Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века

Малинникова Е.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Российская Федерация

В обзоре обобщены современные знания об этиологии, патогенезе, эпидемиологии, клинической и лабораторной диагностике, а также терапии и профилактике новой коронавирусной инфекции, собранные из публикаций специалистов РФ и исследователей различных стран. Рекомендации, представленные в документе, в значительной степени базируются на фактических данных, опубликованных специалистами Всемирной организации здравоохранения, китайского и американского центров по контролю над заболеваемостью, Европейского центра по контролю над заболеваемостью, на материалах временных методических рекомендаций Минздрава России и данных Роспотребнадзора.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Автор благодарит экспертов за обсуждение, поддержку, готовность поделиться бесценным опытом: Валишина Д.А., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главного внештатного специалиста по инфекционным болезням Минздрава Республики Бурятия; Алексееву Е.И., доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующую ревматологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, директора Клинического института детского здоровья ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главного внештатного детского специалиста ревматолога Минздрава России.

Для цитирования: Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32

Статья поступила в редакцию 14.05.2020. **Принята в печать** 22.05.2020.

Ключевые слова:

новая коронавирусная инфекция, COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, пандемия, инфекционная заболеваемость

New coronaviral infection. Today's look at the pandemic of the XXI century

Malinnikova E.Yu. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

In this review current knowledge of disease etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical and laboratory diagnostics, therapy and prevention, which were collected from publications of Russian specialists and researchers from different countries were summarized. Recommendations contained in the document are largely based on factual information published by experts from the World Health Organization, the Chinese and U.S. Centers for Disease Control, the European Centre for Disease Prevention and Control, and on materials from temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation and Federal Service on Surveillance for Consumer rights protection and human well-being data.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The author thanks experts for discussion, support and their willingness to share invaluable experience: Valishin D.A., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with the Course of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chief External Expert for Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia; Alekseeva E.I., Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Rheumatology Department of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director of the Clinical Institute of children's health of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Chief External Expert for pediatric rheumatology of the Ministry of Healthcare of Russian Federation.

For citation: Malinnikova E.Yu. New coronaviral infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (2): 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32 (in Russian)

Received 14.05.2020. **Accepted** 22.05.2020.

Keywords:

coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2 coronavirus, pandemic, infectious morbidity

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19. На состоявшемся 26 марта Чрезвычайном саммите глав государств Группы 20 по COVID-19 генеральный директор ВОЗ доктор Тедрос Адханом Гебрейесус заявил: «Мы собрались, чтобы обсудить меры противодействия жесточайшему кризису нашего времени в области здравоохранения. Мы находимся в состоянии войны с вирусом, который грозит разрушить нашу жизнь, если мы не будем ему противостоять». Впервые о широком распространении нового коронавируса на территории Китайской Народной Республики (КНР) было заявлено в конце 2019 г. [1]. К началу 2020 г. подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях КНР. Более 80% случаев заболевания выявлено в Юго-Восточной части КНР, с эпицентром в провинции Хубэй. Национальная комиссия здравоохранения Китая сообщила подробности первых 17 смертей до 22 января 2020 г. [2]. 25 января 2020 г. было подтверждено в общей сложности 1975 случаев инфицирования COVID-19 в материковом Китае с общим числом смертей 56. С середины января 2020 г. инфекция, вызванная новым вирусом, стремительно распространилась по странам Азии, Америки, Европы и далее была зафиксирована на территории РФ.

Начиная с первого отчета от 7 января 2020 г., по данным PubMed [3], менее чем за 2 мес было опубликовано более 200 работ по вопросам вирусологии, эпидемиологии, этиологии, диагностики и лечения COVID-19.

Возбудителем стал вирус нового типа из семейства РНК-содержащих коронавирусов. Впервые об этом заявил научный сотрудник Инженерной академии Китая Сюй Цзяньцзян, возглавлявший группу по оценке результатов тестирования патогенных микроорганизмов.

Coronaviridae (CoV) – одни из основных патогенов как человека, так и позвоночных, имеющих различный спектр хозяев и широкий тканевый тропизм. Среди данного семейства выделяют несколько групп инфекционных агентов, которые вызывают заболевания от легких форм воспаления верхних дыхательных путей до тяжелых (в редких случаях) у детей и являются непосредственно опасными для человека – это вирусы HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-NKU1 и вирус SARS-CoV, возбудитель атипичной пневмонии, первый случай заболевания которой был зарегистрирован в 2002 г.; вирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (англ. **M**iddle **E**ast **R**espiratory **S**yndrome, MERS), вспышка которого произошла в 2012 г. в Саудовской Аравии.

Новому вирусу было дано временное название 2019-nCoV. После расшифровки генома [4], сделав его общедоступным для научного сообщества, Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. 11 февраля 2020 г. ВОЗ официально утвердила название новой инфекции – COVID-19 (аббревиатура от англ. **C**ORONA **V**IRUS **D**ISEASE **2019** – тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 Coronavirus disease 2019) [5]. С момента своего открытия вирус распространился более чем в 210 странах мира, вызвав тысячи смертей, и оказал огромное влияние на их системы здравоохранения и экономику.

Этиология и патогенез

SARS-CoV-2 принадлежит к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*.

Впервые коронавирус был выделен в 1965 г. от больного острым ринитом, а в 1968 г. классифицирован как представитель семейства *Coronaviridae*, которое на начало 2020 г. включало примерно 40 видов. Свое название он получил в связи со специфической конфигурацией белкового соединения, которое по форме напоминает солнечную корону во время затмения. Вирусы различных видов поражают человека, кошек, птиц, крупный рогатый скот и свиней [6].

Представителей коронавирусов делят на 4 рода: *Alpha*-, *Beta*-, *Gamma*- и *Deltacoronavirus*. Естественными хозяевами большинства представителей *Coronaviridae* из известных в настоящее время являются млекопитающие [7, 8].

У людей коронавирусы поражают дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт и нервную систему. Они могут вызвать ряд клинических проявлений – от вирусной диареи (острого энтерита) легкой степени тяжести и острой респираторной вирусной инфекции с поражением верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести до полисегментарных пневмоний с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). Наиболее распространенными и смертоносными считаются вирусы, поражающие дыхательные пути (табл. 1).

В 2002 г. был выделен новый возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал ТОРС у людей – SARS-коронавирус (SARS-CoV). Этот вирус относится к роду *Betacoronavirus*. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточные хозяева – верблюды и гималайские циветты. Эпидемия SARS охватила 37 стран, было зарегистрировано более 8000 случаев заболевания, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 г. случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не выявлено [9].

Таблица 1. Клинические проявления заболеваний, вызванных различными родами коронавирусов

Клиническая характеристика инфекционного процесса	Представитель семейства <i>Coronaviridae</i>	Род <i>Coronavirus</i>
Легкие инфекции верхних дыхательных путей	HCoV-229E	Alpha
Легкие инфекции дыхательных путей	HCoV-NL63	
	HCoV-OC43	
Пневмонии различной степени тяжести	HCoV-NKU1	Beta
Полисегментарные пневмонии с развитием тяжелого острого респираторного синдрома	SARS-CoV	
	MERS-CoV	

В 2012 г. на Аравийском полуострове была зарегистрирована вспышка атипичных пневмоний, вызванная новым коронавирусом – MERS-CoV, также принадлежащим к роду *Betacoronavirus*. Основным природным резервуаром MERS-CoV являются верблюды. С 2012 г. зарегистрировано 2494 заболевших MERS (82% случаев в Саудовской Аравии), 858 из них погибли. В настоящее время MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать спорадические случаи заболевания [10].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 семейства *Coronaviridae* и линии Beta-CoV структурно представляет собой сферические или плеоморфные обволакивающие частицы с одноцепочечной РНК, которая связана с нуклеопротеином внутри капсида, состоящего из матричного белка [11].

