

---

# Передовая статья

---

<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>

УДК 616.921.5

К.В. Жмеренецкий, Е.Н. Сазонова, Н.В. Воронина, Г.С. Томилка, О.А. Сенькевич,  
В.С. Гороховский, С.В. Дьяченко, И.П. Кольцов, М.Б. Куций

## COVID-19: ТОЛЬКО НАУЧНЫЕ ФАКТЫ

Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

### Резюме

Представлен обзор научных публикаций по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Проведен сравнительный анализ инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС/SARS), вызванным вирусом SARS-CoV, и Ближневосточным респираторным синдромом, вызванным вирусом MERS-CoV. Показаны эпидемиологические и клинические особенности COVID-19, связанные с высокой аффинностью вируса к молекуле ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа в ткани легких человека.

*Ключевые слова:* COVID-19, коронавирус, респираторный дистресс-синдром.

K.V. Zhmerenetsky, E.N. Sazonova, N.V. Voronina, G.S. Tomilka, O.A. Senkevich,  
V.S. Gorokhovskiy, S.V. Dyachenko, I.P. Koltsov, M.B. Kutsiy

## COVID-19: SCIENTIFIC FACTS ONLY

*Far Eastern State Medical University, Khabarovsk*

### Summary

The article presents a literature review of scientific publications on the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of a new corona virus infection COVID-19. The authors have carried out a comparative analysis of the infection caused by the virus SARS-CoV-2, with severe respiratory syndrome (TOPC/SARS), caused by the virus SARS-CoV and Middle East respiratory syndrome caused by MERS-CoV. The authors described epidemiological and clinical peculiarities of COVID-19 associated with a high virus affinity to the molecule of angiotensin converting enzyme of the 2<sup>nd</sup> type in the human pulmonary tissue.

*Key words:* COVID-19, corona virus, respiratory distress-syndrome.

### Характеристика коронавирусов (CoV)

Коронавирусы (CoV – семейство Coronaviridae, род Coronavirus) – это большое семейство сложных вирусов, имеющих несегментированную одноцепочечную положительную (+) РНК. Эти вирусы поражают животных и человека, вызывают респираторные, гастроинтестинальные, печеночные и неврологические расстройства. Термин «коронавирус» был предложен в 1968 году и отражает морфологию вириона. При электронной микроскопии эти сферические частицы размером 100-150 нм окружены булавовидными выступами (пепломерами), напоминающими солнечную корону.

Геном коронавирусов самый крупный среди вирусных РНК (молекулярная масса до  $6 \times 10^6$  Да) [5]. Поверхностный S-протеин коронавируса выполняет функции рецептора (фактора слияния с клеткой) и

содержит два субдомена S1 и S2. Вирус проникает в клетку после рецептор-зависимого слияния вирионной и клеточных мембран.

Весь цикл репродукции коронавирусов происходит в цитоплазме клетки. Ядро клетки остается интактным на протяжении всего процесса [4]. После проникновения коронавируса в клетку, репликация РНК проходит иначе, чем у других (+) РНК-вирусов. Отсутствуют два «классических» этапа – синтез полипротеина и его расщепление на зрелые (структурные и неструктурные) вирусные белки. Коронавирус синтезирует РНК-зависимую РНК-полимеразу; полимеразы, связываясь с определенным сайтом вирусной РНК, обеспечивает образование субгеномных дискретных мРНК для каждого из вирусных белков. Подобный механизм является специфическим для коронавиру-

сов [6]. Образование суперкапсида и сборка вириона происходят внутри эндоплазматической сети. Зрелые вирусные частички выводятся из клетки в составе везикул по каналам эндоплазматической сети и аппарата Гольджи [108]. Зараженная клетка гибнет в результате цитолиза. При этом может формироваться кратковременный иммунитет барьерных тканей (слизистых, кожи), так называемый «мукозальный» иммунитет, который реализуется через «мукозо-ассоциированную лимфоидную ткань» (mucosa – associated lymphoid tissue – MAST).

Коронавирусы у человека были впервые выделены в 1965 году D. Tytell и M. Вупе. В 2002 году в провинции Гуандун КНР был зарегистрирован коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) (severe acute respiratory syndrome (SARS)) SARS-CoV, который инфицировал более 8 000 человек. Заболевание характеризовалось высокой летальностью (около 10 %). В 2003 году распространение заболевания прекратилось, и в дальнейшем вирус этого типа не выявлялся.

Второй эпидемиологически значимый коронавирус, известный как коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), был обнаружен в 2012 году и также вызывал пневмонию у пациентов. С 2012 года было описано около 2 500 случаев этого заболевания, преимущественно в странах Ближнего Востока. Заболевание характеризовалось крайне высокой летальностью (35-37 %) [31]. Обе инфекции имели зоонозное происхождение и исходно были связаны с вирусами летучих мышей. Промежуточным хозяином SARS-CoV считают циветту, а промежуточным хозяином MERS-CoV являются верблюды [12]. Высокий уровень летальности этих заболеваний позволил говорить о коронавирусах, как о крайне опасных патогенах человека [91].

### Эпидемиология COVID-19

Основным путем передачи заболевания считают воздушно-капельный путь, также существенную роль может играть воздушно-пылевой и контактный путь передачи [49]. SARS-CoV-2, кроме трахео-бронхиальных секретов, выявляется в фекалиях пациентов, что указывает на его репликацию в пищеварительном тракте и, соответственно, возможность фекально-орального пути передачи инфекции. Хотя более вероятен путь аэрозольной передачи вирусосодержащих микрокапель испражнений больного [45].

Передача инфекции происходит, преимущественно, между членами семьи и близкими друзьями, тесно контактировавшими с больными или лицами, находящимися в инкубационном периоде заболевания. Инфицирование медицинских работников, взаимодействующих с больными COVID-19, описано в 3,8 % случаев.

Индекс контагиозности COVID-19 (количество вторичных случаев в абсолютно восприимчивой популяции, вызванных контактом с инфекцией), по данным ВОЗ, составляет 1,4-2,5 [68]. В обзоре Wu D. и соавт. (2020) приводятся показатели индекса контагиозности от 2 до 6,47 [97]. Для сравнения: индекс контагиозности сезонного гриппа составляет 1,19-1,37, индекс кон-

В декабре 2019 года в городе Ухань провинции Хубэй КНР органы здравоохранения Китая выявили серию случаев пневмонии неизвестной этиологии. Заболевание характеризовалось лихорадкой, тяжелым респираторным дистресс-синдромом, лимфопенией и неэффективностью антибиотикотерапии. У заболевших был выявлен бета-коронавирус, названный ВОЗ 12 января 2020 года «2019 новый коронавирус» (2019-nCoV). Заболевание, вызванное этим вирусом, получило официальное название ВОЗ «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19). Группа по исследованию коронавируса Международного комитета 11 февраля 2020 года переименовала новый вирус в SARS-CoV-2 [109].

SARS-CoV-2 имеет 79 % идентичности структуры с SARS-CoV – вирусом, который в 2002-2003 году вызвал вспышку заболевания в провинции Гуандун КНР [98]. Выявлена 91 % идентичность возбудителя COVID-19 и SARS-CoV в S2-субдоме поверхности протеина, в то время как S1-субдомен, определяющий взаимодействие с клетками-мишенями, имеет лишь 51 % идентичности [88]. Еще большее сходство (96 % идентичности) выявлено у вируса SARS-CoV-2 с коронавирусом летучей мыши RaTG13-2013 [91].

Zhang L. и соавт. [107] анализировали генотип вируса SARS-CoV-2, выделенного у пациентов из разных провинций, и обнаружили, что вирус подвержен существенной мутации, хотя степень его диверсификации меньше, чем вируса «птичьего» гриппа H7N9. Tang X. и соавт. (2020), на основании популяционного генетического анализа выявили 2 основных типа вируса SARS-CoV-2: L-тип (~70 %) и S-тип (~30 %). L-тип, эволюционировал из более древнего S-типа, став более агрессивным и контагиозным, за счет более высокой степени трансмиссии и возрастания темпов репликации [84].

тагиозности кори – 12-18 [14]. Вместе с тем, отмечено, что показатель индекса контагиозности COVID-19 может существенно варьировать в разных популяциях.

По данным Li Q. и соавт. (2020), средний инкубационный период COVID-19 составляет 5,2 дней. В 95 % случаев инкубационный период заболевания не превышает 12,5 дней [54]. В то же время Guan W.J. и соавт. (2020), проанализировав истории болезни 1 099 пациентов, сообщают о среднем инкубационном периоде заболевания 3,0 дня, отмечая при этом возможную длительность инкубационного периода до 24 дней [39, 40].

Описано «бессимптомное» носительство вируса [18]. Вместе с тем, в случаях «бессимптомного» носительства, тщательный опрос пациента нередко позволяет выявить слабую симптоматику в виде небольшой миалгии или слабости. У 10-летнего мальчика с «бессимптомным» носительством при компьютерной томографии была обнаружена инфильтрация в легких. «Бессимптомное» течение заболевания играет наиболее важную, критическую роль в распространении инфекции [109].

Сведения о распространенности COVID-19 отличаются значительной вариабельностью. В «поле зрения» врачей попадают, преимущественно, пациенты с

наличием выраженной симптоматики, поэтому полученные статистические данные касаются среднетяжелого и тяжелого течения заболевания. Наличие легких

и бессимптомных форм позволяет говорить о том, что реальная заболеваемость COVID-19 может в десятки раз превышать официальную статистику.

### Патогенез заболевания

Общий патогенез COVID-19 включает проникновение вируса через слизистые носовой полости, гортани и других воздухоносных путей. Последующая виремия обусловлена поступлением вируса в кровь через легочную ткань.

Для коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV был установлен рецептор в нижних дыхательных путях человека, которым оказалась белковая молекула – ангиотензин-превращающий

фермент 2-го типа (АПФ2) [48]. SARS-CoV-2 – возбудитель COVID-19 – имеет сходный механизм действия на клетки [66, 102]. Более того, SARS-CoV-2 имеет большую аффинность к АПФ2, чем SARS-CoV [84]. Связывание S1-протеина коронавируса и АПФ2 является ключевым этапом входа вируса в клетку [87].

Представленность молекул АПФ2 в различных тканях может определять тропность вируса к органам человека (рис. 1).

