочумный (хирургический) халат, респиратор типа NIOSH-certified №95 или FFP3) и осуществлять наблюдение за пациентом до приезда и передачи его специализированной выездной бригаде скорой медицинской помощи. Руководитель учреждения здравоохранения, в котором был выявлен пациент,

должен организовать сбор биологического материала у всех медицинских работников и лиц, находившихся в контакте с инфицированным пациентом, и направить его для проведения соответствующего лабораторного исследования. За лицами, контактными с пациентом, устанавливается медицинское наблюдение. Медицинские отходы, в том числе биологические выделения пациентов, утилизируются в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к обращению с медицинскими отходами класса В. Доказано, что SARS-CoV-2 чувствителен к ультрафиолетовому излучению, нагреванию, эффективно инактивируется 75% этанолом, хлорсодержащими дезинфицирующими средствами, перуксусной кислотой, хлороформом и не восприимчив к хлоргексидину [145].

К эффективным профилактическим мерам нозокомиального инфицирования COVID-19 относятся наличие и правильное использование медицинскими работниками средств индивидуальной защиты: четкое выполнение регламентированного порядка действий при надевании (рисунок 9), снятии (рисунок 10) и их обработке (рисунок 11).

Важно отметить, что на сегодняшний день наиболее эффективной мерой предотвращения распространения инфекции является контролирование ее источников, раннее выявление инфицированных, своевременное оповещение о случаях заражения, изоляция пациентов и контактных лиц, а также информирование населения о текущей эпидемиологической ситуации с целью принятия

мер по самоизоляции. Многие страны вводят меры социального дистанцирования, включая ограничение перемещений граждан, закрытие школ и университетов, переход на удаленную работу и помещение заболевших в карантин. Подобные меры способны замедлить скорость распространения инфекции и снизить нагрузку на систему здравоохранения [176, 205].

Для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых некоторыми экспертами рассматривается возможность интраназального введения рекомбинантного интерферона альфа. Доказательных исследований, касающихся постконтактной профилактики для медицинских работников, не проводилось. В литературе описан опыт применения гидроксихлорохина по 400 мг с интервалом 12 часов в первый день, далее 400 мг 1 раз в неделю в течение 7 недель для постконтактной профилактики COVID-19 у медицинских работников [1, 19, 27, 56, 89].

Разработка вакцины считается критически важной задачей для системы здравоохранения и по времени может занять около года [2, 71]. Первое испытание вакцины было проведено спустя 60 дней после расшифровки генома вируса. Текущие исследования сконцентрированы на получении антител к белкам пепломеров на поверхности вируса, в частности, к рецепторному домену данного белка [126]. На сегодняшний день в разработке находится, по меньшей мере, 20 потенциальных вакцин, и есть шанс, что они будут готовы к масштабным клиническим испытаниям к июню 2020 года [56, 201].

REFERENCES

- Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J., Mao Y.P., Ye R.X., Wang Q.Z., Sun C., Sylvia S., Rozelle S., Raat H., Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x. Review.
- Ahmed S.F., Quadeer A.A., McKay M.R. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. E254. doi: 10.3390/v12030254.
- Ahn D.G., Shin H.J., Kim M.H., Lee S., Kim H.S., Myoung J., Kim B.T., Kim S.J. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 313-324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011.
- Al-Abdely H.M., Midgley C.M., Alkhamis A.M., Abedi G.R., Lu X., Binder A.M., Alnazi K.H., Tamin A., Banjar W.M., Lester S., Abdalla O., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection dynamics and antibody Responses among clinically Diverse patients, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*, 2019, vol. 25, no. 4, pp. 753-766. doi:10.3201/eid2504.181595.
- American Heart Association. Patients taking angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) or angiotensin receptor blocker (ARB) medications should continue therapy as prescribed [electronic resource]. *Newsroom*, 2020, March 17. Available at: <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>.
- Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., Sindi A.A., Almekhlafi G.A., Hussein M.A., Jose J., Pinto R., Al-Omari A., Kharaba A., Almotairi A., Al Khatib K. et al; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, vol. 197, no. 6, pp. 757-767. doi:10.1164/rccm.201706-11720C.
- Arabi Y.M., Shalhoub S., Mandourah Y., Al-Hameed F., Al-Omari A., Al Qasim E., Jose J., Alraddadi B., Almotairi A., Al Khatib K., et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*, 2019, June 25. doi:10.1093/cid/ciz544.
- Banerjee A., Kulcsar K., Misra V., Frieman M., Mossman K. Bats and coronaviruses. *Viruses*, 2019, vol. 11, pii:E4. doi:10.3390/v11010041.
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, vol. 14, no. 3, pp. 247-250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
- Baron S.A., Devaux C., Colson P., Raoult D., Rolain J.M. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*, 2020, vol. 13, pp. 105944. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105944.
