# РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ / EDITORIAL

УДК 616.9:614.44
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21

## КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19. ПРИРОДА ВИРУСА, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. СООБЩЕНИЕ 1

©[1,2,3]*Н. А. Беляков,* [1,2,3]*В. В. Рассохин,* [1,3]*Е. Б. Ястребова*
[1]ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия
[3]ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

В этом номере мы начинаем публикацию серии сообщений, посвященных эпидемиологии, клинике, диагностике, лечению, профилактике, медицинским и социальным последствиям COVID-19. Учитывая тревожность ситуации, предполагаемый размах и скорость распространения инфекции, вовлечение в проблему всего населения страны, независимо от пола, возраста и принадлежности к различным социальным группам, наряду с всеобъемлющим соблюдением мер социальной и медицинской профилактики, необходимы упреждающая подготовка и непрерывное образование медицинских специалистов, поскольку новый коронавирус не только новый с точки зрения его молекулярно-биологических особенностей, но в разрезе возможных трудностей диагностики и лечения, особенностей клинического течения, высокого риска развития критических состояний и осложнений, высокой летальности, что мы уже увидели на примере Китая, США, стран Европы. В первом сообщении мы постарались осветить накопленный опыт в области изучения природы нового коронавируса, эпидемиологии, патогенеза и клинических проявлений заболевания, представить сведения из литературных источников, основанных на опыте преодоления этого грозного заболевания и его последствий наших коллег.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, эпидемиология, патогенез, клиника

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2020. Т. 12, № 1. С. 7–21, DOI: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21.

Контакт: *Рассохин Вадим Владимирович, ras-doc@mail.ru*

## CORONAVIRUS INFECTIOUS DISEASE COVID-19. NATURE OF VIRUS, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, REPORT 1

©[1,2,3]*N.A. Belyakov,* [1,2,3]*V.V. Rassokhin,* [1,3]*E.B.Yastrebova*
[1]First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Russia
[2]Institute of Experimental Medicine RAS, St. Petersburg, Russia
[3]St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia

In this number, we begin publication of case series devoted to epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment, prevention, medical and social consequences of COVID-19. Taking into account the situation anxiety, infection scope and spread rate, involvement of the whole nation into the problem irrespective of gender, age, social affiliations along with comprehensive observing social and medical prevention measures, preemptive training and continuing education of medical specialists are essential considering that novel coronavirus is new not only viewed from its molecular biological features perspective but also from the perspective of possible difficulties of diagnosis and treatment, clinical features, high risk of development of critical conditions and complications, high mortality rate that has been shown by an example of China, USA, and European Countries.

In the first report, we tried to highlight the experience gained in the study of novel coronavirus nature, epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations, give information from literature sources based on the experience of our colleagues in coping with serious disease and its consequences.

**Key words:** coronavirus virus, COVID-19, epidemiology, pathogenesis, clinics

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Belyakov N. A, Rassokhin V. V., Yastrebova E. B. Coronavirus infectious disease COVID-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations, report 1 // *HIV infection and immunosuppression*. 2020. Vol. 12, No. 1. P. 7–21. DOI: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21.

Contact: *Rassokhin Vadim Vladimirovich, ras-doc@mail.ru*

**Введение.** Коронавирусная инфекция (COVID-19) вызывает тяжелое острое заболевание с развитием в ряде случаев респираторного дистресс-синдрома. Вирус был впервые выявлен во время эпидемической вспышки в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай [1]. Первоначально ВОЗ об этом было сообщено 31 декабря 2019 г., а уже 30 января 2020 г. ВОЗ объявила вспышку COVID-19 глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения [2, 3]. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила COVID-19 глобальной пандемией, впервые назвав пандемией инфекционный процесс после пандемии гриппа H1N1 в 2009 году [4].

**Эпидемиология, пути передачи и распространения.** Случаи инфекции COVID-19 зарегистрированы в большинстве стран мира на всех континентах. Чаще всего случаи заболевания были связаны с поездками в КНР, а с конца февраля 2020 г.— в Италию, Южную Корею, Иран. С конца марта опережающими темпами растет поражение населения США. На апрель 2020 г. в мире COVID-19 инфицировано более миллиона человек, зарегистрировано свыше 50 тысяч летальных исходов, связанных с инфекционным заболеванием [5]. Наиболее пораженными регионами являются США, Италия, Испания, Франция и некоторые другие страны на различных континентах.

В Российской Федерации общее число зараженных составляет несколько тысяч человек и их число ежедневно возрастает. Большинство новых случаев зафиксировано в двух столицах, в Республике Коми, во Владимирской и Вологодской областях, Марий Эл, Калмыкии и Алтайском крае и др. В настоящее время не выявлено инфицированных больных только в двух из 85 субъектов РФ.

Болезнь, вызванная новым коронавирусом, была названа ВОЗ COVID-19 — новая аббревиатура, полученная от «коронавирусная болезнь 2019 года». Это название было выбрано для того, чтобы избежать неверных трактовок с точки зрения происхождения вируса, популяций, географии или ассоциаций с животными [6, 7]. 11 февраля 2020 г. исследовательская группа по коронавирусу Международного комитета по таксономии вирусов опубликовала заявление, в котором объявила официальное обозначение нового вируса: тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) [8–11]. В настоящем изложении по отношению к наименованию вируса и вызванного им инфекционного процесса будет использована одна аббревиатура — COVID-19.

Случаи смерти, связанные с COVID-19 в Китае, в основном наблюдались в группе пожилых людей старше 60 лет и с серьезными сопутствующими заболеваниями. В США относительная смертность была наиболее распространена среди людей в возрасте старше 85 лет (10–27%), в возрасте 65–84 лет (3–11%), 55–64 лет (1–3%), 20–54 лет (<1%). По состоянию на 16 марта 2020 г. не было зарегистрировано связанных с этим случаев смерти среди лиц в возрасте 19 лет и моложе [12]. Такая же ситуация прослеживается и в Италии, где на сегодняшний день наблюдается самая тяжелая ситуация среди стран в Европе, регистрируется наиболее высокий уровень смертельных исходов от COVID-19 в старших возрастных группах населения.

В США на долю пациентов в возрасте 65 лет и старше приходится треть всех зарегистрированных случаев COVID-19, 45% госпитализаций, 53% госпитализаций в отделение интенсивной терапии и 80% смертельных исходов, связанных с инфекцией [12].

Среди американских пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, 7% составляли взрослые в возрасте 85 лет и старше, 46% — в возрасте 65–84 лет, 36% — в возрасте 45–64 лет и 12% — в возрасте 20–44 лет. В отделение интенсивной терапии не поступали лица моложе 19 лет

[12]. В феврале 2020 года в Калифорнии был зарегистрирован первый случай заболевания COVID-19, не связанный с поездкой в Китай или известным контактом с инфицированным путешественником [13]. В настоящее время сообщается о распространении вируса среди населения в большинстве штатов [14].

Еще в начале марта ВОЗ постулировала: такая ситуация может привести к тому, что большое число пациентов будут одновременно нуждаться в медицинской помощи, это приведет к перегрузке всей системы здравоохранения, массовому увеличению числа госпитализаций и смертей [14]. Прогрессирующее ухудшение эпидемиологической ситуации в ряде стран в течение марта, прежде всего в Италии, Испании, США и ряде других, демонстрирует правдивость и жизнеспособность таких утверждений.