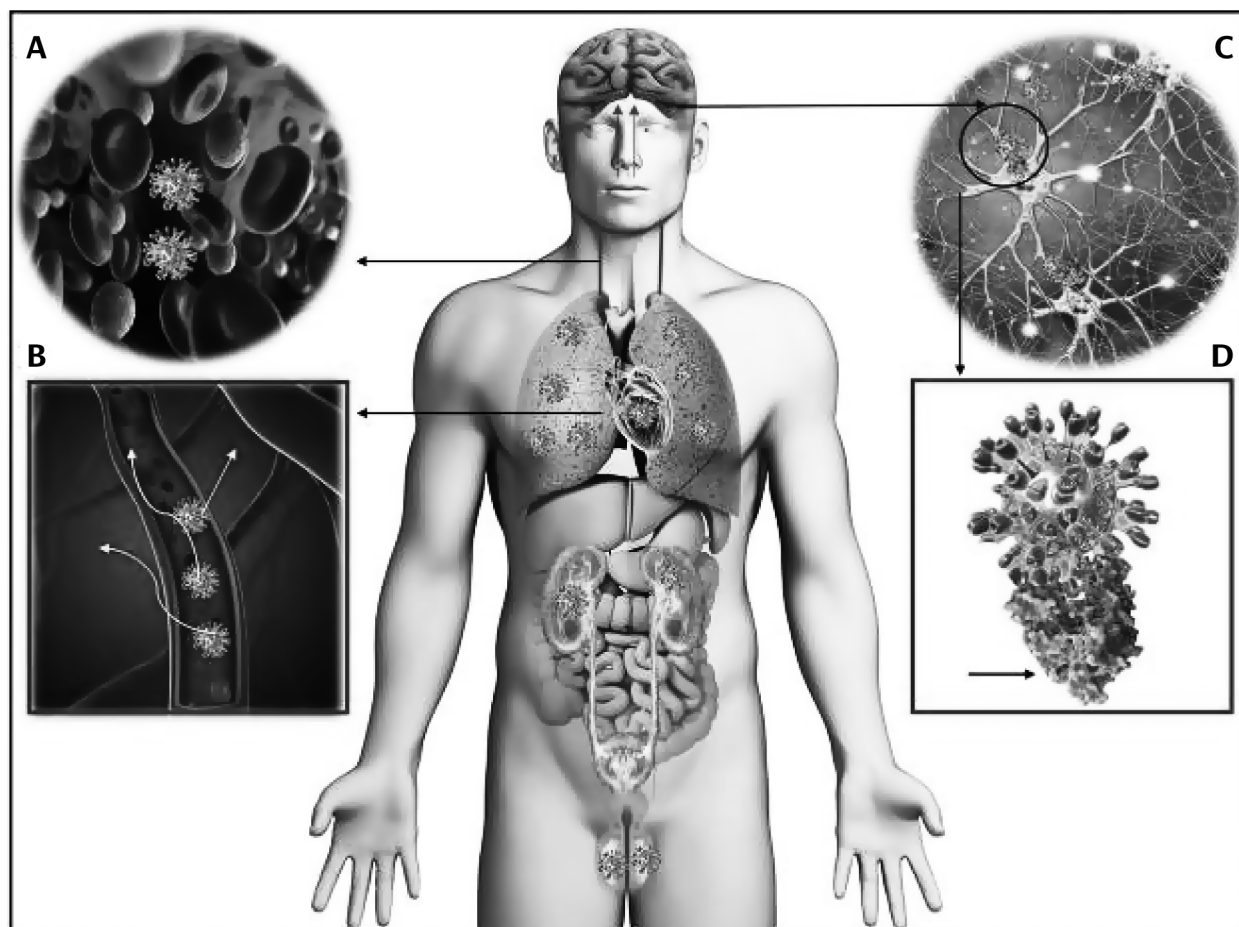


Рис. 1. Распределение АПФ2 в тканях человека: легкие, сердце, почки, тонкий кишечник, головной мозг и яички имеют высокую экспрессию АПФ2 и, соответственно, являются потенциальными органами-мишенями для SARS-CoV-2 (по Baig A.M. и соавт., 2020)

Генетические особенности экспрессии АПФ2 могут определять характер течения COVID-19. Высокая экспрессия АПФ2 была выявлена у мужчин-монголоидов [16], что, возможно, определило высокую заболеваемость мужского населения в очагах заражения в КНР.

АПФ2 был описан Donoghue M. и соавт. в 2000 году, как молекула, экспрессируемая, преимущественно, эндотелием. АПФ2 связан с плазмолеммой (является трансмембранным протеином), но может переходить в растворимую форму в биологических жидкостях [33].

Ангиотензин-превращающий фермент играет ключевую роль в ренин-ангиотениновой системе, гидролизуя декапептид ангиотензин I до октопептида ангиотензин II. В то время как АПФ2 катализи-

рует превращение ангиотензина I в ангиотензин (1-9), путем отщепления С-терминальной аминокислоты лейцин. Образующийся ангиотензин (1-9) является конкурентным антагонистом ангиотензин-превращающего фермента, что способно снизить образование ангиотензина II [33]. Кроме того, АПФ2 расщепляет ангиотензин II до ангиотензина (1-7). Ангиотензин (1-7) описан как важнейший компонент ренин-ангиотениновой системы, обладающий вазодилатирующим, антитромботическим, антипролиферативным эффектами [80]. Таким образом, АПФ2 выполняет роль негативного регулятора ренин-ангиотениновой системы.

Ангиотензин-превращающий фермент экспрессируется на всех капиллярах малого круга кровообра-

ния – легочные капилляры являются важным источником ангиотензина II. Массивный синтез ангиотензина II в легких при нарушении регуляторной оси «АПФ2-ангиотензин (1-7)» может привести к резкой вазоконстрикции, вентиляционно-перфузионной диспропорции и выраженной тканевой гипоксии.

Снижение концентрации ангиотензина (1-7) при COVID-19, за счет блокирующего действия вируса на активность АПФ2, может быть важным патогенетическим звеном тяжелого течения заболевания. Косвенным подтверждением этого являются результаты экспериментальных исследований. У экспериментальных крыс вызывали острый респираторный дистресс-синдром интратрахеальным введением бактериальных липополисахаридов с последующей механической вентиляцией легких. Было выявлено значительное снижение активности АПФ2, повышение уровня ангиотензина II и снижение концентрации ангиотензина (1-7) в бронхоальвеолярном лаваже подопытных животных. Введение животным резистентной к протеазам циклической формы ангиотензина (1-7) существенно снижало активность воспаления, степень повреждения легочной ткани и улучшало оксигенацию организма [95].

Также, для понимания механизмов влияния SARS-CoV-2 на дыхательную систему важен факт того, что АПФ2 преимущественно экспрессируется альвеолоцитами 2 типа и клетками Клара в бронхиолах [93]. Следует отметить, что продуцирующие сурфактант

альвеолоциты 2-го типа составляют 83 % всех экспрессирующих АПФ2 клеток организма человека. Специфическое повреждающее воздействие SARS-CoV-2 на эти клетки способно привести к нарушению продукции сурфактанта и, соответственно, нарушению функции легких. Гибель клеток Клара может обусловить поражение бронхиол.

Наличие экспрессии АПФ2 на нейронах и глии головного мозга определяет потенциальную нейротропность SARS-CoV-2 [13]. Ранее была показана способность коронавирусов вызывать гибель нейронов [63]. Этим, по-видимому, объясняется нарушение работы обонятельных нейронов, находящихся в слизистой носовой полости, при COVID-19. Исследования Мао L. и соавт. (2020) выявили, что 36,4 % пациентов с COVID-19 имеют неврологические проявления [61].

Показана важная роль регуляторной оси «АПФ2 – ангиотензин (1-7)» в подавлении острого и хронического воспаления. Ангиотензин (1-7) уменьшает миграцию лейкоцитов и синтез провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, снижает фиброгенез. При этом, образование противовоспалительного цитокина IL-10 возрастает. Блокада коронавирусами АПФ2 способна усилить воспалительный процесс в легочной ткани, вызвать фиброз легких [80]. Индукция «цитокинового шторма» – ключевой пункт патогенеза тяжелого течения COVID-19 (рис. 2).

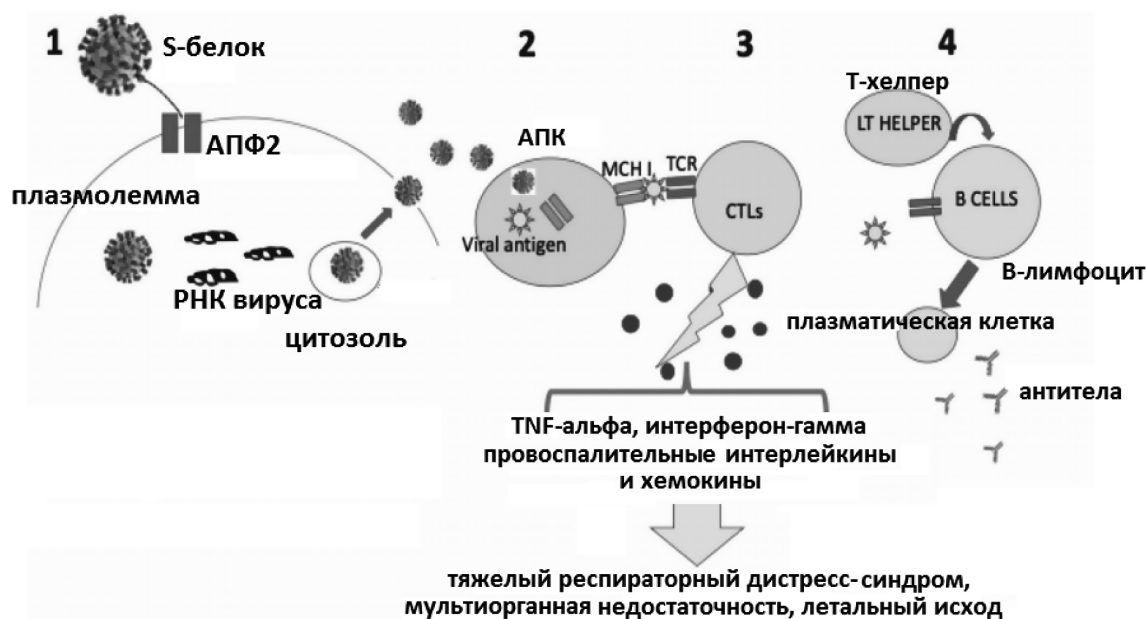


Рис. 2. Патогенез COVID-19 (по Sarzi-Puttini P. и соавт., 2020)

*Примечание.* 1 – SARS-CoV2 входит в клетку, реплицируется и высвобождается; 2 – происходит презентация антигена (АПК – антиген-презентирующая клетка), участвует главный комплекс гистосовместимости 1 типа (MCH1). При этом стимулируется как клеточный (3), так и гуморальный (4) иммунитет.

Известно, что вирус SARS-CoV индуцирует образование чрезмерно высокого уровня антивирусных цитокинов, особенно интерферонов 1-го типа, что сочетается со снижением количества Т-лимфоцитов. Такие хемокины, как IP-10 и MCP-1, могут играть ключевую роль в поражении легочной ткани, так как приводят к накоплению иммунных клеток в ткани легких. Тяжесть

симптоматики SARS тесно коррелирует с уровнем IL-6; несколько меньшая степень корреляции выявлена с уровнем TNF- $\alpha$ . Заболевание сопровождается лимфопенией, причина которой не ясна. Имеются указания как на прямое повреждающее влияние вируса на лимфоциты, так и на перераспределение клеток хемотаксисом и массивной инфильтрацией легких CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами.