- Bethel M.A., Patel R.A., Merrill P., Lohngyina Y., Buse J.B., Mentz R.J., Pagidipati N.J., Chan J.C., Gustavson S.M., Iqbal N., Maggioni A.P., Öhman P., Poulter N.R., Ramachandran A., Zinman B., Hernandez A.F., Holman R.R. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 105-113. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6.
- Burke R.M., Midgley C.M., Dratch A., Fensterseib M., Haupt T., Holshue M., Ghinai I., Jarashow M.C., Lo J., McPherson T.D., Rudman S., Scott S., Hall A.J., Fry A.M., Rolfes M.A. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, vol. 69, no. 9, pp. 245-246. doi: 10.15585/mmwr.mm6909e1.
- Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., Ruan L., Song B., Cai Y., Wei M., Li X., et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*, 2020, March 18. doi:10.1056/NEJMoa2001282.
- Celltex Plans to Launch Program to Use Mesenchymal Stem Cells for COVID-19 related Symptoms Under an Existing Regulatory Study [electronic resource]. *Business Wire*, 2020, March 16. Available at: www.businesswire.com/home/20200316005852/en/Celltex-Plans-Launch-Program-Mesenchymal-Stem-Cells. (accessed 3.18.2020).
- Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z., Chu H., To K.K., Yuan S., Yuen K.Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, pp. 221-236. doi:10.1080/22221751.2020.1719902.
- Chan K.S., Lai S.T., Chu C.M., Tsui E., Tam C.Y., Wong M.M., Tse M.W., Que T.L., Peiris J.S., Sung J., Wong V.C., Yuen K.Y. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*, 2003, vol. 9, pp. 399-411.

17. Chang L., Yan Y., Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*, 2020, Feb 21, pii: S0887-7963(20)30014-6. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003.
18. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, 2017, vol. 39, pp. 529-539. doi: 10.1007/s0 0281-017-0629-x.
19. Chavez S., Long B., Koyfman A., Liang S.Y. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med*, 2020, Mar 24, S0735-6757(20)30178-9. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.036.
20. Chen J., Liu D., Liu L., et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2020, March 6. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
21. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*, 2020, Mar 27. pii: 137244. doi: 10.1172/JCI137244.
22. Chen T., Dai Z., Mo P., Li X., Ma Z., Song S., Chen X., Luo M., Liang K., Gao S., Zhang Y., Deng L., Xiong Y. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, Apr 11. pii: glaa089. doi: 10.1093/gerona/glaa089.
23. Chen X., Yu B. First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model. *Glob Health Res Policy*, 2020, vol. 2, no. 5, pp. 7. doi: 10.1186/s41256-020-00137-4.
24. Cheng P.K., Wong D.A., Tong L.K., et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 2004, vol. 363, no. 9422, pp. 1699-1700. doi:10.1016/S0140-6736(1604)16255-16257.
25. Cheng Y., Luo R., Wang K. Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney Disease Is Associated With In-Hospital Death of Patients With COVID-19. *Kidney Int*, 2020, Mar 20, pii: S0085-2538(20):30255-30256. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
26. Chow N., Fleming-Dutra K., Gierke R., Hall A., Hughes M., Pilishvili T., Ritchey M., Roguski K., Skoff T., Ussery E. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, vol. 69, no. 13, pp. 382-386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
27. Ciotti M., Angeletti S., Minieri M., Giovannetti M., Benvenuto D., Pascarella S., Sagnelli C., Bianchi M., Bernardini S., Ciccozzi M. COVID-19 Outbreak: An Overview. *Chemotherapy*, 2020, Apr 7, pp. 1-9. doi: 10.1159/000507423.
28. Colson P., Rolain J.M., Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, vol. 55, no. 3, pp. 105923.
29. COVID-19 National Incident Room Surveillance Team. COVID-19, Australia: Epidemiology Report 3 (Reporting week ending 19:00 AEDT 15 February 2020). *Commun Dis Intell (2018)*, 2020, Feb 20, vol. 44. doi: 10.33321/cdi.2020.44.15.
30. Dashraath P., Jing Lin Jeslyn W., Mei Xian Karen L., Li Min L., Sarah L., Biswas A., Arjandas Choolani M., Mattar C., Lin S.L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, Mar 23, S0002-9378(20)30343-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
31. de Wilde A.H., Jochmans D., Posthuma C.C., Zevenhoven-Dobbe J.C., van Nieuwkoop S., Bestebroer T.M., van den Hoogen B.G., Neyts J., Snijder E.J. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, vol. 58, no. 8, pp. 4875-4884. doi:10.1128/AAC.03011-14.
32. Deng S.Q., Peng H.J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. E575. doi: 10.3390/jcm9020575.
33. Devaux C.A., Rolain J.M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*, 2020, March 11. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
34. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Li Y., Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*, 2020, Feb 20. doi:10.1101/2020.02.18.20024364.
35. Ding Y., Wang H., Shen H., Li Z., Geng J., Han H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*, 2003, vol. 200, pp. 282-289. doi:10.1002/path.1440.
36. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 58-60.
37. Dong L., Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis*, 2020, vol. 26, no. 7. doi: 10.3201/eid2607.200407.
38. Elfiky A.A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci*, 2020, vol. 248, pp. 117477. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117477.