Интерес представляет S-белок (от англ. Spike – шип). Булавовидные шипы гликопротеина, обрамляющие вирион SARS-CoV-2, отвечают за проникновение вируса в клетку-мишень путем имитации молекул. На них реагируют трансмембранные рецепторы клеток. Таким рецептором стал ACE2 (англ. Angiotensin converting enzyme 2) – ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) 2 (ACE2), «конкурент» известного АПФ, являющегося мишенью гипотензивных лекарств [12].

SARS-CoV-2, вероятно, является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и коронавирусом неуставленного происхождения [13]. Ранее считали, что SARS-CoV-2 стабилен и не может мутировать в ответ на внешние факторы. Биологи и медики из Сингапурского национального университета пришли к новому выводу, изучая образцы коронавируса из выделений, которые были собраны у всех пациентов сингапурских клиник.

На рис. 1 приведено филогенетическое древо коронавирусов.

Ученые считают, что мутация коронавируса произошла в феврале 2020 г. Изменение генома сделало его менее активным на первых фазах заражения и соответственно менее заметным для человеческого иммунитета [15]. Ана-

лиз генетической основы S-белка – Spike, проведенный специалистами из ведущих научных центров США, Австралии и Великобритании, показал, что благодаря произошедшим в нем мутациям рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидных белков SARS-CoV-2, в отличие от других коронавирусов, появилась способность эффективно «цепляться» за специфический рецептор ACE2. Было высказано следующее предположение: для осуществления такого захвата рецептор ACE2 тоже должен был претерпеть определенные генетические изменения. Это свидетельствует о том, что появление у SARS-CoV-2 способности заражать человека – результат естественного отбора [16].

Китайские ученые опубликовали в журнале *National Science Review* статью, в которой указали, что новый коронавирус подвержен мутациям. В нем уже произошло около 150 изменений. В частности, коронавирус выделился в 2 подтипа: L (встречается в 70% случаев) и S (в 30% случаев) [17].

Анализ геномных последовательностей SARS-CoV-2 показал идентичность ~88% с двумя bat-производными (SARS)-подобными коронавирусами [18]. Установлено, что для полного проникновения в клетку и завершения процесса S-белок нового коронавируса использует фермент протеазу TMPRSS2, подобно механизму действия SARS-CoV [19, 20]. Однако Cryo-EM структурный анализ показал, что аффинность связывания белка S вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ACE2 примерно в 10–20 раз выше, чем у белка вируса SARS-CoV [18, 21]. Поэтому SARS-CoV-2 хоть и близок к SARS-CoV по строению геномной последовательности, но отличается более высокой контагиозностью. Видимо, этим можно объяснить высокую скорость и масштабность распространения инфицирования. Показано, что подтип L SARS-CoV-2 чаще встречался на ранних этапах вспышки в Ухане, однако к началу января 2020 г. его частота снизилась. Менее распространен подтип S, который эволюционно старше и не так агрессивен. Именно он, вероятнее всего, изначальная версия SARS-CoV-2.

Рис. 1. Филогенетическое древо семейства коронавирусов (А) и геномная структура (Б) [14]

Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства, такие как вирус SARS-CoV, MERS-CoV.

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно. Считают, что входными воротами инфекции являются клетки эпителия верхних и нижних дыхательных путей, а также энтероциты тонкой кишки, содержащие рецептор ACE2. После попадания в верхние дыхательные пути коронавирусы колонизируют эпителиальные клетки, активно размножаются, разрушая эпителиоциты [18]. У некоторых больных могут развиваться минимальные явления острого процесса. В подавляющем большинстве случаев этот период остается без манифестации. Многие зараженные переносят данное состояние в легкой или стертой форме, составляя основную когорту скрытых вирусоносителей.

У иммунокомпрометированных людей вирусы, попадая в кровь, беспрепятственно разносятся по всему организму (вирусемия) и проникают в альвеолярные эпителиоциты, в цитоплазме которых происходит репликация возбудителя. Гликопротеин коронавирусов специфически тропен и к эндотелиоцитам, также содержащим рецептор ACE2 [22]. С этим связано явление пантронности нового коронавируса – поражаются все паренхиматозные органы (легкие, печень, почки и т.д.), а также слизистые оболочки, в том числе дыхательных путей.

Триггером в развитии патологии дыхательных путей становятся новые вирионы, которые путем экзоцитоза располагаются на наружной мембране клетки, что способствует слиянию эпителиоцитов и образованию синцития. Также важное значение имеет развитие панваскулита с повреждением всех слоев стенок кровеносных сосудов легких и развитием системного капиллярно-альвеолита, что приводит к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Возникает избыточное пропотевание жидкости и белка в ткань легких, выход жидкой части крови в просвет самих альвеол, массивное разрушение сурфактанта и коллапс [23]. Это приводит к резкому снижению газообмена, нарушению микроциркуляции в капиллярах легких и образованию микротромбов (ДВС-синдрома) со стремительным развитием функциональной недостаточности легких. Развитию острой дыхательной недостаточности (ОДН) различной степени тяжести в зависимости от количества поврежденных капилляров в альвеолах способствуют провоспалительные цитокины [интерлейкины (ИЛ) -1, -6, фактор некроза опухоли α], которые продуцируются макрофагами и эндотелиоцитами [24]. Вызванные вирусом повреждения «открывают дорогу» бактериальной и грибковой флоре, развивается вирусно-бактериальная пневмония. Во время выздоровления пораженные участки легочной ткани замещаются соединительной. Состояние ряда пациентов вскоре после выписки ухудшается, это связано с быстрым развитием фиброзных изменений в легочной ткани, что позволило предположить инициацию вирусом апоптоза [25]. С этой особенностью вируса связана высокая летальность у пожилых и людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и т.д.).

Сегодняшние исследования говорят о том, что иммунитет после перенесенного инфекционного заболевания, вызван-

ного новым коронавирусом, формируется, однако сведения о длительности и напряженности постинфекционного иммунитета в отношении SARS-CoV-2 еще недостаточны. Следует полагать, что у преморбидно здоровых людей специфический постинфекционный иммунитет должен быть продолжительный и напряженный. Это подтверждается возможностью использовать плазму крови переболевших людей для специфической иммунотерапии. При скрытых (инаппарантных) и стертых формах инфекции, а также у ослабленных пациентов иммунитет, скорее всего, не стойкий и возможно повторное заражение [26]. Однако истинные данные будут получены после завершения пандемии и анализа напряженности иммунитета населения. Протективного перекрестного иммунитета к другим представителям семейства коронавирусов не образуется.

Эпидемиология

На долю коронавирусной инфекции приходится около 12% всех острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые диагностируют у пациентов, нуждающихся в госпитализации, а 80% людей уже имеют антитела к вирусу, свидетельствующие о встрече с возбудителем в прошлом [27]. Однако все совокупное население не обладает иммунитетом к SARS-CoV-2 и, следовательно, восприимчиво к новому вирусу. В настоящее время нет подробных исследований, касающихся иммунологического ответа на SARS-CoV-2.

Пик распространения новой коронавирусной инфекции пришелся на зимне-весенний период. В конце декабря 2019 г. органы здравоохранения КНР сообщили о вспышке пневмонии неизвестного происхождения в Ухане, расположенном в провинции Хубэй, на востоке центральной части страны. Всего, по данным Комитета по делам здравоохранения Уханя, неизвестной формой пневмонии заболели 99 человек (67 мужчин и 32 женщины). Более 120 человек находились под наблюдением. Средний возраст пациентов составил 55,5 года. Новый вирус был обнаружен у всех пациентов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией [25]. Первоначальный источник инфекции не установлен. Первые случаи заболевания, вероятно, были связаны с посещением рынка морепродуктов в Ухане, на котором продавали мясо домашней птицы, а также экзотических животных: летучих мышей, змей, панголинов. Однако специалисты тропического ботанического сада при Китайской академии наук пришли к выводу, что рынок в Ухане, который изначально называли очагом распространения заболевания, не был причиной распространения инфекции, так как люди начали заражаться новым коронавирусом еще в ноябре или начале декабря 2019 г. [2]. С этим же, видимо, связано стремительное распространение инфекции за пределы КНР к середине января 2020 г. Дополнительно установлена эпидемиологическая связь с поездками в КНР из сопредельных стран. Наибольшее количество заболевших выявлено в юго-восточной части Китая – 84% общего числа случаев в КНР.