Кроме того, показано, что цитокины, продуцируемые при инфекции SARS-CoV, особенно IL-6 и IL-8, способны вызывать дисфункцию Т-лимфоцитов, нарушая их взаимодействие с дендритными клетками и макрофагами и снижая эффективность иммунного ответа. Таким образом, поражение легких при инфекции SARS-CoV в большей степени вызывается неадекватностью иммунного ответа, чем собственно вирусом [78]. Наблюдение за пациентами, перенесшими острый респираторный синдром SARS-CoV, в течение 1 года выявило, что количество CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов восстановилось до уровня нормы в течение 2-3 месяцев после выздоровления; восстановление CD4<sup>+</sup> Т-клеток памяти произошло в течение года. Вместе с тем, общее количество Т-лимфоцитов, CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток оставалось ниже уровня контроля [101].

Цитокиновая дисрегуляция выражена и при COVID-19. Huang C. и соавт. (2020) нашли, что уровни в плазме крови IL-2, IL-7, IL-10, IP-10 и TNF- $\alpha$  коррелировали с тяжестью заболевания (более высокий уровень этих цитокинов имел место у пациентов, требующих интенсивной терапии) [46]. Diao B. и соавт. (2020) выявили, что пациенты с тяжелым течением COVID-19 отличались малым количеством CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и что плазменные концентрации TNF- $\alpha$  и IL-6 имели отрицательную корреляцию с общим количеством Т-лимфоцитов, а также с количеством CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток [32]. Сниженное количество В-лимфоцитов при заболевании определяет

дефицит иммуноглобулинов [89] и, как следствие, недостаточную активацию механизмов специфического гуморального иммунитета.

Возможно несколько причин резкого повышения количества провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19. Критическую роль в этом явлении может иметь пироптоз: клеточная гибель из-за быстрой репликации вируса в клетке с массивным высвобождением медиаторов воспаления. Кроме того, ускорить скопление макрофагов в легких с развитием мощного воспалительного ответа способны антитела против S-протеина вируса (anti-S-IgG) [78].

Хотя легкие являются основным органом-мишенью COVID-19, было показано вовлечение в патологический процесс других жизненно важных органов, таких как сердце, печень, почки, кишечник. Нарушения работы печени значительно усиливаются после этой инфекции [105]. Xu Z. и соавт. [103] сообщили о стеатозе и повреждении гепатоцитов в биоптатах печени пациентов с COVID-19. Cheng Y. и соавт. [21] выявили высокую частоту острого поражения почек при COVID-19.

В целом, ведущая роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе тяжелого респираторного дистресс-синдрома определяет возможность выявления пациентов группы риска, имеющих вследствие генетического полиморфизма высокий уровень ангиотензина II, а также перспективность использования рекомбинантного АПФ2 при тяжелом течении заболевания [83, 106].

### Клиническая картина COVID-19

Средний возраст заболевших, по данным разных авторов, составлял от 47 до 56 лет; до 15 % всех пациентов – лица старше 65 лет; преобладали мужчины – 51,4-73,2 %. Симптомы COVID-19 у детей встречались редко. Дети до 14 лет составляли менее 1 % [39]. В Южной Корее только 6,3 % из примерно 8 000 случаев были пациенты младше 20 лет [38].

Наиболее частым коморбидным фоном заболевания являлась гипертония – от 31,2 % [89] до 80 % [73]. Chen N. и соавт. [20] указывали на 40,4 % частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у пациентов с COVID-19. Также исследователи отмечали высокую частоту сахарного диабета – от 10 % до 20 % [39, 89]. При этом, доля предшествующих хронических заболеваний легких, по данным китайских исследователей, составляла от 1 [20] до 2,9 % [89], что не превышало среднестатистическую распространенность этой патологии в Китае.

Клинические проявления инфекции очень вариабельны: от легких («бессимптомных») форм до тяжелого «молниеносного» течения [97]. Исследование около 44 000 пациентов в Китае показало, что 81 % заболевших имел легкую и среднетяжелую форму заболевания, у 14 % – наблюдалось тяжелое течение, и у около 5 % пациентов развивалось критическое состояние, требующее интенсивной терапии [91].

В качестве наиболее частых клинических проявлений COVID-19 описывали лихорадку (88,7 %), кашель (67,8 %), слабость и утомляемость (38,1 %), отхождение мокроты (33,4 %), одышку (18,6 %), боль в горле (13,9 %), головную боль (13,6 %), миалгию (11 %),

спутанность сознания (9 %). Кроме того, нередко встречались гастроинтестинальные проявления: диарея (3,8 %) и рвота (5,0 %) [39, 40, 46]. Регистрировалось также чувство «тяжести в груди» и диспноэ [30]. Авторы отмечали крайне редкое появление симптомов поражения верхних дыхательных путей, таких как насморк.

Holshue M.I. и соавт. [45] описывали динамику клинической картины первых случаев заболевания, как начало с респираторных симптомов (сухой кашель) с последующим абдоминальным дискомфортом, тошнотой, рвотой, диареей.

Отсутствия лихорадки примерно у 12 % пациентов с COVID-19 существенно отличало это заболевание от тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV, и Ближневосточного респираторного синдрома, вызванного MERS-CoV, при которых доля пациентов без повышенной температуры составляла только 1 % и 2 %, соответственно [85]. В отличие от инфекций SARS-CoV и MERS-CoV, при COVID-19 гораздо реже наблюдался такой системный симптом, как озноб [58].

При физикальном исследовании, патологическая симптоматика выявлялась только при тяжелом течении COVID-19: отмечалась одышка, влажные хрипы в легких, притупление перкуторного тона, ослабление дыхательных шумов, усиленное или ослабленное голосовое дрожание [97].

В целом, диагностика заболевания затруднена неспецифичностью симптомов, сходных с симптоматикой любых респираторных вирусных сезонных

инфекций, и существенным отличием клинических проявлений различных форм заболевания.

Lai C.C. и соавт. [51] выделили три степени (формы) инфекционного процесса:

- бессимптомное носительство – симптомы респираторного расстройства и патологические изменения при рентгенографии грудной клетки отсутствуют;
- острое респираторное заболевание – есть респираторные симптомы, но компьютерная томография не выявляет пневмонию;
- пневмония с рентгенологическим выявлением патологии.

Некоторые показатели, характеризующие особенности клинической картины при разных формах течения COVID-19, приведены в таблице [51].

По мнению всех исследователей, у пожилых пациентов с наличием сопутствующей патологии (гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ, сахарный диабет) течение заболевания было более тяжелым, нередко с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), септического шока, трудно коррегируемого метаболического ацидоза и коагуляционной дисфункции [46].

По данным Lake M.A. (2020), средний промежуток времени от появления симптомов заболевания до госпитализации составлял 7 дней. 32 % госпитализированных нуждались в интенсивном лечении с ИВЛ [52].

По данным Wang D., et al. (2020), средний период от начала заболевания до развития ОРДС составлял около 8 суток. Ухудшение состояния пациентов коррелирует с возрастанием в период от 7 до 14 суток заболевания содержания в крови провоспалительного цитокина IL-6 [89]. Средний промежуток времени от появления симптомов заболевания до необходимости

ИВЛ и летального исхода составлял 11 и 23,7 дней, соответственно [51].

Таблица

Особенности клинической картины COVID-19 при разных формах течения заболевания (по Lai C.C. и соавт., 2020)

| Характеристика                | Острое респираторное заболевание | Пневмония |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------|
| Средний возраст пациентов     | 45 лет                           | 53 года   |
| Доля пациентов мужского пола  | 58,3 %                           | 60,3 %    |
| Курение в анамнезе            | 13 %                             | 20 %      |
| Наличие гипертонии            | 13,3 %                           | 20,5 %    |
| Наличие сахарного диабета     | 5,7 %                            | 14,4 %    |
| Лихорадка                     | 42,2 %                           | 76,3 %    |
| Кашель                        | 67,2 %                           | 70,5 %    |
| Одышка                        | 15 %                             | 33 %      |
| Тошнота/рвота                 | 4,6 %                            | 8 %       |
| Диарея                        | 3,3 %                            | 6 %       |
| Необходимость оксигенотерапии | 32,8 %                           | 70,9 %    |
| Необходимость ИВЛ             | 0                                | 28,8 %    |
| Необходимость гемодиализа     | 0                                | 5,1 %     |
| Летальность                   | 0,1 %                            | 8,2 %     |

Клиническая картина COVID-19 у детей имеет особенности. В январе 2020 г. было выявлено более 2 000 детей разного возраста с достоверно подтвержденной инфекцией COVID-19. У 13 % отмечалось бессимптомное течение, у 87 % выявлялись симптомы (в том числе, у 5 % – дыхательные нарушения, у 0,6 – ОРДС). Вместе с тем, дети, преимущественно, являются носителями или заболевают в легкой форме. Отмечается, что для детей характерна репликация вируса в ЖКТ и длительное выделение со стулом, что увеличивает распространение заболевания в популяции [27].

### Результаты функциональной диагностики и лабораторного обследования

При течении COVID-19, как острого респираторного заболевания, только 14,7 % пациентов имели рентгенологические изменения в легких. Вместе с тем, при компьютерной томографии (КТ) грудной клетки у 76,4 % этих пациентов выявляли патологию в виде эффекта «матового стекла» и изменений в интерстиции. Эти изменения в 50,1 % случаев были двусторонними [39]. При прогрессировании заболевания на КТ регистрировалось усиление и распространение эффекта «матового стекла», появление фиброзных полос и солидных узлов [51]. Необходимо отметить, что указанные изменения неспецифичны и могут встречаться при вирусных пневмониях иной этиологии. Фокальные участки снижения воздушности альвеол по типу «матового стекла» (туманное снижение прозрачности легочной ткани с дифференцируемым рисунком сосудов и бронхов) обусловлены частичным снижением их воздушности (транссудативной и экссудативной природы), спадением и утолщением стенок альвеол. При пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, отмечают быстрое этапное прогрессирование патологического процесса: от единичных субплевральных фокусов, разбросанных с двух сторон, их веерообразной консолидации до полного отсутствия прозрачности легочной ткани

(симптом «белого» легкого) на критической стадии болезни.

Из изменений в результатах лабораторных исследований наиболее часто встречалась лейкопения – около 63 % случаев [46]. Лимфоцитопения наблюдалась у 82,1 % пациентов [97]. Нередко описывается тромбоцитопения. Следует отметить, что сниженное количество тромбоцитов выявлялось примерно в 45 % случаев инфекций SARS-CoV и MERS-CoV.