На момент написания данной статьи, учитывая все выявленные случаи инфекции, не наблюдается гендерных различий среди заболевших, средний возраст которых составляет 51 год, а наиболее тяжелые формы заболевания регистрируются у пациентов старше 60 лет, меньшая восприимчивость — у детей и молодых людей [15]. К людям с риском заражения относятся лица в регионах с высокой территориальной передачей инфекции, медицинские работники, оказывающие помощь пациентам с COVID-19 и ухаживающие за ними, люди, находящиеся в близком контакте с инфицированными, и путешественники, возвращающиеся из мест, где было зарегистрировано распространение вируса [14, 16, 17]. Для лиц, которые находятся в группе высокого риска осложнений, связанных с COVID-19, включая пожилых людей и пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, сахарный диабет, заболевания легких), существуют максимальные риски осложнений и раннего летального исхода [18].

**Путь передачи.** Считается, что передача инфекции происходит через капли жидкого содержимого дыхательных путей, которые вылетают у заболевшего при кашле и чихании, как и при других респираторных инфекциях, включая грипп и риновирус [19], возможна также передача вируса воздушно-пылевым и контактным путями. При этом к факторам передачи можно отнести воздух, пищевые продукты, контаминированные предметы обихода.

По данным ВОЗ, распространение вируса в Китае, по-видимому, в значительной степени было ограничено первоначально членами семьи, медицинскими работниками и другими близкими контактами и, вероятно, передавалось респираторно-капельным путем. Официальные лица ВОЗ прогнозируют, что вспышка болезни может быть локализована, если эта закономерность сохранится. Тяжелые случаи заболевания в Китае в основном регистрировались у людей старше 40 лет с наличием хронических сопутствующих заболеваний, чаще возникали у мужчин [11]. Выявлено относительно малое количество инфицирования среди маленьких детей, и те из них, кто был заражен, по-видимому, имели легкое течение заболевания [20].

Опубликованные в последнее время данные свидетельствуют, что пациенты, у которых заболевание протекает в бессимптомной форме, в течение 2–8 дней все еще способны передавать инфекцию. Это вызывает озабоченность по поводу эффективности медицинской и социальной изоляции [21, 22].

Zou и соавт. проследили за экспрессией вируса в тампонах от инфицированных людей в когорте пациентов. Они обнаружили увеличение вирусной нагрузки в то время, когда у пациентов появились симптомы заболевания. У одного пациента симптомы заболевания так и не проявились, но у него только на 7-й день перестал выделяться вирус после регистрации предполагаемого времени инфицирования [23].

Первая попытка описать развивающуюся эпидемию была сделана на основании отчета о 425 пациентах с подтвержденным COVID-19 в городе Ухань. Если часть случаев инфицирования в начале эпидемии можно было связать с контактом и воздействием сырых морепродуктов с оптовых рынков, то в последующем такой связи проследить не удавалось, что еще больше укрепило мнение в пользу передачи инфекции от человека к человеку. Установлено, что период инкубации для новых инфекций составляет 5,2 дня, а диапазон — от 4 до 14 дней. К этому моменту эпидемия удваивалась примерно каждые 7 дней, и базовое репродуктивное число составляло 2,2 (то есть каждый пациент заражает в среднем 2,2 других) [24]. Полученные в дальнейшем данные, вероятно, лучше определят клиническое течение, время инкубации и продолжительность самого вирулентного периода заболевания.

10 марта 2020 г. доктор Цзунью Ву из Китая выступил с докладом на конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям (CROI-2020), в котором подробно изложил последние данные из Китая, включая свежие сведения об эпи-

демиологии процесса и клинической картине в большинстве выявленных случаях. К началу марта стало понятно, что COVID-19 все еще наиболее сильно проявлялся у пожилых людей, но заметного преобладания мужчин больше не отмечалось. Суммарно распределение всех клинических случаев по тяжести течения было следующим: в 40% случаев наблюдалось «легкое» течение без каких-либо симптомов пневмонии, еще у 40% пациентов имелись «умеренные» проявления, т.е. средней степени тяжести с симптомами вирусной пневмонии, у 15% заболевание имело тяжелое, а у 5% — критическое течение.

В течение болезни 10–12% случаев, которые первоначально представлялись как легкая или умеренная болезнь, прогрессировали до тяжелой, а 15–20% тяжелых случаев в конечном итоге становились критическими. Среднее время от начала появления симптомов заболевания составило 5–6 дней. Пациенты с легкими случаями заболевания выздоравливают в течение 2 недель, в то время как больным с тяжелыми инфекциями может потребоваться 3–6 недель для выздоровления. Летальные исходы наблюдались через 2–8 недель после появления симптомов заболевания.

Важно отметить, что после детальной оценки всей симптоматики, которая развивалась у пациентов, полностью бессимптомная инфекция была редкой (<1%). Анализ вирусологических данных позволяет предположить, что у инфицированных пациентов может происходить выделение вируса за 1–2 дня до появления симптомов, что вызывает беспокойство по поводу длительного бессимптомного распространения инфекции.

**Характеристика вируса.** Микробы перебирались от одного вида к другому и превращались в новые патогены на протяжении всего того времени, что человек живет в окружении других животных. За последние 50 лет свыше 300 раз появлялись в виде вспышек новые или давно забытые инфекции, в том числе три коронавирусные инфекции в 2002, 2012 и 2019 годах. Условием их появления является непосредственный контакт старого и нового биологического хозяев вируса и отсутствие должной санитарии, что характерно для азиатских рынков.

Коронавирусы составляют обширное семейство из 40 вирусов, 7 из которых вызывают заболевания у человека. Некоторые коронавирусы, которые обычно заражают животных, постепенно эволюционировали и стали способными заражать людей. COVID-19, вероятно, является одним из таких вирусов, инфицирование которым предположительно впервые произошло на крупном оптовом рынке животных и морепродуктов в Ухане. Далее речь идет о лицах, которые сообщили об отсутствии контактов с оптовыми рынками животных и морепродуктов, что свидетельствует о распространении вируса от человека к человеку [25].

*«Стоит патогену преодолеть порог единицы, и он сорвет оковы, удерживающие его в животном резервуаре. Теперь это полноправный человеческий патоген, способный самостоятельно существовать в человеческом организме. Механизмов, позволяющих зоонозным патогенам перейти к непосредственному распространению от человека к человеку и перестать зависеть от животных их носителей, существует довольно много»* (Шах С. Пандемия: Всемирная история смертельных вирусов, 2017).

Новые вирусы монофилетичны (монофили́я (др.-греч. μόνος — один, и φυλή — семейный клан), что подразумевает происхождение всех представителей таксона от одного общего предка, когда данный таксон включает в себя всех потомков соответствующего общего предка [26].

Они произошли от одного общего предка приблизительно два года до эпидемии. Вирусы отличаются от своих родственников одним местом в геноме — в нем произошла рекомбинация между коронавирусом летучей мыши и другим вирусом. Этот участок генома кодирует поверхностный гликопротеин — белок с углеводными частями, с помощью которого вирус прикрепляется к рецептору на поверхности клетки. Участок кода вирус взял у своего родственника, который живет, по-видимому, в организме китайских змей или других пресмыкающихся. Предположительно, летучие мыши заразили их своим коронавирусом, в результате чего и появился новый вид вирусов. Также возможными хозяевами считают двух змей: южнокитайского многополосного крайта и китайскую кобру. Обе продавались на рынке морепродуктов в Ухане. Вероятно, что к моменту написания запланированной третий части обзора промежуточные хозяева COVID-19 будут уточнены с большей долей вероятности.