39. Eurich D.T., Weir D.L., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Johnson J.A., Tjosvold L., Vanderloo S.E., McAlister F.A. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*, 2013, vol. 6, no. 3, pp. 395-402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
40. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*, 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
41. Flahault A. COVID-19 cacophony: is there any orchestra conductor? *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1037. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30491-8.
42. Fralick M., Schneeweiss S., Paterno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med*, 2017, vol. 376, no. 23, pp. 2300-2302. doi: 10.1056/NEJMc1701990.
43. Freeman M.P. COVID-19 From a Psychiatry Perspective: Meeting the Challenges. *J Clin Psychiatry*, 2020, vol. 8, no. 2, pp. e13.
44. Froes F. And now for something completely different: from 2019-nCoV and COVID-19 to 2020-nMan. *Pulmonology*, 2020, vol. 26, no. 2, pp. 114-115. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.02.010.
45. Ganatra S., Hammond S.P., Nohria A. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients with Cardiovascular Disease and Cancer. *JACC CardioOncol*, 2020, Apr 10. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.001.
46. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
47. Garcia S., Albaghdadi M.S., Meraj P.M., Schmidt C., Garberich R., Jaffer F.A., Dixon S., Rade J.J., Tannenbaum M., Chambers J., Huang P.P., Henry T.D. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States during COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 2020, Apr 9, pii: S0735-1097(20)34913-5. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.011.
48. Gaunt E.R., Hardie A., Claas E.C., et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*, 2010, vol. 48, no. 8, pp. 2940-2947. doi:2910.1128/JCM.00636-00610.
49. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, March 20. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
50. Goh G.K., Dunker A.K., Foster J.A., Uversky V.N. Rigidity of the Outer Shell Predicted by a Protein Intrinsic Disorder Model Sheds Light on the COVID-19 (Wuhan-2019-nCoV) Infectivity. *Biomolecules*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. E331. doi: 10.3390/biom10020331.
51. Goh K.J., Choong M.C., Cheong E.H., Kalimuddin S., Duu Wen S., Phua G.C., Chan K.S., Haja Mohideen S. Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of Critical Illness from COVID-19 Infection. *Ann Acad Med Singapore*, 2020, vol. 49, no. 3, pp. 1-9.
52. Graham R.L., Donaldson E.F., Baric R.S. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 2013, vol. 11, pp. 836-848. doi:10.1038/nrmicro3143.
53. Guan W.-J., Liang W.-H., Zhao Y., Liang H.-R., Chen Z.-S., Li Y.-M., Liu X.-Q., Chen R.-C., Tang C.-L., Wang T., Ou C.-Q., et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*, 2020, Mar 26. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
54. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C., Qin R., Wang H., Shen Y., Du K., Zhao L., Fan H., Luo S., Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, Mar 31, e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
55. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
56. Li H., Liu S.-M., Yu X.-H., Tang S.L., Tang C.K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, Mar 29. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
57. Habibzadeh P., Stoneman E.K. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med*, 2020, vol. 11, no. 2, pp. 65-71. doi: 10.15171/ijom.2020.1921.
58. Hallow K.M., Greasley P.J., Helmlinger G., Chu L., Heerspink H.J., Boulton D.W. Evaluation of renal and cardiovascular protection mechanisms of SGLT2 inhibitors: model-based analysis of clinical data. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, vol. 315, no. 5, pp. F1295-F1306. doi:10.1152/ajprenal.00202.2018.
59. Han R., Huang L., Jiang H., Dong J., Peng H., Zhang D. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, vol. 17, pp. 1-6. doi: 10.2214/AJR.20.22961.
60. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 2020, Apr 10, pii: 1/j/cclm. ahead-of-print/cclm-2020-0369/cclm-2020-0369.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
61. Henry B.M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*, 2020. PMID: 32222883.
62. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Mitsuuchi A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 2, pp. 271-280, pp. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
63. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism [electronic resource]. *ChemRxiv*. Available at: https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
64. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected

- with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 24, no. 20, pp. 30183–30185. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
65. Hung I.F., To K.K., Lee C.K., Chan K., Yan W.W., Liu R., Watt C.L., Chan W.M., Lai K.Y., Koo C.K., Buckley T., Chow F.L., Wong K.K., Chan H.S., Chong C.K., Tang B.S., Lau C.C., Li I.W., Liu S.H., Chan K.H., Lin C.K., Yuen K.Y. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*, 2011, vol. 52, no. 4, pp. 447–456. doi: 10.1093/cid/ciq106.
 66. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, vol. 26, no. 162, pp. 108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125.
 67. Jawhara S. Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients? *Int J Mol Sci*, 2020, vol. 21, no. 7, pp. E2272. doi: 10.3390/ijms21072272.
 68. Jiatong S., Lanqin L., Wenjun L. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol*, 2020, Mar 31. doi: 10.1002/jmv.25807.
