

УДК 616.98-036-07-08:578: 159.9

Кутликова Гузалхон Махаммаджоновна

Факультет повышения квалификации и переподготовки врачей

Андижанский государственный медицинский институт

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ

ДЫХАНИЯ ПРИ COVID-19

Резюме: В последнее время накопились клинические и патоморфологические сведения о проявлениях COVID-19 в большинстве органов и тканей организма. Количество публикаций в мире ныне исчисляется тысячами статей на разных языках. Отечественные публикации менее многочисленны и носят главным образом клинический характер.

Не повторяя в основном ранее опубликованные материалы, в этой главе мы расширили представления о патогенезе взаимодействия вируса с тканями организма на фоне новой коронавирусной инфекции.

Евразийская Ассоциация Терапевтов недавно в открытом доступе представила по этой проблеме большой обзор, в котором четко систематизированы проблемы внелегочной патологии при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, диагностика, алгоритм, клиника, морфология.

Kutlikova Guzalkhon Mahammadzhonovna

Faculty of Advanced Training and Retraining of Doctors

Andijan State Medical Institute

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL INDICATORS OF THE
ALGORITHM FOR DIAGNOSING RESPIRATORY LESIONS IN
COVID-19**

Resume: Recently, clinical and pathomorphological information has accumulated about the manifestations of COVID-19 in most organs and tissues

of the body. The number of publications in the world now amounts to thousands of articles in different languages. Domestic publications are less numerous and are mainly clinical in nature.

Without repeating mainly previously published materials, in this chapter we have expanded our understanding of the pathogenesis of the interaction of the virus with body tissues against the background of a new coronavirus infection.

The Eurasian Association of Therapists recently publicly presented a large review on this problem, which clearly systematized the problems of extrapulmonary pathology in COVID-19.

Key words: COVID-19, diagnostics, algorithm, clinic, morphology.

Введение. Начало 2020 года ознаменовалось стремительным распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Азии, Америке, Европе и активным заносом возбудителя заболевания на территорию Российской Федерации с появлением угрозы проникновения инфекционного агента в воинские части и возможностью заболевания у военнослужащих. Первая вспышка COVID-19 произошла в декабре 2019 года в Китайской Народной Республике с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. дала официальное название новому инфекционному заболеванию – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Новое заболевание поставило перед всеми специалистами военного здравоохранения новые задачи, связанные с профилактикой, быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. Сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клинической и лабораторной диагностике, а также профилактике и терапии этого заболевания по мере изучения расширяются и будут дополняться[27,44].

Морфологические изменения тяжёлого острого респираторного синдрома, вызванного в том числе COVID-19, зависят от стадии болезни. В экссудативную (раннюю) стадию преобладают признаки диффузного альвеолярного повреждения, острого бронхиолита, отёка и геморрагий интерстициальной ткани. Макроскопически лёгкие тёмно-красного цвета, плотной консистенции, безвоздушные. Масса лёгких увеличена. При гистологическом исследовании выявляется характерный морфологический признак – гиалиновые мембранные, выстилающие контуры расширенных альвеолярных ходов и бронхиол. Гиалиновые мембранные состоят из богатой фибрином отёчной жидкости, с наличием фрагментов некротизированных эпителиальных клеток, поражённых коронавирусом. Также определяется наличие фибрина в просветах альвеол, интерстициального воспаления и внутриальвеолярного отёка. Характерным признаком SARS является появление гигантских многоядерных эпителиальных клеток в просветах альвеол[12,19,28,40].

В продуктивную (позднюю) стадию развивается фиброзирующий альвеолит с организацией экссудата в просветах альвеол и бронхиол. Первоначально выявляются остатки гиалиновых мембран и фибрина. Наряду с фибрином в просветах альвеол определяются эритроциты и сидерофаги. Могут обнаруживаться очаги фиброателектаза. За счёт пролиферации альвеолоцитов II типа происходит репарация альвеолярной выстилки. В просвет альвеол и бронхиол врастает грануляционная ткань. Характерна организация фибринозного экссудата, вследствие чего развивается внутриальвеолярный фиброз. Утолщение межальвеолярных перегородок связано с пролиферацией интерстициальных клеток и накоплением коллагена. Возможно обнаружение очагов плоскоклеточной метаплазии альвеолярного, бронхиального и бронхиолярного эпителия[30,38].