Описаны небольшое повышение уровня ферментов крови – АСТ и АЛТ, а также мышечных маркеров креатинкиназы и лактатдегидрогеназы [45]. Wang D. и соавт. (2020) сообщили об удлинённом протромбиновом времени примерно у 58 % пациентов [89]. Пациенты с тяжелым течением заболевания, находящиеся на ИВЛ, имели повышенный протромбин и D-димер. Повышенный уровень тропонина I (hypersensitive-troponin I (hs-cTnI)) также регистрировался у некоторых пациентов, что может свидетельствовать о поражении миокарда. Уровень сывороточного прокальцитонина  $\geq 0,5$  ng/mL был выявлен в 6,1-13,7 % случаев [51]. Наиболее тяжелые случаи с летальным исходом характеризовались увеличением количества нейтрофилов, высоким уровнем D-димера и азотемией [89].

При тяжелом течении заболевания у пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии, выявляли в плазме крови высокий уровень IL-2, IL-7, IL-10 и TNF- $\alpha$  [46].

Специфическая лабораторная диагностика инфекции, вызванной SARS-CoV-2, включает детекцию

РНК вируса методом ПЦР в реальном времени в биологических материалах (назальный секрет, кровь, моча). Этот метод относится к ранним методам диагностики. Максимальное количество вируса в назальном секрете наблюдается на второй – третий день заболевания.

### Осложнения и летальность COVID-19

Осложнение COVID-19 включают развитие ОРДС (29 %) и вторичных бактериальных инфекций (10 %) [52]. Также имеются указания на инфекционно-токсический шок, острое поражение почек, дисфункцию печени [46]. Huang C., et al. [46] сообщают, что нередко отмечалось острое поражение сердца, что предполагает тропность вируса к сердечной мышце и существенный кардиальный риск у пациентов.

Первая волна инфекции в городе Ухань провинции Хубэй КНР включала 71 333 случая заболевания и вызвала 1 775 смертей, несмотря на то, что в большинстве случаев заболевание протекало в среднетяжелой форме. Среди 44 672 лабораторно-подтвержденных случаев, примерно 5 % имели тяжелое течение, и половина этих случаев закончилась летальным исходом [85].

В среднем, по данным разных исследователей, летальность от COVID-19 составила менее 4 %, что

существенно меньше летальности при заболеваниях вызванных коронавирусами SARS-CoV (около 10 %) and MERS-CoV (около 37 %) [19]. Предварительные исследования выявили летальность от пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 от 11 до 15 % [46], однако, более поздние исследования свидетельствовали о летальности в пределах 1,4-4,3 % [89]. ВОЗ указывает на летальность от COVID-19 около 2,9 % [92]. Существенные отличия в показателях летальности, приводимых в разных исследованиях, имеют, по-видимому, методологические причины.

Анализ летальных случаев выявил, что у погибших пожилых пациентов (старше 70 лет) имел место более короткий период между первыми признаками заболевания и летальным исходом (около 11 дней), по сравнению с летальными случаями у более молодых пациентов (около 20 дней) [89].

### Дыхательная недостаточность как осложнение инфекции COVID-19

Новая коронавирусная инфекция наряду с испанским гриппом, тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV), Ближневосточным респираторным синдромом, гриппом А (H1N1) относится к тем формам респираторной вирусной инфекции, которые вызывают дыхательную недостаточность [8, 11, 67, 69].

По данным Yang X. и соавт., из 710 пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 пневмонией, 52 пациента находились в критическом состоянии в результате дыхательной недостаточности гипоксического типа. При этом медиана времени от начала заболевания до значительного ухудшения состояния и перевода в отделение интенсивной терапии составила 9,5 дней. У 67 % этих больных была картина ОРДС, 71 % больных находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). 28-дневная летальность среди этих больных составила 32 %. Авторы отметили сходство течения острой дыхательной недостаточности при пневмонии SARS-CoV-2 с другими тяжелыми формами коронавирусной инфекции: тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-Cov) и Ближневосточным респираторным синдромом (MERS), но отметили более высокую летальность в своей группе больных [110]. Chen T. и соавт. сообщили о наличии ОРДС в 100 % случаев среди 113 умерших больных [20]. Wu Z. и McGoogan J.M. в своем исследовании проанализировали 44 672 случая подтвержденной инфекции COVID-19, по данным Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, и показали, что 41 % всех госпитализированных пациентов и более 70 % пациентов с тяжелым течением инфекции имели признаки дыхательной недостаточности. При этом инвазивная и неинвазивная вентиляция легких была применена в 38,7 % случаев тяжелого течения инфекции, 5

больным (2,9 %) была применена экстракорпоральная мембранная оксигенация [99].

В большинстве публикаций, посвященных COVID-19, факторами риска развития дыхательной недостаточности авторы указывали пожилой возраст (>60 лет), мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, злокачественные новообразования и иммунодефицит [22, 25, 29, 40]. Ухудшение состояния пациента может происходить очень быстро: большая часть больных на момент поступления в реанимацию имели абсолютные показания для инвазивной вентиляции легких вследствие ОРДС тяжелой степени, а ряд больных поступали фактически в состоянии клинической смерти [15, 28, 44, 56, 57, 76, 77].

Wujtewicz M.A. и соавторы указывали критерии для своевременного распознавания пневмонии при COVID-19, как потенциальной причины тяжелой дыхательной недостаточности: сочетание лихорадки с одышкой (частота дыхания более 30 в мин.) или со снижением показателя SpO<sub>2</sub> менее 93 % при дыхании атмосферным воздухом [100]. Также ряд авторов [26, 86, 100], обращая внимание на то, что ОРДС при COVID-19 не имел каких-либо специфических отличий от ОРДС другого происхождения, указывали на необходимость своевременного распознавания следующих критериев:

- начало – в течение 1 недели после появления новых или нарастающих имеющихся респираторных симптомов;
- визуализация грудной клетки (рентгенография, компьютерная томография или УЗИ легких) – двусторонние затенения, не объясняемые перегрузкой объемом, ателектазом легкого; при этом дыхательная

недостаточность не объясняется сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью;

- нарушение оксигенации у взрослых – соотношение  $PaO_2/FiO_2$  (индекс Horovitz) в пределах

200-300 соответствует легкому ОРДС, в пределах 100-200 соответствует умеренному ОРДС, а снижение индекса Horovitz менее 100 свидетельствует о тяжелом ОРДС.

### COVID-19 в акушерской и неонатологической практике

Беременные женщины подвержены большему риску заболеваемости и смертности от таких респираторных инфекций, как грипп и SARS-CoV, и должны рассматриваться в качестве группы риска для COVID-19.

В работе Lan L. и соавт, где описано 38 беременных, больных COVID-19, не наблюдалось ни одного случая внутриутробного заражения и ни одного случая материнской смерти [53]. Вместе с тем, по данным [17], указано на возможность трансплацентарного пути передачи инфекции. Описано выявление нуклеиновой кислоты вируса в носоглотке новорожденных детей в возрасте 30 часов, матери которых имели диагностированную коронавирусную пневмонию.

У беременных с COVID-19 отмечалось увеличение частоты преждевременных родов и кесаревых сечений, обусловленных нарушениями при кардиотокографии. Беременность и роды не усугубляли течение болезни. Некоторые матери выздоравливали до родов [50].

Родоразрешение в активной фазе COVID-19 сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и количества осложнений: утяжелением основного заболевания, неконтролируемым синдромом системного воспалительного ответа, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, развитием и прогрессированием дыхательной недостаточности, возникновением массивных акушерских кровотечений, интранатальной гибелью плода, послеродовых гнойно-септических осложнений. При невозможности устранения гипоксии, развитии альвеолярного отека легких, а также при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям в интересах матери показано досрочное родоразрешение путем операции кесарева сечения с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатии

и гипотонического акушерского кровотечения. В случае развития спонтанной родовой деятельности в разгар заболевания и пневмонии роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем состояния матери и плода [2].

При наличии у матери подозрительных симптомов или подтвержденного COVID-19, рекомендует оставлять первородную смазку у новорожденного в течение первых 24 часов жизни, поскольку она содержит антимикробные пептиды [64]. Следует обсудить с матерью возможные риски и пользу временного разделения с ребенком. Дети, рожденные от матерей с подтвержденным COVID-19, должны также считаться пациентами с подозрением на COVID-19, с соответствующими выводами в отношении наблюдения и изоляции [70].

Показана возможность передачи коронавирусной инфекции новорожденным и тяжелое течение болезни у таких детей [104]. Сотрудники Детской больницы города Ухань представили отчет о 33 случаях ведения родов у больных COVID-19 и постнатального ухода. Наличие возбудителя COVID-19 с развитием пневмонии выявили у трех детей (9,09 %). Инфицированные дети появились на свет с помощью кесарева сечения и симптомы возникли лишь через два дня после рождения. Это может указывать на внутрибольничную инфекцию. Таким образом, COVID-19 может тяжело, с лихорадкой и пневмонией, протекать даже у новорожденных пациентов.

Неизвестно, может ли вирус передаваться с молоком при кормлении грудью. В единственной работе по этому вопросу вирус не был обнаружен в молоке ни у одной из 6 пациенток [94]. Однако, вероятно воздушно-капельное заражение при близком контакте во время кормления.

### Некоторые аспекты лечения COVID-19

COVID-19 течет как инфекция с самопроизвольным излечением примерно у 80 % заболевших [111]. Вместе с тем, около 20 % пациентов нуждаются в активной медицинской помощи.

Специфическое лечение при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в настоящее время, отсутствует. Эффективность противовирусной терапии остается недоказанной, имеется широкий спектр мнений по этому вопросу. Holshue M.L., et al. (2020) сообщают об использовании нуклеотидного аналога ремдесивира с обнадеживающими результатами [45]. Ранее этот препарат использовался при лечении лихорадки Эбола и показал свою эффективность в предотвращении инфекции, вызванной MERS-CoV у обезьян. Среди противовирусных препаратов, которые могут быть использованы для дальнейших клинических исследований, рибавирин, ингибиторы протеаз лопинавир и ритонавир, интерфероны, арбидол и др.

Согласно «Временным методическим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой

коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 4 (27.03.2020) МЗ РФ» рекомендованы следующие подходы к лечению пациентов.

При легких формах (поражение только верхних отделов дыхательных путей) у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний используют рекомбинантный интерферон-альфа по 3 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 5 дней, разовая доза – 3 000 МЕ, суточная доза – 15 000 МЕ [23].

Легкие формы (поражение только верхних отделов дыхательных путей) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями; среднетяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний лечат хлорохином по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или гидроксихлорохином 400 мг 2 раза в первые сутки, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней [24, 37].

При среднетяжелых формах (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями используют гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином или лопинавиром 400 мг/ритонавиром 100 мг в сочетании с рекомбинантным интерфероном бета-1b [28].