Ближайшими вирусами, вызывающими тяжелые дыхательные нарушения, являются SARS (Severe acute respiratory syndrome) — тяжелый острый респираторный синдром и MERS (Middle East respiratory syndrome) — ближневосточный респираторный синдром также вызываются коронавирусами, кото-

рые перешли от животных к человеку. Более 8000 человек заболели SARS, почти 800 из них умерли от этой болезни (уровень смертности составил приблизительно 10%), прежде чем она была взята под контроль в 2003 году [27]. MERS продолжает появляться в единичных случаях, с 2012 года зарегистрировано в общей сложности 2465 лабораторно подтвержденных случаев, что привело к 850 смертям (уровень смертности составил 34,5%) [28]. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ вирус, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV), отнесен ко II группе патогенности (патогенные биологические агенты, в отношении которых известны случаи летальных исходов заболевания и/или имеются сведения о высоком эпидемическом потенциале). По классификации ВОЗ — II группа риска (умеренная индивидуальная опасность, низкая общественная опасность). SARS-CoV-2 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715).

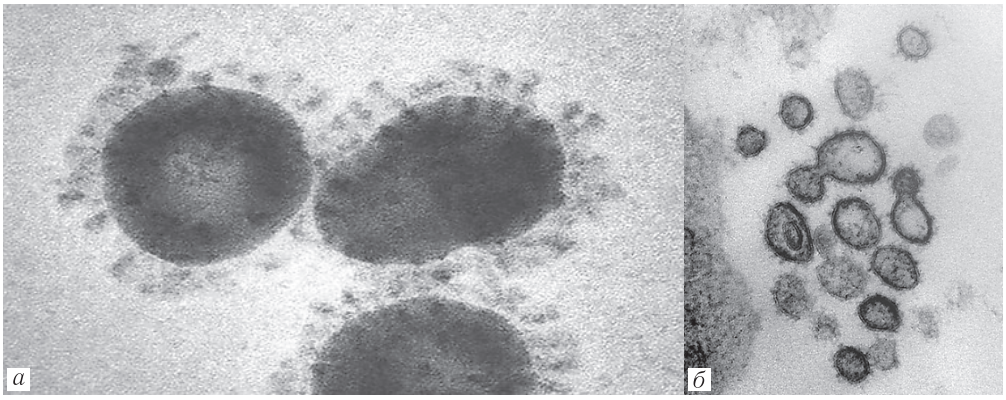


**Рис. 1.** COVID-19 под электронным микроскопом (*а*) и в ткани легкого (*б*) [29]
**Fig. 1.** COVID-19 under an electron microscope (*а*) and in lung tissue (*б*) [29]

Полный геном COVID-19 уже достаточно изучен, его первая широкая публикация китайскими органами здравоохранения была сделана вскоре после обнаружения вируса, что облегчило процесс диагностики и идентификации возбудителя инфекции (рис. 1). COVID-19 — одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae*, группе 2b бета-коронавирусов, который имеет по меньшей мере 70% сходства в генетической последовательности с SARS-CoV, его размер составляет около 100 нм [28].

Проанализированные в различных странах и от разных пациентов геномы вирусов показали идентичность последовательностей аминокислот тем, о которых было сообщено из Китая [14]. Подобно MARS-CoV и SARS-CoV, COVID-19 имеет первичное происхождение от летучих мышей, поражает ткани легкого (рис. 2) [14].

**Патогенез и основные закономерности поражения органов и систем.** Воздушно-капельным, воздушно-пылевым или контактным путем вирус попадает в организм человека. Контактный путь подразумевает проникновение вируса через слизистые оболочки глаз, носа, носо- и ротоглотки. Следует отметить способность вирусов проникать через клеточные барьеры различными механизма-

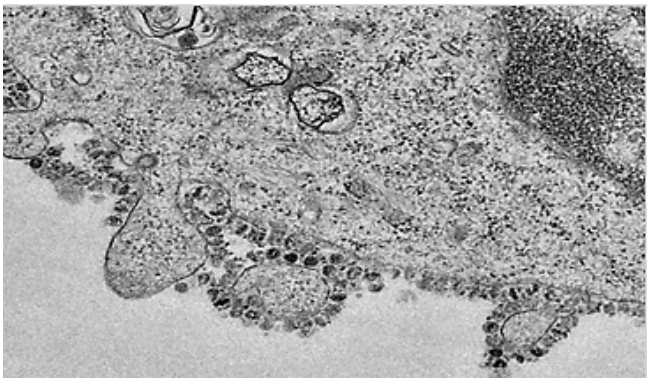

**Рис. 2.** Размножение коронавируса [30]. Вирионы видны в виде округлых образований, примыкающих к мембране клетки
**Fig. 2.** Reproduction of coronavirus [30]. Virions are visible in the form of rounded formations adjacent to the cell membrane

ми транспорта, что было показано ранее и обобщено на примере вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (рис. 3) [31]. К этим механизмам может быть добавлен путь проникновения через эпителиальные барьеры посредством перемещения с моноцитами-макрофагами, что особо важно для рассмотрения механизмов повреждения в легком при системном воспалении. В этой связи организм для вируса можно рассматривать как однородную по проницаемости среду, где вирус может распространяться независимо от пути проникновения.

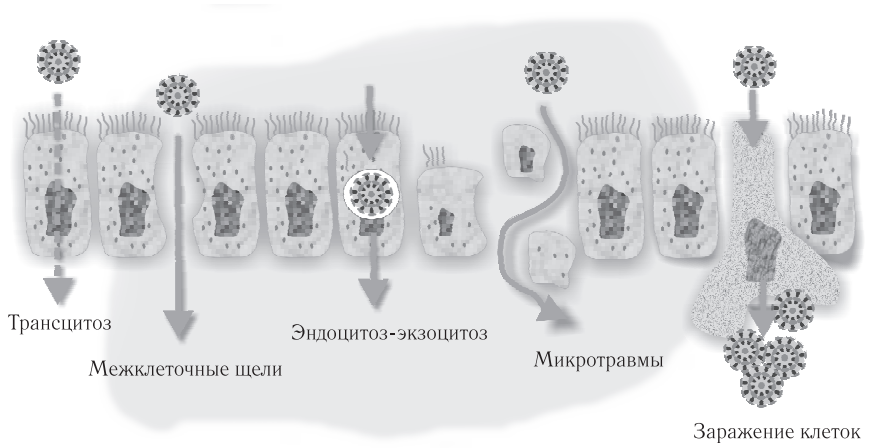


**Рис. 3.** Механизмы транспорта вирусов через клеточные мембраны на примере ВИЧ по материалам М.Р.Бобковой [31]
**Fig. 3.** The mechanisms of virus transport through cell membranes on the example of HIV based on the materials of M.R.Bobkova [31]

Тем не менее воздушный путь, вероятнее всего, является основным и доминирует в масштабе распространения COVID-19 в обществе. Вирус при дыхании адсорбируется в дыхательных путях за счет конвективных потоков воздуха на уровне 7–8-й генерации бронхов. Далее его путь в альвеолы достаточно сложен из-за противодействия ворсинчатого аппарата бронхов, работающего в норме в дыхательных путях в противотоке инородным частицам. Но и этот путь преодолевается в период воспалительного процесса, следующего за инфицированием.

