

# РОЛЬ ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Хавкина Д.А.<sup>1,2</sup>, Руженцова Т.А.<sup>1</sup>, Чухляев П.В.<sup>1,2</sup>, Гарбузов А.А.<sup>1,2</sup>,

Шушакова Е.К.<sup>1</sup>

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора<sup>1</sup>, Москва

Станция скорой и неотложной помощи имени А.С. Пучкова<sup>2</sup>, ДЗМ,

Москва

## Резюме

Проанализировано более 30 литературных источников, содержащих данные о течении, диагностике и терапии COVID-19. Ни в одном источнике не упоминается о дезинтоксикационной и/или антиоксидантной терапии.

Проанализированы три клинических случая COVID-19. На основе собственной клинической практики сформирована модель патогенеза COVID-19, которая обосновывает необходимость применения препаратов – дезинтоксикантов, сорбентов и антиоксидантов, как улучшающих течение, прогноз и исход заболевания.

Клинические примеры, указанные в статье демонстрируют эффективность предложенной терапии. Сформированная модель патогенеза COVID-19 обоснована клинически и патофизиологически.

**Ключевые слова:** COVID-19, антиоксиданты, витамины, Зостерин, Зостерин-Ультра, коронавирусная инфекция, пневмония, токсикология, энтеросорбенты.

DETOXIFICATION AND ANTIOXIDANT THERAPY COVID 19:

CLINICAL CASES

Ruzhentsova T.A.<sup>1</sup>, Khavkina D.A.<sup>1,2</sup>, P.V. Chukhliaev<sup>1,2</sup>, A.A. Garbuzov<sup>1,2</sup>,

Shushakova E.K.<sup>1</sup>

1 - Central research Institute of epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, RF, Moscow

The article presents data from more than 30 open sources on the course, diagnosis and therapy of COVID-19. Research has focused on the effectiveness of anti-retroviral drugs, corticosteroids, hydroxychloroquines, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and antibiotics. Data on the use of detoxification and / or antioxidant therapy was not found.

Three clinical cases of COVID-19 were analyzed. Based on our own clinical practice, a model of COVID-19 pathogenesis has been formed, which justifies the need for the use of detoxicants and antioxidants as improving the course, prognosis and outcome of the disease.

The COVID-19 pathogenesis model has been formed. All links are justified clinically and pathophysiologically, confirmed by real practice.

**Keywords:** COVID-19, antioxidants, vitamins, Zosterin, Zosterin-Ultra, coronavirus infection, pneumonia, toxicology, enterosorbition,

### **Введение**

В 2020 году мир столкнулся с новой, ранее неизученной коронавирусной инфекцией. По данным ВОЗ, коронавирусом нового типа инфицировано более 3 миллионов человек по всему миру, погибло более 170 тысяч (на момент написания статьи). Большая часть летальных исходов связана с формированием специфической коронавирусной пневмонии. Предположительно, основной источник формирования тяжелой гипоксии зашифрован в гемоглобинопатии, вызываемой вирусом. Существенную роль играют нарушения кровотока. На наш взгляд, это лишь одно из звеньев патогенеза [1,2].

Цель – сформулировать основную модель патогенеза Covid-19, разработать алгоритм патогенетической терапии Covid-19 по степени тяжести.

COVID-19 – бета-коронавирус, схожий по своей структуре с тяжелым респираторным синдромом (SARS): оба вируса имеют белок, взаимодействующий с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента – 2 (АПФ-2), что обеспечивает проникновение в клетку. По данным филогенетического анализа 103 штаммов вируса, были идентифицированы два типа SARS-CoV-2: L и S - тип. Тип L преобладал в первые дни эпидемии в Китае. Однако за пределами Ухани этот штамм циркулировал реже [2]. Первоначальный природный резервуар коронавируса нового типа ассоциирован с летучей мышью, часто употребляемой жителями КНР в пищу. Однако позже была подтверждена способность вируса передаваться от человека к человеку сначала воздушно-капельным, затем контактным и даже фекально-оральным путями. В большинстве случаев длительность инкубационного периода от момента инфицирования до появления первых симптомов составляет от 1 до 14 дней, но, по некоторым наблюдениям, может длиться до трех недель и более. Характерные симптомы COVID-19 практически не позволяют отличить коронавирусную инфекцию от других ОРВИ. У пациентов отмечают лихорадку, сухой кашель, отсутствие обоняния, головную боль, слабость. Возможны диарея, боли в животе, тошнота, потеря аппетита, нарушение функции сердечно-сосудистой системы, почек, печени.