 69. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S., Cheng H., Deng T., Fan Y.P., Fang C., Huang D., Huang L.Q., Huang Q., Han Y., Hu B., Hu F., Li B.H., Li Y.R., Liang K., Lin L.K., Luo L.S., Ma J., Ma L.L., Peng Z.Y., Pan Y.B., Pan Z.Y., Ren X.Q., Sun H.M., Wang Y., Wang Y.Y., Weng H., Wei C.J., Wu D.F., Xia J., Xiong Y., Xu H.B., Yao X.M., Yuan Y.F., Ye T.S., Zhang X.C., Zhang Y.W., Zhang Y.G., Zhang H.M., Zhao Y., Zhao M.J., Zi H., Zeng X.T., Wang Y.Y., Wang X.H. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
 70. Johnson H.C., Gossner C.M., Colzani E., Kinsman J., Alexakis L., Beauté J., Würz A., Tsolova S., Bundle N., Ekdahl K. Potential scenarios for the progression of a COVID-19 epidemic in the European Union and the European Economic Area, March 2020. *Euro Surveill*, 2020, vol. 25, no. 9. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000202.
 71. Jones T. Coronavirus. Possible method for the production of a Covid-19 vaccine. *Vet Record*, 2020, 28 March, pp. 388.
 72. Kalil A.C. Treating COVID-19 - off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*, 2020, March 24. doi:10.1001/jama.2020.4742.
 73. Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, vol. 24, no. 4, pp. 2006–2011. doi: 10.26355/eurrev_202002_20378.
 74. Kay F., Abbara S. The Many Faces of COVID-19: Spectrum of Imaging Manifestations. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2020, vol. 2, no. 1, pp. e200037.
 75. Ketai L., Paul N.S., Wong K.T. Radiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): the emerging pathologic-radiologic correlates of an emerging disease. *J Thorac Imaging*, 2006, vol. 21, no. 4, pp. 276–283.
 76. Khamitov R.A., Loginova S.I., Shchukina V.N., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Shuster A.M. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Vopr Virusol*, 2008, vol. 53, no. 4, pp. 9–13. [in Russian]
 77. Kinross P., Suetens C., Gomes Dias J., Alexakis L., Wijermans A., Colzani E., Monnet D.L.; European Centre For Disease Prevention And Control Ecddc Public Health Emergency Team2. Rapidly increasing cumulative incidence of coronavirus disease (COVID-19) in the European Union/European Economic Area and the United Kingdom, 1 January to 15 March 2020. *Euro Surveill*, 2020, vol. 25, no.11. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000285.
 78. Kooraki S., Hosseiny M., Myers L., Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 447–451. doi: 10.1016/j.jacr.2020.02.008.
 79. Kotfiks K., Skonieczna-Żydecka K. COVID-19: gastrointestinal symptoms and potential sources of 2019-nCoV transmission. *Anaesthesia Intensive Ther*, 2020, Mar 23, pii: 40157. doi: 10.5114/ait.2020.93867.
 80. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A.S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*, 2005, vol. 11, pp. 875–879. doi: 10.1038/nm1267.
 81. Kupferschmidt K., Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*, 2020, vol. 367, no. 6485, pp. 1412–1413. doi: 10.1126/science.367.6485.1412.
 82. Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., Wang Y.H., Hsueh S.C., Yen M.Y., Ko W.C., Hsueh P.R. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020, Mar 4. pii: S1684-1182(20)30040-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
 83. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, vol. 55, no. 3, pp. 105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
 84. Lake M.A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 124–127. doi: 10.7861/clinmed.2019-coron.
 85. Lee A. Wuhan novel coronavirus (COVID-19): why global control is challenging? *Public Health*, 2020, vol. 179, pp. A1–A2. doi: 10.1016/j.puhe.2020.02.001.
 86. Leonsenso D., Pata D., Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med*, 2020, Mar 20, pii: S2213-2600(20)30120-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30120-X.
 87. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 149–150. doi:10.1038/d41573-020-00016-0.
 88. Li H., Liu S.M., Yu X.H., Tang S.L., Tang C.K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, vol. 29, pp. 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
 89. Li H., Zhou Y., Zhang M., Wang H., Zhang Q., Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, Mar 23, pii: AAC.00483-20. doi: 10.1128/AAC.00483-20.
 90. Li T., Lu H., Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 687–690. doi: 10.1080/22221751.2020.1741327.
 91. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*, 2020, Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25728.
 92. Lim J., Jeon S., Shin H.Y., Kim M.J., Seong Y.M., Lee W.J., Choe K.W., Kang Y.M., Lee B., Park S.J. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*, 2020, vol. 35, no. 6, pp. e79. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e79.
 93. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 727–732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
 94. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 2020, Apr 15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
 95. Liu Q., Wang R.S., Qu G.Q., Wang Y.Y., Liu P., Zhu Y.Z., Fei G., Ren L., Zhou Y.W., Liu L. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *Fa Yi Xue Za Zhi*, 2020, vol. 36, no. 1, pp. 21–23. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005.
