

COVID-19: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

М.Ю. Щелканов^{1,2,3}, Л.В. Колобухина⁴, О.А. Бургасова⁵, И.С. Кружкова⁴,
В.В. Малеев⁶

¹ Международным научно-образовательный центр биологической безопасности Роспотребнадзора в Дальневосточном федеральном университете, г. Владивосток, Россия

² Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, г. Владивосток, Россия

³ ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, г. Владивосток, Россия

⁴ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁶ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Резюме. Если XX век вошел в историю изучения острых респираторных заболеваний как период формирования глубоководной системы борьбы с вирусами гриппа (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Alpha-/Betainfluenzavirus*) (от эколого-вирусологического мониторинга вируса гриппа А в его природном резервуаре — птицах водно-околоводного комплекса — до постоянного надзора за эпидемическим гриппом), то в XXI веке необходимо создавать аналогичную систему в отношении особо опасных бетакоронавирусов (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*): тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) (подрод *Sarbecovirus*), тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) (*Sarbecovirus*), Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) (*Merbecovirus*). Это стало особенно очевидно после того, как в 2020 г. SARS-CoV-2 проявил свой пандемический потенциал. В обзоре излагается история открытия этого вируса, его современное таксономическое положение, экология, морфология вириона, жизненный цикл, молекулярная биология, патогенез и клиническая картина этиологически связанного с ним COVID-19 (Coronavirus disease 2019 — коронавирусное заболевание 2019 г.), а также приводятся имеющиеся в научной литературе данные об анти-SARS-CoV-2-эффективности пассивной иммунотерапии и наиболее обсуждаемых на сегодняшний день препаратов, используемых для лечения COVID-19: Хлорохина, Гидроксихлорохина, Нитазоксанида, Ивермектина, Лопинавира и Ритонавира, Камостат-мезилата, Ремдесивира, Рибавирина, Тоцилизумаба, Анакинры, кортикостероидов, интерферонов I. Патогенез SARS-CoV-2-инфекции предполагает снижение эффективности искусственной вентиляции легких — в этом случае более эффективна экстракорпоральная мембранная оксигенация крови, дополненная ингаляциями оксида азота и/или Гелиокса.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, коронавирус, *Nidovirales, Coronaviridae, Betacoronavirus, Sarbecovirus*, клиническая картина, патогенез, лечение.

Адрес для переписки:

Щелканов Михаил Юрьевич
690091, Россия, г. Владивосток, ул. Уткинская, 36.
ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае.
Тел.: 8 924 529-71-09, 8 903 268-90-98.
E-mail: adorob@mail.ru

Contacts:

Mikhail Yu. Shchelkanov
690091, Russian Federation, Vladivostok, Utkinskaya str., 36,
Center for Hygiene and Epidemiology in the Primorsky Territory.
Phone: +7 924 529-71-09, +7 903 268-90-98.
E-mail: adorob@mail.ru

Библиографическое описание:

Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 421–445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473

Citation:

Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 421–445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ «Комплексный эколого-вирусологический мониторинг коронавирусов в экосистемах Дальнего Востока».

COVID-19: ETIOLOGY, CLINICAL PICTURE, TREATMENTShchelkanov M.Yu.^{a,b,c}, Kolobukhina L.V.^d, Burgasova O.A.^e, Kruzhkova I.S.^d, Maleev V.V.^f^a International Scientific and Educational Center for Biological Security of Rospotrebnadzor, Vladivostok, Russian Federation^b Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of RAS, Vladivostok, Russian Federation^c Center of Hygiene and Epidemiology in the Primorsky Territory, Vladivostok, Russian Federation^d D.I. Ivanovsky Institute of Virology of the N.F. Gamaleya National Scientific Center of Epidemiology and Microbiology, Russian Ministry of Public Health, Moscow, Russian Federation^e Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation^f Central Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

Abstract. Whereas the XX century marked the history of acute respiratory disease investigation as a period for generating in-depth system of combating influenza viruses (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Alpha-/Betainfluenzavirus*) (based on environmental and virological monitoring of influenza A virus in its natural reservoir — aquatic and semi-aquatic birds — to supervising epidemic influenza), a similar system is necessary to build up in the XXI century with regard to especially dangerous betacoronaviruses (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*): Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV) (subgenus *Sarbecovirus*), Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (*Sarbecovirus*), Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV) (*Merbecovirus*). This became particularly evident after pandemic potential has been revealed in 2020 by the SARS-CoV-2. This review provides an insight into the historic timeline of discovering this virus, its current taxonomy, ecology, virion morphology, life cycle, molecular biology, pathogenesis and clinical picture of the etiologically related COVID-19 (Coronavirus disease 2019) as well as data available in the scientific literature on the anti-SARS-CoV-2-effectiveness of passive immunotherapy and most debated drugs used to treat COVID-19: Chloroquine, Hydroxychloroquine, Nitazoxanide, Ivermectin, Lopinavir and Ritonavir, Camostat mesilate, Remdesivir, Ribavirin, Tocilizumab, Anakinra, corticosteroids, and type I interferons. The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection implicates decreased efficacy of artificial respiration, which, in this case might be replaced by more efficient extracorporeal membrane blood oxygenation supplemented with nitrogen oxide and/or Heliox inhalations.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, coronavirus, Nidovirales, Coronaviridae, Betacoronavirus, Sarbecovirus, clinical features, pathogenesis, treatment.

XX век вошел в историю эпидемиологии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) как период всестороннего изучения природы гриппа и разработки глобальной системы его контроля [20, 29]. Эта система является многоуровневой и включает в себя эколого-вирусологический мониторинг вируса гриппа А (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Alphainfluenzavirus*) в его природном резервуаре — птицах водно-околоводного экологического комплекса [92, 93]; регулярный мониторинг эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Betainfluenzavirus*) с целью ежегодной корректировки состава вакцин [9, 17]; эпидемиологический [4, 11] и госпитальный [8, 13] надзор за гриппом; выявление штаммов, резистентных к существующим химиопрепаратам, и выяснение молекулярных механизмов развития резистентности [3, 23]; поиск новых противовирусных препаратов [5, 32] и терапевтических схем [6, 19].

XXI век начался с серьезного пересмотра эпидемического и пандемического потенциала бетакоронавирусов (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*)¹, что требует разворачива-

ния столь же глубокоэшелонированной, как для гриппа, системы их контроля, начиная от природного резервуара — летучих мышей (*Chiroptera, Microchiroptera*) — до организации профилактических и противоэпидемических мероприятий [30, 76].

Первый коронавирус был открыт в 1931 г. — им стал вирус инфекционного бронхита (IBV — Infectious bronchitis virus), в 2009 г. переименованный в коронавирус птиц (ACoV — Avian coronavirus) (*Gammacoronavirus, Igacovirus*)²; первый коронавирус млекопитающих (1946 г.) — вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV — Transmissible gastroenteritis virus), рассматриваемый сегодня как подвид альфа-коронавируса 1-го типа (AlphaCoV1 — Alphacoronavirus 1) (*Alphacoronavirus, Tegacovirus*); первый коронавирус человека (1965 г.) — HCoV-B814 (Human coronavirus B814), который, как и большинство коронавирусов человека, изолированных в 1960-х гг., не сохранился в микробиологических коллекциях, и его таксономическое положение осталось неидентифицированным [31]. Вплоть до начала нынешнего века коронавирусы воспринимались как серьез-

¹ В настоящее время, Coronaviridae включает 5 родов: *Alphaletovirus, Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus, Gammacoronavirus*, первый из которых входит в подсемейство *Letovirinae*, а остальные четыре — *Orthocoronavirinae* (см. подробности в [31]).

² Здесь и далее таксономическое положение коронавирусов (*Nidovirales, Cornidovirinae: Coronaviridae, Orthocoronavirinae*) приводится по сокращенному варианту (*Под, Подрод*).

ная ветеринарная проблема, однако известные в ту пору коронавирусы человека — HCoV-229E (*Alphacoronavirus*, *Duvinacovirus*) и HCoV-OC43 (*Betacoronavirus*, *Embecovirus*) — хотя и широко распространены, но вызывают ОРЗ с легким или среднетяжелым клиническим течением, лишь в 3–8% случаев сопровождающиеся поражением нижних отделов респираторного тракта и не связанные со статистически значимой летальностью [19, 20].

Отношение к коронавирусам человека кардинально изменилось в 2002 г., когда в южнокитайской провинции Гуандун произошел межвидовой переход вируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) (*Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*) из популяции летучих мышей сначала в промежуточных хозяев — гималайских цивет (*Paguma larvata*), а затем в человеческую популяцию с последующим эпидемическим продолжением в форме ОРЗ [70, 84]. Эта эпидемия (01.11.2002–31.07.2003) сопровождалась многочисленными завозными случаями заболевания в 29 странах³ (667 заболевших и 89 умерших за пределами Китая^{4,5}), а итоговая летальность составила 9,6% (774/8096)⁶ [20, 24, 30, 140].

В 2012 г. был идентифицирован вирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) (*Betacoronavirus*, *Merbecovirus*) [43, 155], природные очаги которого, связанные с летучими мышами в качестве природного резервуара [20, 96] и одногорбыми верблюдами (*Camelus dromedarius*) в качестве промежуточных хозяев [40, 63], расположены на Аравийском полуострове. «Глеющая инфекция» MERS-CoV [27] периодически масштабируется в форме эпидемий как на природноочаговой территории [99], так и за ее пределами [28]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), интегральная летальность от MERS-CoV в 27 странах мира составляет 34,4% (866/2519) [137].

К концу 2019 г. среди 40 представителей⁷ *Coronaviridae* были известны 6 вирусов человека. Тогда же начала развиваться эпидемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019 — коронавирусное заболевание 2019 г.) [10, 31, 139], которая привела к идентификации седьмого коронавируса чело-

века (табл. 1), открывшего пандемический потенциал этого обширного и, по-видимому, не до конца изученного семейства [31].

Этиология COVID-19 была установлена в течение первого месяца после появления 08.12.2019 г. в г. Ухань, столице провинции Хубэй на востоке центральной части Китая, первого официально зарегистрированного случая пневмонии неясной этиологии [51, 112]. Это стало возможно благодаря развитию в Китае сети вирусологических учреждений, принадлежащих как Министерству здравоохранения, так и Академии наук КНР.

Эпидемическая опасность со стороны нового заболевания стала понятна уже 12.12.2019 г., когда был госпитализирован первый пациент, связанный с Уханьским Рыбным рынком (закрыт с 01.01.2020 г.) [162]. Этот рынок, подобно подавляющему большинству рынков Юго-Восточной Азии, относился к зоогастрономическому типу⁸, где животные (птицы, мелкие млекопитающие, беспозвоночные), предназначенных в пищу, продаются в живом виде. На территории зоогастрономических рынков искусственно создаются значительные плотности диких и сельскохозяйственных животных и людей, вследствие чего резко возрастают интенсивность и разнообразие популяционных взаимодействий, увеличивая вероятность межвидовых переходов для патогенных микроорганизмов [20, 134].

30.12.2019 г. медицинское управление города Ухань выпустило «срочное уведомление о появлении пневмонии неясной этиологии», а на следующий день Отделение ВОЗ в КНР было официально проинформировано о создавшейся ситуации. 03.01.2020 г. ВОЗ анонсировала эпидемическую вспышку пневмонии в Ухане с 44 заболевшими, из которых 27 (61,4%) посещали Рыбный рынок Уханя [138].

Идентификация ранее неизвестного представителя *Betacoronavirus*, получившего название 2019-nCoV (Novel coronavirus 2019 — новый коронавирус 2019 г.)⁹, была проведена с помощью метагеномного анализа (GenBank ID: NC_045512) бронхоальвеолярного смыва 41-летнего работника Рыбного рынка, который был госпитализирован в палату интенсивной терапии Клинического Центра Фуданьского уни-

³ Включая сам Китай, где завозные случаи регистрировались за пределами эпицентра эпидемии.

⁴ Количество собственно завозных случаев было равно 121 — еще 546 случаев стали результатом последующих заражений.

⁵ Один завозной случай SARS-CoV с благоприятным исходом был зарегистрирован на территории Российской Федерации в г. Благовещенске.

⁶ В некоторых источниках приводится увеличенная статистика: 10,9% (916/8422). Это связано с тем, что ВОЗ исключила из статистики 326 случаев заболевания и 142 смертельных случая по формальным причинам недостаточности документального подтверждения.

⁷ В первой половине 2020 г. в состав *Coronaviridae* вошли два новых вируса: SARS-CoV-2 (*Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*) и коронавирус пальмовых крыланов C704 (BtCoV-C704 — Eidolon bat coronavirus C704) (*Betacoronavirus*, *Nobecovirus*).

⁸ В англоязычной литературе зоогастрономические рынки носят название wet-markets (дословно — «сырые рынки»), что менее академично, но более достоверно.

⁹ Прежние рабочие названия 2019-nCoV, не получившие распространения: Wuhan seafood market pneumonia virus (WSMPV), Wuhan-Hu-1 (WHU-1), Wuhan coronavirus (WHCV), Pneumonia-associated respiratory syndrome-related coronavirus (PARS-CoV).

Таблица 1. Представители семейства Coronaviridae (Nidovirales, Coronavirineae), вызывающие заболевания у человека (по [31])
 Table 1. Representatives of Coronaviridae family (Nidovirales, Coronavirineae) provoking human diseases (according to [31])

Подсемейство Suborder	Род Genus	Подрод Subgenus	Вид Species		Клеточный рецептор* Cell receptor*
			современное название** modern name**	аббревиатура abbreviation	
Coronavirinae	Alphacoronavirus	Duvinacovirus	Коронавирус человека 229E Human coronavirus 229E	КВЧ-229E HCoV-229E	N-аминопептидаза (APN), или CD13 Aminopeptidase N (APN), or CD13
			Коронавирус человека NL63 Human coronavirus NL63	КВЧ-NL63 HCoV-NL63	Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (ACE2) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)
	Embecovirus	Betacoronavirus 1 (Human coronavirus OC43)	Бетакоронавирус 1-го типа (коронавирус человека OC43) Betacoronavirus 1 (Human coronavirus OC43)	БКВ-1 (OC43) BetaCoV-1 (HCoV-OC43)	Молекула клеточной адгезии, ассоциированная с раково-эмбриональным антигеном, 1-го типа (CEACAM1), или CD66a Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1), or CD66a
			Коронавирус человека HKU1 Human coronavirus HKU1	КВЧ-HKU1 HCoV-HKU1	
	Merbecovirus	Sarbecovirus	Коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома Middle East respiratory syndrome-related coronavirus	КВ-БВРС MERS-CoV	Дипептидилпептидаза 4-го типа (DPP4), или CD26 Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), or CD26
			Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus	КВ-ТОРС SARS-CoV	Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (ACE2) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)
			Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2	КВ-ТОРС-2 SARS-CoV-2	CD147

*Указан клеточный рецептор, с которым связывается спайковый S-белок вируса; представители подрода Embecovirus имеют дополнительный структурный белок геммагглютинин (HE – hemagglutinin esterase), который специфически связывается с N-ацетил-9-O-ацетилнейраминной кислотой (Neu5,9Ac2 – N-acetyl-9-O-acetylneuraminic acid).

**The cell receptor that binds to the spike S-protein of the virion is specified; representatives of the subgenus Embecovirus have an additional structural protein hemagglutinin-esterase (HE), which specifically binds to N-acetyl-9-o-acetylneuraminic acid (Neu5,9Ac2).