Большинство вирусов имеют свои предпочтения в выборе клеток для пролиферации в организме биологического хозяина. Этот выбор предопределяется наличием тропных рецепторов вируса и клетки. Для COVID-19 этими рецепторами могут быть белки к ферменту АПФ2 или трансмембранный гликопротеин CD147, которые имеются на эндотелиальной и эпителиальной альвеолярной поверхности. Они присутствуют также на энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки, что и объясняет частые диспепсические нарушения у больных после инфицирования COVID-19.

В легких, судя по развитию дыхательных расстройств, наиболее уязвимы альвеолоциты 2-го типа, которые осуществляют ряд важных функций:

— синтез сурфактанта, лизоцима, интерферона;
— нейтрализация оксидантов;
— транспорт воды и ионов и др.

Несмотря на то, что альвеолоциты-2 занимают $^{1}/_{20}$ поверхности альвеол, они определяют баланс воздушности и гидратации легочной ткани. Это наиболее метаболически активные клетки, что является привлекательным для репродукции вирионов COVID-19. Они в итоге и являются наиболее уязвимыми в процессе инфекционного воспаления с развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС).

Патогенез COVID-19 еще недостаточно изучен. Вероятными считают два пути попадания в клетку: рецептором вируса может служить рецептор к ферменту АПФ2 или трансмембранный гликопротеин CD147. Не установлен и преимущественный путь проникновения вируса в клетку [32].

Путь реализации задачи через АПФ2 можно представить следующим образом:

— S-белок короны вирусов по своей структуре имитирует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2);
— благодаря этому вирусные частицы успешно связываются с рецепторами АПФ2 (их много на поверхности клеток легких — альвеолоцитов);
— после чего впрыскивают свою РНК внутрь клетки;
— взаимодействие вируса с этими рецепторами осуществляется посредством субъединицы S2 через гептад-повторы 1 и 2 (HR1 и HR2);
— аффинность к рецептору АПФ2 S-протеина вируса SARS-CoV-2 в 10–20 раз больше, чем у SARS-CoV-1, что обусловливает большую контагиозность;
— молекулы, которые обеспечивают инвагинацию клеточной мембраны с комплексом вирус–рецептор, неизвестны [33].

Механизм проникновения в клетку с использованием рецептора CD147 такой же, как и при проникновении через АПФ2. Рецептор CD147 относится к семейству иммуноглобулинов. По данным лабораторных исследований *in vitro*, для блокирования пути проникновения через CD147 могут быть эффективны моноклональные антитела (меполизумаб).

Попав в клетку, РНК COVID-19 запускает процесс репликации вируса. Вирус собирается несколькими независимыми частями, после этого везикулы, содержащие вирион, сливаются с плазматической мембраной, происходит выделение вируса.

В отличие от других патогенных коронавирусов, вызывающих сезонное ОРВИ, COVID-19 реплицируется в верхних дыхательных путях первоначально без выраженной клинической картины. Однако через несколько суток латентного периода в клетках начинаются изменения метаболических процессов, что нарушает обычный ритм работы, включая синтез необходимых ингредиентов для функционирования альвеол. Далее клетки разрушаются и гибнут по одному из сценариев апоптоза, не в состоянии обеспечить жизнь альвеол легкого, с развитием РДС, подробно описанного для критических состояний различного генеза [34, 35].

Необходимо отметить весьма важный аспект универсальности легочных повреждений, независимо от первичного альтерирующего фактора, приводящего к РДС. Начальным этапом процесса является активация альвеолярных макрофагов с выбросом провоспалительных компонентов, куда входит группа интерлейкинов, в том числе IL-6, -8, фактор некроза опухоли-α (TNF-α), группа хемоаттрактантов, стимулирующих перемещение моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий (рис. 4). Этому перемещению способствуют системная воспалительная реакция и повышение сосудистой проницаемости [36].

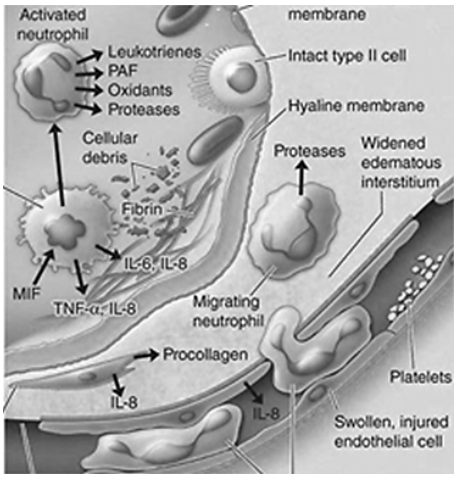


**Рис. 4.** Патогенез респираторного дистресс-синдрома. Фрагмент рисунка [37]

**Fig. 4.** Pathogenesis of respiratory distress syndrome. Fragment of the drawing [37]

Процессы протекают на фоне интенсивной вирусной активности, которая, по-видимому, происходит как в эндотелии, так и эпителиальных клетках (рис. 5). В первую очередь страдают альвеолоциты-2, что нарушает гармонизацию процессов вентиляции и перфузии с накоплением жидкости в альвеолах.

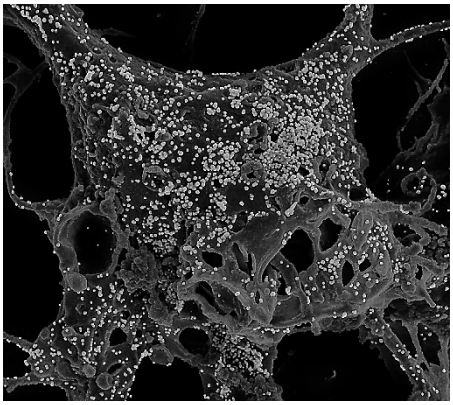

**Рис. 5.** Электроннограмма MERS_*Coronavirus_Particles* в легочной ткани. Вирус контрастирован и имеет вид многочисленных точек [38]

**Fig. 5.** Electron diffraction pattern of MERS_*Coronavirus_Particles* in lung tissue. The virus is contrasted and has the appearance of numerous dots [38]

Лейкоциты являются источником лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов, протеаз, оксидантов. Эта реакция освобождения биологически активных и агрессивных компонентов клеток вызывает выпадение фибрина в альвеолах, образование гиалиновых мембран, микротромбообразование в сосудистом русле легких (рис. 6).

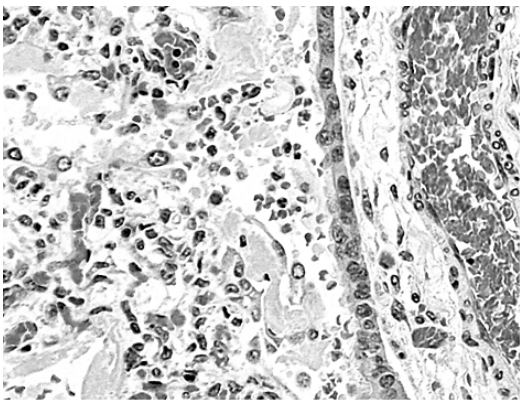

**Рис. 6.** Респираторный дистресс-синдром: клеточная инфильтрация, токсический отек, обилие узелков в альвеолах, формирование гиалиновых мембран, агрегация клеточных элементов в сосуде, формирование эритроцитарных сладжей [39]

**Fig. 6.** Respiratory distress syndrome: cell infiltration, toxic edema, an abundance of nodules in the alveoli, the formation of hyaline membranes, aggregation of cellular elements in the vessel, the formation of red blood cells [39]

Острый процесс завершается первичной гипоксемией, нарушением вентиляционной функции

и дренажа бронхиального дерева, где начинается отек и нарушение функции мерцательного эпителия. Дальнейшему прогрессированию процессов и развитию пневмонии благоприятствует присоединение вторичной бактериальной микрофлоры [40, 41]. Необходимо отметить, что пневмония может развиться и без РДС и носить обратимый характер, что позволяет избежать смерти в острый период, но оставить серьезное осложнение в виде организованного фиброза легких [42, 43].