В последнее время накопились клинические и патоморфологические сведения о проявлениях COVID-19 в большинстве органов и тканей организма. Количество публикаций в мире ныне исчисляется тысячами статей на разных языках. Отечественные публикации менее многочисленны и носят главным образом клинический характер. Не повторяя в основном ранее опубликованные материалы [2,6,7,36], в этой главе мы расширили представления о патогенезе взаимодействия вируса с тканями организма на фоне новой коронавирусной инфекции. Евразийская Ассоциация Терапевтов недавно в открытом доступе представила по этой проблеме большой обзор, в котором четко систематизированы проблемы внелегочной патологии при COVID-19.

SARS-CoV-2, по-видимому, использует механизмы распознавания рецепторов, схожие с таковыми других вирулентных коронавирусов, таких как SARS-CoV, MERS-CoV, вызвавших эпидемии 2003 и 2013 годах (см. главу 1). Для проникновения в клетку S-белки коронавируса взаимодействуют с рецепторами АПФ2, также им требуется корецепция сериновыми протеазами, такими как TMPRSS2. Одновременная экспрессия на клеточной поверхности АПФ2 и TMPRSS2 делает ткань максимально уязвимой для проникновения РНК этих вирусов в клетки. Интенсивность связывания вируса с АПФ2 определяет эффективность его репродукции и распространения по тканям. Прямыми механизмом полиорганного повреждения при COVID-19 являются непосредственно вирусная цитотоксичность, которая охватывает эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также нарушение регуляции иммунного ответа и коагуляции, дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Токсичность реализуется для пораженных клеток истощением и гибелью через апоптоз, для других клеток организма комплексным воздействием инфекционного начала, вторичными изменениями на фоне

системного проявления воспаления и тяжелой эндогенной интоксикацией и гипоксией.

Следовательно, для коронавирусной инфекции, ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2, может быть характерным поражение различных органов, но все же преобладающие изменения наблюдаются в органах дыхания — трахее, легких, что обеспечивает, кроме того, высокую контагиозность [11,16,23,34] этого вируса. Морфологическая картина у больных, умерших на фоне коронавирусной инфекции, представлена на цветной вклейке. Трахея и легкие макроскопически выглядели чрезвычайно разнообразно. Внешние характеристики, прежде всего, зависели от давности заболевания, а следовательно стадии процесса, степени выраженности геморрагического компонента, наличия бактериальной инфекции, наличия тромбоэмбологических проявлений. Трахея была разной степени тусклости, кровенаполнения, рыхлости, наличия фибринозных наложений, эрозии и язв. Микроскопически чаще всего выявлялась картина десквамативно-эрозивно-катарального трахеита. Давность процесса определяла характер эпителиальной выстилки: либо цилиндрический однорядный, либо многорядный, либо плоский эпителий. После применения инвазивных методов искусственной вентиляции наблюдались гнойно-некротические трахеиты. Легкие макроскопически также имели разную картину. Отмечено доминирование двустороннего поражения легких, особенно при присоединении бактериальной инфекции. При односторонней локализации правая нижняя доля вовлекалась чаще в патологический процесс, чем левая нижняя.

В большинстве же случаев наблюдалась тотальность процесса. Достаточно часто можно было отметить мозаичность поражения: чередование безвоздушных полей с очагами повышенной воздушности. Легкие в большей части заполняли весь объем грудной полости, были тяжелыми, резиновой плотности с характерным лакированным видом

на поверхности. На разрезе темно-красного цвета или с буроватым оттенком. Могли быть гладкими или с зернистой поверхностью, иногда имелась характерная картина «опечения». В сосудах разного калибра можно было наблюдать тромбы (тромбоэмболы), а в ткани легкого характерные треугольной формы геморрагические инфаркты. В работе Ф. Г. Забозлаева и соавт. [1,7,9,39] легкие при наличии белесоватых и темно-красных тромбов описываются как «порфированные», напоминающие гранит. Плевра была неравномерно утолщена, на ранних сроках за счет отека и полнокровия, а на поздних — разрастания, за счет фиброзной соединительной ткани и гиперплазии мезотелия. Микроскопическая картина легких также была разнообразной и соответствовала различной давности патологического процесса.