После попадания на слизистые оболочки респираторного тракта клетки вируса взаимодействуют с дыхательным эпителием посредством АПФ – 2. Проникая в клетку, вирус разрывает свои шипы (формирующие корону и представленные специфическими гликанами), высвобождая токсический белок, который устремляясь в нижележащие дыхательные пути, вызывает специфические изменения в виде очагов фиброза, снижения эластичности альвеолярного аппарата, а также диффузного поражения легочной ткани. Кроме того, существует мнение, что новая коронавирусная инфекция способна нарушать синтез гема, связываясь при помощи специфических белков с рецепторами CD 147, находящимися на поверхности эритроцитов,

что вызывает фактически кислородное голодание. Такая точка зрения объясняет эффективность применения препаратов группы хлорохинов. По своим специфическим свойствам они могут предотвращать атаку вирусных белков на синтез гема. По степени тяжести различают бессимптомное носительство, легкую, среднюю и тяжелую формы. В ряде источников отмечено, что даже при бессимптомном носительстве, после прекращения вирусывыделения на компьютерной томографии легких у некоторых пациентов визуализируются очаги фиброза и изменения легочной ткани по типу «матового стекла» [3–8].

### **Материалы и методы**

Проанализировано более 30 литературных источников, содержащих данные о течении, диагностике и терапии COVID-19, а также собственные клинические примеры. Опубликованные результаты наблюдений за течением и особенностями ответа на проводимую терапию свидетельствуют о значительной частоте негативных реакций у пациентов. Отмечено повышение риска летального исхода при применении глюкокортикостероидов [3, 5, 9]. Часть исследований показала негативное влияние некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): у больных COVID-19 их приём сопровождался увеличением риска тромбозов и нежелательного усиления иммунного ответа [10]. Хлорохин и гидроксихлорохин, которые, по первоначальным данным, ингибируют SARS-CoV-2 *in vitro* [11], были впервые включены в руководства по лечению Национальной комиссии здравоохранения Китая. Однако, данные об эффективности не были опубликованы в широком доступе [12, 13]. По результатам исследования, у пациентов с COVID-19 использование гидроксихлорохина (200 мг три раза в день в течение 10 дней) сопровождалось более высокой частотой элиминации SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки на 6й день (в 70%), тогда как в отсутствие препарата или другой этиотропной терапии элиминация была подтверждена лишь в 12,5% [14]. Исследование препарата лопинавир / ритонавир, используемого в

качестве ингибитора протеаз при ВИЧ-инфекции, показало, что он обладает активностью против SARS-CoV в исследованиях на животных [15, 16]. Однако в последующем рандомизированном исследовании 199 пациентов с тяжёлым COVID-19 по сравнению с теми, кто получал базисную терапию, достоверной разницы не выявлено [17].

Результаты анализа течения и исходов коронавирусной инфекции у пациентов с тяжёлой формой указывают на ряд особенностей заболевания:

- ухудшение состояния с развитием выраженной одышки нередко возникает внезапно [18-23];

- поражения легких, по данным компьютерной томографии (КТ), проявляются характерными для вирусных пневмоний и встречающимися при ряде других патологических процессов (туберкулёзе, онкологической патологии) изменениями по типу «матового стекла»;

- патоморфологические изменения лёгких напоминают картину гемической гипоксии, развивающейся при отравлениях метгемоглобинообразователями или угарным газом, а также при высотной болезни;

- наибольшее количество летальных исходов сосредоточено в странах с морским климатом;

- наиболее тяжело болезнь протекает при наличии хронических заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой системы и эндокринопатиях [24-30].