**Течение COVID-19 по сравнению с SARS и MERS.** В ранних сообщениях имелись описания COVID-19 как клинически более мягкого варианта коронавирусной инфекции по сравнению SARS и MERS, с точки зрения тяжести протекания и частоты летальных исходов [28]. Вместе с тем постепенно уровень смертности для COVID-19 нарастает, но до сих пор, по-видимому, в целом не превышает 5–7%, за исключением отдельных территорий [11].

В Соединенных Штатах Америки относительная смертность наиболее высока среди больных в возрасте 65–84 лет (3–11%) [12]. Поражение в первую очередь пожилых людей было характерно в начале эпидемического процесса и в Италии, что в определенной степени связано с высокой концентрацией людей старшего возраста на севере страны и вовлечением в процесс домов престарелых.

В конце марта появились сведения о распространении вируса на более молодую часть населения, включая большую когорту медицинских работников, умерших в Италии от COVID-19. В России с начала эпидемии инфицировались лица различного пола и возраста.

В Минздраве России отмечали, что с возрастом увеличивается риск перенести COVID-19 в более тяжелой форме. В то же время за одни сутки первой недели апреля в Москве коронавирус диагностировали у 210 человек в возрасте от 18 до 45 лет, у 143 — от 46 до 65 лет и у 67 пациентов старше 65 лет. Также заболели 14 детей. Сделано предположение, что представители старшего поколения бережнее относятся к своему здоровью и стараются реже покидать квартиры. Молодые же не всегда соблюдают рекомендации. Играют свою роль и образ жизни, многие молодые люди были в числе туристов, вернувшихся на родину из стран с высокой заболеваемостью, а также наличие вредных привычек, более характерных для молодой части населения.

Возникает и другая версия — мутации COVID-19 по мере эволюции эпидемии. Необходимо вспомнить, что близкие коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV достаточно быстро исчерпали свои возможности за счет сравнительно низкой контагиозности и высокой агрессивности, приводящей к смерти соответственно 30 и 13% инфицированных людей. Увеличение летальности биологического хозяина не способствует поддержанию эпидемии на высоком уровне. Можно предположить, что по мере освоения новых территорий и мутаций стратегия COVID-19 меняется на расширение потенциальных контингентов зараженных людей.

**Клиническая картина и возможные осложнения.** В первоначальном отчете о 41 пациенте, инфицированном в Ухане (Китай), Huang и соавт. сообщили о преобладании мужчин на 78%, причем 32% всех пациентов сообщили о наличии основного заболевания. Наиболее распространенной клинической находкой была лихорадка (98%), за которой следовали кашель (76%), и миалгия/усталость умерших (44%). Головная боль, выделение мокроты и диарея встречались реже. Клиническое течение характеризовалось развитием одышки у 55% больных и лимфопении у 66%. Все пациенты с пневмонией имели аномальные результаты визуализации легких. Острый респираторный дистресс-синдром развился у 29% пациентов [44], при КТ-сканировании легких симптом «матового стекла» был наиболее частым диагностическим признаком [45].

В настоящее время уже стало понятным, что основным источником инфекции является инфицированный человек, в том числе в инкубационном периоде заболевания. Несмотря на то, что полные сведения о длительности и напряженности иммунитета в отношении этого вируса отсутствуют, можно предположить, что иммунитет при COVID-19, как и при других инфекциях, вызванных другими семейства коронавирусов, нестойкий и возможно повторное заражение.

Несмотря на то, что на ранних стадиях вспышки COVID-19 сведения были ограничены, проявления этого заболевания варьировались от бессимптомных или легких симптомов до тяжелой болезни и крайне тяжелого течения со смертельным исходом. Симптомы могут включать лихорадку, кашель и одышку [46], описаны и другие симптомы, такие как недомогание и ОРДС [28]. Симптомы могут развиться в сроки от 2 дней до 2 недель после инфицирования [46]. Объединенный анализ 181 подтвержденного случая COVID-19 за пределами Уханя (Китай) показал, что средний инкубационный период составляет 5 дней и что у 97,5%

людей, у которых манифестировала клиническая картина, симптомы развились в течение 11,5 дней после заражения [47].

Wu и соавт. сообщили, что среди 72 тысяч случаев COVID-19, зарегистрированных в Китайском центре по контролю и профилактике заболеваний, 81% были легкими (отсутствие или пневмония легкого течения), 14% были тяжелыми (гипоксия, одышка, вовлечение >50% легких в течение 24–48 часов), 5% были в критическом состоянии (шок, дыхательная недостаточность, полиорганная дисфункция) и 2,3% — с летальным исходом [48].

Таким образом, к основным клиническим проявлениям инфекционного процесса можно отнести: высокую температуру ≥38° С (>90%); кашель, сухой или с небольшим количеством мокроты (80%); одышку с ЧДД >22 в минуту (55%). При этом пациенты, в том числе при отсутствии гипертермии, также могут указывать на: миалгии, утомляемость, слабость (44%)/, ощущения заложенности в грудной клетке (>20%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарею (3%), тошноту, анорексию, боль в горле, головокружение, рвоту (чаще у детей), боли в животе, сердцебиение, изменение обоняния (гипосмия). У детей могут отмечаться признаки дыхательной недостаточности (периоральный цианоз, участие вспомогательных мышц в акте дыхания, западение уступчивых мест грудной клетки).

В Китае было установлено, что уровень смертности от этого заболевания колеблется от 5,8% в Ухане до 0,7% в остальной части страны [48–50]. К факторам риска неблагоприятного течения заболевания у детей были отнесены отягощенный преморбидный фон (заболевания легких, болезнь Кавасаки), иммунодефицитные состояния различного генеза (чаще заболевают дети старше 5 лет; в 1,5 раза чаще регистрируются пневмонии), коинфекция с респираторно-синцитиальным вирусом. Сообщалось о случаях бессимптомного течения инфекции, но их частота неизвестна [45].

**Клинические признаки и проявления.** В период эпидемии популяцию людей, проживающую на той или иной территории, можно разделить на несколько групп:

— здоровые люди вне общения с инфицированными COVID-19;

— контактирующие лица с неустановленным диагнозом;

— инфицированные до клинических проявлений COVID-19;

— люди со стертой картиной заболевания без выраженных клинических проявлений;

— люди с начальными проявлениями заболевания разной степени тяжести.

В Международную классификацию болезней 10-го пересмотра включены несколько заболеваний, напрямую связанных с коронавирусами (табл. 1).

Вместе с тем, уже начались разработки принципов нового кодирования, связанного с появлением заболевания — COVID-19, которое, безусловно повлияло на все аспекты здравоохранения. Как правило, новые коды МКБ вводятся в здравоохранение после нескольких месяцев обсуждения и в виде набора из десятков новых кодов. Однако коронавирус оказался совсем не обычным для врачей и других медицинских работников. Так, в некоторых странах уже появляются рекомендации начиная с 1 апреля 2020 г. использовать код U07.1 для регистрации подтвержденных случаев COVID-19 взамен кода B97.29 (другой коронавирус как причина болезней, классифицированных в других рубриках).