Первый случай передачи COVID-19 от человека к человеку в США был зарегистрирован 30 января 2020 г. [28]. В конце февраля 2020 г. резко осложнилась эпидемическая обста-

новка по COVID-19 в Южной Корее, Иране и Италии, что в последующем привело к значительному росту числа случаев заболевания в других странах мира, связанных с поездками в эти страны. В настоящее время случаи заболевания COVID-19 зарегистрированы почти во всех странах мира, где есть возможности лабораторной верификации новой болезни.

Основным источником инфекции является больной человек или больной с инapparантными и стертыми формами заболевания, в том числе в инкубационном периоде.

Передача инфекции реализуется аспирационным и фекально-оральным путем. Трансмиссивный и искусственный механизмы пока не описаны. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при чихании, кашле и/или разговоре на близком (менее 2 м) расстоянии. Контактный-бытовой путь передачи осуществляется во время рукопожатий и при других непосредственных контактах с инфицированным человеком, в том числе слизистыми зараженного человека (например, глаза), либо при пользовании предметами его обихода, а также через поверхности и предметы, загрязненные вирусом.

Допускается фекально-оральный механизм передачи. Например, в начале эпидемии преобладал пищевой путь передачи при употреблении инфицированного мяса, а в Гонконге в качестве факторов передачи возбудителя определены канализационные стоки и грязные руки. РНК SARS-CoV-2 обнаруживали при исследовании образцов фекалий больных. Экспрессия вирусных рецепторов была выявлена в энтероцитах желудочно-кишечного тракта. Нуклеокапсидный белок COVID-19 был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, но не в эпителии пищевода [29].

Устойчивость вируса на поверхностях различна и зависит от температуры окружающего воздуха. На бумаге вирус разрушается за 3 ч, на банкнотах за 4 дня, на дереве и одежде за 2 дня, на стекле за 4 дня, на металле и пластике за 7 дней, на внутреннем слое использованной маски за 7 дней, а на внешней поверхности маски сохраняется более 7 дней. Данные получены при температуре воздуха +22 °C и влажности 65%. Тестирование производили ПЦР-тестом, т.е. указано время, необходимое не для деактивации вируса, а для его полного разрушения – до уничтожения всех копий его РНК [30]. Специальные исследования показали, что в целом SARS-CoV-2 реа-

гирует на антисептики, так же как и остальные коронавирусы. Этанол (70%), хлоргексидин (0,05%), хлороксилеол (0,05%), бензалкония хлорид (0,1%), повидон-йод (7,5%) уничтожали вирус в течение 5 мин. ВОЗ рекомендует использовать против коронавирусов спиртосодержащие антисептики для рук [31].

По данным ВОЗ, в среднем 1 инфицированный коронавирусом заражает от 1,4 до 2,5 человека. Инфицирующая доза вируса, в свою очередь, обусловлена количеством вируса, выделяемого источником инфекции, и расстоянием от него. Патогенность возбудителя заболевания, по-видимому, связана с его передачей: чем больше репродуктивное число, тем меньше выраженность заболевания. COVID-19 с общим коэффициентом летальности 4,65% по состоянию на 29 марта 2020 г. и числом распространения больше 1, вероятно, будет демонстрировать тенденцию, аналогичную тенденции гриппа H1N1 в 1918 г. [32]. Однако некоторые исследователи, сравнивая распространение коронавирусов среди населения в начале XXI в., предположили, что, подобно SARS-CoV, SARS-CoV-2 может стать более слабым в инфекционности и в конечном итоге затухнуть или стать менее патогенным вирусом, циркулирующим среди людей наравне с другими респираторными вирусами [24].

Женщины менее подвержены инфекции, чем мужчины. SARS-CoV-2 инфицировал больше мужчин (0,31 на 100 000), чем женщин (0,27 на 100 000) [33, 34]. Мужчины более чем в 1,5 раза чаще умирают от COVID-19 [35].

Летальность пациентов с подтвержденными случаями заболевания составила 1,44% (95% доверительный интервал 1,10–1,86), а скорректированная летальность всех пациентов – 3,06% (95% доверительный интервал 2,02–4,59) [34]. Согласно статистике ВОЗ, летальность от COVID-19 определяется следующим образом: от 0,2% для людей младше 39 лет до 17,8% для тех, кому уже за 80 лет (рис. 2).

Смертность в мире на 8 мая 2020 г. оценивается примерно в 0,9703%, но распределение показателей неравномерное. В Европе она составила 9,9623%, США – 5,9512%, в России – 0,9178% [36].

Установлена роль COVID-19 как внутрибольничной инфекции. Более 3500 случаев COVID-19 у медицинских работников, оказывавших помощь больным с новой коронавирусной инфекцией, подтверждено китайскими органами здравоохранения.

Рис. 2. Частота летальных исходов от COVID-19 в зависимости от возраста

SARS-CoV-2 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [37].

Клинические особенности

Инкубационный период составляет от 2 до 14 сут, может удлиняться (до 21 дня) при заражении от животного.

Начало инфекции COVID-19 чаще всего проявляется симптомами *острого респираторного заболевания* разной степени выраженности.

Частота возникновения основных клинических симптомов варьирует в зависимости от возраста, пола, преморбидных и коморбидных состояний заболевшего [38]:

- у 83% пациентов зафиксирована лихорадка различной степени выраженности. Отсутствие лихорадки не исключает COVID-19;
- у 82% – кашель (непродуктивный, сухой или с небольшим количеством мокроты), першение и сухость в горле;
- у 31% – одышка, возможна как при физической нагрузке (ходьбе), так и в покое;
- у 20% – ощущение нехватки воздуха, затрудненности вдоха, заложенности в грудной клетке.

Менее чем у 10% пациентов описаны мышечные боли, спутанность сознания, боли в горле и груди, головные боли.

Описаны случаи заболевания с ранними признаками диареи, тошноты, рвоты, конъюнктивита, снижения вкуса и обоняния [39, 40]. Некоторые исследователи считают, что такие симптомы, как потеря вкуса и обоняния, дискомфорт в животе с тошнотой, рвотой и диареей, не только могут сопровождать COVID-19, но и быть основными признаками раннего и постепенного заболевания без ведущих типичных респираторных симптомов [41].

Клинические варианты и проявления COVID-19

- ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей).
- Пневмония без дыхательной недостаточности.
- Пневмония с ОДН.
- Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).
- Сепсис.
- Септический (инфекционно-токсический) шок.
- Тромбозы.
- Тромбоэмболии.

В развитии инфекционного процесса выделяют 2 отчетливые фазы. Первая фаза характеризуется умеренно выраженными симптомами с усилением в вечернее и ночное время, но для некоторых пациентов через 5–7 дней наступает вторая фаза с неожиданным клиническим ухудшением [42].

Российскими специалистами в области инфекционных болезней была предложена следующая клинко-патогенетическая классификация болезни.

Периоды болезни

- Начальный период болезни (вирусемии) – с 1-го по 4-й день заболевания;
- период органических поражений (капиллярно-альвеолита) – с 5-го по 10–11-й день заболевания;

- период восстановления нарушенных функций органов – с 12-го до 21-го дня болезни;
- период реконвалесценции (ранней реконвалесценции – с 22-го дня болезни до 2 мес, поздней реконвалесценции до 2 лет?);
- обострение;
- рецидив.

По особенностям течения

- Типичные формы;
- атипичные (стертые, abortивные, длительно лихорадочные) формы.

Осложнения

- Специфические – пневмония вирусная, ОДН, ОРДС, инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, острая почечная недостаточность, сепсис;
- неспецифические – вторичная бактериальная пневмония, пиелонефрит, миокардит, острая коронарная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения и др.