Это обосновывает следующую модель патогенеза.

1. Проникая в организм через дыхательные пути коронавирус взаимодействует с рецепторами АПФ-2, которые находятся в капиллярах лёгких. Фиксация вируса вызывает повреждение стенки, что приводит к агрегации тромбоцитов с последующим закономерным формированием тромба. Нарушение кровотока в капиллярах приводит к дистрофическим изменениям в альвеолоцитах с их гибелью при продолжении инфекционного процесса. Это объясняет наличие изменений по типу «матового стекла» и/или

очагов фиброза у некоторых пациентов с бессимптомным или стертым течением инфекции при небольшой активности инфекционно-воспалительного процесса, возможно, связанного с низкой дозой вируса или особенностями иммунного ответа. Распад тканей стимулирует повышение активности лейкоцитов и провоспалительных цитокинов, активность которых направлена на лизис поврежденных и инфицированных клеток.

2. В кровотоке коронавирус взаимодействует с рецепторами эритроцитов CD147, что приводит к нарушению основной их функции – передачи кислорода тканям. Такие же нарушения характерны и для средиземноморских гемоглобинопатий, что может объяснять более тяжёлое течение у пациентов с наследственно обусловленными анемиями и наибольшее количество летальных исходов в Средиземноморском регионе.

3. Последующий распад эритроцитов сопровождается высвобождением гемоглобина, не способного передавать кислород тканям. Гипоксия приводит к смещению кислотно-основного равновесия крови в сторону ацидоза, что ухудшает состояние различных органов и тканей, в первую очередь, тех, где уже имеются изменения.

4. Разрушение клеток, участвующих в снабжении тканей кислородом и гипоксия приводят к накоплению продуктов распада, являющихся эндогенными токсинами.

5. Гипоксемия приводит к нарастанию лактатацидоза, что приводит к усилению ДВС-синдрома, что наиболее выражено ухудшает состояние у больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом 2 типа.

6. Взаимодействие вируса с рецепторами АПФ-2 в других органах: почках, печени, головном мозге, пищеводе, подвздошной кишке приводит к нарушениям кровоснабжения по аналогичному механизму. Степень поражения тканей зависит от числа рецепторов АПФ-2 в них и имеющих предшествующих изменений.

## Фазы патогенеза COVID-19



На сегодняшний день этиотропного лечения не существует. Между тем патогенетический подход в лечении коронавирусной инфекции мог бы существенно облегчить ситуацию. Первые заключения о преобладании гемической гипоксии у больных COVID-19 сделали китайские врачи, затем их американские коллеги, однако эти данные не подтверждены клинически и являются лишь гипотезами, сформированными с использованием компьютерного моделирования. Несмотря на это, именно такой подход объясняет отсутствие эффективности в проводимой ИВЛ-терапии, увеличение смертности при превышении доз гидроксихлорохина, и необходимость использования аппаратов экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [31-35].

Следующие клинические примеры демонстрируют особенности течения COVID-19, отличающие его от других острых респираторных инфекций.

*Клинический пример № 1.*

Женщина, Н., 43 лет. Подтвержденный методом ПЦР COVID-19, двусторонняя полисегментарная нижнедолевая пневмония, по данным КТ,

поражение легочной ткани 25%. Наличие контакта отрицает, болеет 5 день. Клиническая картина: лихорадка 38,5°C, сухой, надсадный кашель, сатурация кислорода (SaO<sub>2</sub>) - 94%, частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 110 ударов в минуту, ощущение тяжести в грудной клетке, с 3-го дня болезни – секреторная диарея. Лечение: азитромицин 250 мг в сутки, левофлоксацин 500 мг в сутки, осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки, парацетамол 500-1000 мг при необходимости, обильное теплое питье. С 3-го дня болезни – лихорадка субфебрильная 37,3°C, SaO<sub>2</sub> - 92%, нарастающая одышка. В связи с нарастанием гипоксемии введен рибофлавин (витамин В2) 1% - 1 мл внутривенно, однократно – одышка купирована. Пациентка продолжает лечение, SaO<sub>2</sub> - 96%, сохраняется лихорадка субфебрильная 37,3°C, добавлена антиоксидантная терапия – аскорбиновая кислота, витамины А и Е, витамин D, дезинтоксикационная терапия – Зостерин-Ультра 60% 0,5 – 2 раза в сутки.