В качестве примера можно рассмотреть следующие формулировки диагноза:

— Пневмония, подтвержденная как вызванная COVID-19 — U07.1 COVID-19, J12.89: другие вирусные пневмонии;

Таблица 1

**Заболевания, обусловленные коронавирусами, включенные в МКБ-10**

Table 1

**Coronavirus-related diseases included in ICD-10**

| Код МКБ-10 | Определение |
|---|---|
| B34.2 | Коронавирусная инфекция неуточненная |
| B97.2 | Коронавирусы как причина болезней, классифицированных в других рубриках |
| Z20.8 | Контакт с больным и возможность заражения другими инфекционными болезнями |
| Z20.9 | Контакт с больным и возможность заражения другими неуточненными инфекционными болезнями |
| J12.81 | Тяжелый острый респираторный синдром [РДС] |

— Острый бронхит, подтвержденный как вызванный COVID-19 — U07.1 COVID-19, J20.8: Острый бронхит, вызванный другими специфическими организмами [51].

Как показала реальная клиническая практика, наиболее распространенным серьезным проявлением COVID-19 у первичных пациентов являются респираторные нарушения.

Клинические варианты и проявления COVID-19 инфекции:

1) острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;
2) пневмония без дыхательной недостаточности;
3) пневмония с ОДН;
4) ОРДС;
5) полиорганная недостаточность;
6) сепсис;
7) инфекционно-токсический шок.

Последние три категории являются мало обратимыми стадиями болезни. Пациенты с бессимптомной инфекцией могут иметь объективные клинические отклонения. В исследовании 24 пациентов с бессимптомной инфекцией, которым всем была выполнена КТ грудной клетки, 50% имели типичные проявления симптома *«матового стекла»* или признаков очагового поражения легких, а еще у 20% пациентов имелись *атипичные признаки изменений в легких*. Через пять дней у пяти пациентов развилась лихорадка легкой степени с другими типичными симптомами или без них [52].

Важным является проведение классических обязательных методов клинического обследования: термометрия, оценка видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей, пальпация периферических лимфатических узлов, аускультация и перкуссия легких, исследование органов брюшной полости с определением положения и размеров печени, селезенки. Для оперативного реагирования необходимо учитывать среднее время появления симптомов от начала первых признаков. Как правило, одышка начинает быть заметной на 5-й день, а уже с 8-го дня существенно увеличивается частота развития РДС. В этих случаях также часто встречаются лихорадка, кашель, нарастают одышка и изменения в легких при проведении рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки [44, 53–55]. Huang и соавт. обнаружили, что среди пациентов с пневмонией 99% имели лихорадку, 70% сообщали о выраженной утомляемости, 59% имели сухой кашель, 40% имели анорексию, 35% испытывали миалгии, 31% имели одышку и 27% имели кашель с выработкой мокроты [44].

РДС является основным осложнением в тяжелых случаях COVID-19, развиваясь у 20–41% госпитализированных пациентов [55, 56]. Wu и соавт. сообщили, что среди 200 госпитализированных пациентов с COVID-19 пожилой возраст, нейтрофилия и повышенные уровни лактатдегидрогеназы и D-димера увеличивали риск развития ОРДС и смерти [56].

В докладе Китайского центра, который включал приблизительно 44 500 подтвержденных случаев инфекции с оценкой тяжести заболевания, легкая степень тяжести протекания заболевания (нет или пневмония легкого течения) была зарегистрирована в 81% случаев. Острое заболевание (одышка, гипоксия или более чем 50% поражения легких при визуализации в течение 24–48 часов) отмечено у 14% пациентов с COVID-19. Критическое состояние (с дыхательной недостаточностью, сепсисом или полиорганной дисфункцией), потребовавшее лечения в условиях отделения интенсивной терапии или реанимации, диагностировано у 5% пациентов. Уровень летальности в данном наблюдении составил 2,3%; среди пациентов с некритическими случаями протекания COVID-19 случаев смерти зарегистрировано не было [52].

В зависимости от интенсивности патологического процесса в легких развитие острой дыхательной недостаточности происходит по нескольким сценариям:

— *медленное развитие* сопровождается субъективными ощущениями недостатка воздуха, которые купируются позой больного и учащенным дыханием, по мере разворачивания обратимых процессов в легких;

— *выраженное развитие* — жалобы на ощущение недостатка воздуха, беспокойство, эйфория; кожа влажная, бледная, с легким акроцианозом; нарастающая одышка (25–30 в минуту), умеренное повышение АД; уровень Hb $O_2$ ниже 80–90%, $PaO_2$ снижено до 70 мм рт.ст., $PaCO_2$ повышено до 50 мм рт.ст.;

— *тяжелое развитие гипоксии* — возбуждение, галлюцинации, профузный пот, цианоз, одышка (35–40 в минуту), тахикардия, артериальная гипертензия, $PaO_2$ снижено до 60 мм рт.ст., $PaCO_2$ повышено до 60 мм рт.ст.;

— *гипоксическая кома* — сознание отсутствует, судороги, зрачки расширены, кожные покровы синюшны, с мраморным рисунком, артериальное

давление критически падает. Если пациенту не оказана помощь, наступает смерть.

Морфологические изменения в легких при COVID-19 закономерно зависят от патофизиологической стадии болезни и в большинстве случаев развиваются параллельно с нарастанием тяжести состояния больного (табл. 2) [57].

Таблица 2

**Морфологические изменения легких при COVID-19**

Table 2

**Morphological changes in the lungs with COVID-19**

| Стадия процесса | Патологические проявления |
|---|---|
| Экссудативная (ранняя) стадия | Диффузное альвеолярное повреждение. В просветах альвеол: отложения фибрина, гигантские многоядерные эпителиальные клетки |
| | Острый бронхиолит. Гиалиновые мембраны — характерный морфологический признак (отечная жидкость с фибрином, наличием фрагментов некротизированных эпителиальных клеток, пораженных коронавирусом), выстилающие контуры расширенных альвеолярных ходов, бронхиол |
| | Внутриальвеолярный отек, геморрагий интерстициальной ткани |
| | Макроскопически: легкие темно-красного цвета, плотной консистенции, безвоздушные, масса легких увеличена |
| Продуктивная (поздняя) стадия | Фиброзирующий альвеолит (микроскопически: остатки гиалиновых мембран, фибрина) с организацией экссудата (определяются эритроциты, сидерофаги) в просветах альвеол, бронхиол |
| | Очаги фиброателектаза, репарация альвеолярной выстилки (за счет пролиферации альвеолоцитов II типа): в просвет альвеол, бронхиол врастает грануляционная ткань, организуется фибринозный экссудат |
| | Утолщение межальвеолярных перегородок из-за пролиферации интерстициальных клеток, накопления коллагена |
| | Очаги плоскоклеточной метаплазии альвеолярного, бронхиального, бронхиолярного эпителия |