 96. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism [electronic resource]. *ChemRxiv*, 2020. Available at: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v7>.
 97. Liu W., Zhang Q., Chen J., Xiang R., Song H., Shu S., Chen L., Liang L., Zhou J., You L., Wu P., Zhang B., Lu Y., Xia L., Huang L., Yang Y., Liu F., Semple M.G., Cowling B.J., Lan K., Sun Z., Yu H., Liu Y. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382, no. 14, pp. 1370–1371. doi: 10.1056/NEJMc2003717.
 98. Liu Y., Gayle A.A., Wilder-Smith A., Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*, 2020, vol. 27, no. 2, pp. taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
 99. Loeffelholz M.J., Tang Y.W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 747–756. doi: 10.1080/22221751.2020.1745095.
 100. Lu G., Wang Q., Gao G.F. Bat-to-human: spike features determining ‘host jump’ of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol*, 2015, vol. 23, no. 8, pp. 468–478. doi: 10.1016/j.tim.2015.06.003.
 101. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 69–71. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
 102. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*, 2020, Mar 23. doi: 10.1111/apa.15270.
 103. Ma W.X., Ran X.W. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020, vol. 51, no. 2, pp. 146–150. doi: 10.12182/20200360606.
 104. Ma Y., Diao B., Lv X. et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China. *Blog – NephJC*, 2020. doi:10.1101/2020.02.24.20027201.
 105. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Bailie J.K., et al; Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*, 2015, vol. 211, no. 1, pp. 80–90. doi: 10.1093/infdis/jiu396.
 106. Makhnevich A., Sinvani L., Cohen S.L., et al. The Clinical Utility of Chest Radiography for Identifying Pneumonia: Accounting for Diagnostic Uncertainty in Radiology Reports. *Am. J Roentgenol*, 2019, vol. 213, no. 6, pp. 1207–1212.
 107. Marchand-Sénécal X., Kozak R., Mubareka S., Salt N., Gubbay J.B., Eshaghi A., Allen V., Li Y., Bastien N., Gilmour M., Ozaldin O., Leis J.A. Diagnosis and Management of First Case of COVID-19 in Canada: Lessons applied from SARS. *Clin Infect Dis*, 2020, Mar 9, pii: ciaa227. doi: 10.1093/cid/ciaa227.
 108. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1033–1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 109. Memish Z.A., Al-Tawfiq J.A., Assiri A. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, vol. 33, pp. 904.
 110. Morlton C.L., Babady E., Ginocchio C.C., et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. *Clin Microbiol Rev*, 2019, vol. 32, pp. 28–42.
 111. Moorthy V., Henao Restrepo A.M., Preziosi M.P., Swaminathan S. Data sharing for novel coronavirus (COVID-19). *Bull World Health Organ*, 2020, vol. 98, no. 3, pp. 150. doi: 10.2471/BLT.20.251561.
 112. Nair A., Rodrigues J.C.L., Hare S., Edey A., Devaraj A., Jacob J., Johnstone A., McStay R., Denton E., Robinson G. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol*, 2020, vol. 75, no. 5, pp. 329–334. doi: 10.1016/j.crad.2020.03.008.

113. Nakajima K., Kato H., Yamashiro T., Izumi T., Takeuchi I., Nakajima H., Utsunomiya D. COVID-19 pneumonia: infection control protocol inside computed tomography suites. *Jpn J Radiol*, 2020, Mar 17. doi: 10.1007/s11604-020-00948-y.
114. National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine. *Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia* (Trial Version 7) [electronic resource]. Available at: <https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/Who-translation.pdf>. (accessed 18.03. 2020).
115. Ng M.Y., Lee E.Y.P., Yang J., et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2020, 2020, vol. 2, no. 1, pp. e200034.
116. Nguyen T., Duong Bang D., Wolff A. 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. *Micromachines (Basel)*, 2020, vol. 11, no. 3, pp. E306. doi: 10.3390/mi11030306.
117. Palacios Cruz M., Santos E., Velázquez Cervantes M.A., León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp*, 2020, Mar 20, pp. S0014-2565(20)30092-8. doi: 10.1016/j.rce.2020.03.001.
118. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S., Liang B., Li L., Zheng D., Wang J., Hesketh R.L., Yang L., Zheng C. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*, 2020, Feb 13. doi: 10.1148/radiol.2020200370.
119. Panahi L., Amiri M., Pouy S. Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. e34.
120. Patel R., Babady E., Theel E.S., Storch G.A., Pinsky B.A., St George K., Smith T.C., Bertuzzi S. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*, 2020, vol. 11, no. 2, pp. e00722-20. doi: 10.1128/mBio.00722-20.
121. Puig-Domingo M., Marazuela M., Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*, 2020, Apr 11. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.
122. Pung R., Chiew C.J., Young B.E., Chin S., Chen M.I., Clapham H.E., Cook A.R., Maurer-Stroh S., Toh M.P.H.S., Poh C., Low M., Lum J., Koh V.T.J., Mak T.M., Cui L., Lin R.V.T.P., Heng D., Leo Y.S., Lye D.C., Lee V.J.M.; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1039-1046. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30528-6.