#### *Клинический пример № 2.*

Женщина, 33 года. Подтвержденный методом ПЦР COVID-19. Контакт с инфицированным SARS-CoV-2 - 25.03.2020 г. Больна с 02.04.2020 г. В первый день болезни – лихорадка 38,0°C, пучковая головная боль, локализованная в правой теменно-височной области, с иррадиацией в правый глаз, одышки нет, SaO<sub>2</sub> - 98%, ЧДД – 16 в минуту, ЧСС – 98 ударов в минуту. Лечение: риамилловир по 250 мг 3 раза в день, левофлоксацин 500мг 1 р/д, парацетамол – 500 мг при необходимости. С 3-го дня болезни - субфебрильная лихорадка 37,5°C, головная боль усиливается, без светлых промежутков, присоединяется диарея, кратковременный парез правой руки. В терапию добавлен энтеросорбент диоксид кремния коллоидный по 1 столовой ложке, растворенной в стакане теплой воды, в сутки. С 5-го дня болезни купированы головная боль, диарея, субфебрильная лихорадка не выше 37,3°C. С 6-го дня пациентка предъявляет жалобы на отсутствие обоняния, сухой кашель, слабость. Отмечена тахикардия 110 ударов в минуту, одышки нет. Терапия продолжена. По данным анализа



периферической крови: эозино- и базофилия - незначительно, по остальным показателям – без отклонений от референсных значений. Улучшение общего самочувствия к 27.04.2020 г.: улучшение сна, повышение активности, тахикардии нет, SaO<sub>2</sub> - 98%.

*Клинический пример № 3.*

Мужчина, 47 лет. Подтвержденный методом ПЦР COVID-19. Пациент болен с 24.04.2020 г. Жалобы на озноб, повышение температуры тела до 37,4°С днём, ночью – до 38,4°С, интенсивную головную боль, боли в мышцах и суставах. Носовое дыхание свободное, болей в горле не отмечает. Лечение: промывание носовых ходов изотоническим солевым раствором, физические методы охлаждения, обильное теплое питье, Энгистол, Гирель (в лечебных дозах, согласно инструкциям). С вечера 25.04.2020 г. получает Зостерин - Ультра 60% 0,5 на ночь, осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки, с 26.04.2020 г. левофлоксацин по 500 мг 1 раз в день, комбинацию витаминов А и Е 1 раз в сутки. Спустя двое суток лихорадка купирована, отмечается сухой кашель со скудной мокротой, ЧДД – 16 в минуту, SaO<sub>2</sub> - 98%. По данным КТ, инфильтративных изменений в легких нет.

Из представленных клинических случаев следует, что при добавлении энтеросорбирующих препаратов практически в начале лечения в двух из трех случаев удалось купировать острые симптомы интоксикации. В одном случае добавление объемной антиоксидантной терапии способствовало общему улучшению самочувствия и нормальным показателям сатурации. В одном из трех случаев добавление рибофлавина позволило купировать одышку и повысить показатель сатурации кислорода с 94 до 96%. Безусловно, антиоксидантная и сорбирующая терапия не могут стать основой лечения, тем не менее, целый ряд свойств (таблица 1) препаратов данной группы способен существенно облегчить течение и прогноз заболевания.