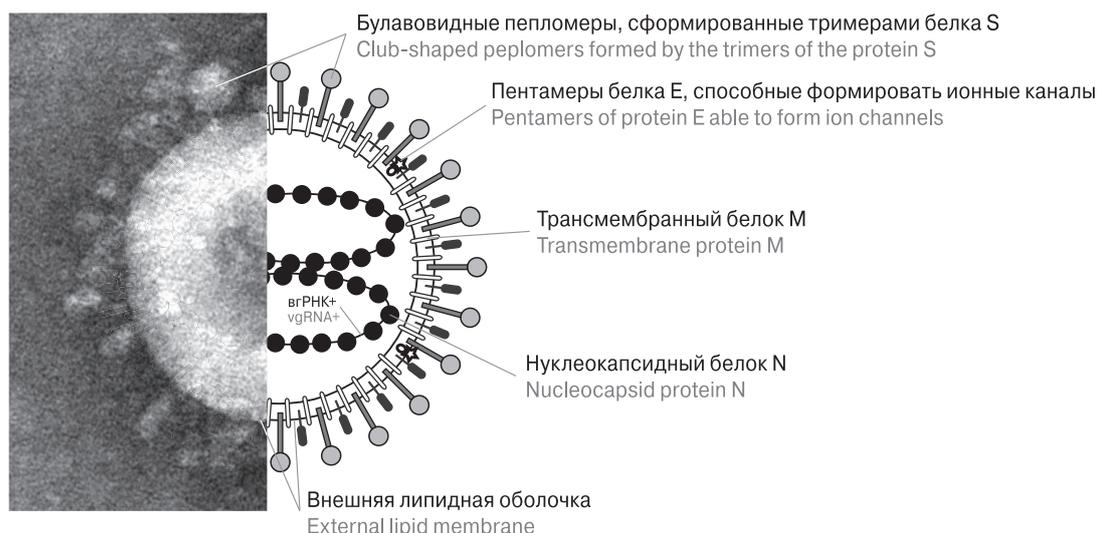


Рисунок 1. Морфология вириона SARS-CoV-2

Figure 1. Morphology of the virion of SARS-CoV-2

верситета (г. Шанхай) 26.12.2019 г., на 6-е сут. от начала появления клинических симптомов (температура тела 38,4°C, непродуктивный кашель, одышка, острая дыхательная недостаточность (ОДН), слабость, головокружение) [143]. Оригинальный штамм BetaCoV/Wuhan/WIV04/2019 был изолирован в Уханьском институте вирусологии Академии наук КНР на модели клеточных линий Vero E6 и Huh7 из бронхоальвеолярного смыва пациентки 49 лет, госпитализированной в Джиньинтанской инфекционной больнице (г. Ухань) 27.12.2019 г., на 5-е сут. от начала появления клинических симптомов (температура тела 37,9°C, учащенное сердцебиение) [162].

К 07.01.2020 г. накопилось достаточно данных, свидетельствующих об этиологической роли 2019-nCoV в эпидемиологической вспышке пневмонии в Ухане, что было зафиксировано в официальном сообщении ВОЗ [138]. Учитывая генетическую близость этого вируса с SARS-CoV и коронавирусом китайских подковоносов (BtRsCoV — *Rhinolophus sinicus coronavirus*), Международный Комитет по таксономии вирусов (ICTV — International Committee on Taxonomy of Viruses) переименовал 2019-nCoV в вирус острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related virus 2), объединив указанные бетакоронавирусы в отдельный подрод *Sarbecovirus* (табл. 1) [68].

Таким образом, по аналогии с SARS-CoV, новый коронавирус SARS-CoV-2 относится к чис-

лу природно-очаговых, а его естественным резервуаром являются летучие мыши. Вероятнее всего, именно на Рыбном рынке Уханя произошла амплификация и множественное проникновение SARS-CoV-2 в человеческую популяцию. Вопрос о промежуточном хозяине между летучими мышами и человеком еще дискутируется, но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ими стали панголины (*Pholidota*) — своеобразные насекомоядные млекопитающие, обитающие в Центральной и Южной Африке и Южной Азии. Несмотря на то, что панголины внесены в Международную Красную книгу, они являются одним из наиболее массовых объектов нелегальной торговли в гастрономических целях и для изготовления препаратов восточной медицины [118]. Нуклеотидные последовательности, чрезвычайно близкие SARS-CoV-2, были обнаружены методом метагеномного секвенирования у яванских ящеров (*Manis javanica*) [88, 135].

Морфология вириона SARS-CoV-2 представлена на рисунке 1. Округлая (90–140 нм)¹⁰ плейоморфная вирусная частица [48, 105, 125] имеет липидную оболочку, которая происходит из мембран эндоплазматического ретикула клетки-хозяина. В липидную оболочку погружены три структурные трансмембранные белковые структуры: тримеры гликозилированного белка S (1273 аа, 141,0 kDa)¹¹, формирующие характерные булавовидные пепломеры¹² (9–12 нм); пентамеры белка E (75 аа, 8,2 kDa), которые представлены в небольшом количестве

¹⁰ На электронно-микроскопических фотографиях встречаются вирусоподобные частицы диаметром 50–80 нм, но это дефектные частицы, лишённые полноценного нуклеокапсида.

¹¹ Здесь и далее приводятся расчетные значения молекулярных масс без учета посттрансляционных модификаций согласно нуклеотидной последовательности прототипного штамма SARS-CoV-2 / Wuhan-Hu-1 (GenBank ID: NC_045512).

¹² Булавовидные пепломеры, образующие хорошо различимые «короновидное обрамление» на негативно-контрастированных электронно-микроскопических снимках, и дали название семейству Coronaviridae (см. подробности в [31]).

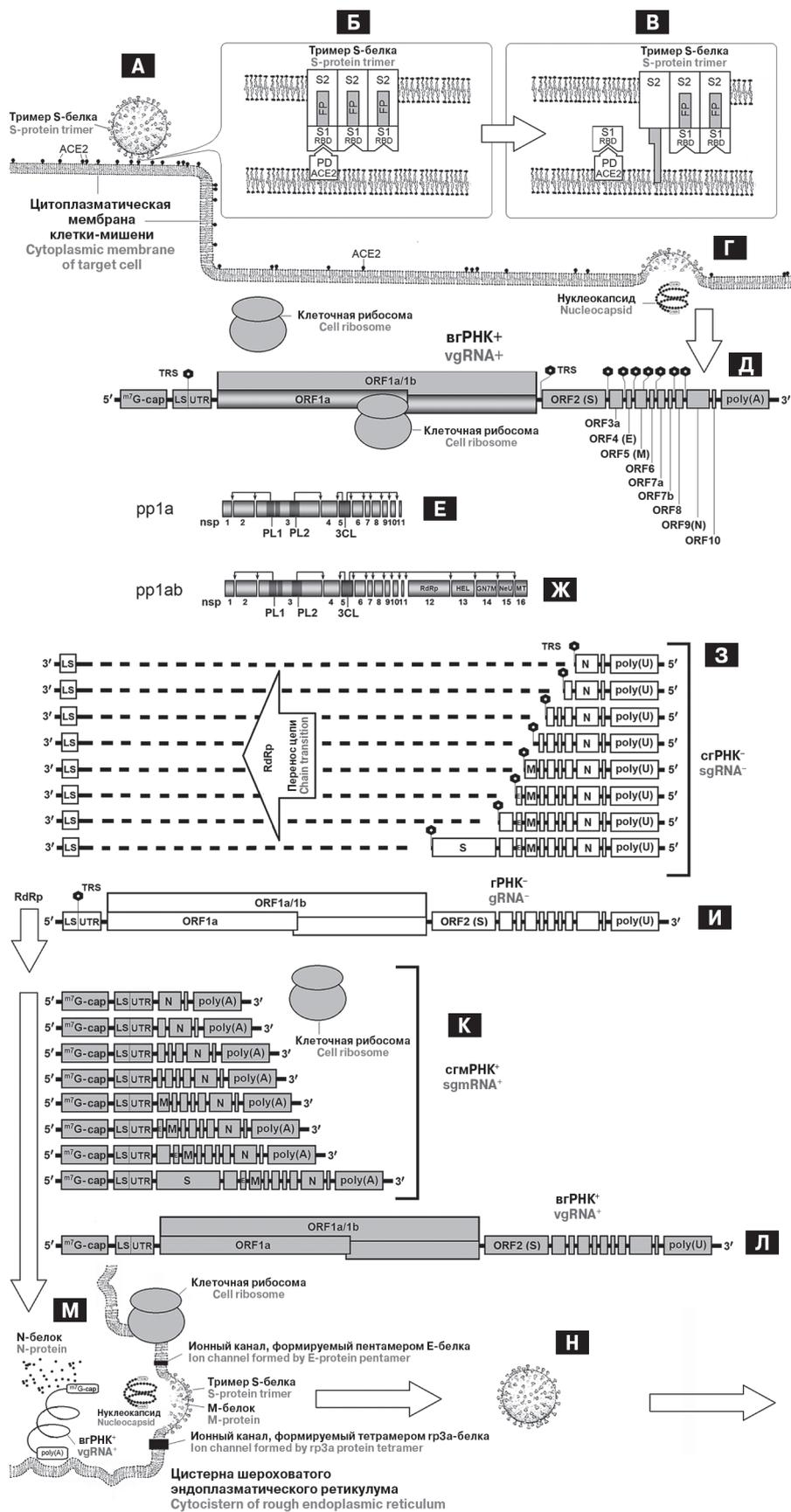


Рисунок 2. Жизненный цикл SARS-CoV-2 (пояснения в тексте)

Figure 2. Life cycle of SARS-CoV-2 (explanations are in the text)

(порядка 20 копий на вирион); наиболее многочисленный в составе вириона гликозилированный белок М (222 аа, 25,0 kDa) с трехзаходной $N^{exo}C^{endo}$ -топологией. Нуклеокапсид (70 нм) имеет спиральную симметрию и формируется фосфорилированным белком N (409 аа, 45,5 kDa), который нековалентно связан с одиночным сегментом вирионной геномной РНК позитивной полярности (вРНК+) (29 903 nt).

Стандартный для всех коронавирусов [20, 31] план строения вириона SARS-CoV-2 (рис. 1) подразумевает (и это подтверждено экспериментально [72, 158]), что этот вирус не имеет особенностей по устойчивости в окружающей среде и относится к рангу И класса 3 согласно классификации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [26]. Вирус эффективно инактивируется жирорастворяющими агентами и неионными детергентами, формальдегидом, окислителями и ультрафиолетом [15, 16, 20, 26].

Жизненный цикл SARS-CoV-2 представлен на рисунке 2.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень начинается со специфического взаимодействия (рис. 2А) рецептор-связывающего домена первой субъединицы спайкового гликопротеина вируса (S1-RBD — receptor binding in S1 subunit) с пептидазным доменом (PD — peptidase domain) клеточного рецептора — ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2)¹³ (рис. 2Б) [141, 148]. До прикрепления к поверхности клетки-мишени субъединицы S1 и S2 спайкового белка сарбековирусов связаны ковалентно, а после прикрепления — протеолитически расщепляются клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS2 — transmembrane protease serine 2) [73, 108]. После диссоциации комплекса S1-RBD×PD-ACE2 высвобождается ранее находившийся внутри второй субъединицы S-белка гидрофобный пептид слияния (S2-FP — fusion peptide in S2 subunit) (рис. 2В), который индуцирует слияние вирусной и клеточной мембран [130, 146], и нуклеокапсид проникает в цитоплазму клетки (рис. 2Г). У представителей подрода *Sarbecovirus* имеется дополнительный клеточный рецептор — CD147¹⁴ (табл. 2) [54, 128].

Вирионная геномная РНК представляет собой односегментную молекулу РНК позитивной полярности (вРНК+), которая

^{m7}G-кэпирована на 5'- и полиаденилирована на 3'-конце подобно клеточным мРНК, что «дезинформирует» рибосомы клетки-хозяина, и они начинают синтезировать на матрице вРНК+ два протяженных полипептида: pp1a и pp1ab (рис. 2Д). Открытые рамки считывания (ORF — Open reading frame) — ORF 1a для pp1a и ORF 1a/1b для pp1ab — одновременно стартуют с позиции 266 nt¹⁵, в то время как первые 255 nt составляют 5'-UTR (5'-terminus untranslated region — нетранслируемая область на 5'-конце). Порядка 70% рибосом успешно завершают синтез pp1a (4406 аа, 489,9 kDa), достигнув стоп-кодона UAA₁₃₄₈₃ в конце ORF 1a (рис. 2Е). Однако некоторая часть рибосом, наталкиваясь в процессе трансляции вРНК+ на шпильку 13 505..13 535, сбивает рамку считывания на -1 (13 469 → 13 468) и продолжает считывать триплеты уже с позиции 13 468 (реже — с позиции 13 465), что приводит к игнорированию стоп-кодона UAA₁₃₄₈₃, продолжению считывания матрицы вдоль ORF 1a/1b и синтеза pp1ab (7096 аа, 793,9 kDa) (рис. 3).

Полипептиды pp1a и pp1ab не присутствуют в клетке в полноразмерном виде, а котрансляционно и посттрансляционно расщепляются на 11 и 16 неструктурных белков (nsp — nonstructural protein) соответственно, выполняющих регуляторную функцию: nsp1 (180 аа, 19,6 kDa) расщепляет хозяйские мРНК, ингибирует продукцию интерферонов (ИФН), блокирует клеточный цикл; nsp2 (638 аа, 70,5 kDa) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp3 (1945 аа, 217,3 kDa) является АДФ-рибоза-1'-фосфатазой и протеазой; nsp4 (500 аа, 56,2 kDa) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp5 (306 аа, 33,8 kDa) — протеиназа; nsp6 (290 аа, 33,0 kDa) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp7 (83 аа, 9,2 kDa) связывается с одноцепочечными РНК и входит в состав белкового комплекса РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp — RNA-dependent RNA-polymerase); nsp8 (198 аа, 21,9 kDa) входит в состав белкового комплекса RdRp; nsp9 (113 аа, 12,4 kDa) связывается с одноцепочечными РНК; nsp10 (139 аа, 14,8 kDa) формирует «цинковый палец»; nsp11 (13 аа, 1,3 kDa) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp12 (932 аа, 106,7 kDa) — основной белок RdRp-комплекса; nsp13 (601 аа, 66,9 kDa) является 5' → 3'геликазой (Hel — Helicase); nsp14 (527 аа, 59,8 kDa) обладает активностью 3' → 5'эк-

¹³ACE2 — гликозилированный мембранный белок (805 аа, 92,5 kDa), обладающий ферментативной активностью (КФ 3.4.17.23) в отношении превращений ангиотензин I → ангиотензин 1–9 и ангиотензин II → ангиотензин 1–7 [14].

¹⁴CD147 — гликозилированный иммуноглобулиноподобный мембранный белок (269 аа, 50–60 kDa), который обладает полифункциональностью и известен под различными названиями: базигин, фактор стимуляции коллагеназы опухолевых клеток (TCSF — tumor cell-derived collagenase-stimulatory factor), индуктор металлопротеиназы внеклеточного матрикса (EMMPRIN — extracellular matrix metalloproteinase inducer), эмприн [22].

¹⁵Здесь и далее используется нумерация нуклеотидов согласно сиквенсу прототипного штамма SARS-CoV-2/Wuhan-Hu-1 (GenBank ID: NC_045512).