Тяжелые формы (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис) лечат гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином и тоцилизумабом по 400 мг внутривенно капельно медленно (в течение не менее 1 часа), при недостаточном эффекте повторить через 12 часов, или лопинавиром/ритонавиром в сочетании с рекомбинантным интерфероном бета-1b [43].

По мнению Lupia T. (2020), при подборе алгоритма терапии важным является высокий риск суперинфекции метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* и других трудно поддающихся лечению бактериальных суперинфекций, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, грамотрицательной флоры с множественной лекарственной устойчивостью [58].

Необходимо дифференцировать применение препаратов по фазам заболевания. Например, интерфероны  $\alpha 2b$  и  $\beta$ , хорошо известные своей противовирусной активностью, могут быть очень эффективны на ранней стадии заболевания. Вместе с тем, их применение на последующих стадиях может усилить воспалительный процесс и повысить риск «цитокинового шторма».

Глюкокортикоиды были ранее использованы при лечении инфекции SARS и поэтому применялись китайскими врачами при лечении COVID-19. Была показана эффективность глюкокортикоидов для ослабления симптомов «цитокинового шторма» и предотвращения легочного фиброза. Но препараты этого класса должны применяться с большой осторожностью, поскольку могут нарушать формирование иммунного ответа на инфекционный агент и, следовательно, утяжелить заболевание и привести к вторичным инфекциям [111].

Данные о поражении печени и почек при COVID-19 свидетельствуют о необходимости исключения препаратов гепатотоксического и ренотоксического действия [75].

В 2014 году при лечении лихорадки Эбола в Сьерра-Леоне были успешно использованы статины в комплексе с блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Этот комплекс препаратов также улучшал исходы в экспериментальных моделях острого поражения легких [34], что может быть патогенетически обоснованным. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов и статины повышают активность АПФ2, а более высокий уровень экспрессии АПФ2 может уменьшать тяжесть острого респираторного синдрома [35]. О перспективе использования ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (AT1) в патогенетической терапии тяжелого респираторного дистресс-синдрома свидетельствуют данные Sun M.L. и соавт. [82].

Ling Lin и соавт. рекомендуют внутривенное введение иммуноглобулинов и низкомолекулярного гепарина при следующей динамике показателей: зна-

чительное и продолжающееся снижение количества Т- и В-лимфоцитов, значительное повышение уровня воспалительных цитокинов, значительное повышение уровня D-димера, выявление выраженного поражения легких при компьютерной томографии. Авторы предлагают использовать высокие дозы иммуноглобулина внутривенно 0,3-0,5 г/кг ежедневно в течение 5 дней.

Антикоагулянтная терапия с использованием низкомолекулярного гепарина особенно патогенетически оправдана, поскольку COVID-19 нередко осложняется диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. У пациентов с тяжелым течением инфекции встречаются связанные с тромбозом ишемические поражения пальцев кистей рук и стоп. Антикоагулянтная терапия показана пациентам с COVID-19 при повышении уровня D-димера в 4 раза выше нормальных показателей. Рекомендуемая доза низкомолекулярного гепарина составляет 100 U на килограмм подкожно каждые 12 часов в течение 3-5 дней [55].

При развитии ОРДС используют комбинацию респираторной и дополнительной (медикаментозной и немедикаментозной) терапии. Среди вопросов, связанных с респираторной поддержкой у больных с COVID-19, остро обсуждаются время начала терапии, а также использование неинвазивной вентиляции и высокопоточных назальных канюль [7, 10, 11, 65, 110].

В доступной нам литературе мы не нашли рандомизированных исследований по использованию респираторной поддержки у взрослых с COVID-19. Но косвенные данные, в частности систематический обзор и метаанализ 25 рандомизированных клинических испытаний, включивших 16 037 пациентов показал, что либеральная кислородная стратегия связана с повышенным риском госпитальной летальности у пациентов в критическом состоянии. Кроме того, регрессионный анализ выявил линейную связь между риском смерти и более высокими показателями  $SpO_2$  [11]. Большинство экспертов предлагают поддерживать уровень  $SpO_2$  не выше 96 % [79]. Вероятно, в каждом конкретном случае следует учитывать факторы риска: возраст, сопутствующая патология, а также скорость развития отрицательной динамики [3, 7]. Группа экспертов, разработавших Руководство по ведению критически больных взрослых с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19), настоятельно рекомендовала не использовать кислород для достижения целевого значения  $SpO_2 > 96\%$ , и избегать низких значений ( $SpO_2 < 90\%$ ). Следовательно, разумный диапазон  $SpO_2$  для пациентов, получающих кислород, составляет от 92 % до 96 % [11].

У взрослых, страдающих гипоксической дыхательной недостаточностью в результате COVID-19, нет прямых доказательств в поддержку использования неинвазивной вентиляции легких (НИВ). Есть ряд исследований и их мета-анализ, которые выявили снижение частоты перевода на ИВЛ и уменьшение смертности при использовании НИВ при гипоксической дыхательной недостаточности. Но в эти исследования вошли пациенты с острым кардиогенным отеком легких или послеоперационные пациенты и их результаты могут быть в меньшей степени применимы к пациен-

там с COVID-19 с ОРДС [10, 11, 96]. Кроме того, НИВ может задерживать начало инвазивной ИВЛ, что приводит к экстренной или более проблемной интубации. Вместе с тем, данный метод респираторной поддержки является процедурой, генерирующей аэрозоль, что может увеличить риск передачи заболевания медицинским работникам [10, 11]. Альтернативой НИВ для предотвращения интубации у пациентов с острой гипоксической дыхательной недостаточностью могут быть высокопоточные назальные канюли.

В настоящее время нет исследований, посвященных стратегиям инвазивной ИВЛ у пациентов с COVID-19. Тем не менее, большинство экспертов считает, что пациенты с COVID-19 должны вестись так же, как и другие пациенты с острой дыхательной недостаточностью в отделении интенсивной терапии, поддерживая применение легочно-протективной вентиляции [3, 11, 81].

Применение мышечных релаксантов при проведении ИВЛ у больных с ОРДС является медикаментозным компонентом, вызывающим острые дискуссии. Исследование Alhazzani W. и соавт. показало повышение выживаемости при использовании продленной инфузии мышечного релаксанта цис-атракурия [9]. В 2016 году Munshi L и соавторы показали, что частота применения мышечных релаксантов при ОРДС возросла с 15 % до 38 % [62]. И хотя не доказано влияние мышечных релаксантов на отдаленные исходы, авторы руководства по ведению критически

больных взрослых с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) рекомендуют как болюсное использование, так и постоянную инфузию мышечных релаксантов, хотя эта рекомендация признается слабой с низким уровнем доказательности [10].

Среди немедикаментозных методов дополнительной терапии ОРДС большое внимание уделяется вентиляции в проп-позиции (вентиляция в положении на животе). Метод улучшает оксигенацию, улучшает выживаемость в наиболее тяжелых случаях, уменьшает вентилятор-индуцированное повреждение легких [41, 62].

Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) показало свою эффективность при ОРДС вследствие гриппа А (H1N1) [25] и рекомендовано Ramanathan K и соавт. при спасении больных с COVID-19 [72]. Невзирая на пока немногочисленные данные об использовании ЭКМО при ОРДС вследствие COVID-19, рекомендуется ее проведение взрослым на ИВЛ при рефрактерной гипоксемии, несмотря на оптимизацию вентиляции и использование проп-позиции [10, 59].

Персоналу отделений интенсивной терапии при работе с больными COVID-19 необходимо использовать специальные методы личной защиты: быстро-последовательная индукция, использование видеоларингоскопов, минимизация персонала в отделении, использование закрытых систем для санации [8, 36, 60, 71].

### Заключение

Зарегистрированные в XXI веке вирусные респираторные инфекции человека (тяжелый острый респираторный синдром SARS-CoV, Ближневосточный респираторный синдром MERS-CoV и COVID-19) позволяют говорить о коронавирусах, как о крайне опасных патогенах человека. Хотя COVID-19 характеризуется меньшей летальностью, по сравнению с инфекциями, вызванными SARS-CoV и MERS-CoV, заболевание представляет значительную медико-социальную угрозу, вследствие большего индекса контагиозности, длительного инкубационного периода, возможности бессимптомных форм. Роль ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа как специфического рецептора для возбудителя COVID-19 определяет высокую тропность вируса SARS-CoV-2 к ткани легких, возможность жизнеугрожающих осложнений из-за тяжелого респираторного дистресс-синдрома, дисрегуляции ренин-ангиотензиновой системы организма, «цитокинового шторма».

Среди клинических проявлений заболевания наиболее частыми являются лихорадка, кашель, слабость

и утомляемость, отхождение мокроты, одышка, боль в горле, головная боль, миалгия, спутанность сознания. Кроме того, нередко встречаются гастроинтестинальные проявления: диарея и рвота. У пожилых пациентов с наличием сопутствующей патологии (гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) течение заболевания более тяжелое. Подверженность детей COVID-19 значительно меньше. Вместе с тем, описаны случаи тяжелого течения заболевания у новорожденных, родившихся от матерей, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Наиболее частым и тяжелым осложнением COVID-19 является быстрое развитие острого респираторного дистресс-синдрома, требующего интенсивной терапии, нередко с использованием ИВЛ. В настоящее время идет интенсивный поиск лекарственных препаратов и методов кислородной поддержки пациентов с COVID-19. При проведении интенсивной терапии больным с COVID-19, медицинскому персоналу следует неукоснительно соблюдать все меры личной защиты.

### Литература

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 3 (03.03.2020) МЗ РФ.
2. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 4 (27.03.2020) МЗ РФ.

3. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов-реаниматологов». Утверждены Президиумом Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов-реаниматологов» 30 марта 2020 года.