Наиболее типичными были изменения, соответствующие вирусному поражению — диффузному альвеолярному повреждению. Для ранней экссудативной фазы наиболее были характерны массивная гибель альвеолоцитов I типа, а позже и II типа, отек межальвеолярных перегородок, накопление отечной жидкости с разной интенсивностью окрашивания эозином и гиалиновых мембран, выстилающих либо полностью контуры альвеол, либо в виде полуунций. Гиалиновые мембранны прослеживались не во всех наблюдениях, хотя в отдельных случаях даже на фоне гнойного экссудата можно было увидеть остатки гиалиновых мембран.

В ряде случаев наблюдалось оголение базальных мембран. Типичные вирусом индуцированные изменения эпителиальных клеток респираторного тракта заключались в светлоклеточной трансформации, для которой была характерна неравномерная просветленность ядер и клеток, увеличение в размерах цитоплазмы и ядер.

Часто в просветах альвеол и межальвеолярных перегородках выявлялись отростчатые клетки, ядра которых имели грубозернистый

хроматин и отчетливые ядрышки. Иногда вокруг ядра обнаруживалось гало. В большей части случаев наблюдалась многоядерные симпласты. Клеточная реакция на этом этапе развития патологического процесса была выражена умеренно. В просветах альвеол, межальвеолярных перегородках наблюдали макрофаги, лимфоциты, единичные лейкоциты.

В отдельных случаях макрофаги доминировали. Вдоль межальвеолярных перегородок локализовались преимущественно полиморфноядерные лейкоциты, наличие которых иногда расценивалось как проявление бактериальной инфекции.

Оценка популяционного состава лимфоцитов в разные сроки от начала заболевания показала, что на начальных сроках преобладают CD3+ Т-лимфоциты над CD20 В-лимфоцитами, а CD4+ Т-хелперов больше, чем CD8+ Т-супрессоров. По мере увеличения срока заболевания соотношение лимфоцитов менялось в сторону преобладания CD8+ Т-супрессоров над CD4+ Т-хелперами. При этом отмечается резкое снижение других популяций лимфоцитов [20,42].

Наибольшая сосудистая реакция наблюдалась со стороны межальвеолярных капилляров. Они были резко расширены и полнокровны, со стазами, сладжами, эритроцитарными и гиалиновыми тромбами. В капиллярах межальвеолярных перегородок М. В. Самсонова и соавт. описывают наличие мегакариоцитов, которые могут участвовать в тромбообразовании [16,22,33,37]. Эндотелий был с признаками отека, набухания, с укрупненными ядрами. В просвете альвеол кроме белкового рыхлого фибринозного экссудата наблюдались в разном количестве эритроциты — от единичных гемолизированных до массивных скоплений. Эти изменения характеризовали раннюю экссудативную fazу поражения легких.

В более поздние сроки течения заболевания в просветах альвеол обнаруживали разной плотности и зрелости фибрин и рыхлую богатую

клеточными элементами соединительную ткань, в которой наблюдались гиперплазированные альвеолоциты II типа, фибробласты, миофибробласты. Можно также было наравне с участками плоскоклеточной метаплазии эпителия наблюдать сохранившиеся единичные гиалиновые мембранны и трансформированные клетки.

На поздних сроках из-за усиленного тромбообразования в капиллярах отмечается гиперплазия эндотелиальных клеток и неоангиогенез. Наблюдаются искаженная васкуляризация, характеризующаяся измененными капиллярами разного калибра, что демонстрирует глубокую перестройку ангиоархитектоники со значительным снижением функции, о чем свидетельствует гипоксемия в этой стадии болезни [6,13,17,25]. У умерших в более поздние сроки (37 суток, 60 суток) отмечались обширные поля пневмофиброза с выраженным неоангиогенезом либо поля с щелевидными структурами, выстланными кубическим эпителием.

В отдельных случаях отмечены изменения по типу «сотового» легкого с выраженной вторичной энфиземой. Значительно были изменены бронхиолы, в них наблюдались либо лимфоцитарные бронхиолиты, либо обтурирующие, где грануляционная ткань врастала в просвет бронхол. Также отмечалась гиперплазия бронхиолярного эпителия с зонами плоскоклеточной метаплазии. Стенка альвеол была фиброзирована, а многочисленные микрососуды часто содержали эритроцитарные тромбы.