Таблица 2. Открытые рамки считывания (ORF) и последовательности регуляции транскрипции (TRS) в геноме SARS-CoV-2
 Table 2. Open reading frames (ORF) and transcription regulation sequences (TRS) in the genome of SARS-CoV-2

Обозначение ORF ORF designation	TRS (nt)		ORF (nt)*		Белок Protein	Длина (aa) Length (aa)	Молекулярная масса (kDa) Molecular weight (kDa)**
	начало start	конец end	начало start	конец end			
ORF 1a ORF 1a	70	75	266	13 483	pp1a pp1a	4406	489,9
ORF 1a/1b ORF 1a/1b	70	75	266	21 555	pp1ab pp1ab	7096	793,9
ORF 2 ORF 2	21 556	21 561	21 563	25 384	Спайковый белок S Spike protein S	1273	141,0
ORF 3a ORF 3a	25 385	25 390	25 393	26 220	gp3a gp3a	275	31,0
ORF 4 ORF 4	26 237	26 242	26 245	26 472	Каналообразующий белок E Ion channel forming protein E	75	8,2
ORF 5 ORF 5	26 473	26 478	26 523	27 191	Трансмембранный белок M Transmembrane protein M	222	25,0
ORF 6 ORF 6	27 041	27 046	27 202	27 387	gp6 gp6	61	7,1
ORF 7a ORF 7	27 388	27 393	27 394	27 759	gp7a gp7a	121	13,6
ORF 7b ORF 7b	отсутствует absent		27 756	27 887	gp7b gp7b	43	5,1
ORF 8 ORF 8	27 888	27 893	27 894	28 259	gp8 gp8	121	13,7
ORF 9 ORF 9	28 265	28 270	28 274	29 533	Нуклеокапсидный белок N Nucleocapsid protein N	419	45,5
ORF 10 ORF 10	отсутствует absent		29 558	29 674	gp10 gp10	38	4,3

*Координаты открытой рамки считывания включают стоп-кодон. **Приведены расчетные молекулярные массы без учета возможных посттрансляционных модификаций.
 *Coordinates of open reading frame include stop-codon. **Calculated molecular weights are given without taking into account possible posttranslational modifications.

зорибонуклеазы (требуется для исправления ошибок RdRp) и гуанин-N7-метилтрансферазы (GN7M — guanine-N7-methyltransferase); nsp15 (346 aa, 38,8 kDa) — эндорибонуклеаза (NendoU, NeU, — Endoribonuclease); nsp16 (298 aa, 33,3 kDa) является 2'-О-метилтрансферазой (О-МТ — 2'-O-methyltransferase), метилирующей два первых нуклеотида после ^{m7}G-кэпа. Полипротеин pp1a и N-концевая часть pp1ab содержат три фрагмента с протеолитической активностью: папаин-подобные PL1, PL2 (PL — papain-like protease) и химотрипсин-подобный 3CL (3C-like peptidase), сайты расщепления для которых представлены на рис. 2Е–Ж.

Важную роль в реализации последующих этапов жизненного цикла вируса играет RdRp (белковый комплекс nsp7, nsp8 и nsp12), которая синтезирует на матрице вгРНК+ субгеномные РНК отрицательной полярности (сгРНК-) с разрывом цепи. Сигналом для переноса цепи является так называемая последовательность регуляции транскрипции (TRS — transcription regulation sequence), которая у SARS-CoV-2 имеет вид гексамера 5'ACGAAC3'. Всякий раз, достигая TRS (табл. 2), RdRp может либо двигаться дальше вдоль матрицы вгРНК+ (в направлении 3' → 5'), либо осуществить перенос точки синтеза к лидирующей последовательности (LS — leader sequence) в 5'UTR (рис. 23). В том случае, если RdRp пропускает первые восемь TRS и достигает TRS в позиции 70..75, то результатом синтеза становится геномная РНК негативной полярности (гРНК-) (рис. 2И). Затем RdRp, используя в качестве матрицы уже сгРНК- и гРНК-, синтезирует, соответственно, субгеномные матричные РНК позитивной полярности (сгмРНК+)¹⁶ (рис. 2К) и новые вгРНК+ (рис. 2Л), которые копируются nsp14 и nsp16. Клеточные рибосомы, связанные с шероховатым эндоплазматическим ретикуломом, используя в качестве матрицы сгмРНК+, синтезируют структурные и регуляторные белки в соответствии с имеющимися ORF (табл. 2).

Структурные и регуляторные белки SARS-CoV-2 накапливаются в цистернах шероховатого эндоплазматического ретикула. Молекулы нуклеокапсидного N-белка связываются с вгРНК+ и формируют нуклеокапсиды дочерних вирионов (рис. 2М). Нуклеокапсидный белок содержит 20-членный сайт ядерной локализации (NLS — nuclear localization signal) ₃₆₁KTFRPTEPKDKKKKADETQ₃₈₀, который с точностью до двух аминокислотных замен, T379A и A376T, совпадает с таковым для SARS-CoV, и может приводить к проникновению N-белка и/или нуклеокапсида в ядро, что

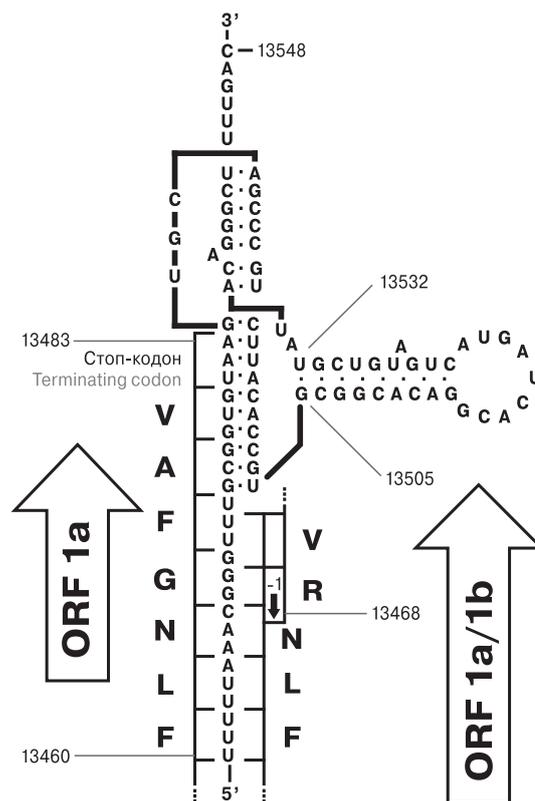


Рисунок 3. Структура шпильки, провоцирующей сдвиг рамки считывания ORF 1a рибосомой на -1 nt в позиции 13 469 и продолжение считывания ORF 1a/1b с позиции 13 468

Figure 3. Structure of the hairpin provoking the frameshift for ORF 1a by the ribosome to -1 nt in position 13 469 and the continuation of reading ORF 1a/1b from position 13 468

не является обязательной стадией жизненного цикла вируса, но может играть свою роль в патогенезе [95, 107].

В отличие от большинства оболочечных вирусов, использующих цитоплазматическую мембрану клетки-хозяина, коронавирусы используют мембрану эндоплазматического ретикула (рис. 2М). При этом, молекулы S-белка тримеризуются и создают внешние пепломеры, а трансмембранный М-белок придает участку мембраны необходимую жесткость. Регуляторные белки (получаемые как в результате протеолитического расщепления pp1a и pp1ab, так и в результате трансляции сгмРНК+) встраиваются в мембрану цистерн и создают молекулярные комплексы, которые начинают менять свою конфигурацию и изгибать участки мембраны, захватывая нуклеокапсид, при возрастании содержания в цистернах ионов K⁺ и Na⁺. Эти катионы закачиваются внутрь цистерны двумя типами ионных каналов: пен-

¹⁶ Формирование сгмРНК+ является общим элементом жизненного цикла всех представителей отряда *Nidovirales*, из-за чего он и получил свое название от лат. *nidos* (гнезда) [20].

тамерами Е-белка и тетрамерами гр3а-белка (табл. 2). Небольшие количества ионных каналов могут включаться в состав вирионов как артефакты процесса почкования. Если выпячивание мембраны цистерны не сопровождается захватом полноценного нуклеокапсида, то могут формироваться дефектные вирусные частицы. Дочерние вирионы транспортируются в просвет комплекса Гольджи и покидают хозяйскую клетку путем использования ее секреторных механизмов.

Патогенез SARS-CoV-2 инфекции во многом определяется наличием у клеток различных органов и тканей поверхностных рецепторов и сериновой протеазы TMPRSS2, позволяющих вирусу проникнуть в клетку-мишень. Оба рецептора для SARS-CoV-2 (ACE2 и CD147) и TMPRSS2 представлены на поверхности эпителиоцитов респираторного и пищеварительного трактов [22, 132], верхние отделы которых являются входными воротами инфекции [15, 16].

Отек слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки может приводить к временной гипосмии и дисгевзии [82, 90, 94]. Это явление имеет место и при других ОРВИ [71, 77, 102, 120]. Однако, учитывая тропность SARS-CoV-2 к нервной ткани, нельзя исключать и проникновение вируса в обонятельные луковицы через проводящие аксоны.

Инфицируя клетки эпителия респираторного тракта, SARS-CoV-2 способен спускаться в его нижние отделы, где поражает альвеоциты (АЦ) I и II типов, эндотелиоциты и тканевые макрофаги легких (с повышенным тропизмом к АЦ-II, обогащенным ACE2) [59, 157, 159]. Диффузное альвеолярное повреждение выражается в повышении проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны клеток, усиленном транспорте жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол, в результате чего развивается интерстициальный и альвеолярный отек, дополнительно осложненный спазмом и тромбозом мелких сосудов. Альвеолы заполняются лейкоцитами, эритроцитами и продуктами разрушенных клеток — происходит затопление альвеол, нарушение функции и продукции эндогенного сурфактанта, что приводит к коллапсу альвеол, и в результате резкого нарушения газообмена развивается острое повреждение легких (ОПЛ) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [15, 16, 75, 89]. Формируются гиалиновые мембраны с высоким содержанием фибрина, которые осуществляют дополнительную барьерную функцию и препятствуют доступу кислорода к АЦ. По сути, развивается своеобразный «физико-химический пневмонит», который резко утяжеляет состояние пациента и снижает эффективность искусственной

вентиляции легких [79, 144]. В этом случае более эффективна экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) крови [67, 74], как это рекомендовано для пациентов с ОРДС при тяжелых формах гриппа А [12], дополненная ингаляциями оксида азота [42] и/или Гелиокса [7, 97]. Перспективным препаратом для преодоления негативных последствий пневмонита может стать Перфторан [18, 25].

Инфицируя клетки альвеолярно-капиллярной мембраны, SARS-CoV-2 попадает в кровоток и может поражать органы, клетки которых содержат ACE2 и/или CD147: пищевод, кишечник, почки, мочевой пузырь, тестикулы, сердце, сосуды, мозг. РНК вируса обнаруживается в эпителиоцитах пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки у пациентов с диареей и симптомами гастроэнтерита [86, 117]. SARS-CoV-2 обнаруживается в фекалиях даже после исчезновения клинических симптомов и может распространяться фекально-орально, что требует учитывать при разработке санитарно-противоэпидемических мероприятий [56, 147]. Закрепление SARS-CoV-2 в человеческой популяции может привести к появлению вирусных вариантов, высокоспециализированных по отношению к пищеварительному тракту, как это имеет место у коронавирусов животных: например, ранее считавшиеся самостоятельными TGEV и респираторный коронавирус свиней (PRCV — Porcine respiratory coronavirus) оказались патотипами одного и того же AlphaCoV1, отличающимися друг от друга делецией 227 аминокислотных остатков в N-концевой части S-белка; незначительные мутации в S-гене определяют отличия высоколетального вируса инфекционного перитонита кошек (FIPV — Feline infectious peritonitis virus) от менее патогенного коронавируса энтерита кошек (FECV — Feline enteritis coronavirus), а также высоколетального коронавируса собак 2-го типа (CCoV2 — Canine coronavirus 2) от менее патогенного CCoV1 (в настоящее время входят в состав AlphaCoV1); политропные и энтеротропные патотипы выделяются и у коронавируса мышей (MCoV — Murine coronavirus) (*Betacoronavirus, Embecovirus*), и у коронавируса хорьков (FrCoV — Ferret coronavirus) (*Alphacoronavirus, Minacovirus*) [31].

Было показано, что SARS-CoV-2 активно реплицируется в почечных канальцах, что может являться причиной дисфункции почек и острой почечной недостаточности [53, 103].

Высокое содержание ACE2 обнаружено в тестикулах — сперматогониях, интерстициальных клетках Лейдига и сустеноцитах, которые могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2 [131].

Острая сердечная недостаточность может развиваться вследствие прямого поражения кардиомиоцитов и эндотелия крупных сосудов на фоне дыхательной недостаточности и системного воспаления [36, 41].

SARS-CoV-2 может проникать в мозг несколькими путями (вдоль обонятельного нерва уже на ранних стадиях инфекции; инфицируя эндотелиоциты гематоэнцефалического барьера; используя повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие «цитокинового шторма»), приводя к развитию геморрагической некротирующей энцефалопатии [85, 104, 145]. Следует взять под особый контроль штаммы SARS-CoV-2 от пациентов с нейродегенеративными расстройствами, поскольку на примере других коронавирусов известно, что даже незначительные мутации способны существенно повысить их нейротропность: например, пантропный коронавирус собак (PanCCoV — Pantropic canine coronavirus), который считали самостоятельным вирусом, после проведения молекулярно-генетического анализа оказался вариантом SCoV2 с единственной характерной заменой в спайковом белке S: D125N [31].

SARS-CoV-2 способен инфицировать лимфоциты, в частности — функционально важные Т-лимфоциты [130], приводя к развитию лимфопении, которая существенно осложняет заболевание и повышает риск летальности у пациентов с низким содержанием CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов [160].

Патогенез тяжелых форм COVID-19 связан с полиорганной недостаточностью в результате развития «цитокинового шторма» (CSS — cytokine storm syndrome) — системной воспалительной реакции в результате неконтролируемой продукции эндогенных иммуномодуляторов [87, 152]. Начиная с ранней стадии инфекции, регуляторные вирусные белки nsр1 и грб ингибируют продукцию ИФН, а nsр1 и нуклеокапсидный белок N, проникший в ядро клетки-хозяина, блокируют клеточный цикл — в результате, резко снижается продукция ИФН инфицированными клетками [57]. Поступающие в зону воспаления макрофаги продолжают продуцировать хемоаттрактанты для мононуклеаров (в первую очередь — СС-хемокин 2-го типа (CCL2 — C-C motif ligand 2), CCL5 (он же — хемокин таксиса Т-лимфоцитов (RANTES — Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted), CCL7 и CCL12), концентрация которых быстро увеличивается. Как следствие, увеличивается концентрация продуцируемых макрофагами провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей альфа (TNF α — tumor necrosis factor), интерлейкина 1-го типа класса β (IL-1 β — interleukin-1 β), IL-6,

IL-8 (он же — СХС-хемокин 8-го типа [CXCL8 — C-X-C motif ligand 8]). Благодаря описанной положительной обратной связи, концентрация цитокинов стремительно возрастает и выходит из-под контроля [87, 152]. Таким образом, из патогенетической картины SARS-CoV-2-инфекции следует, что ИФН-терапия COVID-19 может оказаться вполне успешной (особенно на ранних стадиях заболевания), а лечение индукторами интерферонов, напротив, малоэффективным. Кроме того, принципиальное значение имеет скорейшая разработка системы показателей на основе концентраций эндогенных иммуномодуляторов для надежного прогнозирования развития «цитокинового шторма».