В этой связи патогенетическое лечение пациентов с COVID-19 выглядит иначе, чем стандартно принятые подходы к терапии острых

респираторных инфекций. Основными необходимыми пунктами представляются следующие:

1. Профилактика и лечение гипоксемии – аскорбиновая кислота (5% раствор 5-10 мл в/в), рибофлавин, глутатион, гипербарическая оксигенотерапия;

2. Дезинтоксикационная терапия (энтеросорбенты, Зостерин - Ультра, диоксид кремния коллоидный); гемосорбция, плазмаферез;

3. Улучшение кровотока: прямые антикоагулянты.

4. Профилактика и лечение гемолитической анемии, подавление гиперстимуляции иммунных реакций – препараты на основе хлорохина.

5. Профилактика активации вторичной флоры – антибиотикотерапия.

Алгоритм, включающий дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию, представлен в таблице 2.

Таблица 1.

Обоснование применения и спектр действия антиоксидантных и дезинтоксикационных препаратов\*\*.

Наименование препарата	Фармакологическая группа	Основные свойства	Взаимодействие с другими лекарственными средствами и противопоказания
Витамин А (ретинол)	Витамины и витаминоподобные средства	Активирует окислительно-восстановительные процессы, стимулирует синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, участвует в энергообеспечении метаболизма, создавая благоприятные условия для синтеза АТФ.	При одновременном применении с неомицином возможно уменьшение абсорбции ретинола.
Витамин Е (токоферол)	Витамины и витаминоподобные средства	Обладает антиоксидантной активностью, участвует в процессах тканевого метаболизма; предупреждает гемолиз эритроцитов, повышение проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез гема и гемсодержащих ферментов — гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы, пероксидазы; улучшает тканевое дыхание, стимулирует синтез белков, защищает от окисления витамин А.	Усиливает эффект стероидных противовоспалительных и НПВП, витаминов А и D, а также сердечных гликозидов, уменьшая их токсичность.
Витамин В2 (рибофлавин)	Витамины и витаминоподобные средства	Субстратно активирует синтез флавиновых коферментов, взаимодействует с АТФ, образует флавиномононуклеотид и флавинадениндинуклеотид, участвующие в переносе протонов и регулировании окислительно-восстановительных процессов.	Тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм рибофлавина. Хлорпромазин, амитриптилин и имипрамин за счет блокады флавинокиназы нарушают включение рибофлавина в флавинаденинмононуклеотид и флавинадениндинуклеотид и увеличивает его выведение с мочой. С рибофлавином несовместимы стрептомицин, тиамин и бенфотиамин в комбинациях с пиридоксином и цианкобаламином. Рибофлавин уменьшает активность эритромицина, тетрациклина, доксициклина, окситетрациклина и линкомицина; блеомицин инактивируется <i>in vitro</i> рибофлавином; ослабляет токсическое действие эргокальциферола, кальцитриола, хлорамфеникола (нарушение гемопоза, неврит зрительного нерва); усиливает инотропный эффект ланатозида Ц.
Зостерин - Ультра 60%	Энтеросорбирующие препараты	Элиминация токсинов возбудителей, существенное ослабление синдрома интоксикации, снижение патологической сенсibilизации организма, общеукрепляющее, иммуномодулирующее действие.	Может сорбировать другие вещества
Кремния диоксид коллоидный	Энтеросорбирующие препараты	Обладает выраженными сорбционными и детоксикационными свойствами. В просвете ЖКТ препарат связывает и выводит из организма эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы, патогенные бактерии и бактериальные токсины, антигены, пищевые аллергены, лекарственные препараты и яды, соли тяжелых металлов, радионуклиды, алкоголь; избыток билирубина, мочевины, холестерина и липидных комплексов, а также метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза.	Может сорбировать другие вещества
Аскорбиновая кислота (Витамин С)	Витамины и витаминоподобные средства	Оказывает метаболическое действие. Участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена,	