В части случаев морфологические проявления в разных отделах легких иллюстрировали одновременное наличие его разных фаз, когда острые экссудативные изменения в виде выпадения рыхлого фибринна в просвет альвеол и формирования гиалиновых мембран могли сочетаться с более поздними, проявляющимися текущей организацией и коллагенизацией фибринна, фиброзом межальвеолярных перегородок, что может указывать на прогрессирующий характер вирусного поражения.

Выраженные цитопатические и цитопролиферативные свойства SARS-CoV-2 и отсутствие массивной гибели паренхиматозных клеток посредством некроза и апоптоза, возможно, являются причиной необычно длительной персистенции вируса в эпителиальных клетках и эндотелии сосудов пораженного легкого и длительной инфекционности пациентов с прогрессирующим поражением легочной ткани при COVID-19, сопровождающегося очередным всплеском выраженности местного клеточного иммунного ответа, замыкающего порочный круг патологических процессов. Имеются наблюдения, полученные на нашем материале, посмертного обнаружения вируса на 30-е и 40-е сутки от начала заболевания. В ряде наблюдений вирусная трансформация эпителиальных клеток была мало выраженной, а доминировали проявления сосудистой проницаемости с деструктивно-продуктивными тромбоваскулитами легочных артериол.

В просвете альвеол при этом обнаруживалось серозно-фибринозно-геморрагическое содержимое. Описанные морфологические изменения в легких отражают последовательность патогенетических процессов — от первичных вирусных повреждений эпителия и эндотелия до вторичных цитокиновых и гипоксических.

Во всех наблюдениях в легких имелись морфологические проявления острых расстройств кровообращения, преимущественно в виде острого полнокровия, стаза, сладжей, тромбообразования, кровоизлияний и морфологических инфарктов.

Вывод. Таким образом, при исследовании различных органов у умерших от новой коронавирусной инфекции выявляются определенная системность и стереотипность поражений, заключающиеся в диффузном вовлечении в патологический процесс в большей степени сосудов различного калибра и развитии гемокоагулопатических расстройств, приводящих к тотальной гипоксии.

Особенностью морфологических изменений в легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 был выраженный полиморфизм морфологических изменений: от проявлений экссудативной стадии диффузного альвеолярного повреждения до пролиферативной стадии с выраженным фибропластическими и регенераторными изменениями, что является доказательством персистенции возбудителя.

Подтвержденная биомаркерами развивающаяся системная воспалительная реакция в большей мере способствует этому повреждению. Возможна и генерализация вириуса SARS-CoV-2, который, транспортируясь из зоны первичной локализации в другие органы, вызывает альтеративные изменения.

Используя моноклональные антитела, мы, возможно, сумеем ответить и на этот вопрос, и на другие, неизменно сопровождающие нас в процессе изучения этого необычного нового заболевания — коронавирусной инфекции COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. . Al-Tawfiq J. A., Memish Z. A. Update on therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) // Expert review of anti-infective therapy. 2017. 15. № 3. С. 269–275.
2. Assiri A. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia // Clin Infect Dis. 2016. № 63. pp. 951-953
3. Alserehi H. et al. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome // BMC Infect Dis. 2016. №16, p. 105
4. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm <https://doi.org/10.1111/eci.13209> URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>

5. Behzadi M.A., Leyva-Grado V.H. Overview of Current Therapeutics and Novel Candidates Against Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections // Frontiers in microbiology. 2019. № 10. p. 1327.
6. Blaising J. et al. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. Antiviral Res. 2014;107:84–94. doi:10.1016/j.antiviral.2014.04.006.
7. Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment The official website of the Government of Canada URL: <https://www.canada.ca/en/publichealth/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/symptoms.html>
8. CDC. 2019 Novel Coronavirus URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
9. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
10. Chong Y.P. et al. Antiviral Treatment Guidelines for Middle East Respiratory Syndrome // Infection & chemotherapy. 2015. 47. № 3. pp. 212–222.
11. Cinatl J. et al. Treatment of SARS with human interferons // Lancet. 2003. 362. № 9380. pp. 293–294.
12. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected: Interim Guidance. Updated 2 July 2015. WHO/MERS/Clinical/15.1
13. Commonwealth of Australia | Department of Health. Novel coronavirus (2019-nCoV) URL: <https://www.health.gov.au/health-topics/novel-coronavirus-2019-ncov>
14. Corman V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR //Eurosurveillance. – 2020. – Т. 25. – №. 3. – 25(3). 26.