4. Левинсон У. Медицинская микробиология и иммунология. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2015. – 1181 с.
5. Медицинская вирусология: Руководство / Под ред. Д.К. Львова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.
6. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология: руководство. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2006 – 520 с.
7. Острый респираторный дистресс-синдром. Практическое руководство / Под ред. Гельфанд Б.Р., Кассиль В.Л. – М.: Литтерра, 2007. – 232 с.
8. Albarello F., Pianura E., Di Stefano F., et al. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – № 93. – С. 192-197. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.043. [Epub ahead of print].
9. Alhazzani W., Alshahrani M., Jaeschke R., et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Critical Care*. – 2013. – № 17 (2). – P. R43. doi: 10.1186/cc12557.
10. Alhazzani W., Möller M.H., Arabi Y.M., et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Crit Care Med*. – 2020. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363. [Epub ahead of print].
11. Arabi Y.M., Fowler R., Hayden F.G. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection // *Intensive Care Med*. – 2020. – № 46 (2). – P. 315-328. doi:10.1007/s00134-020-05943-5.
12. Al-Tawfiq J.A., Zumla A., Memish Z.A. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV // *Travel Med Infect Dis*. – 2014. – № 12 (5). – P. 422-428.
13. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // *ACS Chem Neurosci*. – 2020. – № 11 (7). – P. 995-998.
14. Biggerstaff M., Cauchemez S., Reed C., et al. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature // *BMC Infect Dis*. – 2014. – № 14. – P. 480.
15. Bouadma L., Lescure F.X., Lucet J.C., et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists // *Intensive Care Med*. – 2020. – P. 46. – P. 579-582. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x.
16. Cao Y., Li L., Feng Z., et al. Comparative Genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations // *Cell Discov*. – 2020. – № 6, 11. doi: 10.1038/s41421-020-0147-1.
17. CCTV.COM. A 30-hour old infant in Wuhan diagnosed and mother-to-child infection suspected. [http://m.news.cctv.com/2020/02/05/ARTIywVxQIC\\_UUURSIWzSzvkf200205.shtml](http://m.news.cctv.com/2020/02/05/ARTIywVxQIC_UUURSIWzSzvkf200205.shtml).
18. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet*. – 2020. – № 395 (10223). – P. 514-523.
19. Chaolin H., Yeming W., Xingwang L., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 497-506.
20. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 507-513. doi 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
21. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients // *Kidney Int*. – 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005. [Epub ahead of print]
22. Chu D.K., Kim L.H., Young P.J., et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. – 2018. – 391. – P. 1693-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.
23. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., et al. Treatment of SARS with human interferons // *Lancet*. – 2003. – № 362. – № 9380. – P. 293-294.
24. Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C., et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. [Epub ahead of print].
25. Combes A., Pellegrino V. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1)-associated acute respiratory distress syndrome // *Semin Respir Crit Care Med*. – 2011. – № 32 (2). – P. 188-194. doi: 10.1055/s-0031-1275531.
26. Corradi F., Via G., Forfori F., et al. Lung ultrasound and B-lines quantification inaccuracy: B sure to have the right solution // *Intensive Care Med*. – 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06005-6. [Epub ahead of print].
27. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease // *Pediatrics*. – 2020. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0834>.
28. Dayer M.R., Talleb-Gassabi S., Dayer M.S. Lopinavir: a potent drug against coronavirus infection: insight from molecular docking study // *Arch Clin Infect Dis*. – 2017. – № 12 (4). – e13823. doi: 10.5812/archcid.13823.
29. Deng Y., Liu W., Liu K., et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study // *Chinese Medical Journal (Engl)* – 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824 [Epub ahead of print].
30. Department of Health and Social Care, Public Health England Coronavirus: latest information and advice. GOV.UK, 2020. [www.gov.uk/guidance/wuhan-novel-coronavirus-information-for-the-public](http://www.gov.uk/guidance/wuhan-novel-coronavirus-information-for-the-public).
31. De Wit E., Van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat Rev Microbiol*. – 2016. – № 14 (8). – P. 523-534.
32. Diao B., Wang C., Tan Y., et al. Reduction and functional exhaustion of T-cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *MedRxiv*. – 2020. 2020.02.18.20024364.
33. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 // *Circulation Research*. – 2000. – № 87 (5). – P. e1-e9.

34. Fedson D.S. A practical treatment for patients with Ebola virus disease // *J Infect Dis.* – 2015. – № 21. – P. 661-662. doi: 10.1093/infdis/jiu474.
35. Fedson D.S., Opal S.M., Rordam O.M. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection // *mBio.* – 2020 Mar 20; 11(2). pii: e00398-20. doi: 10.1128/mBio.00398-20.
36. Fowler R.A., Guest C.B., Lapinsky S.E., et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. – № 169 (11). – P. 1198-1202. doi: 10.1164/rccm.200305-715OC.
37. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies // *BioScience Trends.* – 2020. – № 14(1): 72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
38. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19. Outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response // *JAMA.* – 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4031.
39. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // *medRxiv.* – 2020. doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974.
40. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med.* – 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
41. Guérin C., Beuret P., Constantin J.M., et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study // *Intensive Care Med.* – 2018. – № 44 (1). – P. 22-37. doi: 10.1007/s00134-017-4996-5.
42. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J Pathol.* – 2004. – 203(2). – P. 631-637.
43. Hart B.J., Dyall G., Postnikova E., et al. Interferon- $\beta$  and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays // *Journal of general virology.* – 2014. – № 95. Pt 3. – P. 571-577.
44. Hernández G., Ospina-Tascón G.A., Damiani L.P., et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial // *JAMA.* – 2019. – № 321 (7). – P. 654-664. doi:10.1001/jama.2019.0071.
45. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States // *N Engl J Med.* – 2020. – № 382. – P. 929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
46. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – № 395. – P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
47. Infectious Diseases Society of America. COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-prioritization-of-dx-testing.pdf>.
48. Jia H.P., Look D.C., Shi L., et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia // *J Virol.* – 2005. – № 79 (23). – P. 14614-14621.
49. Jin Y-H., Cai L., Cheng Z-S., et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) // *Mil Med Res.* – 2020. – № 7 (1):4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
50. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents // *J Hosp Infect.* – 2020. – № 104 (3). – P. 246-251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
51. Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., et al. 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. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
52. Lake M.A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research // *Clin Med (Lond).* – 2020. – № 20 (2). – P. 124-127. doi: 10.7861/clinmed.2019-coron.
53. Lan L., Xu D., Ye G., et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19 // *JAMA.* – 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2783. [Epub ahead of print].
54. Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *N Engl J Med.* – 2020. – № 382 (13). – P. 1199-1207.
55. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-A Review of immune changes in patients with viral pneumonia // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – № 9 (1). – P. 727-732.
56. Liu X., Liu X., Xu Y., et al. Ventilatory ratio in hypercapnic mechanically ventilated patients with COVID-19 associated ARDS // *AJRCCM Articles in Press.* – 2020. doi: 10.1164/rccm.202002-0373LE [Epub ahead of print].
57. Liu Y., Yang Y., Zhang C., et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury // *Sci China Life Sci.* – 2020. – № 63 (3). – P. 364-374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
58. Lupia T., Scabini S., Mornese Pinna S., et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge // *J Glob Antimicrob Resist.* – 2020. – № 21. – P. 22-27. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021.
59. MacLaren G., Fisher D., Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation // *JAMA.* Published online February 19, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2342.
60. Malhotra N., Gupta N., Ish S., Ish P. COVID-19 in intensive care. Some necessary steps for health care workers // *Monaldi Archives for Chest Disease.* – 2020. – № 90 (1). – doi:10.4081/monaldi.2020.1284.
61. Mao L., Wang M., Chen S., et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // *medRxiv.* 2020.02.22.20026500. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500.
62. Munshi L., Rubenfeld G.D., Wunsch H. Adjuvants to mechanical ventilation for acute respiratory distress

- syndrome // *Intensive Care Med.* – 2016. – 42. – P. 775-778. doi: 10.1007/s00134-016-4327-2.
63. Netland J., Meyerholz D. K., Moore S., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 // *J. Virol.* – 2008. – 82 (15). – P. 7264-7275. 10.1128/JVI.00737-08.
64. Ong S.W.X., Tan Y.K., Chia P.Y., et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient // *JAMA.* – 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3227. [Epub ahead of print].
65. Ou X., Hua Y., Liu J., et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *CMAJ.* – 2017. – № 189 (7). – P. E260-267. doi: 10.1503/cmaj.160570.
66. Peng Z., Xing-Lou Y., Xian-Guang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* – 2020. – № 579 (7798). – P. 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
67. Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O., et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? // *Clin Microbiol Infect.* – 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.026. [Epub ahead of print].
68. Phan L.T., Nguyen T.V., Luong Q.C., et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam // *N Engl J Med.* – 2020. – № 382 (9). – P. 872-874. doi: 10.1056/NEJMc2001272.
69. Qiu H., Tong Z., Ma P., et al. Intensive care during the coronavirus epidemic // *Intensive Care Med.* – 2020. – № 46. – P. 576-578. doi: 10.1007/s00134-020-05966-y.
70. Rabenau H.F., Cinatl J., Morgenstern B., et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus // *Med Microbiol Immunol.* – 2005. – № 194 (1-2). – P. 1-6.
71. Raboud J., Shigayeva A., McGeer A., et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada // *PLoS One.* – 2010. – 5(5). – e10717. doi: 10.1371/journal.pone.0010717.
72. Ramanathan K., Antognini D., Combes A., et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases // *Lancet Respir Med.* – 2020; published online March 20, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1).
73. Ren L.L., Wang Y.M., Wu Z.Q., et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study // *Chinese Medical Journal.* – 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000722. [Epub ahead of print].
74. Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient // *JAMA.* – 2020. – Mar 4. doi: 10.1001/jama.2020.3227.
75. Rismanbaf A., Zarei S. Liver and Kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor // *Arch Acad Emerg Med.* – 2020. – № 8 (1). – P. e17.
76. 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 Mar 3 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x> [Epub ahead of print].
77. Rubino S., Kelvin N., Bermejo-Martin J.F., Kelvin D. As COVID-19 cases, deaths and fatality rates surge in Italy, underlying causes require investigation // *J Infect Dev Ctries.* – 2020. – № 14 (3). – P. 265-267. doi:10.3855/jidc.12734.
78. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S., et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? // *Clin Exp Rheumatol.* – 2020. – № 38. – P. 337-342.
79. Siemieniuk R.A.C., Chu D.K., Kim L.H., et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline // *BMJ.* – 2018. – № 363. – k4169. doi: 10.1136/bmj.k4169.
80. Silva A.C.S., Silveira K.D., Ferreira A.J., Teixeira M.M. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas Receptor Axis in Inflammation and Fibrosis // *Br J Pharmacol.* – 2013. – № 169 (3). – P. 477-492.
81. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19) // *The Indian Journal of Pediatrics.* – 2020. – № 87 (4). – P. 281-286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
82. Sun M.L., Yang J.M., Sun Y.P., et al. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2020. – № 43 (3). – P. 219-222.
83. Supe S., Kohse F., Gembardt F., et al. Therapeutic time window for angiotensin-(1-7) in acute lung injury // *Br J. Pharmacol.* – 2016. – № 173 (10). – P. 1618-1628. doi: 10.1111/bph.13462.
84. Tang X., Wu C., Li X., et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 // *Natl Sci Rev.* – 2020. – № 10. 1093/nsr/nwaa036.
85. The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. *China CDC Weekly.* 2020. – № 2 (8). – P. 113-122.
86. Thomas-Rüddel D., Winning J., Dickmann P., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020 // *Anaesthesist.* – 2020. – Mar 24. doi: 10.1007/s00101-020-00760-3. [Epub ahead of print].
87. Tortorici M.A., Veesler D. Structural insights into coronavirus entry // *Adv Virus Res.* – 2019. – № 105. – P. 93-116.
88. 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. – № 9 (1). – P. 601-604.
89. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J] // *JAMA.* – 2020. – № 323 (11). – P. 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
90. 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. – P. 441-447. 10.1002/jmv.25689.
91. Weston S., Frieman M.B. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions // *mSphere.* – 2020. – № 5 (2). doi: 10.1128/mSphere.00203-20.