Согласно результатам исследования, проведенного Уханьской медицинской группой экспертов по лечению COVID-19 в Китае, желудочно-кишечные симптомы были главной жалобой почти у половины пациентов с диагнозом COVID-19. В исследовании, недавно опубликованном в Американском журнале гастроэнтерологии, проанализированы данные о 204 пациентах (107 мужчин и 97 женщин), которым был поставлен диагноз COVID-19 в 3 различных больницах провинции Хубэй в период с 18 января по 28 февраля 2020 г. Средний возраст пациентов составил 54,9±15,4 года, время от начала симптомов до госпитализации было значительно больше у пациентов с желудочно-кишечными симптомами по сравнению с теми, кто их не имел (9,0 против 7,3 сут соответственно). Это могло свидетельствовать о том, что пациенты обратились за медицинской помощью позже, поскольку они еще не подозревали о COVID-19 при отсутствии респираторных симптомов. Желудочно-кишечные симптомы включали в себя анорексию (83,8% случаев), диарею (29,3% случаев), рвоту (0,8% случаев) и боль в животе (0,4% случаев). Семь пациентов сообщили о наличии желудочно-кишечных симптомов при отсутствии респираторных симптомов. В ходе исследования также наблюдалось несколько ассоциаций между наличием симптомов и тяжестью COVID-19. Так, желудочно-кишечные симптомы становятся более выраженными по мере увеличения тяжести COVID-19, больные менее склонны к излечению и выписке по сравнению с пациентами без симптомов (34,3% против 60% соответственно).

Таким образом, можно полагать, что пациенты COVID-19 с пищеварительными симптомами имеют худший клинический исход и более высокий риск смерти по сравнению с теми, кто не имеет пищеварительных симптомов, что подчеркивает важность учета таких симптомов, как диарея, чтобы заподозрить COVID-19 на ранних стадиях заболевания до развития респираторных симптомов [58].

По мнению авторов исследования, крайне важно, чтобы медицинские работники строго рассматривали эти симптомы как вероятное начало COVID-19 у пациентов из группы риска. Это, в свою очередь, потенциально может привести к более быстрой диагностике и лечению пациентов, которые изначально могут иметь только внелегочные симптомы.

У детей на 5–6-е сутки заболевания также часто развивались абдоминальный (тошнота, рвота, боли в животе) и/или диарейный синдромы [46, 59, 60].

Как показала реальная клиническая практика, у детей с COVID-19 обычно имеется легкое течение заболевания, чаще, чем у взрослых, симптоматика связана с коинфекцией (40%), вызывающей изменения в легких и определяющей необходимость раннего выполнения компьютерной томографии грудной клетки (КТ) [61]. Следует отметить, что у 40% детей не было лихорадки, и самые высокие подъемы температуры тела наблюдались у детей в возрасте до 1 года. Дети с сопутствующими заболеваниями, у 35% из которых имелись ранее диагностированные врожденные или приобретенные заболевания, были более уязвимы к развитию тяжелых осложнений. В крупной когорте наблюдаемых детей с COVID-19 более чем у 90% было бессимптомное, легкое или умеренное течение заболевания, однако младенцы были больше расположены к развитию тяжелых и критических осложнений, которые имели место у 10,6% детей в возрасте до 1 года, 7,3% в возрасте от 1 до 5 лет, 4,2% в возрасте от 6 до 10 лет, 4,1% в возрасте от 11 до 15 лет и 3% в возрасте ⩾16 лет [62].

К другим внелегочным клиническим проявлениям у взрослых пациентов с COVID-19 можно отнести поражение нервной системы, острые повреждения миокарда, нарушения со стороны ЛОР-органов и др. Так, первичные неврологические проявления COVID-19 встречаются редко, и в основном у пожилых людей. Среди наиболее частых неврологических нарушений были описаны признаки энцефалопатии, единичные случаи энцефалита, инсульты, делирии, приступы эпилепсии. Клиницисты отмечают, что механизмы, лежащие в основе наблюдаемого увеличения числа неврологических и сердечно-сосудистых осложнений, требуют дальнейшего изучения [63].

**Заключение.** Настоящее поколение врачей и жителей планеты стали свидетелями и участниками пандемии COVID-19, которая находится в стадии развития и увеличивает число своих жертв. Исходы этой пандемии пока не ясны и вызывают тревогу как за здоровое поколение, которое может быть инфицировано, так и за больных людей, у которых возможны различные варианты течения патологического процесса от бессимптомного до тяжелого с летальными исходами. Большинство врачей ранее не сталкивались с коронавирусной инфекцией, что заставляет разрабатывать тактику организационных профилактических и лечебных мероприятий в процессе активной работы. Подготовка врачей различных специальностей должна проводиться на постоянной основе дистанционно или заочно с использованием всех доступных источников информации. Этой задаче подчинен и настоящий обзор, который состоит их нескольких частей и будет пополняться новой клинической информацией.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. CDC. Available at https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html. January 26, 2020; Accessed: January 27, 2020.
2. Gallegos A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus // *Medscape Medical News*. Available at https://www.medscape.com/viewarticle/924596. January 30, 2020; Accessed: January 31, 2020.
3. Ramzy A., McNeil D.G. W.H.O. Declares Global Emergency as Wuhan Coronavirus Spreads // *The New York Times*. Available at https://nyti.ms/2RER70M. January 30, 2020; Accessed: January 30, 2020.
4. The New York Times. Coronavirus Live Updates: W.H.O. Declares Pandemic as Number of Infected Countries Grows // *The New York Times*. Available at https://www.nytimes.com/2020/03/11/world/coronavirus-news.html#link-682e5b06. March 11, 2020; Accessed: March 11, 2020.
5. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
6. Coronavirus Updates: The Illness Now Has a Name: COVID-19 // *The New York Times*. Available at https://www.nytimes.com/2020/02/11/world/asia/coronavirus-china.html. February 11, 2020; Accessed: February 11, 2020.
7. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020. February 11, 2020; Accessed: February 13, 2020.
8. Gorbalenya A.E. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus — The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. Available at https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862. February 11, 2020; Accessed: February 13, 2020.
9. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report — 48. World Health Organization. Available at https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4. March 8, 2020; Accessed: March 9, 2020.
10. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html. March 18, 2020; Accessed: March 19, 2020.