Классификация COVID-19 по степени тяжести

- Легкое течение определяется при температуре тела не выше 38,5 °C и отсутствии критериев среднетяжелого и тяжелого течения.
- Среднетяжелое течение характеризуется лихорадкой выше 38,5 °C, частотой дыхательных движений >22 в минуту, возможна одышка при физических нагрузках, на рентгенограмме [при компьютерной томографии (КТ) легких] пневмония, $SpO_2 < 95\%$.
- Тяжелое течение – при частоте дыхательных движений >30 в минуту, $SpO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст., прогрессирование изменений в легких по данным рентгенографии (РГ), КТ, ультразвуковом исследовании (УЗИ) (увеличение в объеме изменений в легких более чем на 50% через 24–48 ч). Данное состояние может характеризоваться снижением уровня сознания, ажитацией. Отмечаются нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. или диастолическое – <60 мм рт.ст., диурез <20 мл/ч) и изменения оценки недостаточности органов (SOFA score >2 балла).
- Крайне тяжелое течение обусловлено признаками полиорганной недостаточности. Возможен септический шок. Результатом чрезмерных иммунных реакций становится ОРДС), который проявляется ОДН, требующей респираторной поддержки методом инвазивной вентиляции легких. Гипоксемия (снижение $SpO_2 < 88\%$) развивается более чем у 30% пациентов.

Факторами риска неблагоприятного течения болезни являются пожилой возраст (60 лет и более), коморбидные состояния – сахарный диабет (в 20% случаев), артериальная гипертензия (в 15%), другие сердечно-сосудистые заболевания (15%), фармакологическая иммуносупрессия, избыточная масса тела, а предикторами ухудшения состояния больного с вероятностью летального исхода могут выступать лимфопения, повышенные уровни трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), D-димера, растворимого ИЛ-2 рецептора в крови и ферритина [43].

Показано, что ферритин способен активировать клетки неспецифического иммунитета – макрофаги, которые в огромном количестве выбрасывают цитокины – сигнальные молекулы, создавая «цитокиновый шторм» [44].

Проявления тяжелой формы COVID-19 с признаками «цитокинового шторма» сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (гемофагоцитарный синдром) [43]. Первичный и вторичный гемофагоцитарный синдром характеризуется массивной неконтролируемой, часто фатальной активацией иммунной системы, высвобождением цитокинов («цитокиновым штормом»), развитием гипервоспалительной реакции и полиорганной недостаточности.

Период от начала симптомов COVID-19 до смерти больного колеблется от 6 до 41 дня с медианой 14 дней [2]. Реальная летальность SARS-CoV-2 на конец апреля оценивалась в общие 0,88%, но среди подтвержденных пациентов в возрасте 70–80 лет смертность достигает уже $\geq 17\%$. В то же время среди детей до 9 лет не зарегистрировано ни одного случая с серьезными осложнениями.

У 72% пациентов заболевание протекает в легкой форме ОРВИ.

Диагностика

Диагностика коронавирусной инфекции включает:

- сбор и оценку жалоб, данных анамнеза болезни, осмотр, включая физикальное обследование;
- сбор эпидемиологического анамнеза с уточнением информации о возможных источниках заражения (перелет из эндемичных стран, включая Китай, контакт с потенциально больными и т.д.);
- проведение лабораторных тестов и инструментальных исследований.

По результатам проведенного комплекса клинического обследования решается вопрос о виде оказания медицинской помощи и объеме дополнительного обследования.

Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике, лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 6-й версии, представлены стандартные определения случаев заболевания COVID-19, примеры формулировки диагнозов и кодирование COVID-19 по МКБ-10, порядки кодирования статистической информации.

Подозрительный случай на COVID-19

Клинические проявления острой респираторной инфекции [температура тела выше $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ и один или более из следующих признаков: кашель – сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) $\leq 95\%$, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы, слабость, головная боль, аносмия, диарея] при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.

Вероятный случай COVID-19

1. Клинические проявления острой респираторной инфекции [температура тела выше $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка,

ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) $\leq 95\%$, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы, слабость, головная боль, аносмия, диарея] при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков:

- возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с человеком, находящимся под наблюдением по COVID-19, который в последующем заболел;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;
- работа с больными с подтвержденными и подозрительными случаями COVID-19.

2. Наличие клинических проявлений тяжелой пневмонии с характерными изменениями в легких по данным КТ или обзорной РГ органов грудной клетки вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза.

3. Подозрительный на COVID-19 случай при невозможности проведения лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

Подтвержденный случай COVID-19

Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот вне зависимости от клинических проявлений.

Другие случаи, требующие обследования на COVID-19

При обращении в медицинские учреждения пациентов без признаков поражения дыхательной системы при наличии следующих данных эпидемиологического анамнеза:

- возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до обращения;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, которые в последующем заболели;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;
- работа с больными с подтвержденными и подозрительными случаями COVID-19.

Примеры формулировки диагнозов и кодирование COVID-19 по МКБ-10

Пример 1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, внебольничная двусторонняя пневмония. ДН 0.

Пример 2. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелая форма, внебольничная двусторонняя пневмония. ОДН.

Пример 3. Подозрение на новую коронавирусную инфекцию COVID-19, тяжелая форма, внебольничная двусторонняя пневмония. ОРДС. ОДН.

Кодирование статистической информации при подозрении или установленном диагнозе коронавирусной инфекции COVID-19 осуществляется в соответствии с нижеследующим порядком.

- Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов) – **U07.1.**
- Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны) – **U07.2.**
- Наблюдение при подозрении на коронавирусную инфекцию – **Z03.8.**
- Носительство возбудителя коронавирусной инфекции – **Z22.8.**
- Контакт с больным коронавирусной инфекцией – **Z20.8.**
- Скрининговое обследование с целью выявления коронавирусной инфекции – **Z11.5.**
- Коронавирусная инфекция неуточненная (кроме вызванной COVID-19) – **B34.2.**
- Коронавирусная инфекция уточненная (кроме вызванной COVID-19) – **B33.8.**
- При наличии пневмонии, вызванной COVID-19, рубрики J12–J18 используются в качестве дополнительных кодов.

При летальных исходах рубрики XXI класса МКБ-10 не используются.

Первичная медицинская документация (талон пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, – форма № 025-1/у; статистическая карта выбывшего из стационара – форма № 066/у) заполняется в установленном порядке. Дополнительные коды проставляют ручным способом в правом верхнем углу.

Решение о необходимости госпитализации принимают с учетом требований, предусмотренных приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19».

Лабораторная диагностика

Включает общий (клинический) анализ крови с определением стандартного ряда показателей; общий (клинический) анализ мочи с определением макро-и микроскопических характеристик; биохимический анализ крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови. Пациентам с признаками ОДН рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , PaCO_2 , pH, бикарбонатов, лактата, а также тромбокрит, выполнение коагулограммы с определением протромбинового времени, МНО, D-димера и активированного частичного тромбопластинного времени.

Плохими прогностическими факторами являются [45]:

- отношение нейтрофилов к лимфоцитам $>3,13$;
- абсолютное содержание лимфоцитов $<0,8$;
- $\text{SpO}_2 <90\%$;
- ЛДГ >245 МЕ/л;
- ферритин >300 мкг/л;
- С-реактивный белок >100 мг/л;
- D-димер >1000 нг/мл.

Инструментальная диагностика

Пульсоксиметрия с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. Пульсоксиметрия – простой и надежный скрининговый метод, позволяющий выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке, и оценивать ее эффективность.

КТ легких приоритетна, так как является более чувствительным методом для диагностики пневмонии вирусной этиологии, поэтому рекомендуется всем пациентам с подозрением на пневмонию. Наличие таких признаков вирусной пневмонии, как снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», с утолщением внутривисцеральных септ («булыжная мостовая») или без них, «обратное гало» или другие признаки организуемой пневмонии (в более поздних фазах заболевания), расположение преимущественно периферическое, с двусторонним характером поражения (встречаются в 70% случаев), может соответствовать новой коронавирусной инфекции COVID-19 [23].