92. WHO. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200221-sitrep-32-covid-19.pdf?sfvrsn&equals;4802d089\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200221-sitrep-32-covid-19.pdf?sfvrsn&equals;4802d089_2).
93. Wiener R.S., Cao Y.X., Hinds A., et al. Angiotensin converting enzyme 2 is primarily epithelial and is developmentally regulated in the mouse lung // *J Cell Biochem.* – 2007. – № 101 (5). – P. 1278-1291.
94. World Health Organization. Advice on the use of masks the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. January 29, 2020. [http://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-the-community-during-home-care-and-in-health-care-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](http://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-the-community-during-home-care-and-in-health-care-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak) (Accessed on January 31, 2020)].
95. Wösten-van Asperen R.M., Lutter R., Specht P.A., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Leads to Reduced Ratio of ACE/ACE2 Activities and Is Prevented by angiotensin-(1-7) or an Angiotensin II Receptor Antagonist // *J Pathol.* – № 225 (4). – P. 618-627.
96. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. 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. [Epub ahead of print].
97. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know // *Int J Infect Dis.* – 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004. [Epub ahead of print].
98. Wu F., Zhao S., Yu B., et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China // *bioRxiv* 2020: [Epub ahead of print].
99. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics 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 // *JAMA.* – 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
100. Wujtewicz M., Dylczyk-Sommer A., Aszkielowicz A., et al. COVID-19 – what should anaesthesiologists and intensivists know about it? // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2020. – № 52 (1) – P. 34-41. doi: <https://doi.org/10.5114/ait.2020.93756>.
101. Xie J., Fan H.W., Li T.S., et al. [Dynamic changes of T lymphocyte subsets in the long-term follow-up of severe acute respiratory syndrome patients] // *Chinese Academy of Medical Science.* – 2006. – № 28 (2). – P. 253-255.
102. Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // *Sci China Life Sci.* – 2020. – № 63 (3). – P. 457-460.
103. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* – 2020. – № 8. – P. 420-422.
104. Zeng L., Xia S., Yuan W., et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Pediatr.* – Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
105. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. 10.1016/j.jmii.2020.02.012. [Epub ahead of print].
106. Zhang H., Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy // *Crit Care.* – 2017. – № 21 (1). – P. 305. doi: 10.1186/s13054-017-1882-z.
107. Zhang L., Shen F.M., Chen F., Lin Z. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus // *Clin Infect Dis.* – 2020. – № 10. 1093/cid/ciaa112 [Epub ahead of print].
108. Zhang X., Hasoksuz M., Spiro D., et al. Quasispecies of Bovine Enteric and Respiratory Coronaviruses Based on Complete Genome Sequences and Genetic Changes After Tissue Culture Adaptation // *Virology.* – 2007. – № 363 (1). – P. 1-10. doi: 10.1016/j.virol.2007.03.018.
109. Yan-Rong Guo, Qing-Dong Cao, Zhong-Si Hong, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) Outbreak – An update on the status. – 2020. – № 7 (1). 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
110. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study// *Lancet Respir Med.* – 2020; published online February 21, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
111. Yuen K-S., Ye Z-W., Fung S-Y., et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: The Most Important Research Questions // *Cell Biosci.* – 2020. – doi: 10.1186/s13578-020-00404-4.

### Literature

1. Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 3 (03.03.2020) of the Ministry of Health of the Russian Federation.
2. Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19), version 4 (03.27.2020) of the Ministry of Health of the Russian Federation.
3. Diagnosis and intensive care of acute respiratory distress syndrome. Clinical recommendations of the All-Russian public organization «Federation of Anaesthesiologists-Resuscitators». Approved by the Presidium of the All-Russian Public Organization «Federation of Anaesthesiologists-Resuscitators» on March 30, 2020.
4. Levinson W. Medical Microbiology and Immunology. – M.: Binom. Laboratory of Knowledge, 2015. – 1181 p.
5. Medical Virology: A Guide / Ed. D.K. Lviv. – M.: Medical News Agency LLC, 2008. – 656 p.
6. Mayansky A.N. Pathogenetic microbiology: a guide. – N. Novgorod: Publishing House of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2006. – 520 p.
7. Acute respiratory distress syndrome. Practical Guide / Ed.: Gelfand B.R., Kassil V.L. – M.: Litterra, 2007. – 232 p.

8. Albarello F., Pianura E., Di Stefano F., et al. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – № 93. – C. 192-197. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.043. [Epub ahead of print].
9. Alhazzani W., Alshahrani M., Jaeschke R., et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Critical Care*. – 2013. – № 17 (2). – P. R43. doi: 10.1186/cc12557.
10. Alhazzani W., Möller M.H., Arabi Y.M., et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Crit Care Med*. – 2020. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363. [Epub ahead of print].
11. Arabi Y.M., Fowler R., Hayden F.G. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection // *Intensive Care Med*. – 2020. – № 46 (2). – P. 315-328. doi:10.1007/s00134-020-05943-5.
12. Al-Tawfiq J.A., Zumla A., Memish Z.A. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV // *Travel Med Infect Dis*. – 2014. – № 12 (5). – P. 422-428.
13. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // *ACS Chem Neurosci*. – 2020. – № 11 (7). – P. 995-998.
14. Biggerstaff M., Cauchemez S., Reed C., et al. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature // *BMC Infect Dis*. – 2014. – № 14. – P. 480.
15. Bouadma L., Lescure F.X., Lucet J.C., et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists // *Intensive Care Med*. – 2020. – P. 46. – P. 579-582. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x.
16. Cao Y., Li L., Feng Z., et al. Comparative Genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations // *Cell Discov*. – 2020. – № 6, 11. doi: 10.1038/s41421-020-0147-1.
17. CCTV.COM. A 30-hour old infant in Wuhan diagnosed and mother-to-child infection suspected. [http://m.news.cctv.com/2020/02/05/ARTIywVxQIC\\_UUURSIWzSzvxf200205.shtml](http://m.news.cctv.com/2020/02/05/ARTIywVxQIC_UUURSIWzSzvxf200205.shtml).
18. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet*. – 2020. – № 395 (10223). – P. 514-523.
19. Chaolin H., Yeming W., Xingwang L., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 497-506.
20. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 507-513. doi 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
21. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients // *Kidney Int*. – 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005. [Epub ahead of print]
22. Chu D.K., Kim L.H., Young P.J., et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. – 2018. – 391. – P. 1693-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.
23. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., et al. Treatment of SARS with human interferons // *Lancet*. – 2003. – № 362. – № 9380. – P. 293-294.
24. Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C., et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. [Epub ahead of print].
25. Combes A., Pellegrino V. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1)-associated acute respiratory distress syndrome // *Semin Respir Crit Care Med*. – 2011. – № 32 (2). – P. 188-194. doi: 10.1055/s-0031-1275531.
26. Corradi F., Via G., Forfori F., et al. Lung ultrasound and B-lines quantification inaccuracy: B sure to have the right solution // *Intensive Care Med*. – 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06005-6. [Epub ahead of print].
27. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease // *Pediatrics*. – 2020. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0834>.
28. Dayer M.R., Talleb-Gassabi S., Dayer M.S. Lopinavir: a potent drug against coronavirus infection: insight from molecular docking study // *Arch Clin Infect Dis*. – 2017. – № 12 (4). – e13823. doi: 10.5812/archcid.13823.
29. Deng Y., Liu W., Liu K., et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study // *Chinese Medical Journal (Engl)* – 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824 [Epub ahead of print].
30. Department of Health and Social Care, Public Health England Coronavirus: latest information and advice. GOV.UK, 2020. [www.gov.uk/guidance/wuhan-novel-coronavirus-information-for-the-public](http://www.gov.uk/guidance/wuhan-novel-coronavirus-information-for-the-public).
31. De Wit E., Van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat Rev Microbiol*. – 2016. – № 14 (8). – P. 523-534.
32. Diao B., Wang C., Tan Y., et al. Reduction and functional exhaustion of T-cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *MedRxiv*. – 2020. 2020.02.18.20024364.
33. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 // *Circulation Research*. – 2000. – № 87 (5). – P. e1-e9.
34. Fedson D.S. A practical treatment for patients with Ebola virus disease // *J Infect Dis*. – 2015. – № 21. – P. 661-662. doi: 10.1093/infdis/jiu474.
35. Fedson D.S., Opal S.M., Rordam O.M. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection // *mBio*. – 2020 Mar 20; 11(2). pii: e00398-20. doi: 10.1128/mBio.00398-20.
36. Fowler R.A., Guest C.B., Lapinsky S.E., et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation // *Am J Respir*