		свертываемости крови, регенерации тканей, в синтезе стероидных гормонов, повышает устойчивость организма к инфекциям, уменьшает сосудистую проницаемость, снижает потребность в витаминах В1, В2, А, Е, фолиевой кислоте, пантотеновой кислоте. Компенсирует повышенные потребности организма в витамине С при заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой.	
Цитофлавин	Витамины и витаминоподобные средства, метаболическое средство	Антигипоксическое и антиоксидантное действия. Янтарная кислота стимулирует аэробный гликолиз и синтез АТФ в клетках, улучшает тканевое дыхание за счет активации транспорта электронов в митохондриях, активирует сукцинатдегидрогеназу и другие окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса. Никотинамид (витамин РР) активирует никотинамидзависимые ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ. Инозин является предшественником АТФ, обладает способностью активировать ряд ферментов цикла Кребса, стимулируя синтез ключевых ферментов.	
Глутатион	Дезинтоксикационное средство	Улучшает стабильность клеточной мембраны, защищает мембрану клеток печени, увеличивает активность ферментов и печени и способствует детоксикации и восстановительной активности печени путем уничтожения свободных радикалов.	

\*\* Информация о препаратах из открытого электронного справочника: Российский справочник лекарственных средств [36].

Таблица 2.

Алгоритм лечения COVID-19 в зависимости от степени тяжести.

Вид терапии, метода диагностики	Степени тяжести		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Пато-генетическая	Витамины А, Е, С, D	Рибофлавин, Глутатион, Витамин С (внутривенно); препараты на основе гидроксихлорохина; ингибиторы янус-киназ (барицитиниб)	Рибофлавин, Глутатион, Витамин С (внутривенно), препараты на основе гидроксихлорохина; ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), гипербарическая оксигенация, ИВЛ, ЭКМО
Санация вторичной флоры	Промывание носа и горла растворами антисептиков	Пероральная антибактериальная терапия (азитромицин, кларитромицин, амоксициллина клавуланат, левофлоксацин, др.)	Преимущественно парентеральная антибактериальная терапия, включая антибиотики резерва
Дезинтоксикационная	Зостерин - Ультра 60%	Зостерин - Ультра 60%	Гемосорбция, плазмаферез
Этиотропное	Противовирусный препарат в соответствии с данными исследований	Противовирусный препарат в соответствии с данными исследований	Противовирусный препарат в соответствии с данными исследований; антиковидная плазма
Инструментальный контроль в динамике	Термометрия, измерение артериального давления, ЧСС, пульсоксиметрия, ЭКГ, КТ		
	-	-	Мониторинг ЭКГ, сатурации, парциального давления кислорода, индекс оксигенации
Лабораторный контроль в динамике	Детекция РНК вируса методом ПЦР, клинический анализ крови, общий анализ мочи, общая железосвязывающая способность, ферритин, С-реактивный белок, мочевины, креатинин, билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, глюкоза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, натрий, калий, хлор, D-димер		
	-	-	Коагулограмма (протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген), оценка кислотно-основного состояния (рН, РаО <sub>2</sub> , РаСО <sub>2</sub> , лактат, бикарбонаты); тропонин I, прокальцитонин

Учитывая данные наблюдений, при тяжелом и средне-тяжелом течении терапия должна быть начата еще на догоспитальном этапе, при транспортировке пациента. Показаны ингаляции кислородом и антиоксидантная терапия. Для тяжелых пациентов возможно применение закиси азота, что в настоящее время обсуждается специалистами.

### Заключение

Сложившаяся общемировая эпидемическая ситуация диктует необходимость поиска новых схем лечения практически ежедневно. На наш взгляд, основная задача в текущий период - предотвратить переход течения заболевания пациентов с COVID-19 от легкой формы к тяжелой и крайне-тяжелой, а также выработать эффективные меры профилактики отдаленных последствий для бессимптомных носителей.

### Выводы:

Антиоксидантная, дезинтоксикационная и энтеросорбирующая терапия эффективна в купировании интоксикационного и гипоксического синдромов, оказывает благоприятное влияние на состояние пациентов с COVID-19. Безусловно, выбор препаратов для патогенетической терапии должен проводиться индивидуально, с учётом физикальных, лабораторных и инструментальных показателей, а также сопутствующей патологии и проводимой базисной терапией.