Электрокардиография в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам. Данное исследование не несет какой-либо специфической информации, однако в настоящее время известно, что вирусная инфекция и пневмония, помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, увеличивают риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значимо влияет на прогноз. Кроме того, определенные изменения на электрокардиограмме (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда антибактериальных препаратов (респираторные фторхинолоны, макролиды), противовирусных препаратов, применяемых в настоящее время в качестве этиотропных для лечения COVID-19.

Не рекомендовано применение РГ, КТ и УЗИ при наличии симптомов респираторной инфекции на амбулаторном этапе лечения COVID-19 при стабильном состоянии пациента и отсутствии признаков дыхательной недостаточности. При регулярном наблюдении за пациентом применение лучевых методов возможно по конкретным клиническим показаниям и при наличии технических и организационных возможностей. Методом выбора в этом случае является КТ легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования в амбулаторных условиях. Использование РГ и УЗИ в этих случаях нецелесообразно.

Специфическая лабораторная диагностика

Для специфической лабораторной диагностики COVID-19 применяют метод амплификации нуклеиновых кислот. Выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР проводится всем пациентам с признаками острой респираторной инфекции по назначению медицинского работника.

Обязательному обследованию на выявление РНК SARS-CoV-2 подвергаются:

- люди старше 65 лет с признаками респираторных заболеваний;
- вернувшиеся на территорию РФ из стран и с территорий, где выявлены случаи инфекции;
- контактировавшие с больным COVID-19 или подозрительным на заболевание COVID-19;
- пациенты с диагнозом «внебольничная пневмония».

Особое внимание уделяется обследованию медицинских работников, имеющих риски инфицирования COVID-19 на рабочих местах, с кратностью 1 раз в неделю, а при появлении симптомов, не исключающих COVID-19, немедленно. Находящиеся в учреждениях постоянного пребывания независимо от организационно-правовой формы (специальные учебно-воспитательные учреждения закрытого типа, кадетские корпуса, дома-интернаты, учреждения ФСИН России) и персонал таких организаций при появлении симптомов респираторного заболевания подлежат незамедлительному обследованию на COVID-19.

Биологическим материалом для исследования являются: материал, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и/или ротоглотки; промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, цельная кровь, сыворотка, моча, кал (при кишечной дисфункции), биопсийный или аутопсийный материал легких. Основным видом биоматериала для лабораторного исследования является мазок из носоглотки и/или ротоглотки.

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, следует считать потенциально инфекционными и при работе с ними необходимо соблюдать требования СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». Медицинские работники, которые собирают или транспортируют клинические образцы в лабораторию, должны быть обучены требованиям и правилам биологической безопасности при работе и сборе материала, подозрительного на зараженность микроорганизмами II группы патогенности.

Образцы транспортируют с соблюдением требований СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности». На сопровождающем формуляре указывают наименование подозреваемой острой респираторной инфекции, предварительно лаборатория уведомляет о том, какой образец транспортируется. Транспортировка возможна на льду.

Разработано несколько вариантов тест-систем. Одни из них направлены на обнаружение коронавируса SARS-CoV-2, другие могут выявлять также антитела к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа. Важно, что все тесты позволяют определять инфицированность даже на самых ранних стадиях развития инфекционного процесса. Поиск иммунных биомаркеров, которые могут отличать тяжелую/критическую инфекцию от легкой/умеренной, поможет определить мишени для иммунотерапии COVID-19.

Что касается других способов диагностики коронавируса, они являются вспомогательными, их можно применять для оценки степени поражения организма и течения инфекции.

Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клинические симптомы и их динамику. Во всех подозрительных случаях показано обследование на SARS-CoV-2 и возбудителей других респираторных инфекций.

Необходимо дифференцировать новую коронавирусную инфекцию с гриппом, острыми вирусными инфекциями, вызываемыми вирусами из группы ОРВИ, вирусными гастро-

энтеритами, бактериальными возбудителями респираторных инфекций. Для этого всем заболевшим проводят исследование с применением методов амплификации нуклеиновых кислот на возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. Обязательно проведение микробиологической (культуральное исследование) и/или ПЦР-диагностики на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type B*, *Legionella pneumophila*, а также иные возбудители бактериальных респираторных инфекций нижних дыхательных путей. Для экспресс-диагностики можно использовать экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

Лечение

Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России 6-й версии, основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса.

В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг здоровья пациента для выявления признаков ухудшения его клинического состояния. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую патогенетическую и симптоматическую терапию.

Лечение коморбидных состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболевания, состояниям и осложнениям.

Перечень возможных к назначению лекарственных препаратов для этиотропной терапии инфекции, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, патогенетическая и симптоматическая терапия подробно описаны во Временных методических рекомендациях Минздрава России 6-й версии. Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения COVID-19 у взрослых представлен в табл. 2.

Здесь же нужно выделить некоторые важные аспекты, дополняющие основные рекомендации к лечению и являющиеся не менее значимыми в разработке стратегии персонализированной терапии.

Решение по тактике лечения пациентов с COVID-19 должна принимать мультидисциплинарная команда врачей, знакомых с триггерами, проявлениями и лечением коморбидных состояний.

В периоде органических поражений (капиллярно-альвеолита) на фоне проводимой этиотропной и патогенетической терапии требуется уделить особое внимание (при наличии ОДН) учету количества введенной *per os* и внутривенно жидкости, диуреза. Данное состояние требует ограничения введения жидкости, соблюдения отрицательного водного баланса. Для снятия отека альвеоларно-капиллярной мембраны показано введение белковых препаратов (альбумин 10–20% раствор 100 мл внутривенно капельно, свежзамороженная плазма 200–400 мл внутривенно капельно).

Обобщенные результаты клинических исследований и систематизированного анализа молекулярных механизмов

Таблица 2. Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения COVID-19 у взрослых*

Препарат, МНН	Механизм действия	Форма выпуска	Схема назначения	Противопоказания, особые указания, побочные эффекты
Гидроксихлорохин	Используется для лечения малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани. Блокирует репликацию вируса, подавляет его цитопатическое действие и предотвращает стимуляцию неспецифического воспалительного ответа, которая отмечена у пациентов с COVID-19	Таблетки	400 мг 2 раза в первые сутки (утро, вечер), затем 200 мг 2 раза в сутки (утро, вечер) в течение 6 дней	Часто вызывают нарушение сна, анорексию, тромбоцитопению, головную боль. С осторожностью пациентам с удлинённым интервалом QT, нарушением сердечного ритма
Хлорохин			500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней	
Мефлохин			1-й день: 250 мг 3 раза в день каждые 8 ч. 2-й день: 250 мг 2 раза в день каждые 12 ч. 3-й–7-й дни: 250 мг 1 раз в день в одно и то же время	
Азитромицин	Полусинтетический антибиотик из группы макролидов, имеются данные о повышении эффективности в отношении COVID-19 при совместном применении с гидроксихлорохином	Таблетки, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенных инфузий	500 мг <i>per os</i> или внутривенно 1 раз в сутки 5 дней	Часто вызывает нарушения зрения, слуха, диарею, боли в животе, артралгии, лимфопению, сыпь. С осторожностью пациентам с удлинённым интервалом QT
Тоцилизумаб	Препарат на основе моноклональных антител, ингибирует рецепторы ИЛ-6. При лечении COVID-19 предназначен для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 мин, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг	Противопоказан пациентам с другими активными инфекциями
Надропарин кальция	Низкомолекулярный гепарин, антикоагулянт прямого действия	Раствор для инъекций	4000 МЕ в день подкожно (или 100 ЕД на 1 кг массы тела) 2 раза в день до купирования симптомов	Большие дозы могут спровоцировать кровотечения различной локализации
Лопинавир + ритонавир	Лопинавир – ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы ВИЧ. Ритонавир – ингибитор аспартилпротеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2	Таблетки, суспензия	400 мг + 100 мг <i>per os</i> каждые 12 ч в течение 14 дней. Может вводиться в виде суспензии 400 мг +100 мг (5 мл) каждые 12 ч в течение 14 дней через назогастральный зонд	Назначение лопинавира/ритонавира больным с ВИЧ-инфекцией только по согласованию с врачом Центра СПИД. Учитывать лекарственное взаимодействие с другими препаратами

Препарат, МНН	Механизм действия	Форма выпуска	Схема назначения	Противопоказания, особые указания, побочные эффекты
Рекомбинантный интерферон β -1b	Применяется для лечения рассеянного склероза, обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектом	Раствор	0,25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций)	Часто вызывает гриппоподобный симптомокомплекс, реакции в месте введения препарата
Рекомбинантный интерферон α	Обладает местным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием	Раствор	По 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней	
Умифеновир	По механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран	Капсулы	По 200 мг 4 раза в день в течение 5–7 дней	Противопоказан при беременности

* Временные методические рекомендации Минздрава России (версия 6) по профилактике, диагностике, лечению новой корона-вирусной инфекции (COVID-19). Приложение 7.