Клиническая картина COVID-19 определяется как ОРЗ с рядом возможных осложнений, наиболее опасным из которых является первичная вирусная пневмония.

Инкубационный период при COVID-19 колеблется от 2 до 7 сут., редко удлиняется до 14 сут., о большей продолжительности инкубации убедительных данных нет.

В течении COVID-19 можно выделить следующие клинические варианты [15, 16]:

1. ОРЗ с поражением только верхних отделов респираторного тракта;
2. пневмония без ОДН;
3. пневмония с ОДН и снижением SpO₂ < 88% (более чем 30% пациентов);
4. ОРДС (3–4% пациентов);
5. сепсис;
6. септический (инфекционно-токсический) шок.

По степени тяжести различают легкие (80,9%), среднетяжелые (13,8%) и тяжелые (5,3%) формы COVID-19. От общего числа инфицированных более 50% составляют лица в возрасте до 45 лет, 34% — от 46 до 65 лет, 4,7% — дети [136]. Факторами риска тяжелого течения COVID-19 являются пожилой возраст; сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, включая гипертоническую болезнь; заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма); сахарный диабет, метаболический синдром и другие эндокринные нарушения; иммунодефицитные состояния; злокачественные новообразования; медикаментозная иммуносупрессия, поздние стадии ВИЧ-инфекции и другие хронические декомпенсированные заболевания.

Начальный период болезни, как правило, протекает как ОРЗ, характеризуется общеинфекционным синдромом и отсутствием специфических для COVID-19 симптомов. На стадии первичных проявлений болезни отмечается недомогание, повышение температуры до субфебрильных значений, першение в горле, появляется сухой кашель, в ряде случаев — ломота в мышцах и суставах, головная боль, боль

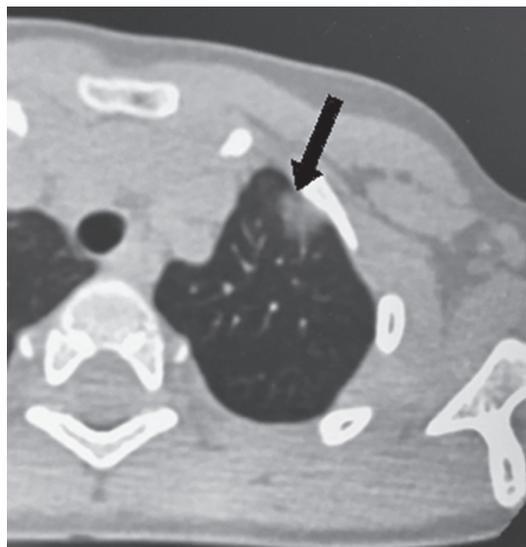


Рисунок 4. Компьютерная томография легкого у пациента со среднетяжелой формой COVID-19

Figure 4. Computed tomography of the lung in a patient with a moderate form of COVID-19

Стрелкой показан округлый фокус снижения прозрачности по типу «матового стекла».

The arrow indicates a rounded focus for reducing transparency of the “frosted glass” type.

в глазных яблоках. У многих пациентов отмечается временная гипосмия и дисгевзия, однако эти симптомы не являются специфическими только для COVID-19. Боль в животе без четкой локализации, тошнота, рвота, и диарея могут быть первичными, а иногда и единственными признаками COVID-19. РНК SARS-CoV-2 может обнаруживаться в стуле пациентов, есть данные о изоляции вируса из фекалий [111, 127].

При легком течении болезни период лихорадки короткий, интоксикация выражена незначительно, клиническое выздоровление наступает примерно через 2 недели после появления симптомов.

При среднетяжелом течении температура тела повышается до 38,5–40,0°C, продолжительность периода лихорадки в среднем составляет 10–14 сут. Нарастают симптомы интоксикации, усиливается сухой или со скудной мокротой приступообразный кашель, появляются ощущение заложенности в груди, чувство нехватки воздуха (больные не могут сделать глубокий вдох), одышка. При аускультации в легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, частота дыхательных движений (ЧДД) 20–22/мин. Признаки гипоксемии, как правило, отсутствуют, насыщение крови кислородом, по данным пульсоксиметрии, составляет 93–95%. При исследовании легких с помощью компьютерной томографии (КТ) на 5–7 сут. от начала заболевания опреде-

ляются округлые фокусы снижения прозрачности по типу «матового стекла» (облаковидные инфильтраты) (рис. 4). В периферической крови в большинстве случаев выявляется лимфопения, в то время как количество других показателей соответствует референс-значениям, концентрация СРБ (С-реактивного белка) более 10 мг/л. При благоприятном течении регрессия изменений в легочной ткани отмечается к 10–12 сут. от начала болезни, однако покашливание и слабость сохраняются еще в течение 2–3 недель. В качестве примера среднетяжелой формы заболевания приводим собственное клиническое наблюдение пациента П. (см. с. 436).

Для тяжелой формы COVID-19 характерна прогрессирующая дыхательная недостаточность. Диагностическими критериями являются усиление одышки (ЧДД ≥ 30 /мин), гипоксия, развитие выраженной гипоксемии ($SpO_2 < 90\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.) на 5–8 сут., нарастание в течение 24–48 ч площади повреждения легких по данным КТ (рис. 5). Наличие множественных инфильтратов в четырех и более зонах легких ($\geq 50\%$ площади поражения) являются крайне неблагоприятным прогностическим признаком из-за развития ОПЛ/ОРДС. Больные ОРДС практически всегда рефрактерны к терапии кислородом. При осмотре выявляется цианоз, тахипноэ, тахикардия, при нарастании нарушения газообмена пациенты ажитированы, в дальнейшем — заторможены, высокий риск развития гипоксемической комы. Значительно ухудшает прогноз развитие синдрома гемодинамической нестабильности вследствие поражения миокарда, перикарда и системной сосудистой воспалительной реакции.

По мнению китайских специалистов из клиники Университета Чжэцзян, состояние, требующее искусственной вентиляции легких, относится к критическому, в котором различают раннюю, среднюю и позднюю стадии в зависимости от оксигенации и комплаенса дыхательной системы [21]:

- ранняя стадия: 100 мм рт. ст. < индекс оксигенации ≤ 150 мм рт. ст.; комплаенс дыхательной системы ≥ 30 мл/см H_2O ; отсутствие недостаточности функции других органов;
- средняя стадия: 60 мм рт. ст. < индекс оксигенации ≤ 100 мм рт. ст.; 30 мл/см H_2O > комплаенс дыхательной системы ≥ 15 мл/см H_2O , нарушение функций других органов;
- поздняя стадия: индекс оксигенации ≤ 60 мм рт. ст.; комплаенс дыхательной системы < 15 мл/см H_2O ; диффузная консолидация обоих легких, требующая применения ЭКМО; полиорганная недостаточность; риск летального исхода крайне высок.

Маркерами тяжелого течения являются значительные сдвиги острофазных показателей

(СРБ, ферритина, церулоплазмينا, прокальцитонина), а также коагулопатических маркеров (D-димера, МНО, АЧТВ, тромбопластина, протромбина), сывороточных ферментов (ЛДГ, КФК, АЛТ, АСТ) и других маркеров, свидетельствующих о развитии синдрома полиорганной недостаточности. Картина периферической крови характеризуется лейкопенией, которая в большинстве случаев (82%) сопровождается лимфопенией и тромбоцитопенией (36%) [21].

К развитию критических состояний предрасположены пожилые пациенты и лица молодого возраста, имеющие сопутствующие заболевания. Во время наблюдения за пациентами с COVID-19 необходим предельно четкий ежедневный клинический и лабораторный мониторинг для понимания течения болезни и контроля осложнений с целью своевременного принятия решения по лечебному алгоритму.

Лечение COVID-19 существенно осложняется отсутствием единого общепринятого протокола лечения различных клинических форм этого заболевания. Бурный поток публикаций как в медицинских изданиях различной степени авторитетности, так и в средствах массовой информации, подчас не брезгующих откровенным «пиаром», объясняют появление множества малодоказательных препаратов, применение которых даже в терапии «off-label» вызывает сомнения у медицинского сообщества. Тем не менее появление новых данных и их оперативный метаанализ позволяет охарактеризовать стратегию терапии с минимальным количеством ошибок. Опубликованные результаты применения ряда лекарственных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, в связи с чем применение таких препаратов допустимо только по решению врачебной комиссии в установленном порядке при условии, что возможная польза для пациента превысит риск.

Одними из наиболее эффективных препаратов для лечения COVID-19 на сегодняшний день считаются Хлорохин и Гидроксихлорохин, которые ранее были известны как противомаларийные препараты и обладают противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью.

P. Colson с соавт. (2020) выдвинул предположение об эффективности Хлорохина против SARS-CoV-2, основываясь на ранее описанной способности этого химиопрепарата ингибировать в экспериментах *in vitro* репродукцию ряда коронавирусов: SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-OC43, FIPV (AlphaCoV1). M. Wang с соавт. (2020) и X. Yao с соавт. (2020) продемонстрировали активность хлорохина против SARS-CoV-2 на модели клеточной линии Vero E6.

В период эпидемии COVID-19 в Китае неоднократно представлялось описание эффек-

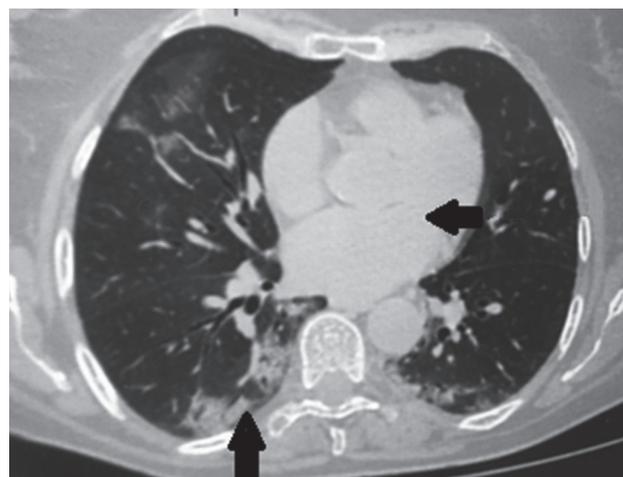


Рисунок 5. Компьютерная томография легкого у пациента с тяжелой формой COVID-19

Figure 5. Computed tomography of the lung in a patient with severe COVID-19

Стрелки указывают на фокусы снижения прозрачности по типу «матового стекла».

The arrows indicate the focus of reducing transparency of the “frosted glass” type.

тивности применения Хлорохина в дозе 500 мг 2 раза в день при отсутствии побочных реакций [65]. Авторы не обосновывают дозировку, поэтому она требует уточнения.

Фармакокинетическое моделирование и оценка сравнительной активности Хлорохина и Гидроксихлорохина в легких позволили установить более высокую эффективность второго из этих препаратов по отношению к SARS-CoV-2 [150]. Полученные данные позволили исследователям рекомендовать Хлорохин и Гидроксихлорохин для терапии COVID-19. Поскольку период выведения указанных препаратов составляет около 40 сут., то короткие курсы терапии должны обеспечить их присутствие и в более поздние сроки [123].

P. Gautret с соавт. (2020) опубликовали опыт применения Гидроксихлорохина для терапии COVID-19 в дозировке 200 мг внутрь каждые 8 ч. В исследовании участвовали 36 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, из которых 20 человек получали Гидроксихлорохин, а 16 составляли контрольную группу. У всех пациентов проводили оценку вирусной нагрузки в носоглоточных смывах с помощью ОТ-ПЦР в течение 6 сут. Гидроксихлорохин достоверно ($p < 10^{-3}$) способствовал снижению вирусной нагрузки в носоглотке. В группе из 6 пациентов был добавлен Азитромицин, и у них снижение вирусной нагрузки была достоверно выше (6/6, 100%) по сравнению с группой, получавшей только Гидроксихлорохин (8/14, 57%). Вместе с тем, учитывая недостаточное число обследованных, отсутствие выраженной динамики

клинических результатов, потенциальную токсичность Гидроксихлорохина и Азитромицина, необходимо критически воспринимать предварительные результаты этой комбинированной терапии.

Нитазоксанид первоначально применялся в качестве антипаразитарного препарата [44], но впоследствии было показано, что он эффективен против широкого спектра вирусов, включая коронавирусы [64, 110], включая SARS-CoV-2 [129]. Что касается терапевтической эффективности нитазоксанида в отношении COVID-19, то она нуждается в дальнейшей верификации.

Ивермектин — еще один антипаразитарный препарат¹⁷, обладающий широкой противовирусной активностью, в том числе — в отношении SARS-CoV-2. Сначала была обнаружена активность Ивермектина против HIV-1 [126]. Позже выяснилось, что этот препарат обладает гораздо более широкой противовирусной активностью [126, 149]. Эффективность Ивермектина в отношении SARS-CoV-2 была показана в экспериментах *in vitro* [47], причем действие Ивермектина может быть синергично усилено сочетанным применением с Гидроксихлорохином [101]. Результаты клинических исследований данного препарата при COVID-19 в научной литературе пока отсутствуют.

Согласно ранним публикациям большие надежды возлагались на ингибиторы протеаз вирусов иммунодефицита человека (HIV — human immunodeficiency virus) 1-го и 2-го типов (*Ortervirales: Retroviridae, Lentivirus*) — *Лопинавир* и *Ритонавир*, входящие в состав комбинированного препарата Калетра®.

Лопинавир в дозе 4 мг/мл показал свою эффективность против SARS-CoV в сочетании с Рибавирином в дозе 50 мг/мл [58]. Убедительное снижение летальности при SARS-CoV и MERS-CoV привели к включению Лопинавира/Ритонавира в Национальные клинические рекомендации КНР по лечению COVID-19 в дозе 400 мг/100 мг 2 раза в день курсом продолжительностью не более 10 сут. [98].

В работе [154] представлены результаты лечения Лопинавиром/Ритонавиром 18 пациентов с COVID-19: пять из них получали монотерапию Лопинавиром; у 3 (60%) из них после начала лечения наблюдалось снижение потребности в кислороде; у 2 (40%) отмечалось ухудшение состояния с развитием ОДН; у 2 (40%) наблюдалось снижение вирусной нагрузки на фоне лечения; у 4 (80%) имелись побочные реакции. Однако такие данные не дают истинной оценки эффективности терапии.

В обширном рандомизированном исследовании эффективности Лопинавира/Ритонавира участвовали 199 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19: первая группа (n = 99) получала Лопинавир/Ритонавир 400/100 мг 2 раза в день; вторая группа (n = 100) получала стандартное лечение пациентов с пневмонией, — не выявлено никакой статистически значимой разницы между группами лечения в снижении вирусной нагрузки [49].

Учитывая имеющиеся данные, трудно оценить, играет ли Лопинавир/Ритонавир заметную роль в лечении COVID-19 как в монотерапии, так и в комбинации. При использовании препарата необходимо проводить скрининг лекарственных взаимодействий, оценку побочных явлений, в том числе — гепатотоксичность, учитывая повышенный уровень АСТ/АЛТ у пациентов с COVID-19. Кроме того, доступная литература не содержит данных по исследованию активности Лопинавира против SARS-CoV-2 в экспериментах *in vitro*.

Камостат-мезилат является ингибитором TMPRSS2, осуществляющей протеолиз спайкового белка на две субъединицы, что необходимо для проникновения вируса в клетку-мишень. Этот препарат до сих пор использовался в клинической практике при хроническом панкреатите и послеоперационном рефлюкс-эзофагите. Однако в экспериментах *in vitro* показано, что Камостат-мезилат проявляет активность против SARS-CoV [80] и SARS-CoV-2 [73]. Результаты клинических исследований Камостат-мезилата при COVID-19 еще не опубликованы.