**Для корреспонденции:**

**Руженцова Татьяна Александровна** – доктор медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований, профессор образовательного центра Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: [ruzhencova@gmail.com](mailto:ruzhencova@gmail.com); ORCID: 0000-0002-6945-2019.

**Хавкина Дарья Александровна** – врач-терапевт неотложной помощи взрослому населению Скорой и неотложной помощи имени А.С. Пучкова, ДЗМ Москвы, РФ, статистик отдела клинических исследований Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: [havkina@gmail.com](mailto:havkina@gmail.com); ORCID: 0000-0001-5919-9841.

**Чухляев Павел Владимирович** – врач-терапевт неотложной помощи взрослому населению Скорой и неотложной помощи имени А.С. Пучкова, ДЗМ Москвы, РФ, методист отдела клинических исследований Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты

прав потребителей и благополучия человека; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: [pafachka@gmail.com](mailto:pafachka@gmail.com), **ORCID:0000-0003-1210-1215**.

**Гарбузов Александр Александрович** – методист отдела клинических исследований Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: [os.vertebra@gmail.com](mailto:os.vertebra@gmail.com); ORCID: ORCID: 0000-0002-3378-8418.

**Шушакова Екатерина Константиновна** – младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора); 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А, тел. +7-495-304-56-96; e-mail: [ketlu@bk.ru](mailto:ketlu@bk.ru).

**For correspondence:**

**Tatiana A. Ruzhentsova**, Doctor of medical sciences, Head of clinical research Department, professor of Educational Center of Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare; Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia; Telephone: +7(495) 672-11-58; e-mail: [ruzhencova@gmail.com](mailto:ruzhencova@gmail.com); ORCID: 0000-0002-6945-2019.

**Daria A. Khavkina**, emergency physician, Moscow Ambulance, Statistic of clinical research Department of Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare; Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia; Telephone: +7-495-672-11-58; e-mail: [havkina@gmail.com](mailto:havkina@gmail.com); ORCID: 0000-0001-5919-9841.

**Pavel V. Chukhlaev**, emergency physician, Moscow Ambulance, Methodist of clinical research Department of Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare; Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia; Telephone: +7-495-672-11-58; e-mail: pafachka@gmail.com, **ORCID**:0000-0003-1210-1215.

**Alexander A. Garbuzov** – paramedic, Moscow Ambulance, Methodist of clinical research Department of Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare; Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia; Telephone: +7-495-672-11-58; e-mail: [os.vertebra@mail.ru](mailto:os.vertebra@mail.ru).

**Ekaterina K. Shushakova** - junior researcher of the clinical Department of infectious pathology of Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare; Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia; Telephone: +7-495-304-56-96; e-mail: [ketlu@bk.ru](mailto:ketlu@bk.ru).

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Conflict of interest**

The authors claim that there is no conflict of interest.

### **Список литературы**

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).



2. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. National Science Review 2020.

2. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> (Accessed on February 14, 2020).

3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Accessed on February 14, 2020).

4. World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020 <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---24-february-2020> (Accessed on February 26, 2020).

5. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020; 395:473.

6. European Centre for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus in China. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china> (Accessed on January 23, 2020).

7. World Health Organization. WHO Disease outbreak news: Novel Coronavirus - Republic of Korea (ex-China). January 21, 2020. <https://www.who.int/csr/don/21-january-2020-novel-coronavirus-republic-of-korea-ex-china/en/> (Accessed on January 21, 2020).

8. Centers for Disease Control and Prevention. First travel-related case of 2019 novel coronavirus detected in United States, January 21, 2020. <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0121-novel-coronavirus-travel-case.html> (Accessed on January 21, 2020).

9. Centers for Disease Control and Prevention. Second travel-related case of 2019 novel coronavirus detected in United States, January 24, 2020.

<https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0124-second-travel-coronavirus.html>  
(Accessed on January 24, 2020).

10. Day M. COVID-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020; 368:m1086.

11. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. 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.