11. Otto M.A. Wuhan Virus: What Clinicians Need to Know. Medscape Medical News. Available at https://www.medscape.com/viewarticle/924268. January 27, 2020; Accessed: January 27, 2020.
12. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2020. Mar. 18. P. 69 [Full Text].
13. Bernstein L., McGinley L., Sun L.H. Northern California coronavirus patient wasn't tested for days. The Washington Post. Available at https://www.washingtonpost.com/health/northern-californian-tests-positive-for-coronavirus-in-first-us-case-with-no-link-to-foreign-travel/2020/02/26/b2088840–58fb-11ea-9000-f3cffee23036_story.html. February 27, 2020; Accessed: February 27, 2020.
14. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): COVID-19 Situation Summary. CDC. Available at https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/summary.html. February 29, 2020; Accessed: March 2, 2020.
15. https://gisanddata. maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6.
16. Brunk D. CDC: First Person-to-Person Spread of Novel Coronavirus in US. Medscape Medical News. Available at https://www.medscape.com/viewarticle/924571. January 30, 2020; Accessed: January 31, 2020.
17. U.S. reports its first case of person-to-person transmission. The New York Times. Available at https://www.nytimes.com/2020/01/30/world/asia/coronavirus-china.html#link-69c13d84. January 30, 2020; Accessed: January 30, 2020.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): People at Higher Risk. Centers for Disease Control and Prevention. Available at https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html. March 8, 2020; Accessed: March 9, 2020.
19. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Frequently Asked Questions and Answers. CDC. Available at https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html. January 27, 2020; Accessed: January 27, 2020.
20. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.J. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China // *JAMA*. 2020. Feb 14. [Medline].
21. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.Y., Chen L. et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19 // *JAMA*. 2020. Feb. 21. [Medline].
22. Yu P, Zhu J., Zhang Z., Han Y., Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period // *J. Infect. Dis*. 2020. Feb. 18. [Medline].
23. Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients // *N. Engl. J. Med*. 2020. Feb. 19. [Medline].
24. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // *N. Engl. J. Med*. 2020. Jan. 29. [Medline].
25. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: How it Spreads. CDC. Available at https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html. January 26, 2020; Accessed: January 27, 2020.
26. Ashlock P.D. Monophyly and Associated Terms // *Systematic Zoology*. 1971. Vol. 20 (1). P. 63–69.
27. Abutaleb Y. How the new coronavirus differs from SARS, measles and Ebola // *The Washington Post*. Available at https://www.washingtonpost.com/health/how-the-new-coronavirus-differs-from-sars-measles-and-ebola/2020/01/23/aac6bb06-3e1b-11ea-b90d-5652806c3b3a_story.html. January 23, 2020; Accessed: January 27, 2020.
28. Hui D.S., Azhar I.E., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O. et al. 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. Jan. 14. Vol. 91. P. 264–266. [Medline].
29. https://bloximages.chicago2.vip.townnews.com/mtstandard.com/content/tncms/assets/v3/editorial/3/09/309413f8-18f0-5da9-8061-18ad4073fa82/5e6c344bd6be3.preview.jpg?crop=1301%2C732%2C0%2C430&resize=1120%2C630&order=crop%2Cresize
30. https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-01-31/here-are-the-first-images-of-how-coronavirus-replicates-in-cells
31. Бобкова М.Р. Биология ВИЧ // *Вирус иммунодефицита человека — медицина* / под ред. Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. С. 17–70 [Bobkova M.R. Biology of HIV. *Human Immunodeficiency Virus — Medicine* / eds. N.A.Belyakov, A.G.Rakhmanova. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2010, pp. 17–70 (In Russ.)].
32. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS // *J. Virology*. 2020 (published online Jan 29.). doi: 10.1128/JVI.00127-20.
33. Li X.C., Zhang J., Zhuo J.L. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases // *Pharmacol Res*. 2017. Vol. 125. P. 21–38.
34. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. *Микроэмболии легких*. Л.: Медицина, 1986. 216 с. [Simbirtsev S.A., Belyakov N.A. *Microembolism of the lungs*. Leningrad: Medicine, 1986, 216 p. (In Russ.)].
35. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы // *Клиническая патофизиология*. 2018. Т. 24, № 2. С. 32–41 [Korovin A.E., Novitsky A.A., Makarov D.A. Acute respiratory distress syndrome. The current state of the problem. *Clinical pathophysiology,* 2018, Vol. 24, No. 2, pp. 32–41 (In Russ.)].

36. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) // *Успехи современной биологии*. 2014. Т. 134, № 4. С. 377–394. [Galkin A.A., Demidova V.S. The central role of neutrophils in the pathogenesis of acute lung injury syndrome (acute respiratory distress syndrome). *Successes of modern biology,* 2014, Vol. 134, No. 4, pp. 377–394 (In Russ.)].
37. https://myslide.ru/documents_4/b754f0eb7260ca333aaa5b04c1496053/img14.jpg. (дата обращения; 04.04.2020)
38. https://yandex.ru/images/search?from=tabbar&text=электронная%20микроскопия%20ткани%20легкого%20при%20covid&p=14&pos=434&rpt=simage&img_url=https%3A%2F%2Fupload.wikimedia.org%2Fwikipedia%2Fcommons%2Fthumb%2F3%2F34%2FMERS_Coronavirus_Particles.jpg%2F476px-MERS_Coronavirus_Particles.jpg. (дата обращения; 04.04.2020).
39. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5a/Hyaline_membranes_-_high_mag.jpg. (дата обращения: 04.04.2020).
40. Светлицкая О.И., Сирош Ю.А., Блатун В.П., Канус И.И. Риск развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с внегоспитальными вирусно-бактериальными пневмониями // *Экстренная медицина*. 2018. Т. 7. № 4. С. 564–569 [Svetlitskaya O.I., Sirosh Yu.A., Blatun V.P., Kanus I.I. The risk of developing acute respiratory distress syndrome in patients with community-acquired viral-bacterial pneumonia. *Emergency medicine,* 2018, Vol. 7, N.o 4, pp. 564–569 (In Russ.)].
41. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа A/H1N1 // *Пульмонология. Приложение*. 2010. № 1. С. 32–46 [Avdeev S.N. Pneumonia and acute respiratory distress syndrome caused by influenza A/H1N1 virus. *Pulmonology. Application,* 2010, No. 1, pp. 32–46 (In Russ.)].
42. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90, № 1. С. 22–26 [Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Therapeutic Archive,* 2018, Vol. 90, No 1, pp. 22–26 (In Russ.)].
43. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р. С. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015. Т. 17. № 2. С. 84–126 [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. Clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, 2015, Vol. 17, No 2, pp. 84–126 (In Russ.)].
44. Huang C, Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Jan. 24. [Medline].
45. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet*. 2020. Jan 24. [Medline].
46. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Symptoms. CDC. Available at https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html. January 26, 2020; Accessed: January 27, 2020. (дата обращения: 07.04.2020).
47. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application // *Ann. Intern. Med*. 2020 Mar 10. [Medline].
48. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. // *JAMA*. 2020. Feb. 24. [Medline].
49. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf. February 16–24, 2020; Accessed: March 04, 2020.
50. Zhou F., Yu T., Du R, Fan G, Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Mar. 11. [Medline].
51. Nicoletti B. Coding for Coronavirus: NEW Guidance Replaces the Rule of 1 Month Ago // Medscape. 2020. Mar. 30. https://www.medscape.com/viewarticle/927633?nlid=134829_2049&src=WNL_mdplsnews_200403_mscpedit_imed&uac=344220ST&spon=18&impID=2334280&faf=1.
52. https://meduniver.com/Medical/Microbiology/klinika_covid19.html MedUniver. (дата обращения: 06.04.2020)
53. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med*. 2020. Feb. 28 [Medline].
54. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Feb 15. Vol. 395 (10223). P. 507–513 [Medline].
55. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Feb. 7. [Medline].
56. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med*. 2020. Mar. 13. [Medline].
57. https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert. (дата обращения: 06.04.2020)
58. Pan L. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // *The American Journal of Gastroenterology*. 10.14309/ajg.0000000000000620.

59. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.J. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 2020 Feb 14. [Medline].
60. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 Infection in children // *N. Engl. J. Med*. 2020. Mar. 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
61. Xia W, Shao J., Guo Y. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults // *Pediatr. Pulmonol.* Published online March 5, 2020. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.24718. Accessed March 27, 2020. Article full text.
62. Guo T., Yongzhen F., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017 Published online March 27, 2020
63. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. Published online March 16. https://pediatrics.aappublications.or text. (дата обращения: 07.04.2020).

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *23.03.2020 г.*

**Сведения об авторах:**

*Беляков Николай Алексеевич* — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии доктор медицинских наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru;

*Рассохин Вадим Владимирович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; заведующий лаборатории хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: ras-doc@mail.ru;

*Ястребова Елена Борисовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: elena_yastrebova@inbox.ru.