В настоящее время доклинические испытания в КНР и в США проходит перспективный препарат, разработанный компанией Gilead Sciences, Inc., — *Ремдесивир* (GS-5734), который представляет собой аналог аденозина, ингибирующий RdRp. Этот препарат создавался в период вспышки лихорадки Эбола в Западной Африке (2014–2016 гг.), этиологически связанной в эболавирусом Заир (ZEBOV — Zaire Ebolavirus) (*Mononegavirales: Filoviridae, Ebolavirus*) [33, 34]. Ремдесивир обладает высокой селективностью по отношению к вирусным RdRp и, как ожидается, будет малотоксичным для человека [37, 116].

Показано, что в экспериментах *in vitro* Ремдесивир проявляет способность ингибировать репродукцию SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-OC43, дельтакоронавируса свиней (PDCoV — Porcine deltacoronavirus) (*Deltacoronavirus, Buldecovirus*) [46, 58, 114, 115] и SARS-CoV-2 [129].

¹⁷ За открытие Ивермектина и продвижение его в медицинскую практику Уильям Кэмпбелл и Сатоси Омура получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины (2015 г.).

Терапевтическая эффективность Ремдесивира впервые была показана на модели макака-резус (*Macaca mulatta*), инфицированных ZEBOV: однократное ежедневное применение приводило к подавлению репликации вируса и защите от летального исхода заболевания [133].

Американские исследователи отмечают отсутствие летальности в группе пациентов с COVID-19 и побочные реакции в виде диареи, тошноты, рвоты, повышении уровня аминотрансфераз [124]. Рекомендованная доза для лечения COVID-19 составляет 200 мг внутривенно на 1-е сут. с последующим введением 100 мг внутривенно ежедневно в течение 10 сут.

Рибавирин, аналог гуанозина, который ингибирует RdRp, был впервые одобрен в 1980-х гг. и клинически применялся при инфекциях, связанных с респираторно-синцитиальным вирусом человека (HRSV — Human respiratory syncytial virus) (*Mononegavirales: Pneumoviridae, Orthopneumovirus*) [19], вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки (СCHFV — Crimean-Congo hemorrhagic fever virus) (*Bunyavirales: Nairoviridae, Orthonairovirus*) [1] и, в комбинации с интерфероном, вирусом гепатита С (HCV — Hepatitis C virus) (*Flaviviridae, Hepacivirus*) [20]. Препарат был испытан для лечения SARS-CoV в комбинации с кортикостероидами и/или интерфероном при отсутствии других вариантов лечения, однако результаты были либо неудовлетворительными, либо неопределенными [45, 83]. М. Wang с соавт. (2020) оценили активность Рибавирина *in vitro* в отношении SARS-CoV-2 и обнаружили, что она более, чем в 100 раз меньше по сравнению с Ремдесивиром. При этом, риск развития побочных эффектов (гематологической токсичности, анемии и гипоксемии) может превышать положительный клинический эффект. Поэтому, несмотря на то что ВОЗ и Минздрав России в феврале 2020 г. включили Рибавирин в список препаратов, которые могут быть эффективны для лечения COVID-19, уже начиная с 4-го издания, во «Временных методических рекомендациях...» Минздрава России, Рибавирин отсутствует [15].

Тоцилизумаб — это препарат, содержащий гуманизированные моноклональные антитела против рецепторов интерлейкина-6 (IL-6R — interleukin 6 receptor).

IL-6, секретируемый моноцитами и макрофагами, является одним из основных факторов иммунологического ответа и симптомов у пациентов с CSS. Тоцилизумаб был впервые одобрен FDA в 2010 г. для лечения ревматоидного артрита [81]. При тяжелом течении COVID-19 также развивается CSS, приводящий к резкому усилению выброса провоспалительных цитокинов, включая IL-6. Терапия тоцили-

зумабом указана в качестве варианта лечения тяжелых или критических случаев COVID-19 с повышенным уровнем IL-6 в Национальных клинических рекомендациях КНР по лечению COVID-19 [98]. Рекомендованная доза составляет 4–8 мг/кг или 400 мг внутривенно однократно с возможностью повторения дозы через 12 ч (не более 800 мг/сут.). Имеются первые сообщения о положительном клиническом опыте применения Тоцилизумаба для лечения COVID-19 [50, 62, 91, 156], хотя оптимальные сроки введения Тоцилизумаба и критический порог IL-6 еще не определены.

Анакинра, представляющий собой искусственно синтезируемый антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA — interleukin 1 receptor antagonist), хорошо зарекомендовал себя для лечения ревматоидного артрита. При постоянной внутривенной инфузии Анакинра способен гасить «цитокиновый шторм» [35] и потому имеет очевидные перспективы для терапии тяжелых случаев COVID-19 [61].

Активно обсуждается применение кортикостероидов при лечении COVID-19 по аналогии с лечением тяжелых форм ОРЗ. Многочисленные научные обзоры не выявляют заметного влияния кортикостероидов на исходы первичных коронавирусных пневмоний [119]. Однако некоторые авторы показывают снижение смертности у критически больных пациентов [52]. Последние данные по COVID-19 также свидетельствуют о снижении смертности у пациентов с ОРДС, принимающих кортикостероиды: 23/50 (46%) vs. 21/34 (62%) [142].

Интерфероны α и β , играющие ключевую роль в активации системы противовирусной защиты, могут быть эффективны против SARS-CoV-2, особенно на ранних этапах инфекции, когда происходит подавление продукции IFN α 2b [57, 152]. Во «Временных методических рекомендациях...» Минздрава РФ [15] в перечне терапевтических препаратов при COVID-19 представлены IFN α 2b и IFN β 1b. Однако следует помнить о том, что токсичность интерферонотерапии является существенной, включая тяжелые цитопении, гепатоксичность (вплоть до летальной), нервно-психические изменения и риск развития тяжелой или летальной ишемии. ИФН могут быть полезны в качестве вспомогательного средства (хотя комбинация ИФН с Рибавирином не повышает эффективность терапии [39]), но представляют значительный риск для тяжелобольных пациентов и должны применяться под строгим контролем уровня цитокинов [113]. Вместе с тем разработка новых подходов к интерферонотерапии COVID-19 должна быть продолжена. В частности, перспективным направлением представляется использование IFN λ [100, 106].

Пассивная иммунотерапия с использованием плазмы крови реконвалесцентов (пациентов, переболевших COVID-19) широко используется для терапии ОРЗ [2, 78, 109, 161], включая SARS [55, 119, 153]. Эффективность этого подхода была продемонстрирована и при COVID-19 [38, 121, 122, 151]. Плазма реконвалесцентов не предназначена для профилактики инфекционного заболевания и применяется исключительно в терапевтических целях. Пассивная иммунотерапия проводится с согласия пациента или родственников при угрожающих жизни состояниях (нарастающая одышка и остановка дыхания, септический шок и/или полиорганная недостаточность, ОРДС). Плазма должна забираться только от реконвалесцентов COVID-19 при условии полного прекращения симптомов по меньшей мере за 14 сут. до сдачи крови и соответствия требованиям к донорам крови. Должно выполняться определение титра нейтрализующих SARS-CoV-2 антител (оптимально — выше 1:320) [98].

В заключение, необходимо признать, что человечество недостаточно серьезно отнеслось и к первому звонку, прозвучавшему в 2002–2003 гг. во время эпидемии, вызванной SARS-CoV, и ко второму звонку, когда в 2012 г. был открыт MERS-CoV, «тлеющие» природные очаги которого периодически вспыхивают: мониторинг вирусов, связанных с летучими мышами, был развернут далеко не повсеместно; сравнительный анализ патогенеза SARS-CoV- и MERS-CoV-инфекций с коронавирусными инфекциями животных с должной детализацией не осуществлен; согласованные протоколы лечения SARS и MERS не разработаны; вакцины против SARS-CoV и MERS-CoV натуральных испытаний не прошли, и научно-обоснованные предположения об эффективности будущих вакцин против SARS-CoV-2 на сегодняшний день отсутствуют; резервные мощности для производства новых вакцин в масштабах планеты развернуты не были; надежные международные институты¹⁸, способные координировать противоэпидемические мероприятия в условиях чрезвычайной ситуации, невзирая на существующие противоречия между отдельными странами, не созданы. И лишь когда после третьего звонка в декабре 2019 г. начала разворачиваться драма эпидемических событий, связанных с SARS-CoV-2, переросших в пандемию, человечество повернулось лицом к проблеме. Вспомнит ли оно, что выражение «Si vis pacem, para bellum»¹⁹ относится не только к сфере международных отношений?

Клинический пример

Пациент П., 44 года, госпитализирован в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» на 7 сут. болезни.

В анамнезе артериальная гипертензия; имел контакт с больным COVID-19. Заболел остро 01.04.2020 г., когда появилось недомогание, слабость, озноб, температура тела повысилась до 38,0–39,0°C, сухой кашель, отмечал потерю обоняния. В последующие дни температура тела оставалась высокой, усилился кашель. При поступлении состояние средней тяжести. Лицо гиперемировано. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 88/мин. АД 150/80 мм рт. ст. В легких дыхание ослаблено, в нижних отделах с обеих сторон, выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. ЧДД 20/мин, SpO₂ 87%.

Протокол КТ-исследования № 1012 от 07.04.2020 г. (7 день болезни): S1+2 левого, S2, S4, S6 правого легкого определяют округлые разнокалиберные фокусы снижения прозрачности по типу «матового стекла», с утолщением междолькового и внутридолькового интерстиция. Пройодимость бронхиального дерева сохранена. Органы средостения дифференцируются, не смещены. Сердце расширено левыми отделами, аорта без изменений. Листки перикарда не утолщены. Плевральные полости свободны. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Заключение: двусторонние интерстициальные изменения (облаковидные инфильтраты).

Назальный смыв от 07.04.2020 г. положителен по данным ОТ-ПЦР для индикации SARS-CoV-2.

По газам крови и кислотно-щелочному статусу от 07.04.2020 г. — компенсирован.

Анализ крови от 08.04.2020 г.: лейкоциты $8,6 \times 10^9$ /л; эритроциты $5,52 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 163 г/л; гематокрит 48,4%; тромбоциты 233×10^3 /мкл; нейтрофилы: палочкоядерные 3%, сегментоядерные 73%, лимфоциты 13%, моноциты 10%, эозинофилы 1%, СОЭ 6 мм/ч. В биохимическом исследовании крови показатели холестерина, белка и белковых фракций, трансаминаз, билирубина в норме; уровень глюкозы повышен — 7,5 ммМ.

На ЭКГ от 09.04.2020 г. ритм синусовый, отклонение электрической оси влево, нарушения проводимости нет.

Лечение: Калетра 500 мг внутрь 2 раза в день, Гидроксихлорин 200 мг внутрь 2 раза

¹⁸ Всемирная организация здравоохранения хорошо зарекомендовала себя в условиях действующего международного консенсуса. При наличии противоречий между странами ее мандат недостаточен. Возможно, в ситуацию следовало бы вмешаться Совету безопасности ООН, но этому должна предшествовать серьезная работа по разработке и имплементации соответствующих протоколов.

¹⁹ Хочешь мира — готовься к войне.

в день, Азитромицин 500 мг внутрь 2 раз в день, Флуимуцил 600 мг внутрь 1 раз в день.

На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось, температура нормализовалась на 8 сут. от появления симптомов, сохраняется небольшой кашель.

КТ от 13.04.2020 г.: КТ-картина без существенных изменений, новые очаги снижения прозрач-

ности по типу «матового стекла» не отмечены. Заключение: КТ-картина течения двусторонней интерстициальной пневмонии (по типу COVID-19).

Иммунохимический анализ крови (экспресс-тест) от 13.04.2020 г.: обнаружены анти-COVID-19 IgM и анти-COVID-19 IgG.

На момент составления клинического примера пациент оставался под наблюдением.

Список литературы/References

1. Аристова В.А., Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Экология вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки и особенности клиники на территории России и сопредельных стран // Вопросы вирусологии. 2001. Т. 46, № 4. С. 7–15. [Aristova V.A., Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Lvov D.K. Ecology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and clinical picture of the disease in Russia and its neighboring countries. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal*, 2001, vol. 46, no. 4, pp. 7–15. (In Russ.)]
2. Борисевич И.В., Кудашева Э.Ю., Иванов В.Б., Лебединская Е.В. Препараты иммуноглобулинов человека специфические для лечения и профилактики инфекционных заболеваний // Иммунология. 2017. Т. 38, № 6. С. 320–326. [Borisevich I.V., Kudashева E.Yu., Ivanov V.B., Lebedinskaya E.V. Specific human immunoglobulin preparations for treatment and prevention of infectious diseases. *Immunologiya = Immunology*, 2017, vol. 38, no. 6, pp. 320–326. (In Russ.)]
3. Бреслав Н.В., Шевченко Е.С., Абрамов Д.Д., Прилипов А.Г., Журавлева М.М., Оскерко Т.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Львов Д.К. Эффективность применения антинейраминидазных химиопрепаратов во время пандемии гриппа и в постпандемический период // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 1. С. 28–32. [Breslav N.V., Shevchenko E.S., Abramov D.D., Prilipov A.G., Zhuravleva M.M., Oskerko T.A., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Shchelkanov M.Yu., Burtseva E.I., Lvov D.K. Efficacy of anti-neuraminidase drugs application during and after influenza pandemic. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology, Russian Journal*, 2013, vol. 58, no. 1, pp. 28–32. (In Russ.)]
4. Бурцева Е.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Прилипов А.Г., Альховский С.В., Лаврищева В.В., Шевченко Е.С., Федякина И.Т., Иванова В.Т., Белякова Н.В., Прошина Е.С., Абрамов Д.Д., Трушаква С.В., Меркулова Л.Н., Вартанян Р.В., Кистенева Л.Б., Самохвалов Е.И., Оскерко Т.А., Феодоритова Е.Л., Силуянова Э.В., Мукашева Е.А., Беляев А.Л., Маликов В.Е., Малышев Н.А. Особенности циркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010–2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57, № 1. С. 20–28. [Burtseva E.I., Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Prilipov A.G., Alkhovsky S.V., Lavrishcheva V.V., Shevchenko E.S., Fedyakina I.T., Ivanova V.T., Belyakova N.V., Proshina E.S., Abramov D.D., Trushakova S.V., Merkulova L.N., Vartanyan R.V., Kisteneva L.B., Samokhvalov E.I., Oskerko T.A., Feodoritova E.L., Siluyanov E.V., Mukasheva E.A., Belyaev A.L., Malikov V.E., Malyshev N.A. The specific features of cocirculation of influenza viruses in 2010–2011 postpandemic period according to the results of activities of the D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of Russia. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal*, 2012, vol. 57, no. 1, pp. 20–28. (In Russ.)]
5. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом // Российский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 22. С. 1502–1506. [Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Merkulova L.N., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu. Investigation of efficiency and safety of new antiviral compound Ingavirin® for the treatment of patients with influenza. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2008, vol. 16, no. 22, pp. 1502–1506. (In Russ.)]
6. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Лаврищева В.В., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Прошина Е.С., Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Базарова М.В., Келли Е.И., Цурукалова Н.Д., Бланк И.А., Шестакова О.М., Коливашко О.Н., Арсенева Т.В., Амброси О.Е., Шульдяков А.А., Попов А.Ф., Симакова А.И., Малышев Н.А., Чучалин А.Г., Львов Д.К. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания // Терапевтический архив. 2011. Т. 83, № 9. С. 48–53. [Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Shchelkanov M.Yu., Burtseva E.I., Lavrishcheva V.V., Samokhvalov E.I., Alkhovsky S.V., Prilipov A.G., Proshina E.S., Avdeev S.N., Sutochnikova O.A., Bazarova M.V., Kelly E.I., Tsurukalova N.D., Blank I.A., Shestakova O.M., Kolivashko O.N., Arseneva T.V., Ambrosi O.E., Shuldyakov A.A., Popov A.F., Simakova A.I., Malyshev N.A., Chuchalin A.G., Lvov D.K. Pandemic influenza in Russia: specific features of clinical course and the absence of early etiotropic therapy as a risk factor of severe forms of the disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2011, vol. 83, no. 9, pp. 48–53. (In Russ.)]
7. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Лошкарева Е.О., Золкина И.В. Использование Гелиокса в лечении больных с бронхолегочной патологией // Российский медицинский журнал. 2012. № 5. С. 46–51. [Krasnovskii A.L., Grigor'ev S.P., Alekhin A.I., Potarov V.N. Application of heated oxygen-helium mixture for combined treatment of community-acquired pneumonia. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2013, vol. 91, no. 5, pp. 38–41. (In Russ.)]
8. Лаврищева В.В., Бурцева Е.И., Хомяков Ю.Н., Шевченко Е.С., Оскерко Т.А., Иванова С.М., Данилевская М.М., Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Журавлева М.В., Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Львов Д.К. Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 в России // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 3. С. 17–21. [Lavrisheva V.V., Burtseva E.I., Khomyakov Yu.N., Shevchenko E.S., Oskerko T.A., Ivanova S.M., Danilevskaya M.M., Shchelkanov M.Yu., Fedyakina I.T., Alkhovsky S.V., Prilipov A.G., Zhuravleva M.V., Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Lvov D.K. Etiology of fatal pneumonia cause by influenza A (H1N1) pdm09 virus during the pandemic in Russia. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology, Russian Journal*, 2013, vol. 58, no. 3, pp. 17–21. (In Russ.)]