воздействия показали, что применение курсовой терапии гидролизатом плаценты человека обеспечивает снижение уровней ферритина в периферической крови, элиминацию гемосидериновых отложений железа в печени, восстановление баланса регуляторных факторов гомеостаза железа, активацию пролиферации и дифференцировки гепатоцитов, восстановление мембранной функции гепатоцитов, нормализацию показателей печеночных ферментов (аланин-, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, ЛДГ и билирубина), активацию белково-синтетической функции поврежденной печени, увеличение синтеза альбумина, повышение концентрации глутатиона и активности ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в гепатоцитах, активацию ферментов антиоксидантной защиты и инактивацию токсичных метаболитов [46].

В период восстановления нарушенных функций органов для улучшения микроциркуляции патогенетическая терапия должна включать дезагреганты, антикоагулянты (прямые и непрямые), антиоксиданты (аскорбиновая кислота, токоферол). Применение иммуномодуляторов, препаратов, улучшающих метаболизм, гепатопротекторов рассмотрено в недавно опубликованных Рекомендациях по ведению больных с COVID-19 и различного рода заболеваниями печени (в том числе и после гепатотрансплантации) European Association Study of Liver (EASL) и European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases (ESCMID) [47].

В период реконвалесценции (ранней и поздней) следует обратить внимание на профилактику развития фиброзов

путем улучшения метаболизма в тканях. Ангиопротекторы, микроциркулянты и общеукрепляющая терапия (витамины группы В, адаптогены), метаболические средства помогут эффективно реабилитировать пациентов с патологией легких, почек, надпочечников.

С учетом предложенной гипотетической схемы патогенеза болезни необходимо подходить более взвешенно к назначению ритонавира/лопинавира, хлорохина и гидроксихлорохина в качестве этиотропных препаратов.

Тоцилизумаб пациентам с COVID-19 не рекомендуется назначать при гиперчувствительности к нему или его компонентам, туберкулезе, подтвержденной бактериальной инфекции (сепсисе), сопутствующих оппортунистических инфекциях (хламидии, микоплазмы, пневмоциты, грибы), активной герпетической инфекции (вирусы герпеса), нейтропении (абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопении (число тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$), увеличении показателей АЛТ/АСТ более чем в 5 раз по сравнению с верхними границами нормы (более 5N) [48]. У пациентов с COVID-19 тоцилизумаб рекомендуется применять с осторожностью при рецидивирующих инфекционных заболеваниях в анамнезе, при сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций (например, при дивертикулите, сахарном диабете), при заболеваниях печени или печеночной недостаточности [48].

Отдельно следует рассматривать вопрос о назначении антибиотиков лицам моложе 65 лет и без сопутствующих заболеваний. Их назначение с первых дней заболевания при среднетяжелых и тяжелых формах новой коронавирусной

инфекции не всегда оправданно. Данное решение должно приниматься коллегиально с учетом нарастания ухудшения самочувствия пациента.

В настоящее время ведется разработка протоколов клинического применения антиковидной плазмы для практического здравоохранения, включая определение показаний и противопоказаний к ее использованию, порядок медицинского обследования донора и правил заготовки. Использование плазмы крови от перенесших инфекцию для лечения других пациентов с этим же заболеванием или для защиты здоровых людей от заражения этим же заболеванием имеет давнюю историю [49]. Действительно, выздоровевшие пациенты часто имеют относительно высокий уровень антител против патогена в своей крови. Тем не менее верификация и уточнение необходимы, чтобы использовать этот метод для широкомасштабного применения до того, как конкретные методы лечения еще не разработаны.

Основными критериями эффективности проводимой терапии являются динамика клинического ответа: улучшение самочувствия, снижение уровня лихорадки, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение SpO_2 .

Профилактика

Для борьбы с развернувшейся пандемией необходимы широкомасштабные меры по сокращению уровня передачи COVID-19 от человека к человеку. Особое внимание и усилия по защите или сокращению масштабов передачи возбудителя инфекции следует уделять группам повышенного риска инфицирования, включая медицинских работников, детей и пожилых людей. Изменения проявлений эпидемического процесса необходимо контролировать с учетом потенциальных путей передачи возбудителя, субклинических и бессимптомных вариантов течения инфекции. Дополнительно следует учитывать возможность адаптации, эволюции и распространение вируса среди людей, а также возможных промежуточных животных и природных резервуаров возбудителя.

Специфическая профилактика не разработана. Несомненно, стратегия научных исследований должна быть направлена на скорейшую разработку вакцин для активной иммунизации против COVID-19. Такие исследования ведутся в 15 странах мира. За основу взят опыт создания вакцин на основе белка S для формирования длительно сохраняющихся вирус-нейтрализующих антител [50]. В России в нескольких исследовательских центрах проводят изыскания по разработке вакцины против новой коронавирусной инфекции с использованием новейших технологий.

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента.

Защита медицинских работников здравоохранения имеет первостепенное значение для предотвращения как внутрибольничных инфекций, так и распространения COVID-

19 среди населения. Поэтому во время всех процедур, связанных с оказанием помощи больным с признаками ОРВИ, с подозрением на коронавирусную инфекцию и подтвержденным (вероятным) случаем, следует использовать средства индивидуальной защиты (СИЗ) для обеспечения безопасности [СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)»], состоящие из респираторной маски FFP2/FFP3 (N95), перчаток, защитных очков и/или защитного экрана и водонепроницаемого комбинезона.

Можно условно выделить 3 уровня защиты в зависимости от степени возможного инфицирования SARS-CoV.

I уровень: медицинский персонал, оказывающий медицинскую помощь пациентам, не инфицированным COVID-19.

II уровень: медицинский персонал, работающий непосредственно с пациентами, инфицированными COVID-19 (кроме стационаров); медицинский персонал амбулаторно-поликлинических учреждений, работающий непосредственно с пациентами, инфицированными COVID-19 (выездные бригады); специализированные бригады скорой (неотложной) медицинской помощи, выезжающие на вызов к пациенту, инфицированному (подозрительному) на COVID-19.

III уровень: медицинский персонал, работающий непосредственно с пациентами, инфицированными COVID-19, в стационарах, где развернуты койки для оказания специализированной медицинской помощи.

Виды применяемых СИЗ в зависимости от уровня защиты

I. Состав условного комплекта I уровня защиты

1. Шапочка медицинская.
2. Маска медицинская.
3. Защитный халат медицинский.
4. Перчатки медицинские.

II. Состав условного комплекта II уровня защиты

1. Респиратор медицинский.
2. Шапочка медицинская.
3. Перчатки медицинские.
4. Бахилы высокие.
5. Защитные очки.
6. Защитный комбинезон/костюм.
7. Защитный халат медицинский.

III. Состав условного комплекта III уровня защиты

1. Респиратор медицинский.
2. Шапочка медицинская.
3. Перчатки медицинские.
4. Защитный халат медицинский.
5. Бахилы высокие.
6. Защитные очки.
7. Защитный комбинезон/костюм.
8. Защитный экран для лица (для реаниматологов).

Безопасность медицинского персонала во многом зависит от четкого соблюдения требований биологической безопасности в условиях распространения COVID-19, в частности выполнения алгоритма надевания и в особенности снятия СИЗ. При использовании аналогов противочумных костюмов, в том числе одноразовых, порядок их надевания и снятия определяется нормативными актами, утверждаемыми руководителем организации [51].