15. Dayer M.R. et al. Lopinavir; A Potent Drug against Coronavirus Infection: Insight from Molecular Docking Study // Arch Clin Infect Dis. 2017 ; 12(4):e13823.
16. Dyall J. et al. Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome: Current Therapeutic Options and Potential Targets for Novel Therapies // Drugs. 2017. 77. № 18. C. 1935–1966.
17. European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV URL: https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en
18. FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV) URL: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novelcoronavirus-2019-ncov>
19. Federal Ministry of Health. Current information on the coronavirus URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/en/press/2020/coronavirus.html>
20. Gorbalyena A.E. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
21. Hart B.J. et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays // The Journal of general virology. 2014. 95. Pt 3. C. 571–577.
22. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [Epub ahead of print]
23. Ji W. et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human //Journal of Medical Virology. – 2020.

24. Jeong S.Y. et al. MERS-CoV Infection in a Pregnant Woman in Korea. *J Korean Med Sci.* 2017 Oct;32(10):1717-1720. doi: 10.3346/jkms.2017.32.10.1717.
25. Junqiang L. et al. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200236> URL: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200236>
26. Khamitov RA. et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Vopr Virusol.* 2008;53:9–13.
27. Li Q et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia *N Engl J Med.* 2020 Jan 29. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
28. Li X et al. Potential of large 'first generation' human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020 Jan 30. doi: 10.1002/jmv.25693. [Epub ahead of print]
29. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 2020 Jan 28. doi: 10.5582/bst.2020.01020. [Epub ahead of print]
30. Mandell L.A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults //Clinical infectious diseases. – 2007. – T. 44. – №. Supplement_2. – pp. S27-S72.
31. Mo Y., Fisher D.A. review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome // *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2016. 71. № 12. pp. 3340–3350.
32. Momattin H. et al. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)--possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis.* 2013 Oct;17(10):e792-8 46. National

Health Commission of the People's Republic of China. URL:
<http://en.nhc.gov.cn>

33. NHS. Coronavirus (2019-nCoV) URL:

<https://www.nhs.uk/conditions/wuhan-novel-coronavirus/>

34. Omrani A.S. et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study //The Lancet Infectious Diseases. 2014. T. 14. №. 11. pp. 1090-1095.

35. Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-riskassessment-china-31-january-2020_0.pdf

36. Park M.H. et al. Emergency cesarean section in an epidemic of the Middle East respiratory syndrome: a case report Korean J Anesthesiol, 69 (2016), pp. 287-291, doi: 10.4097/kjae.2016.69.3.287

37. Pécheur E-I. et al. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. J Virol. 2016;90:3086–92. doi:10.1128/JVI.02077-15

38. Phan L. T. et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam //New England Journal of Medicine. – 2020.

39. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses including novel coronavirus (nCoV). URL: <https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov>

40. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Trading as Royal Pharmaceutical Society. Wuhan novel coronavirus URL: <https://www.rpharms.com/resources/pharmacy-guides/wuhan-novel-coronavirus>

41. The State Council The People's Republic Of China URL: <http://english.www.gov.cn/>

42. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for healthcare professionals on human infections with 2019 novel

coronavirus (2019-nCoV). URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>

43. Upchurch C.P. et al. Community-acquired pneumonia visualized on CT scans but not chest radiographs: pathogens, severity, and clinical outcomes //Chest. – 2018. – Т. 153. – №. 3. – pp. 601-610.

44. Wang Z. et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. Biosci Trends 2020. doi:10.5582/bst.2020.01030.

45. World health organization. Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks. Publication date: 2016. URL: <https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>

46. Wu P. et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020 //Eurosurveillance. 2020. Т. 25. №.3. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044

47. Zhang L, Liu Y. Potential Interventions for Novel Coronavirus in China:. J Med Virol 2020. doi:10.1002/jmv.25707.

48. Zhang J. et al. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. Lancet Respir Med 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30071-0.

49. Zumla A. et al. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options // Nature reviews. Drug discovery. 2016. 15. № 5. С. 327–347.