9. Логинова С.Я., Шукина В.Н., Борисевич С.В., Бондарев В.П., Маркушин С.Г., Кривцов Г.Г., Михайлова Н.А., Гендон Ю.З. Изучение иммуногенности и протективной эффективности новой инактивированной вакцины с хитозаном в отношении гриппа А/Н1N1/2009 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2012. № 2. С. 51–54. [Loginova S.Ya., Schukina V.N., Borisevich S.V., Bondarev V.P., Markushin S.G., Krivtsov G.G., Mikhaylova N.A., Ghendon Yu.Z. Study of immunogenicity and protective efficacy of a novel inactivated vaccine with chitosan against influenza A/H1N1/2009. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2012, no. 2, pp. 51–54. (In Russ.)]
10. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV // Вопросы вирусологии. 2020. Т. 65, № 1. С. 6–15. [Lvov D.K., Alkhovsky S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, Subgenus Sarbecovirus): lessons of SARS-CoV outbreak. *Voprosy virusologii = Problems in Virology*, 2020, vol. 65, no. 1, pp. 6–15. (In Russ.)]
11. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г., Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Базарова М.В., Меркулова Л.Н., Дерябин П.Г., Кузьмичев А.Г., Федякина И.Т., Гребенникова Т.В., Усачев Е.В., Садыкова Г.К., Шевченко Е.С., Трушаква С.В., Лаврищева В.В., Альховский С.В., Самохвалов Е.И., Белякова Н.В., Иванова В.Т., Оскерко Т.А., Латышев О.Е., Беляев А.М., Беляев А.Л., Феодоритова Е.Л. Распространение нового пандемического вируса гриппа А (H1N1) v в России // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55, № 3. С. 4–9. [Lvov D.K., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Bazarova M.V., Merkulova L.N., Deryabin P.G., Kuzmichev A.G., Fedyakina I.T., Grebennikova T.V., Usachev E.V., Sadykova G.K., Shevchenko E.S., Trushakova S.V., Lavrishcheva V.V., Alkhovsky S.V., Samokhvalov E.I., Belyakova N.V., Ivanova V.T., Oskerko T.A., Latyshev O.E., Belyaev A.M., Beliaev A.L., Feodoritova E.L. Spread of new pandemic influenza A (H1N1) v virus in Russia. *Voprosy virusologii = Voprosy Virusologii*, 2010, vol. 55, no. 3, pp. 4–9. (In Russ.)]
12. Львов Д.К., Чучалин А.Г., Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Авдеев С.Н., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Базарова М.В., Суточникова О.А. Грипп: клинико-эпидемиологические особенности в постпандемический период и современные возможности эффективной терапии, включая тяжелые формы. Методические рекомендации (№ 39). М.: Правительство Москвы, Департамент здравоохранения г. Москвы, 2014. 26 с. [Lvov D.K., Chuchalin A.G., Malyshev N.A., Kolobukhina L.V., Avdeev S.N., Shchelkanov M.Yu., Burtseva E.I., Bazarova M.V., Sutochnikova O.A. Influenza: clinical and epidemiological peculiarities during post-pandemic period and modern potential of effective therapy including severe forms. *Methodological recommendations (N 39)*. Moscow: Government of Moscow, Department of Public Health of Moscow, 2014. 26 p.]
13. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В., Малышев Н.А., Чучалин А.Г., Колобухина Л.В., Прилипов А.Г., Богданова В.С., Альховский С.В., Самохвалов Е.И., Федякина И.Т., Бурцева Е.И., Дерябин П.Г., Журавлева М.М., Шевченко Е.С., Лаврищева В.В., Львов Д.Н., Прошина Е.С., Стариков Н.С., Морозова Т.Н., Базарова М.В., Григорьева Т.А., Кириллов И.М., Шидловская Е.В., Келли Е.И., Маликов В.Е., Яшкулов К.Б., Ананьев В.Ю., Баранов Н.И., Гореликов В.Н., Цой О.В., Гарбуз Ю.А., Резник В.И., Иванов Л.И., Феделеш И.Ю., Пономаренко Р.А., Сахарова Е.А., Лебедев Г.Б., Маслов А.И. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецептор-связывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57, № 1. С. 14–20. [Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Bovin N.V., Malyshev N.A., Chuchalin A.G., Kolobukhina L.V., Prilipov A.G., Bogdanova V.S., Alkhovsky S.V., Samokhvalov E.I., Fedyakina I.T., Burtseva E.I., Deryabin P.G., Zhuravleva M.M., Shevchenko E.S., Lavrishcheva V.V., Lvov D.N., Proshina E.S., Starikov N.S., Morozova T.N., Bazarova M.V., Grigorieva T.A., Kirillov I.M., Shidlovskaya E.V., Kelly E.I., Malikov V.E., Yashkulov K.B., Ananiev V.Yu., Baranov N.I., Gorelikov V.N., Tsoi O.V., Garbuz Yu.A., Reznik V.I., Ivanov L.I., Fedelech I.Yu., Ponomarenko R.A., Sakharova E.A., Lebedev G.B., Maslov A.I. Correlation between the receptor specificities of pandemic influenza A (H1N1) pdm09 virus strains isolated in 2009–2011 and the structure of the receptor-binding site and the probabilities of fatal primary virus pneumonia. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal*, 2012, vol. 57, no. 1, pp. 14–20. (In Russ.)]
14. Медведев А.Е. Ангиотензин-превращающий фермент-2 и коллектрин — недавно обнаруженные гомологи ангиотензин-превращающего фермента // Биомедицинская химия. 2003. Т. 49, № 1. С. 8–9. [Medvedev A.E. Angiotensin-converting enzyme-2 and collectrin — recently discovered homologs of angiotensin-transforming enzyme. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomeditsinskaya Khimiya*, 2003, vol. 49, no. 1, pp. 8–9. (In Russ.)]
15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия от 08.04.2020). М.: МЗ РФ, 2020. 122 с. [Ministry of Public Health of Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines (version from 08.04.2020). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 122 p.]
16. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В., Мазанкова Л.Н., Плавунин Н.Ф., Щелканов М.Ю., Суранова Т.Г., Шахмарданов М.З., Бургасова О.А., Кардонова Е.В., Базарова М.В., Антипьят Н.А., Серова М.А., Орлова Н.В., Забозлаев Ф.Г., Кружкова И.С., Кадышев В.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. 71 с. [Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V., Mazankova L.N., Plavunov N.F., Shchelkanov M.Yu., Suranova T.G., Shakhmardanov M.Z., Burgasova O.A., Kardonova E.V., Bazarova M.V., Antipyat N.A., Serova M.A., Orlova N.V., Zabozaev F.G., Kruzhkova I.S., Kadyshv V.A. Novel coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinics, diagnostics, treatment, and prophylaxis. Educational and methodological guide. Moscow: Department of Public Health of Moscow City, 2020. 71 p.]
17. Онищенко Г.Г., Малеев В.В., Чучалин А.Г., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Курганова О.П., Перепелица А.А., Павлова И.И., Бурдинская Е.Н. О профилактических мероприятиях по стабилизации заболеваемости гриппом, ОРВИ и внебольничными пневмониями в Амурской области в постпандемический период // Проблемы особо опасных инфекций. 2014. № 1. С. 60–63. [Onishchenko G.G., Maleev V.V., Chuchalin A.G., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Kurganova O.P., Perpelitsa A.A., Pavlova I.I., Burdinskaya E.N. Concerning preventive activities providing control over morbidity rates in refer-

- ence to flue, ARVI, and community-acquired pneumonia in the Amur region in the post-flooding period. *Problemy osobno opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2014, no. 1, pp. 60–63. (In Russ.).
18. Папуашвили М.Н., Шелканов М.Ю. Изучение дезинтоксикационных свойств Перфторана в комплексе со специфической противовирусной терапией ВИЧ-инфекции // Гематология и трансфузиология. 2003. Т. 48, № 6. С. 15–19. [Papuashvili M.N., Shchelkanov M.Yu. Investigation of Perftoran-based desintoxication during anti-retroviral therapy of HIV-infected patients. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*, 2003, vol. 48, no. 6, pp. 15–19. (In Russ.)]
 19. Пульмонология. Национальное руководство. Ред. А.Г. Чучалин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 800 с. [Pulmonology. National guide. Ed. A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 800 p. (In Russ.)]
 20. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред. Львов Д.К. М.: МИА, 2013. 1200 с. [Handbook of virology. Viruses and viral infections of humans and animals. Ed.: Lvov D.K. Moscow: Medical Information Agency, 2013. 1200 p. (In Russ.)]
 21. Справочник по профилактике и лечению COVID-19. Под ред. Т. Лян. Ханчжоу: Изд-во Чжэцзянского университета, 2020. 68 с. [Handbook of COVID-19 prevention and treatment. Ed.: Liang T. Hangzhou: Zhejiang University Press, 2020. 68 p. (In Russ.)]
 22. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Белова О.А., Салмина А.Б. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 22–30. [Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Y.V., Pozhilenkova E.A., Belova O.A., Salmina A.B. CD147 polyfunctionality and new diagnostic and therapy opportunities. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*, 2018, no. 4, pp. 22–30. (In Russ.)]
 23. Федякина И.Т., Шелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Ленева И.А., Гудова Н.В., Кондратьева Т.В., Львов Д.К. Изучение чувствительности пандемических штаммов вируса гриппа А H1N1 и высоковирулентных вирусов гриппа птиц А (H5N1) к противовирусным химиопрепаратам // Антибиотики и химиотерапия. 2011. Т. 56, № 3–4. С. 3–9. [Fedyakina I.T., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Leneva I.A., Gudova N.V., Kondratyeva T.V., Lvov D.K. Susceptibility of pandemic influenza A 2009 H1N1 and highly pathogenic avian influenza virus A H5N1 to antiinfluenza agents in cell culture. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 2011, vol. 56, no. 3–4, pp. 3–9. (In Russ.)]
 24. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром // Терапевтический архив. 2004. № 3. С. 5–11. [Chuchalin A.G. Severe acute respiratory syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2004, no. 3, pp. 5–11. (In Russ.)]
 25. Шаповалова Н.В., Лаврентьев А.А., Ермоленко С.В., Струк Ю.В., Пешков В.В. Перфторан и курсорф в лечении респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. 2006. Т. 2, № 3. С. 33–35. [Shapovalova N.V., Lavrentyev A.A., Yermolenko S.V., Struk Yu.V., Peshkov V.V. Perfluorane and curosurf in the treatment of respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*, 2006, vol. 2, no. 3, pp. 33–35 (In Russ.)].
 26. Шестопалов Н.В., Пантелеева Л.Г., Соколова Н.Ф., Абрамова И.М., Лукичев С.П. Федеральные клинические рекомендации по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях. М., 2015. 67 с. [Shestopalov N.V., Panteleeva L.G., Sokolova N.F., Abramova I.M., Lukichev S.P. Federal clinical recommendations on the choice of chemical disinfection and sterilization products for use in medical organizations. Moscow, 2015. 67p. (In Russ.)]
 27. Шелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 94–98. [Shchelkanov M.Yu., Ananiev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Middle East respiratory syndrome: when will smouldering focus outbreak? *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2015, no. 2, pp. 94–98. (In Russ.)]
 28. Шелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 25–29. [Shchelkanov M.Yu., Ananiev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Epidemic outbreak of Middle East respiratory syndrome in the Republic of Korea (May-July, 2015): reasons, dynamics, conclusions. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2015, no. 3, pp. 25–29. (In Russ.)]
 29. Шелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез // Лечащий врач. 2011. № 10. С. 33–38. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Influenza: history, clinics, pathogenesis. *Lechashchii vrach = The Attending Physician*, 2011, no. 10, pp. 33–38. (In Russ.)]
 30. Шелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. 2013. № 10. С. 49–54. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic threat. *Lechashchii vrach = The Attending Physician*, 2013, no. 10, pp. 49–54. (In Russ.)]
 31. Шелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 221–246. [Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. The history of investigation and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412 (In Russ.)]
 32. Шелканов М.Ю., Шибнев В.А., Финогенова М.П., Федякина И.Т., Гараев Т.М., Маркова Н.В., Кирилов И.М. Противовирусная активность производных адамантана в отношении вируса гриппа А (H1N1) pdm2009 на модели in vivo // Вопросы вирусологии. 2014. Т. 59, № 2. С. 37–40. [Shchelkanov M.Yu., Shibnev V.A., Finogenova M.P., Fedyakina I.T., Garaev T.M., Markova N.V., Kirillov I.M. The antiviral activity of adamantane derivatives against the influenza A (H1N1) pdm2009 model in vivo. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology, Russian Journal*, 2014, vol. 59, no. 2, pp. 37–40. (In Russ.)]
 33. Шелканов М.Ю., Magassouba N'F., Boiro M.Y., Малеев В.В. Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке // Лечащий врач. 2014. № 11. С. 30–36. [Shchelkanov M.Yu., Magassouba N'F., Boiro M.Y., Maleev V.V. Reasons of Ebola epidemics development in Western Africa. *Lechashchii vrach = The Attending Physician*, 2014, no. 11, pp. 30–36 (In Russ.)]
 34. Шелканов М.Ю., Zoumanigui N., Boiro M.Ye., Малеев В.В. Пять «мифов» о лихорадке Эбола: где кончается вымысел? // Российский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 58–65. [Shchelkanov M.Yu., Zoumanigui N., Boiro M.Ye., Maleev V.V. Five myths about Ebola fever: where does fiction come to an end? *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2015, no. 2, pp. 58–65. (In Russ.)]