Порядок надевания СИЗ

1. Защитная одежда (хирургический халат/комбинезон/костюм, бахилы).
2. Защитная медицинская маска/респиратор.
3. Защитная медицинская шапочка или косынка.
4. Защитные медицинские очки/защитный экран для лица.
5. Защитные медицинские перчатки, обработав предварительно руки спиртовым антисептиком.

Перед снятием средств индивидуальной защиты необходимо убедиться, что подготовлена емкость для отходов класса В, куда необходимо утилизировать СИЗ.

Порядок снятия СИЗ

1. Защитные медицинские перчатки.
2. Хирургический халат/бахилы, защитный медицинский комбинезон/костюм.
3. Защита лица и глаз (очки/защитный экран для лица).
4. Защитная медицинская шапочка или косынка.
5. Защитная медицинская маска/респиратор.

Важно помнить, что после снятия каждого элемента защиты в обязательном порядке необходимо обрабатывать руки спиртовым антисептиком.

Заключение

В заключение следует отметить, что, несмотря на огромную научную и практическую значимость для мирового здравоохранения новой коронавирусной инфекции, стремительный рост числа исследований, до сих пор остается множество нерешенных вопросов.

1. Происхождение SARS-CoV-2? Хотя было найдено 96% генетической гомологии между SARS-CoV-2 и двумя летучими мышами, инфицированными SARS-like CoV, нет достоверных исследований и единого мнения, что SARS-CoV-2 происходит от летучих мышей без промежуточного хозяина.

2. Каковы механизмы передачи новой коронавирусной инфекции? Какое животное было промежуточным видом для передачи вируса от первоначального хозяина к людям? Определено значительное количество копий вируса в фекалиях человека с клиническими проявлениями COVID-19. В исследованиях, касающихся тропизма уже изученного вируса SARS (SARS-CoV) к тканям желудочно-кишечного тракта, было показано, что его обнаруживали не только в биопсийных образцах, но и в фекалиях. Этим объясняется появление желудочно-кишечных симптомов как причины потенциального рецидива заболевания, так и передачи SARS-CoV при реализации фекально-орального механизма [52].

Насколько значим фекально-оральный механизм реализации данной инфекции? Возможен ли трансмиссивный путь передачи? Не зная ответов на эти вопросы, невозможно

эффективно проводить противоэпидемические мероприятия, и эпидемическая ситуация может осложниться в любое время.

3. Каков истинный патогенез COVID-19? Несмотря на молекулярное моделирование и биохимические исследования, которые показали, что SARS-CoV-2 связывается с ACE2, до сих пор неясно, как вирус влияет на клетки других органов, экспрессирующие ACE2. Появление все большего количества клинических данных указывает, что органы пищеварения (кишечник, печень) и другие паренхиматозные органы могут вовлекаться в воспалительный процесс. Без четких ответов на эти вопросы трудно добиться быстрого и точного диагноза и эффективного лечения.

4. Каковы истинная летальность и смертность от COVID-19? Летальность пациентов с подтвержденными случаями заболевания в мире составила 1,44%, а скорректированная летальность всех выявленных пациентов – 3,06% [24]. Смертность в различных регионах оценивается неоднозначно и имеет значительный разброс показателей. Так, в китайской провинции Хубэй она составляет 3,5%. За ее пределами в Китае – 0,81% (согласно отчету Комитета здравоохранения провинции Хубэй о пневмонии нового коронавируса, на китайском языке). В целом в мире на 8 мая 2020 г. смертность от COVID-19 оценивается примерно в 0,9703%. Без точного анализа этих показателей невозможно оценить бремя новой коронавирусной инфекции для здравоохранения.

5. Какова скорость распространения инфекции? Остается эта скорость постоянной или переменной? Кто и сколько человек в мире были протестированы на наличие вируса, какая чувствительность тестов была использована и их доля в положительном ответе? До настоящего времени было зарегистрировано очень мало случаев заболевания у детей. Связано это с отсутствием тестирования, низкочувствительными тестами или истинным отсутствием инфекции или восприимчивости?

6. Как долго продлится эта пандемия? Происходит ли генетическая эволюция нового коронавируса во время циркуляции среди населения, и если происходит, то как? Станет ли она незначительной для мирового здравоохранения, как SARS, или периодически будет повторяться как грипп в виде эпидемических подъемов или пандемий?

Сегодня стало понятно, что человечество живет в постоянной угрозе развития пандемий. COVID-19 стала «лакмусовой бумажкой», показав, насколько мировое здравоохранение готово быстро и без весомых потерь остановить рост заболеваемости и взять под контроль появившиеся новые заболевания. Получение фундаментальных знаний, внедрение новых технологий позволят эффективно бороться с новыми угрозами.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Малинникова Елена Юрьевна (Malinnikova Elena Yu.) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: malinacgb@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

ЛИТЕРАТУРА

1. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus // *Nat. Rev. Microbiol.* 2020. Vol. 18, N 3. P. 123.
2. Wang W., Tang J., Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, N 4. P. 441–447.
3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
4. URL: <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>; Wuhan-Hu-1, GenBank accession No. MN908947.
5. WHO Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
6. Ramaiah A., Arumugaswami V. Insights into cross-species evolution of novel human coronavirus 2019-nCoV and defining immune determinants for vaccine development // *bioRxiv*. 2020 Jan 1.
7. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.* 2019. Vol. 17, N 3. P. 181–192.
8. Woo P.C.Y., Lau S.K.P., Lam C.S.F. et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus delta-coronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alpha-coronavirus and beta-coronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gamma-coronavirus and delta-coronavirus // *J. Virol.* 2012. Vol. 86, N 7. P. 3995–4008.
9. Lee N., Hui D., Wu A. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348, N 20. P. 1986–1994.
10. Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeh A.A. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study // *Lancet Infect. Dis.* 2013. Vol. 13, N 9. P. 752–761.
11. Mousavizadeh L., Ghasemib S. Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020 April 9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
12. URL: <https://biomolecula.ru/articles/kompiuternye-tehnologii-protiv-koronavirusa-pervye-rezultaty#source-25>.
13. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS // *J. Virol.* 2020. Vol. 94, N 7. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
14. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92. P. 418–423.
15. Xu X., Chen P., Wang J. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // *Life Sci.* 2020. Vol. 63, N 3. P. 457–460.
16. Jaimes J.A., Millet J.K., Stout A.E., Andre N.M., Whittaker G.R. A tale of two viruses: the distinct spike glycoproteins of feline coronaviruses // *Viruses*. 2020. Vol. 12, N 1. pii: E83. DOI: 10.3390/v12010083.
17. URL: <https://sciencepop.ru/koronavirus-mutirovali-stal-opasnee>.
18. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10 224. P. 565–574.
19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181, N 2. P. 271–280.
20. Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S., Tan Y.-Y., Chen S.-D., Jin H.-J. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status // *Mil. Med. Res.* 2020. Vol. 7, N 1. P. 1–10.
21. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV Spike in the prefusion conformation // *Science*. 2020. Vol. 367, N 6483. P. 1260–1263.
22. Sevajol M., Subissi L., Decroly E. et al. Review Insights into RNA synthesis, capping, and proofreading mechanisms of SARS-coronavirus // *Virus Res.* 2014. Vol. 194. P. 90–99.
23. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, N 4. P. 425–434.
24. Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye S., Li E., Xu R.H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease // *Int. J. Biol. Sci.* 2020. Vol. 16, N 10. P. 1753–1766.
25. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10 223. P. 497–506.
26. CHANGDE-NHC: Epidemic Bulletin. URL: http://wjw.changde.gov.cn/zhd/wjdt/content_720891.
27. Широбоков В. П. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Винница : Нова Книга, 2015. С. 504–505.
28. URL: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0130>.
29. Jin X., Lian J.-S., Hu J.-H. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut* 2020. Vol. 69, N 6. P. 1002–1009.
30. Ren S.Y., Wang W.B., Hao Y.G., Zhang H.R., Wang Z.C. et al. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments // *World J. Clin. Cases*. 2020. Vol. 8, N 8. P. 1391–1399.
31. Рекомендации ВОЗ для населения в связи с распространением нового коронавируса (2019-nCoV). URL: www.who.int. (дата обращения: 05.02.2020)
32. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV – a quick overview and comparison with other emerging viruses // *Microbes Infect.* 2020. Vol. 22, N 2. P. 69–71.
33. Conti P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection // *J. Biol. Regul.* 2020. Vol. 34, N 2. DOI: 10.23812 / Editorial-Conti-3.
34. URL: https://mp.weixin.qq.com/s/UiBi-HX_rHPXa1qHA2bhdA
35. Saghaadeh A., Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2020 Apr 6. P. 1–6.
36. Статистика коронавируса сегодня, динамика и карта распространения COVID-19 (SARS-COV-2) [Электронный ресурс]. URL: <https://koronavirus-ncov.ru/> (дата обращения: 08.05.2020)
37. Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 г. № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
38. URL: <https://bit.ly/2Rftgo7> EM:RAP. (дата обращения: 31.03.2020)
39. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 727–733.
40. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323. P. 1061.
41. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, N 6. P. 1518–1519.
42. URL: <https://journals.lww.com/em-news/blog/BreakingNews/pages/post.aspx?PostID=508>
43. Henderson L.A., Canna S.W., Schuler G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F. et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19 // *Arthritis Rheum.* 2020. DOI: 10.1002/art.41285.
44. Орлова Е. Петербургские ученые: Течение коронавируса зависит от уровня ферритина // Сетевое издание «МК в Питере». URL: <https://spb.mk.ru/print/article/2577770>. (дата обращения: 13.04.2020)
45. URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
46. Torshin I.Yu., Gromova O. A. World experience in the use of human placenta hydrolysates in therapy // *Exp. Clin. Gastroenterol.* 2019. Vol. 170, N 10. P. 79–89.
47. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper // *JHEP Rep.* 2020. Vol. 2, N 3. Article ID 100113. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
48. URL: <https://www.lsgeotar.ru/totsilizumab.html>.
49. Etzioni A., Ochs H.D. Primary Immunodeficiency Disorders: A Historic and Scientific Perspective. Amsterdam; Boston; Heidelberg : Elsevier Science; Academic Press, 2014.
50. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.J., Jiang S. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. Review // *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. Vol. 7, N 3. P. 226–236.
51. МУ 3.4.2552-09 «Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения».
52. Stefanyuk O.V., Lazebnik L.B. Lesions of the digestive organs when infected with SARS-CoV-2 // *Exp. Clin. Gastroenterol.* 2020. Vol. 175, N 3. P. 4–9.