- Crit Care Med. – 2004. – № 169 (11). – P. 1198-1202. doi: 10.1164/rccm.200305-715OC.
37. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies // *BioScience Trends*. – 2020. – № 14(1): 72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
38. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19. Outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response // *JAMA*. – 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4031.
39. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // *medRxiv*. – 2020. doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974.
40. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*. – 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
41. Guérin C., Beuret P., Constantin J.M., et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study // *Intensive Care Med*. – 2018. – № 44 (1). – P. 22-37. doi: 10.1007/s00134-017-4996-5.
42. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J Pathol*. – 2004. – 203(2). – P. 631-637.
43. Hart B.J., Dyall G., Postnikova E., et al. Interferon- $\beta$  and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays // *Journal of general virology*. – 2014. – № 95. Pt 3. – P. 571-577.
44. Hernández G., Ospina-Tascón G.A., Damiani L.P., et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The AN-DROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2019. – № 321 (7). – P. 654-664. doi:10.1001/jama.2019.0071.
45. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States // *N Engl J Med*. – 2020. – № 382. – P. 929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
46. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
47. Infectious Diseases Society of America. COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-prioritization-of-dx-testing.pdf>.
48. Jia H.P., Look D.C., Shi L., et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia // *J Virol*. – 2005. – № 79 (23). – P. 14614-14621.
49. Jin Y-H., Cai L., Cheng Z-S., et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) // *Mil Med Res*. – 2020. – № 7 (1):4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
50. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents // *J Hosp Infect*. – 2020. – № 104 (3). – P. 246-251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
51. Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., et al. 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. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
52. Lake M.A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research // *Clin Med (Lond)*. – 2020. – № 20 (2). – P. 124-127. doi: 10.7861/clinmed.2019-coron.
53. Lan L., Xu D., Ye G., et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19 // *JAMA*. – 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2783. [Epub ahead of print].
54. Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *N Engl J Med*. – 2020. – № 382 (13). – P. 1199-1207.
55. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-A Review of immune changes in patients with viral pneumonia // *Emerg Microbes Infect*. – 2020. – № 9 (1). – P. 727-732.
56. Liu X., Liu X., Xu Y., et al. Ventilatory ratio in hypercapnic mechanically ventilated patients with COVID-19 associated ARDS // *AJRCCM Articles in Press*. – 2020. doi:10.1164/rccm.202002-0373LE [Epub ahead of print].
57. Liu Y., Yang Y., Zhang C., et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury // *Sci China Life Sci*. – 2020. – № 63 (3). – P. 364-374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
58. Lupia T., Scabini S., Mornese Pinna S., et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge // *J Glob Antimicrob Resist*. – 2020. – № 21. – P. 22-27. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021.
59. MacLaren G., Fisher D., Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation // *JAMA*. Published online February 19, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2342.
60. Malhotra N., Gupta N., Ish S., Ish P. COVID-19 in intensive care. Some necessary steps for health care workers // *Monaldi Archives for Chest Disease*. – 2020. – № 90 (1). – doi:10.4081/monaldi.2020.1284.
61. Mao L., Wang M., Chen S., et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // *medRxiv*, 2020.02.22.20026500. doi:10.1101/2020.02.22.20026500.
62. Munshi L., Rubenfeld G.D., Wunsch H. Adjuvants to mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome // *Intensive Care Med*. – 2016. – 42. – P. 775-778. doi: 10.1007/s00134-016-4327-2.
63. Netland J., Meyerholz D. K., Moore S., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 // *J. Virol*. – 2008. – 82 (15). – P. 7264-7275. doi:10.1128/JVI.00737-08.
64. Ong S.W.X., Tan Y.K., Chia P.Y., et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment

- contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient // *JAMA*. – 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3227. [Epub ahead of print].
65. Ou X., Hua Y., Liu J., et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *CMAJ*. – 2017. – № 189 (7). – P. E260-267. doi: 10.1503/cmaj.160570.
66. Peng Z., Xing-Lou Y., Xian-Guang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. – 2020. – № 579 (7798). – P. 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
67. Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O., et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? // *Clin Microbiol Infect*. – 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.026. [Epub ahead of print].
68. Phan L.T., Nguyen T.V., Luong Q.C., et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam // *N Engl J Med*. – 2020. – № 382 (9). – P. 872-874. doi: 10.1056/NEJMc2001272.
69. Qiu H., Tong Z., Ma P., et al. Intensive care during the coronavirus epidemic // *Intensive Care Med*. – 2020. – № 46. – P. 576-578. doi: 10.1007/s00134-020-05966-y.
70. Rabenau H.F., Cinatl J., Morgenstern B., et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus // *Med Microbiol Immunol*. – 2005. – № 194 (1-2). – P. 1-6.
71. Raboud J., Shigayeva A., McGeer A., et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada // *PLoS One*. – 2010. – 5(5). – e10717. doi: 10.1371/journal.pone.0010717.
72. Ramanathan K., Antognini D., Combes A., et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases // *Lancet Respir Med*. – 2020; published online March 20, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1).
73. Ren L.L., Wang Y.M., Wu Z.Q., et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study // *Chinese Medical Journal*. – 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000722. [Epub ahead of print].
74. Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient // *JAMA*. – 2020. – Mar 4. doi: 10.1001/jama.2020.3227.
75. Rismanbaf A., Zarei S. Liver and Kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor // *Arch Acad Emerg Med*. – 2020. – № 8 (1). – P. e17.
76. 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 Mar 3 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x> [Epub ahead of print].
77. Rubino S., Kelvin N., Bermejo-Martin J.F., Kelvin D. As COVID-19 cases, deaths and fatality rates surge in Italy, underlying causes require investigation // *J Infect Dev Ctries*. – 2020. – № 14 (3). – P. 265-267. doi:10.3855/jidc.12734.
78. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S., et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? // *Clin Exp Rheumatol*. – 2020. – № 38. – P. 337-342.
79. Siemieniuk R.A.C., Chu D.K., Kim L.H., et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline // *BMJ*. – 2018. – № 363. – k4169. doi: 10.1136/bmj.k4169.
80. Silva A.C.S., Silveira K.D., Ferreira A.J., Teixeira M.M. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas Receptor Axis in Inflammation and Fibrosis // *Br J Pharmacol*. – 2013. – № 169 (3). – P. 477-492.
81. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19) // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2020. – № 87 (4). – P. 281-286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
82. Sun M.L., Yang J.M., Sun Y.P., et al. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2020. – № 43 (3). – P. 219-222.
83. Supe S., Kohse F., Gembardt F., et al. Therapeutic time window for angiotensin-(1-7) in acute lung injury // *Br J. Pharmacol*. – 2016. – № 173 (10). – P. 1618-1628. doi: 10.1111/bph.13462.
84. Tang X., Wu C., Li X., et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 // *Natl Sci Rev*. – 2020. – № 10. 1093/nsr/nwaa036.
85. The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. China CDC Weekly. 2020. – № 2 (8). – P. 113-122.
86. Thomas-Rüddel D., Winning J., Dickmann P., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020 // *Anaesthetist*. – 2020. – Mar 24. doi: 10.1007/s00101-020-00760-3. [Epub ahead of print].
87. Tortorici M.A., Veesler D. Structural insights into coronavirus entry // *Adv Virus Res*. – 2019. – № 105. – P. 93-116.
88. 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. – № 9 (1). – P. 601-604.
89. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J] // *JAMA*. – 2020. – № 323 (11). – P. 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
90. 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. – P. 441-447. 10.1002/jmv.25689.
91. Weston S., Frieman M.B. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions // *mSphere*. – 2020. – № 5 (2). doi: 10.1128/mSphere.00203-20.
92. WHO. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200221-sitrep-32-covid-19.pdf?sfvrsn&equals;4802d089\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200221-sitrep-32-covid-19.pdf?sfvrsn&equals;4802d089_2).
93. Wiener R.S., Cao Y.X., Hinds A., et al. Angiotensin converting enzyme 2 is primarily epithelial and is developmentally regulated in the mouse lung // *J Cell Biochem*. – 2007. – № 101 (5). – P. 1278-1291.
94. World Health Organization. Advice on the use of masks the community, during home care and in health

care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. January 29, 2020. [http://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-the-community-during-home-care-and-in-health-care-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](http://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-the-community-during-home-care-and-in-health-care-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak) (Accessed on January 31, 2020)].

95. Wösten-van Asperen R.M., Lutter R., Specht P.A., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Leads to Reduced Ratio of ACE/ACE2 Activities and Is Prevented by angiotensin-(1-7) or an Angiotensin II Receptor Antagonist // *J Pathol.* – № 225 (4). – P. 618-627.

96. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. 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. [Epub ahead of print].

97. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know // *Int J Infect Dis.* – 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004. [Epub ahead of print].

98. Wu F., Zhao S., Yu B., et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China // *bioRxiv* 2020: [Epub ahead of print].

99. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics 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 // *JAMA.* – 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].

100. Wujtewicz M., Dylczyk-Sommer A., Aszkiewicz A., et al. COVID-19 – what should anaesthesiologists and intensivists know about it? // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2020. – № 52 (1) – P. 34-41. doi: <https://doi.org/10.5114/ait.2020.93756>.

101. Xie J., Fan H.W., Li T.S., et al. [Dynamic changes of T lymphocyte subsets in the long-term follow-up of severe acute respiratory syndrome patients] // *Chinese Academy of Medical Science.* – 2006. – № 28 (2). – P. 253-255.

102. Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk

of human transmission // *Sci China Life Sci.* – 2020. – № 63 (3). – P. 457-460.

103. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* – 2020. – № 8. – P. 420-422.

104. Zeng L., Xia S., Yuan W., et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Pediatr.* – Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878.

105. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. 10.1016/j.jgmii.2020.02.012. [Epub ahead of print].

106. Zhang H., Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy // *Crit Care.* – 2017. – № 21 (1). – P. 305. doi: 10.1186/s13054-017-1882-z.

107. Zhang L., Shen F.M., Chen F., Lin Z. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus // *Clin Infect Dis.* – 2020. – № 10. 1093/cid/ciaa112 [Epub ahead of print].

108. Zhang X., Hasoksuz M., Spiro D., et al. Quasispecies of Bovine Enteric and Respiratory Coronaviruses Based on Complete Genome Sequences and Genetic Changes After Tissue Culture Adaptation // *Virology.* – 2007. – № 363 (1). – P. 1-10. doi: 10.1016/j.virol.2007.03.018.

109. Yan-Rong Guo, Qing-Dong Cao, Zhong-Si Hong, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) Outbreak – An update on the status. – 2020. – № 7 (1). 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.

110. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study// *Lancet Respir Med.* – 2020; published online February 21, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

111. Yuen K-S., Ye Z-W., Fung S-Y., et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: The Most Important Research Questions // *Cell Biosci.* – 2020. – doi: 10.1186/s13578-020-00404-4.

**Координаты для связи с авторами:** Жмеренецкий Константин Вячеславович – ректор ДВГМУ, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: [rec@mail.fesmu.ru](mailto:rec@mail.fesmu.ru); Сазонова Елена Николаевна – проректор по научной работе ДВГМУ, тел. +7-924-206-34-63, e-mail: [sazen@mail.ru](mailto:sazen@mail.ru); Воронина Наталья Владимировна – и.о. зав. кафедрой внутренних болезней, гериатрии и инструментальной диагностики ИНПОА ДВГМУ, тел. +7-924-403-00-32, e-mail: [mdvoronina@yandex.ru](mailto:mdvoronina@yandex.ru); Томилка Геннадий Степанович – зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ДВГМУ, тел. +7-924-302-55-53, e-mail: [genntom@mail.fesmu.ru](mailto:genntom@mail.fesmu.ru); Сенькевич Ольга Александровна – и.о. зав. кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины ИНПОА ДВГМУ, тел. +7-914-154-01-70, e-mail: [senkevicholga@yandex.ru](mailto:senkevicholga@yandex.ru); Гороховский Вадим Семенович – зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ДВГМУ, тел. +7-924-101-52-46, e-mail: [vadsgor@yandex.ru](mailto:vadsgor@yandex.ru); Дьяченко Сергей Владимирович – профессор кафедры фармации и фармакологии ДВГМУ, тел. +7-924-301-58-74; Кольцов Игорь Петрович – зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ДВГМУ, тел. +7-914-204-86-60, e-mail: [koltcov-55@mail.ru](mailto:koltcov-55@mail.ru); Куцый Михаил Борисович – доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины ИНПОА ДВГМУ, тел. +7-914-209-71-20.