123. Qin C., Liu F., Yen T.C., Lan X. 18F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, vol. 47, no. 5, pp.1281-1286. doi: 10.1007/s00259-020-04734-w.
124. Rao T.N., Paul N., Chung T., Mazzulli T., Walmsley S., Boylan C.E., Provost Y., Herman S.J., Weisbrod G.L., Roberts H.C. Value of CT in Assessing Probable Severe Acute Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, vol. 181, no. 2, pp: 317-319.
125. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387.
126. Robson B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus. *Comput Biol Med*, 2020, vol. 119, pp. 103670. doi: 10.1016/j.combiomed.2020.103670.
127. Rossi S.E., Erasmus J.J., Volpacchio M., Franquet T., Castiglioni T., McAdams H.P. «Crazy-Paving» Pattern at Thin-Section CT of the Lungs: Pathologic Overview. *RadioGraphics*, 2003, vol. 23, no. 6, pp. 1509-1519.
128. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05991.
129. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 473-475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
130. Ryu S., Chun B.C.; Korean Society of Epidemiology 2019-nCoV Task Force Team1. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health*, 2020, vol. 42, pp. e2020006. doi: 10.4178/epih.e2020006.
131. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 2020, April 13. doi:10.1001/jama.2020.6019.
132. Shahid Z., Kalayanamitra R., McClafferty B., Kepko D., Ramgobin D., Patel R., Aggarwal C.S., Vunnam R.R., Sahu N., Bhatt D., Jones K., Golamari R., Jain R. J. COVID-19 And Older Adults: What We Know. *Am Geriatr Soc*, 2020, Apr 7. doi: 10.1111/jgs.16472.
133. Shang L., Zhao J., Hu Y., Du R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10225, pp. 683-684. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
134. Shanmugaraj B., Siriwananon 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, vol. 38, no. 1, pp. 10-18. doi: 10.12932/AP-200220-0773.
135. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schafer A., Won J., Brown A.J., Brown A.J., Montgomery S.A., Hogg A., Babusis D., Clarke M.O., Spahn J.E., Bauer L., Sellers S., Porter D., Feng J.Y., Cihlar T., Jordan R., Denison M.R., Baric R.S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
136. Shereen M.A., Khan S., Kazmi A., Bashir N., Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*, 2020, vol. 16, no. 24, pp. 91-98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
137. Shi H., Han X., Jiang N., Cao J., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
138. Shi Y., Yu X., Zhao H., Wang H., Zhao R., Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 108. doi: 10.1186/s13054-020-2833-7.
139. Siddiqui H.K., Mehra M.R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical- Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplantation*, 2020, 25 Mar 25. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
140. Sifuentes-Rodríguez E., Palacios-Reyes D. COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2020, vol. 77, no. 2, pp. 47-53. doi: 10.24875/BMHIM.20000039.
141. Singh A.K., Gupta R., Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, vol. 14, no. 4, pp. 283-287. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.016.
142. Singhal T.A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*, 2020, vol. 87, no. 4, pp. 281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
143. Sohrabi C., Alsafi Z., O'Neill N., Khan M., Kerwan A., Al-Jabir A., Losifidis C., Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*, 2020, Apr 7, pp. 71-76. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034.
144. Song F., Shi N., Shan F., Zhang Z., Shen J., Lu H., Ling Y., Jiang Y., Shi Y. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*, 2020, vol. 295, no. 1, pp. 210-217. doi: 10.1148/radiol.2020200274.
145. Song P., Karako T. COVID-19: Real-time dissemination of scientific information to fight a public health emergency of international concern. *Biosci Trends*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 1-2. doi: 10.5582/bst.2020.01056.
146. Spagnuolo G., De Vito D., Rengo S., Tatullo M. COVID-19 Outbreak: An Overview on Dentistry. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. E2094. doi: 10.3390/ijerph17062094.
147. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PloS Med*, 2006, vol. 3, no. 9, pp. e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
148. Sun J., Aghemo A., Former A., Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int*, 2020, Apr 6. doi: 10.1111/liv.14470.
149. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*, 2020, Feb 25. doi: 10.1002/jmv.25722.
150. Tan C., Huang Y., Shi F., Tan K., Ma Q., Chen Y., Jiang X., Li X. C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*, 2020, Apr 13. doi: 10.1002/jmv.25871.
151. Tan W., Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 2020, Mar 28, S0167-5273(20)31593-X. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063.
152. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
153. Tapé C., Byrd K.M., Aung S., Lonks J.R., Flanigan T.P., Rybak N.R. COVID-19 in a Patient Presenting with Syncope and a Normal Chest X-ray. *R I Med J*, 2020, vol. 103, no. 3, pp. 50-51.
154. Tchesnokov E.P., Feng J.Y., Porter D.P., Gotte M. Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA Polymerase by remdesivir. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 4, pp. E326. doi: 10.3390/v11040326.
155. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M., Psaltopoulou T., Gerotziakas G., Dimopoulos M.A. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*, 2020, Apr 13. doi: 10.1002/ajh.25829.
156. Tetro J.A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 72-73. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006.
157. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., Clark C., Iba T. IISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemostasis*, 2020, Mar 25. doi: 10.1111/jth.14810.
158. Tian S., Hu N., Lou J., Chen K., Kang X., Xiang Z., Chen H., Wang D., Liu N., Liu D., Chen G., Zhang Y., Li D., Li J., Lian H., Niu S., Zhang L., Zhang J. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*, 2020, vol. 80, no. 4, pp. 401-406. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.018.
159. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2020, Feb 28. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
160. Tisdale J.E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*, 2016, vol. 149, no. 3, pp. 139-152. doi: 10.1177/1715163516641136.
161. To K.K., Tsang O.T., Chik-Yan Y.C., Chan K.H. Wu T.C., Chan J.M.C., Leung W.S., Chik T.S., Choi C.Y., Kandamby D.H., Lung D.C., Tam A.R., Poon R.W., Fung A.Y., Hung I.F., Cheng V.C., Chan J.F., Yuen K.Y. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*, 2020, Feb 12. pii: ciaa149. doi: 10.1093/cid/ciaa149.
162. Tolksdorf K., Buda S., Schuler E., Wieler L.H., Haas W. Influenza-associated pneumonia as reference to assess seriousness of coronavirus disease (COVID-19). *Euro Surveill*, 2020, vol. 25, no. 11. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000258.
163. Totura A.L., Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 397-412. doi: 10.1080/17460441.2019.1581171.
164. Touret F., de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*, 2020, vol. 5, no. 177, pp. 104762. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762.

165. Tveit K. Cytokine storms in COVID-19 cases? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2020, vol. 23, pp. 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0239.
166. Vankadari N, Wilce J.A. Emerging Wuhan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 601-604. doi: 10.1080/22221751.2020.1739565.
167. Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*, 2020, vol. 25, no. 3, pp. 278-280. doi: 10.1111/tmi.13383.
168. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
169. Wang H., Wang S., Yu K. COVID-19 infection epidemic: the medical management strategies in Heilongjiang Province, China. *Crit Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 107. doi: 10.1186/s13054-020-2832-8.
170. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
171. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020, Mar 11. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
172. Wang W., Lu J., Gu W., Zhang Y., Liu J., Ning G. Care for diabetes with COVID-19: Advice from China. *J Diabetes*, 2020, Apr 13. doi: 10.1111/1753-0407.13036.
173. Wang Y.Y., Jin Y.H., Ren X.Q., Li Y.R., Zhang X.C., Zeng X.T., Wang X.H.; Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team. Updating the diagnostic criteria of COVID-19 "suspected case" and "confirmed case" is necessary. *Mil Med Res*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 17. doi: 10.1186/s40779-020-00245-9.
174. Wei J., Xu H., Xiong J., Shen Q., Fan B., Ye C., Dong W., Hu F. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia: Serial Computed Tomography Findings. *Korean J Radiol*, 2020, vol. 21, no. 4, pp. 501-504. doi: 10.3348/kjr.2020.0112.
175. Weston S., Frieman M.B. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *mSphere*, 2020, vol. 5, no. 2, pp. e00203-20. doi: 10.1128/mSphere.00203-20.
176. Wilder-Smith A., Freedman D.O. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med*, 2020, vol. 27, no. 2, pp. taaa020. doi: 10.1093/jtm/taaa020.
177. World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected* [electronic resource]. Updated March 13, 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). (accessed 18.03.2020).
178. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, vol. 367, no. 6483, pp. 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
179. Wu C.I., Postema P.G., Arbelo E., Behr E.R., Bezzina C.R., Napolitano C., Robyns T., Probst V., Schulze-Bahr E., Remme C.A., Wilde A.A.M. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*, 2020, Mar 31:51547-5271(20)30285-X. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.024.
180. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, 2020, Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
181. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis*, 2020, Mar 11. pii: S1201-9712(20)30123-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.
182. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
183. Wu Y., Xie Y., Wang X. Longitudinal C.T. Findings in COVID-19 Pneumonia: Case Presenting Organizing Pneumonia Pattern. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2020, 2020, vol. 2, no. 1, pp. e200031.
184. Wu Y.C., Chen C.S., Chan Y.J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*, 2020, vol. 83, no. 3, pp. 217-220. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270.
185. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc*, 2020, Feb 24.
186. Xiao Y., Tan C., Duan J., Wu A., Li C. An Effective Model for the Outpatient Management of COVID-19. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020, vol. 26, pp. 1-4. doi: 10.1017/ice.2020.92.
187. Xie Y., Wang X., Yang P., Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2020, 2020, vol. 2, no. 2, pp. e200067. doi: 10.1148/ryct.2020.020067.
188. Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., Guo M., Jiang A., Guo D., Hu W., Yang J., Tang Z., Wu H., Lin Y., Zhang M., Zhang Q., Shi M., Liu Y., Zhou Y., Lan K., Chen Y. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 761-770. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
189. Xiong Y., Sun D., Liu Y., Fan Y., Zhao L., Li X., Zhu W. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol*, 2020, Mar 3. doi: 10.1097/RLI.0000000000000674.
190. Xu B., Gutierrez B., Mekar S., Sewalk K., Goodwin L., Loskill A., Cohn E.L., Hsuen Y., Hill S.C., Cobo M.M., Zarebski A.E., Li S., Wu C.H., Hulland E., Morgan J.D., Wang L., O'Brien K., Scarpino S.V., Brownstein J.S., Pybus O.G., Pigott D.M., Kraemer M.U.G. Epidemiological data from the COVID-19 outbreak, real-time case information. *Sci Data*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 106. doi: 10.1038/s41597-020-0448-0.
191. Xu X., Yu C., Qu J., Zhang L., Jiang S., Huang D., Chen B., Zhang Z., Guan W., Ling Z., Jiang R., Hu T., Ding Y., Lin L., Gan Q., Luo L., Tang X., Liu J. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, vol. 47, no. 5, pp. 1275-1280. doi: 10.1007/s00259-020-04735-9.
192. 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. *Lancet Respir Med*, 2020, Feb 18. doi: 10.1016/S2213-2660(20)30076-X.
193. Yang D., Leibowitz J.L. The structure and functions of coronavirus genomic 3 and 5 ends. *Virus Res*, 2015, vol. 206, pp. 120-133. doi: 10.1016/j.virusres.2015.02.025.
194. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2020 Mar 12. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
195. Yang T., Wang Y.C., Shen C.F., Cheng C.M. Point-of-Care RNA-Based Diagnostic Device for COVID-19. *Diagnostics (Basel)*, 2020, vol. 10, no. 3, pp. E165. doi: 10.3390/diagnostics10030165.
196. Yao T.T., Qian J.D., Zhu W.Y., Wang Y., Wang G.Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*, 2020, Feb 27. doi:10.1002/jmv.25729.
197. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song C., Zhan S., Lu R., Li H., Tan W., Liu D. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*, 2020, Mar 9. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
198. Yao R.-Q., Ren C., Wu G.-S., Zhu Y.-B., Xia Z.-F., Yao Y.-M. Is intensive glucose control bad for critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci*, 2020, vol. 16, no. 9, pp. 1658-1675. doi: 10.7150/ijbs.43447.
199. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, Apr 3, pp. 1-4. doi: 10.1007/s12399-020-02105-8.
200. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.Y., Loh J., Ng O.T., Marimuthu K., Ang L.W., Mak T.M., Lau S.K., Anderson D.E., Chan K.S., Tan T.Y., et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*, 2020, Mar 3. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
201. Yuen K.S., Ye Z.W., Fung S.Y., Chan C.P., Jin D.Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci*, 2020, vol. 16, no. 10, pp. 40. doi: 10.1186/s13578-020-00404-4.
202. Zhang P., Zhu L., Cai J., Lei F., Qin J., Xie J., Liu Y.-M., Zhao Y.-C., Huang X., Lin L., Xia M., Chen M.-M., Cheng X., Zhang X., Guo D., Peng Y., Ji Y.-X., Chen J., She Z.-G., Wang Y., Xu Q., Tan R., Wang H., Lin J., Luo P., Fu S., Cai H., Ye P., Xiao B., Mao W., Liu L., Yan Y., Liu M., Chen M., Zhang X.-J., Wang X., Touyz R. M., Xia J., Zhang B.-H., Huang X., Yuan Y., Loomba R., Liu P. P., Li H. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*, 2020, Apr 17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
203. Zhang W., Du R.H., Li B., Zheng X.S., Yang X.L., Hu B., Wang Y.Y., Xiao G.F., Yan B., Shi Z.L., Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
204. Zhao Q., Meng M., Kumar R., Wu Y., Huang J., Lian N., Deng Y., Lin S. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, 2020, Apr 15. doi: 10.1002/jmv.25889.
205. Zhong B.L., Luo W., Li H.M., Zhang Q.Q., Liu X.G., Li W.T., Li Y. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. *Int J Biol Sci*, 2020, vol. 16, no. 10, pp. 1745-1752. doi: 10.7150/ijbs.45221.
206. Zhou D., Dai S.M., Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*, 2020, Mar 20. doi: 10.1093/jac/dkaa114.
207. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
208. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
209. Zhu J., Ji P., Pang J., Zhong Z., Li H., He C., Zhang J., Zhao C. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol*, 2020, Apr 15. doi: 10.1002/jmv.25884.
210. Zu Z.Y., Jiang M.D., Xu P.P., Chen W., Ni Q.Q., Lu G.M., Zhang L.J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*, 2020, Feb 21, pp. 200490. doi: 10.1148/radiol.2020200490.
211. Zumla A., Hui D.S., Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*, 2015, vol. 386, no. 9997, pp. 995-1007. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8.