REFERENCES

1. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18 (3): 123.
2. Wang W., Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020; 92 (4): 441–7.
3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
4. URL: <http://viro-logical.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>; Wuhan-Hu-1, GenBank accession No. MN908947.
5. WHO Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
6. Ramaiah A., Arumugaswami V. Insights into cross-species evolution of novel human coronavirus 2019-nCoV and defining immune determinants for vaccine development. *bioRxiv.* 2020 Jan 1.
7. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17 (3): 181–92.
8. Woo P.C.Y., Lau S.K.P., Lam C.S.F., et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus delta-coronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alpha-coronavirus and beta-coronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gamma-coronavirus and delta-coronavirus. *J Virol.* 2012; 86 (7): 3995–4008.
9. Lee N., Hui D., Wu A., et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003; 348 (20): 1986–94.
10. Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeh A.A. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13 (9): 752–61.
11. Mousavizadeh L., Ghasemib S. Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Apr 9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
12. URL: <https://biomolecula.ru/articles/kompiuternye-tehnologii-protiv-koronavirusa-pervye-rezultaty#source-25>.
13. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020; 94 (7). DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
14. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418–23.
15. Xu X., Chen P., Wang J. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Life Sci.* 2020; 63 (3): 457–60.
16. Jaimes J.A., Millet J.K., Stout A.E., Andre N.M., Whittaker G.R. A tale of two viruses: the distinct spike glycoproteins of feline coronaviruses. *Viruses.* 2020; 12 (1). pii: E83. DOI: 10.3390/v12010083.
17. URL: <https://sciencepop.ru/koronavirus-mutiroval-i-stal-opasnee>.
18. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395 (10 224): 565–74.
19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–80.
20. Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S., Tan Y.-Y., Chen S.-D., Jin H.-J., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7 (1): 1–10.
21. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV Spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367 (6483): 1260–3.
22. Sevajol M., Subissi L., Decroly E., et al. Review Insights into RNA synthesis, capping, and proofreading mechanisms of SARS-coronavirus. *Virus Res.* 2014; 194: 90–9.
23. Shi H., Han X., Jiang N., et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (4): 425–34.
24. Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye S., Li E., Xu R.H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020; 16 (10): 1753–66.
25. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10 223): 497–506.
26. CHANGDE-NHC: Epidemic Bulletin. URL: http://wjw.changde.gov.cn/zhdtdt/wjdt/content_720891.
27. Shyrobokov V.P. Medical microbiology, virology and immunology. Vinnytsia: Nova Knyga, 2015: 504–5. (in Russian)
28. URL: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0130>.
29. Jin X., Lian J.-S., Hu J.-H. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020; 69 (6): 1002–9.
30. Ren S.Y., Wang W.B., Hao Y.G., Zhang H.R., Wang Z.C., et al. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments. *World J Clin Cases.* 2020; 8 (8): 1391–9.
31. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. WHO recommendations. URL: www.who.int. (date of access February 5, 2020) (in Russian)
32. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV – a quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* 2020; 22 (2): 69–71.
33. Conti P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul.* 2020; 34 (2). DOI: 10.23812 / Editorial-Conti-3.
34. URL: https://mp.weixin.qq.com/s/UIBi-HX_rHPXa1qHA2bhdA
35. Saghaizadeh A., Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; Apr 6: 1–6.
36. Coronavirus statistics today, dynamics and case map of COVID-19 (SARS-CoV-2) [Electronic resource]. URL: <https://koronavirus-ncov.ru/> (date of access May 8, 2020) (in Russian)
37. Decree of the Government of the Russian Federation of January 31, 2020 No. 66 «On making changes to the list of diseases that pose a danger to others». (in Russian)
38. URL: <https://bit.ly/2Rftgo7> EM:RAP. (дата обращения: 31.03.2020)
39. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727–33.
40. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323: 1061.
41. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1518–9.
42. URL: <https://journals.lww.com/em-news/blog/BreakingNews/pages/post.aspx?PostID=508>
43. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F., et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheum.* 2020. DOI: 10.1002/art.41285.
44. Orlova E. Petersburg scientists: The course of coronavirus depends on the level of ferritin. In: Network publ. «MK in St. Petersburg». URL: <https://spb.mk.ru/print/article/2577770>. (date of access April 13, 2020) (in Russian)
45. URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
46. Torshin I.Yu., Gromova O. A. World experience in the use of human placenta hydrolysates in therapy. *Exp Clin Gastroenterol.* 2019; 170 (10): 79–89.
47. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M., et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020; 2 (3): 100113. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
48. URL: <https://www.lsgeotar.ru/totsilizumab.html>.
49. Etzioni A., Ochs H.D. Primary Immunodeficiency Disorders: A Historic and Scientific Perspective. Amsterdam; Boston; Heidelberg : Elsevier Science; Academic Press, 2014.
50. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.J., Jiang S. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. *Review. Nat Rev Microbiol.* 2009; 7 (3): 226–36.
51. MU 3.4.2552-09 «Organization and holding of primary anti-epidemic measures in cases of identifying a patient (corpse) suspected of having infectious diseases causing emergency situations in the field of public sanitary and epidemiological well-being». (in Russian)
52. Stefanyuk O.V., Lazebnik L.B. Lesions of the digestive organs when infected with SARS-CoV-2. *Exp Clin Gastroenterol.* 2020; 175 (3): 4–9.