35. Adam Monteagudo L., Boothby A., Gertner E. Continuous intravenous Anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatology*, 2020. doi: 10.1002/acr2.11135
36. Adao R. Inside the heart of COVID-19. *Cardiovasc. Res.*, 2020: cvaa086. doi: 10.1093/cvr/cvaa086
37. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C., Graham R.L., Sheahan T.P., Lu X., Smith E.C., Case J.B., Feng J.Y., Jordan R., Ray A.S., Cihlar T., Siegel D., Mackman R.L., Clarke M.O., Baric R.S., Denison M.R. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*, 2018, vol. 9, no. 2: e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18
38. Ahn J.Y., Sohn Y., Lee S.H., Cho Y., Hyun J.H., Baek Y.J., Jeong S.J., Kim J.H., Ku N.S., Yeom J.S., Roh J., Ahn M.Y., Chin B.S., Kim Y.S., Lee H., Yong D., Kim H.O., Kim S., Choi J.Y. Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J. Korean Med. Sci.*, 2020, vol. 35, no. 14: e149. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e149
39. Arabi Y.M., Shalhoub S., Mandourah Y., Al-Hameed F., Al-Omari A., Al Qasim E., Jose J., Alraddadi B., Almotairi A., Al Khatib K., Abdulmomen A., Qushmaq I., Sindi A.A., Mady A., Solaiman O., Al-Raddadi R., Maghrabi K., Ragab A., Al Mekhlafi G.A., Balkhy H.H., Al Harthi A., Kharaba A., Gramish J.A., Al-Aithan A.M., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F.G., Fowler R. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 70, no. 9, pp. 1837–1844. doi: 10.1093/cid/ciz544
40. Azhar E.I., El-Kafrawy S.A., Farraj S.A., Hassan A.M., Al-Saeed M.S., Hashem A.M., Madani T.A. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 26, pp. 2499–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1401505
41. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2020, vol. 14, no. 3, pp. 247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
42. Berhes M., Fabian A., Laszlo I., Vegh T., Molnar C., Fulesdi B., Koszta G. Advanced organ support and life-sustaining therapies in critically ill COVID-19 infected patients. *Orv. Hetil.*, 2020, vol. 161, no. 17, pp. 704–709. doi: 10.1556/650.2020.31813
43. Bermingham A., Chand M.A., Brown C.S., Aarons E., Tong C., Langrish C., Hoschler K., Brown K., Galiano M., Myers R., Pebody R.G., Green H.K., Boddington N.L., Gopal R., Price N., Newsholme W., Drosten C., Fouchier R.A., Zambon M. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill.*, 2012, vol. 17: 10290.
44. Bojar H., Knap J.P. Nitazoxanide (“Alinia”) — a promising antiparasitic drug. *Wiad. Parazytol.*, 2010, vol. 56, no. 1, pp. 11–18.
45. Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A., Rachlis A.R., Rose D.B., Dwosh H.A., Walmsley S.L., Mazzulli T., Avendano M., Derkach P., Ephtimos I.E., Kitai I., Mederski B.D., Shadowitz S.B., Gold W.L., Hawryluck L.A., Rea E., Chenkin J.S., Cescon D.W., Poutanen S.M., Detsky A.S. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*, 2003, vol. 289, no. 21, pp. 2801–2809. doi: 10.1001/jama.289.21.JOC30885
46. Brown A.J., Won J.J., Graham R.L., Dinno K.H. 3rd, Sims A.C., Feng J.Y., Cihlar T., Denison M.R., Baric R.S., Sheahan T.P. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.*, 2019, vol. 169: 104541. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104541
47. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.*, 2020, vol. 178: 104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787
48. Caly L., Druce J., Roberts J., Bond K., Tran T., Kosteci R., Yoga Y., Naughton W., Tairao G., Seemann T., Schultz M.B., Howden B.P., Korman T.M., Lewin S.R., Williamson D.A., Catton M.G. Isolation and rapid sharing of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) from the first patient diagnosed with COVID-19 in Australia. *Med. J. Aust.*, 2020. doi: 10.5694/mja.2.50569
49. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., Ruan L., Song B., Cai Y., Wei M., Li X., Xia J., Chen N., Xiang J., Yu T., Bai T., Xie X., Zhang L., Li C., Yuan Y., Chen H., Li H., Huang H., Tu S., Gong F., Liu Y., Wei Y., Dong C., Zhou F., Gu X., Xu J., Liu Z., Zhang Y., Li H., Shang L., Wang K., Li K., Zhou X., Dong X., Qu Z., Lu S., Hu X., Ruan S., Luo S., Wu J., Peng L., Cheng F., Pan L., Zou J., Jia C., Wang J., Liu X., Wang S., Wu X., Ge Q., He J., Zhan H., Qiu F., Guo L., Huang C., Jaki T., Hayden F.G., Horby P.W., Zhang D., Wang C. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
50. Cellina M., Orsi M., Bombaci F., Sala M., Marino P., Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with Tocilizumab. *Diagn. Interv. Imaging.*, 2020: S2211-5684(20)30087-5. doi: 10.1016/j.diii.2020.03.010
51. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
52. Chen R.C., Tang X.P., Tan S.Y., Liang B.L., Wan Z.Y., Fang J.Q., Zhong N. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest*, 2006, vol. 129, no. 6, pp. 1441–1452. doi: 10.1378/chest.129.6.1441
53. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Zhang X., Huang J., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, 2020, vol. 368: m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
54. Chen Z., Mi L., Xu J., Yu J., Wang X., Jiang J., Xing J., Shang P., Qian A., Li Y., Shaw P.X., Wang J., Duan S., Ding J., Fan C., Zhang Y., Yang Y., Yu X., Feng Q., Li B., Yao X., Zhang Z., Li L., Xue X., Zhu P. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 191, no. 5, pp. 755–760. doi: 10.1086/427811
55. Cheng Y., Wong R., Soo Y.O., Wong W.S., Lee C.K., Ng M.H., Chan P., Wong K.C., Leung C.B., Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, vol. 24, no. 1, pp. 44–46. doi: 10.1007/s10096-004-1271-9
56. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P., Lung K.C., Tso E., Liu R., Ng Y.Y., Chu M.Y., Chung T.W., Tam A.R., Yip C.C., Leung K.H., Yim-Fong Fung A., Zhang R.R., Lin Y., Cheng H.M., Zhang A.J., To K.K., Chan K.H., Yuen K.Y., Leung W.K. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2020: S0016-5085(20)30448-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
57. Chiappelli F., Khakshooy A., Greenberg G. CoViD-19 immunopathology and immunotherapy. *Bioinformatics*, 2020, vol. 16, no. 3, pp. 219–222. doi: 10.6026/97320630016219

58. Chu C.M., Cheng V.C., Hung I.F., Wong M.M., Chan K.H., Chan K.S., Kao R.Y., Poon L.L., Wong C.L., Guan Y., Peiris J.S., Yuen K.Y., HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 2004, vol. 59, no. 3, pp. 252–256. doi: 10.1136/thorax.2003.012658
59. Chu H., Chan J.F., Wang Y., Yuen T.T., Chai Y., Hou Y., Shuai H., Yang D., Hu B., Huang X., Zhang X., Cai J.P., Zhou J., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chan I.H., Zhang A.J., Sit K.Y., Au W.K., Yuen K.Y. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin. Infect. Dis.*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa410
60. Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C., Brouqui P., Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020: 105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
61. Cron R.Q., Chatham W.W. The rheumatologist's role in COVID-19. *J. Rheumatol.*, 2020: jrheum.200334. doi: 10.3899/jrheum.200334
62. De Luna G., Habibi A., Deux J.F., Colard M., d'Alexandry d'Orengiani A.L.P.H., Schlemmer F., Joher N., Kassasseya C., Pawlotsky J.M., Ourghanlian C., Michel M., Mekontso-Dessap A., Bartolucci P. Rapid and severe COVID-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with Tocilizumab. *Am. J. Hematol.*, 2020. doi: 10.1002/ajh.25833
63. Drosten C., Kellam P., Memish Z.A. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 14, pp. 1359–1360. doi: 10.1056/NEJMc1409847
64. Gamino-Arroyo A.E., Guerrero M.L., McCarthy S., Ramirez-Venegas A., Llamosas-Gallardo B., Galindo-Fraga A., Moreno-Espinosa S., Roldán-Aragon Y., Araujo-Melendez J., Hunsberger S., Ibarra-Gonzalez V., Martínez-Lopez J., Garcia-Andrade L.A., Kapushoc H., Holley H.P., Smolskis M.C., Ruiz-Palacios G.M., Beigel J.H., Mexico Emerging Infectious Diseases Clinical Research Network (LaRed). Efficacy and safety of Nitazoxanide in addition to standard of care for the treatment of severe acute respiratory illness. *Clin. Infect. Dis.*, 2019, vol. 69, no. 11, pp. 1903–1911. doi: 10.1093/cid/ciz100
65. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends.*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047
66. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M., Doudier B., Courjon J., Giordanengo V., Vieira V.E., Dupont H.T., Honore S., Colson P., Chabriere E., La Scola B., Rolain J.M., Brouqui P., Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020: 105949. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663
67. Giani M., Seminati D., Lucchini A., Foti G., Pagni F. Exuberant plasmocytosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J. Thorac. Oncol.*, 2020. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.008
68. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., Haagmans B.L., Lauber C., Leontovich A.M., Neuman B.W., Penzar D., Perlman S., Poon L.L.M., Samborskiy D., Sidorov I.A., Sola I., Ziebuhr J. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses — a statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiol.*, 2020, vol. 5, no. 4, pp. 536–544.
69. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Feng J.Y., Porter D.P., Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Biol. Chem.*, 2020, vol. 295, no. 15, pp. 4773–4779. doi: 10.1074/jbc.AC120.013056
70. Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., Liu X.L., Zhuang Z.X., Cheung C.L., Luo S.W., Li P.H., Zhang L.J., Guan Y.J., Butt K.M., Wong K.L., Chan K.W., Lim W., Shortridge K.F., Yuen K.Y., Peiris J.S., Poon L.L. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*, 2003, vol. 302, pp. 276–278. doi: 10.1126/science.1087139
71. Henkin R.I., Larson A.L., Powell R.D. Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia, and dysosmia following influenza-like infection. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1975, vol. 84, no. 1, pp. 672–682. doi: 10.1177/000348947508400519
72. Henwood A.F. Coronavirus disinfection in histopathology. *J. Histotechnol.*, 2020, no. 1, pp. 1–3. doi: 10.1080/01478885.2020.1734718
73. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 2, pp. 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
74. Hong X., Xiong J., Feng Z., Shi Y. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does it have a role in the treatment of severe COVID-19? *Int. J. Infect. Dis.*, 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.058
75. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
76. Hui D.S., Azhar E., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., Ippolito G., Mchugh T.D., Memish Z.A., Drosten C., Zumla A., Petersen E. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 91, pp. 264–266. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
77. Hummel T., Heilmann S., Huttenbriuk K.B. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope*, 2002, vol. 112, no. 11, pp. 2076–2080. doi: 10.1097/00005537-200211000-00031
78. Hung I.F., To K.K., Lee K., Chan K., Yan W., Liu R., Watt C.L., Chan W.M., Lai K.Y., Koo C.K., Buckley T., Chow F.L., Wong K.K., Chan H.S., Ching C.K., Tang B.S., Lau C.C., Li I.W., Liu S.H., Chan K.H., Lin C.K., Yuen K.Y. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, vol. 52, pp. 447–456. doi: 10.1378/chest.12-2907
79. Karami P., Naghavi M., Feyzi A., Aghamohammadi M., Novin M.S., Mobaeni A., Qorbanisani M., Karami A., Norooznejhad A.H. Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2020. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101665
80. Kawase M., Shirato K., van der Hoek L., Taguchi F., Matsuyama S. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J. Virol.*, 2012, vol. 86, no. 12, pp. 6537–6545. doi: 10.1128/JVI.00094-12

81. Kotch C., Barrett D., Teachey D.T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2019, vol. 15, no. 8, pp. 813–822. doi: 10.1080/1744666X.2019.1629904
82. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siaty D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S., El Afia F., Distinguin L., Chekkoury-Idrissi Y., Hans S., Delgado I.L., Calvo-Henriquez C., Lavigne P., Falanga C., Barillari M.R., Cammaroto G., Khalife M., Leich P., Souchay C., Rossi C., Journe F., Hsieh J., Edjlali M., Carlier R., Ris L., Lovato A., De Filippis C., Coppee F., Fakhry N., Ayad T., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2020. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
83. Lee N., Hui D., Wu A., Chan P., Cameron P., Joynt G.M., Ahuja A., Yung M.Y., Leung C.B., To K.F., Lui S.F., Szeto C.C., Chung S., Sung J.J. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, no. 20, pp. 1986–1994. doi: 10.1056/NEJMoa030685
84. Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., Wang H., Cramer G., Hu Z., Zhang H., Zhang J., McEachern J., Field H., Daszak P., Eaton B.T., Zhang S., Wang L.F. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 2005, vol. 310, pp. 676–679. doi: 10.1126/science.1118391
85. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.*, 2020. doi: 10.1002/jmv.25728
86. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., Gu Z., Gao L., Shi H., Mai L., Liu Y., Lin X., Lai R., Yan Z., Li X., Shan H. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*, 2020: gutjnl-2020-321013. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013
87. Lipworth B., Chan R., Lipworth S., Rui Wen Kuo C. Weathering the cytokine storm in susceptible patients with severe SARS-CoV-2 infection. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2020: S2213-2198(20)30365-2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.014
88. Liu P., Chen W., Chen J.P. Viral metagenomics revealed Sendai virus and coronavirus infection of Malayan pangolins (*Manis javanica*). *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 11: E979. doi: 10.3390/v11110979
89. Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Li J., Feng C., Zhang Z., Wang L., Peng L., Chen L., Qin Y., Zhao D., Tan S., Yin L., Xu J., Zhou C., Jiang C., Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.*, 2020. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
90. Luers J.C., Klussmann J.P., Guntinas-Lichius O. The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to? *Laryngorhinootologie*, 2020. doi: 10.1055/a-1095-2344
91. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J. Med. Virol.*, 2020. doi: 10.1002/jmv.25801
92. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovskiy S.V., Deryabin P.G. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. *Academic Press*, 2015. 452 p.
93. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Vlasov N.A., Fedyakina I.T., Deryabin P.G., Alkhovskiy S.V., Zaberezhny A.D., Soares D. Evolution of HPAI H5N1 virus in natural ecosystems of Northern Eurasia (2005–2008). *Avian Dis.*, 2010, vol. 54, pp. 483–495. doi: 10.1637/8893-042509-Review.1
94. Mao L., Wang M., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Li Y., Jin H., Hu B. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500
95. Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R., Holt R.A., Brooks-Wilson A., Butterfield Y.S., Khattra J., Asano J.K., Barber S.A., Chan S.Y., Cloutier A., Coughlin S.M., Freeman D., Girn N., Griffith O.L., Leach S.R., Mayo M., McDonald H., Montgomery S.B., Pandoh P.K., Petrescu A.S., Robertson A.G., Schein J.E., Siddiqui A., Smailus D.E., Stott J.M., Yang G.S., Plummer F., Andonov A., Artsob H., Bastien N., Bernard K., Booth T.F., Bowness D., Czub M., Drebot M., Fernando L., Flick R., Garbutt M., Gray M., Grolla A., Jones S., Feldmann H., Meyers A., Kabani A., Li Y., Normand S., Stroher U., Tipples G.A., Tyler S., Vogrig R., Ward D., Watson B., Brunham R.C., Krajden M., Petric M., Skowronski D.M., Upton C., Roper R.L. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*, 2003, vol. 300, pp. 1399–404. doi: 10.1126/science.1085953
96. Memish Z.A., Mishra N., Olival K.J., Fagbo S.F., Kapoor V., Epstein J.H., Alhakeem R., Durosinloun A., Al Asmari M., Islam A., Kapoor A., Briese T., Daszak P., Al Rabeeah A.A., Lipkin W.I. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 11, pp. 1819–1823. doi: 10.3201/eid1911.131172
97. Morgan S.E., Vukin K., Mosakowski S., Solano P., Stanton L., Lester L., Lavani R., Hall J.B., Tung A. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute air-flow obstruction. *Respiratory Care*, 2014, vol. 59, no. 11: e166-70. doi: 10.4187/respcare.02728
98. National Health Commission (NHC) of the People's Republic of China. The diagnosis and treatment guide of COVID-19 pneumonia caused by new coronavirus infection. 7th Edition (3 March, 2020). URL: http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm (22.04.2020)
99. Noorwali A.A., Turkistani A.M., Asiri S.I., Trabulsi F.A., Alwafi O.M., Alzahrani S.H., Rashid M.M., Hegazy S.A., Alzaydi M.D., Bawakid K.O. Descriptive epidemiology and characteristics of confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Makkah Region of Saudi Arabia, March to June 2014. *Ann. Saudi Med.*, 2015, vol. 35, no. 3, pp. 203–209. doi: 10.5144/0256-4947.2015.203
100. O'Brien T.R., Thomas D.L., Jackson S.S., Prokunina-Olsson L., Donnelly R.P., Hartmann R. Weak induction of interferon expression by SARS-CoV-2 supports clinical trials of interferon lambda to treat early COVID-19. *Clin. Infect. Dis.*, 2020: ciaa453. doi: 10.1093/cid/ciaa453
101. Patri A., Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: a synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and/or treatment? *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2020: S0190-9622(20)30557-0. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.017
102. Patterson A., Hahner A., Kitzler H.H., Hummel T. Are small olfactory bulbs a risk for olfactory loss following an upper respiratory tract infection? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2015, vol. 272, no. 11, pp. 3593–3594. doi: 10.1007/s00405-015-3524-x
103. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron*, 2020, vol. 23, pp. 1–9. doi: 10.1159/000507305
104. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*, 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201187