European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of 2019-nCov cases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (Accessed on January 26, 2020).

11. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in the US. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html> (Accessed on February 10, 2020).

12. 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; 14:72.

13. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; :105932.

14. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* - In Press 17 March 2020 DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

15. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, et al. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:147.

16. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$  Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212:1904.

World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2. January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Accessed on January 23, 2020).

17. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020.

18. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020.

19. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology* 2020; :200370.

20. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020.

21. Chang, Lin M, Wei L, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *JAMA* 2020.

22. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020; 368:m606.

23. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clin Infect Dis* 2020.

24. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.

25. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; :1.

26. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; :200642.

27. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020; :200823.

28. Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020; :200343.

29. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidance on Evaluating and Testing Persons for COVID-19. HAN429. [https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00429.asp?deliveryName=USCDC\\_511-DM22015](https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00429.asp?deliveryName=USCDC_511-DM22015) (Accessed on March 09, 2020).

30. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 14, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (Accessed on March 15, 2020).

31. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:140.

32. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions> (Accessed on February 28, 2020).

33. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Patient management. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management> (Accessed on February 02, 2020).

34. World Health Organization. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. Updated February 4, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts) (Accessed on February 14, 2020).

35. Камкин Е.Г. и соавт. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздравсоцразвития РФ. Версия 6: [https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020\\_MR\\_COVID-19\\_v6.pdf](https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf).

36. Электронный Российский справочник лекарственных средств: <https://www.rlsnet.ru>.

### **References**

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).

2. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. National Science Review 2020.

2. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> (Accessed on February 14, 2020).

3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Accessed on February 14, 2020).

4. World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020 <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---24-february-2020> (Accessed on February 26, 2020).

5. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473.

6. European Centre for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus in China. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china> (Accessed on January 23, 2020).

7. World Health Organization. WHO Disease outbreak news: Novel Coronavirus - Republic of Korea (ex-China). January 21, 2020. <https://www.who.int/csr/don/21-january-2020-novel-coronavirus-republic-of-korea-ex-china/en/> (Accessed on January 21, 2020).

8. Centers for Disease Control and Prevention. First travel-related case of 2019 novel coronavirus detected in United States, January 21, 2020. <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0121-novel-coronavirus-travel-case.html> (Accessed on January 21, 2020).

9. Centers for Disease Control and Prevention. Second travel-related case of 2019 novel coronavirus detected in United States, January 24, 2020. <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0124-second-travel-coronavirus.html> (Accessed on January 24, 2020).

10. Day M. COVID-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020; 368:m1086.

11. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. 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.

European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of 2019-nCov cases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (Accessed on January 26, 2020).

11. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in the US. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html> (Accessed on February 10, 2020).

12. 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; 14:72.

13. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; :105932.

14. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* - In Press 17 March 2020 DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

15. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, et al. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:147.

16. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$  Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212:1904.

World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2. January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Accessed on January 23, 2020).

17. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020.

18. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020.

19. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology* 2020; :200370.

20. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020.
21. Chang, Lin M, Wei L, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *JAMA* 2020.
22. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020; 368:m606.
23. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clin Infect Dis* 2020.
24. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
25. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; :1.
26. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; :200642.
27. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020; :200823.
28. Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020; :200343.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidance on Evaluating and Testing Persons for COVID-19. HAN429. [https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00429.asp?deliveryName=USCDC\\_511-DM22015](https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00429.asp?deliveryName=USCDC_511-DM22015) (Accessed on March 09, 2020).



30. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 14, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (Accessed on March 15, 2020).

31. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:140.

32. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions> (Accessed on February 28, 2020).

33. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Patient management. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management> (Accessed on February 02, 2020).

34. World Health Organization. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. Updated February 4, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts) (Accessed on February 14, 2020).

35. Kamkin et. all. Prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines of the Ministry of health and social development of the Russian Federation. Version 6: [https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020\\_MR\\_COVID-19\\_v6.pdf](https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf).

36. Russian reference list of medicines: <https://www.rlsnet.ru>.