105. Prasad S., Potdar V., Cherian S., Abraham P., Basu A. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2. *Indian J. Med. Res.*, 2020. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_577_20
106. Prokunina-Olsson L., Alphonse N., Dickenson R.E., Durbin J.E., Glenn J.S., Hartmann R., Kotenko S.V., Lazear H.M., O'Brien T.R., Odendall C., Onabajo O.O., Piontkivska H., Santer D.M., Reich N.C., Wack A., Zanoni I. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J. Exp. Med.*, 2020, vol. 217, no. 5: e20200653. doi: 10.1084/jem.20200653
107. Qinfen Z., Jinming C., Xiaojun H., Huanying Z., Jicheng H., Ling F., Kunpeng L., Jingqiang Z. The life cycle of SARS coronavirus in Vero E6 cells. *J. Med. Virol.*, 2004, vol. 73, no. 3, pp. 332–337. doi: 10.1002/jmv.20095
108. Reinke L.M., Spiegel M., Plegge T., Hartleib A., Nehlmeier I., Gierer S., Hoffmann M., Hofmann-Winkler H., Winkler M., Pohlmann S. Different residues in the SARS-CoV spike protein determine cleavage and activation by the host cell protease TMPRSS2. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 6: e0179177. doi: 10.1371/journal.pone.0179177
109. Rockman S., Lowther S., Camuglia S., Vandenbergh K., Taylor S., Fabri L., Miescher S., Pearse M., Middleton D., Kent S.J., Maher D. Intravenous immunoglobulin protects against severe pandemic influenza infection. *EBioMedicine*, 2017, vol. 19, pp. 119–127. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.010
110. Rossignol J.F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect. Public Health.*, 2016, vol. 9, no. 3, pp. 227–230. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.001
111. Russell F.M., Reyburn R., Chan J., Tuivaga E., Lim R., Lai J., Van H.M.T., Choummanivong M., Sychareun V., Khanh D.K.T., de Campo M., Enarson P., Graham S., La Vincente S., Mungan T., von Mollendorf C., Mackenzie G., Mulholland K. Impact of the change in WHO's severe pneumonia case definition on hospitalized pneumonia epidemiology: case studies from six countries. *Bull. World Health Organ.*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 386–393. doi: 10.2471/BLT.18.223271
112. Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol. Health.*, 2020, vol. 42: e2020006. doi: 10.4178/epih.e2020006
113. Sallard E., Lescure F.X., Yazdanpanah Y., Mentre F., Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.*, 2020, vol. 178: 104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791
114. Sheahan T.P., Sims A.C., Graham R.L., Menachery V.D., Gralinski L.E., Case J.B., Leist S.R., Pyrc K., Feng J.Y., Trantcheva I., Bannister R., Park Y., Babusis D., Clarke M.O., Mackman R.L., Spahn J.E., Palmiotti C.A., Siegel D., Ray A.S., Cihlar T., Jordan R., Denison M.R., Baric R.S. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci. Transl. Med.*, 2017, vol. 9: eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653
115. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J., Montgomery S.A., Hogg A., Babusis D., Clarke M.O., Spahn J.E., Bauer L., Sellers S., Porter D., Feng J.Y., Cihlar T., Jordan R., Denison M.R., Baric R.S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6
116. Siegel D., Hui H.C., Doerffler E., Clarke M.O., Chun K., Zhang L., Neville S., Carra E., Lew W., Ross B., Wang Q., Wolfe L., Jordan R., Soloveva V., Knox J., Perry J., Perron M., Stray K.M., Barauskas O., Feng J.Y., Xu Y., Lee G., Rheingold A.L., Ray A.S., Bannister R., Strickley R., Swaminathan S., Lee W.A., Bavari S., Cihlar T., Lo M.K., Warren T.K., Mackman R.L. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. *J. Med. Chem.*, 2017, vol. 60, no. 5, pp. 1648–1661. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01594
117. Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu Y.L., Zhang J., Xia J., Gao X.Z., Qu T., Wang M.Y. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*, 2020: gutjnl-2020-320891. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320891
118. Sonricker-Hansen A.L., Li A., Joly D., Mekaru S., Brownstein J.S. Digital surveillance: a novel approach to monitoring the illegal wildlife trade. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 12: e51156. doi: 10.1371/journal.pone.0120891
119. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Medicine*, 2006, vol. 3, no. 9: e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343
120. Suzuki M., Saito K., Min W.P., Vladau C., Toida K., Itoh H., Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 2007, vol. 117, no. 2, pp. 272–277. doi: 10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e
121. Syal K. COVID-19: Herd immunity and convalescent plasma transfer therapy. *J. Med. Virol.*, 2020. doi: 10.1002/jmv.25870
122. Teixeira da Silva J.A. Convalescent plasma: A possible treatment of COVID-19 in India. *Med. J. Armed Forces India*, 2020. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.04.006
123. Tett S.E. Clinical pharmacokinetics of slow-acting antirheumatic drugs. *Clin Pharmacokinet.*, 1993, vol. 25, no. 5, pp. 392–407. doi: 10.2165/00003088-199325050-00005
124. The COVID-19 Investigation Team. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *MedRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.03.09.20032896
125. Udugama B., Kadhiresan P., Kozlowski H.N., Malekjhani A., Osborne M., Li V.Y.C., Chen H., Mubareka S., Gubbay J.B., Chan W.C.W. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS Nano*, 2020. doi: 10.1021/acsnano.0c02624
126. Wagstaff K.M., Sivakumaran H., Heaton S.M., Harrich D., Jans D.A. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem. J.*, 2012, vol. 443, no. 3, pp. 851–856. doi: 10.1042/BJ20120150
127. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585
128. Wang K., Chen W., Zhou Y.S., Lian J.Q., Zhang Z., Du P., Gong L., Zhang Y., Cui H.Y., Geng J.J., Wang B., Sun X.X., Wang C.F., Yang X., Lin P., Deng Y.Q., Wei D., Yang X.M., Zhu Y.M., Zhang K., Zheng Z.H., Miao J.L., Guo T., Shi Y., Zhang J., Fu L., Wang Q.Y., Bian H., Zhu P., Chen Z.-N. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345 doi: 10.1101/2020.03.14.988345
129. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0

130. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., Xie Y., Zhang R., Jiang S., Lu L. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol. Immunol.*, 2020. doi: 10.1038/s41423-020-0424-9
131. Wang Z., Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 4: E920. doi: 10.3390/cells9040920
132. Warner F.J., Guy J.L., Lambert D.W., Hooper N.M., Turner A.J. Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) and its possible roles in hypertension, diabetes and cardiac function. *Lett. Peptide Sci.*, 2003, vol. 10, no. 5, pp. 377–385. doi: 10.1007/s10989-004-2387-6
133. Warren T.K., Jordan R., Lo M.K., Ray A.S., Mackman R.L., Soloveva V., Siegel D., Perron M., Bannister R., Hui H.C., Larson N., Strickley R., Wells J., Stuthman K.S., Van Tongeren S.A., Garza N.L., Donnelly G., Shurtleff A.C., Retterer C.J., Gharaibeh D., Zamani R., Kenny T., Eaton B.P., Grimes E., Welch L.S., Gomba L., Wilhelmsen C.L., Nichols D.K., Nuss J.E., Nagle E.R., Kugelman J.R., Palacios G., Doerffler E., Neville S., Carra E., Clarke M.O., Zhang L., Lew W., Ross B., Wang Q., Chun K., Wolfe L., Babusis D., Park Y., Stray K.M., Trancheva I., Feng J.Y., Barauskas O., Xu Y., Wong P., Braun M.R., Flint M., McMullan L.K., Chen S.S., Fearn R., Swaminathan S., Mayers D.L., Spiropoulou C.F., Lee W.A., Nichol S.T., Cihlar T., Bavari S. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*, 2016, vol. 531, pp. 381–385. doi: 10.1038/nature17180
134. Webster R.G. Wet markets — a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? *Lancet*, 2004, vol. 363, pp. 234–236. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15329-9
135. Wong M.C., Cregeen S., Ajami N.J., Petrosino J.F. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *bioRxiv*, 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207
136. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance (13 March 2020). URL: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (22.04.2020)
137. World Health Organization. MERS situation update, January 2020. URL: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html> (22.04.2020)
138. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 1 (21 January 2020). URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4 (22.04.2020)
139. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 22 (11 February 2020). URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2 (22.04.2020)
140. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003). URL: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en (22.04.2020)
141. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, vol. 367, pp. 1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507
142. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.*, 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
143. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
144. Wu Y., Wang T., Guo C., Zhang D., Ge X., Huang Z., Zhou X., Li Y., Peng Q., Li J. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19. *QJM*, 2020. doi: 10.1093/qjmed/hcaa121
145. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.*, 2020: S0889-1591(20)30357-3. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
146. Xia S., Liu M., Wang C., Xu W., Lan Q., Feng S., Qi F., Bao L., Du L., Liu S., Qin C., Sun F., Shi Z., Zhu Y., Jiang S., Lu L. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res.*, 2020, vol. 30, no. 4, pp. 343–355. doi: 10.1038/s41422-020-0305-x
147. Xing Y.H., Ni W., Wu Q., Li W.J., Li G.J., Wang W.D., Tong J.N., Song X.F., Wing-Kin Wong G., Xing Q.S. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2020: S1684-1182(20)30081-5. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.021
148. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020, vol. 367, no. 1444–1448. doi: 10.1126/science.abb2762
149. Yang S.N.Y., Atkinson S.C., Wang C., Lee A., Bogoyevitch M.A., Borg N.A., Jans D.A. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Res.*, 2020, vol. 177: 104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760
150. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song C., Zhan S., Lu R., Li H., Tan W., Liu D. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.*, 2020: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237
151. Ye M., Fu D., Ren Y., Wang F., Wang D., Zhang F., Xia X., Lv T. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.*, 2020. doi: 10.1002/jmv.25882
152. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19. *J. Infect.*, 2020: S0163-4453(20)30165-1. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
153. Yeh K.M., Chiueh T.S., Siu L.K., Lin J.C., Chan P.K., Peng M.Y., Wan H.L., Chen J.H., Hu B.S., Perng C.L., Lu J.J., Chang F.Y. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, vol. 56, no. 5, pp. 919–922. doi: 10.1093/jac/dki346
154. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.Y., Loh J., Ng O.T., Marimuthu K., Ang L.W., Mak T.M., Lau S.K., Anderson D.E., Chan K.S., Tan T.Y., Cui L., Said Z., Kurupatham L., Chen M.I., Chan M., Vasoo S., Wang L.F., Tan B.H., Lin R.T.P., Lee V.J.M., Leo Y.S., Lye D.C., Singapore 2019 novel coronavirus outbreak research team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3204
155. Zaki A.M., Van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, no. 19, pp. 1814–1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721

156. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020: 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
157. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 4, pp. 586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
158. Zhang M.C., Xie H.T., Xu K.K., Cao Y. Suggestions for disinfection of ophthalmic examination equipment and protection of ophthalmologist against 2019 novel coronavirus infection. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2020, vol. 56: E001. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2020.0001
159. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan COVID-19. *bioRxiv*, 2020. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v2>
160. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol. Immunol.*, 2020. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
161. Zhou B., Zhong N., Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H1N1) infection. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol. 357, pp. 1451. doi: 10.1056/NEJMc070359
162. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, vol. 579, pp. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

Авторы:

Щелканов М.Ю., д.б.н., доцент, руководитель Международного научно-образовательного Центра биологической безопасности Роспотребнадзора в Дальневосточном федеральном университете; зав. лабораторией вирусологии Федерального научного Центра биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии, эксперт ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, г. Владивосток, Россия;

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва, Россия;

Бургасова О.А., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

Кружкова И.С., научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва, Россия;

Малеев В.В., д.м.н., профессор, академик РАН, советник директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Authors:

Shchelkanov M.Yu., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head of the International Scientific and Educational Center for Biological Security of Rospotrebnadzor in the Far Eastern Federal University; Head of the Laboratory of Virology, Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences; Expert of the "Center of Hygiene and Epidemiology in the Primorsky Territory", Vladivostok, Russian Federation;

Kolobukhina L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Respiratory Viral Infections with Tested Drugs in the D.I. Ivanovsky Institute of Virology of the N.F. Gamaleya National Scientific Center of Epidemiology and Microbiology, Russian Ministry of Public Health, Moscow, Russian Federation;

Burgasova O.A., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Infectious Diseases with Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;

Kruzhkova I.S., Researcher, Laboratory of Respiratory Viral Infections with Tested Drugs in the D.I. Ivanovsky Institute of Virology of the N.F. Gamaleya National Scientific Center of Epidemiology and Microbiology, Russian Ministry of Public Health, Moscow, Russian Federation;

Maleev V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, RAS Full Member, Advisor of the Director for Research of the Central Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 27.04.2020
Принята к печати 03.05.2020

Received 27.04.2020
Accepted 03.05.2020