



УДК 616-005.1-08-02:616.98:578.834.1
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-103-107



Характеристика нарушений системы гемостаза у больных с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19 различной степени тяжести

© А.В. Любушкина, Е.И. Темник, Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – оценить у больных с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом COVID-19, отдельные показатели системы гемостаза и данные КТ легких в зависимости от степени тяжести заболевания.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ результатов клинико-эпидемиологического и лабораторного обследования 209 больных COVID-19 в двух группах сравнения: среднетяжелой (n=106) и тяжелой (n=103) формами заболевания, находившихся на стационарном лечении в госпитале на базе Самарского государственного медицинского университета. Диагноз был верифицирован методом иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Анализировались такие показатели, как пол, возраст пациентов, индекс массы тела, эпидемиологический анамнез, клинические признаки заболевания, степень тяжести, степень поражения легких по результатам компьютерной томографии.

Результаты. По гендерным и возрастным характеристикам, а также эпидемиологическим данным больных COVID-19 значимых различий в группах сравнения не выявлено. У 91% больных с тяжелой формой COVID-19 регистрировались клинические проявления геморрагического синдрома в виде экхимозов в местах инъекций, а у 75% в виде кровотечений различной локализации. Изменения в системе гемостаза у больных с тяжелой формой COVID-19 характеризовались высоким уровнем тромбоцитов, МНО, АЧТВ, фибриногена и снижением ПТИ. У больных с тяжелой формой COVID-19 установлена положительная корреляционная связь между уровнем фибриногена, МНО, АЧТВ, ПТИ и консолидацией легочной ткани, а также между уровнем

МНО, АЧТВ, ПТИ и наличием поражения легких в виде «матового стекла» по данным компьютерной томографии.

Ключевые слова: COVID-19, гемостаз, КТ легких.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Любушкина А.В., Темник Е.И., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. Характеристика нарушений системы гемостаза у больных с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19 различной степени тяжести. Наука и инновации в медицине. 2023;8(2):103-107. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-103-107

Сведения об авторах

Любушкина А.В. – канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0002-0348-9118 E-mail: a.v.lyubushkina@samsmu.ru

Темник Е.И. – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0002-4283-1481 E-mail: elizabeth_temnik@outlook.com

Константинов Д.Ю. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0002-6177-8487 E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Попова Л.Л. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0003-0549-361X E-mail: l.l.popova@samsmu.ru

Автор для переписки

Попова Лариса Леонидовна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, пр. Карла Маркса, 1656, г. Самара, Россия, 443079.

E-mail: l.l.popova@samsmu.ru

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; КТ – компьютерная томография; МНО – международное нормализованное отношение; ПТИ – протромбиновый индекс.

Рукопись получена: 28.10.2022

Рецензия получена: 09.01.2023

Решение о публикации принято: 10.01.2023

Disorders of the hemostatic system in patients with COVID-19 infection of varying severity

© Anna V. Lyubushkina, Elizaveta I. Temnik, Dmitrii Yu. Konstantinov, Larisa L. Popova

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to evaluate the individual characteristics of the hemostatic system and lungs CT-scan data in patients with a new coronavirus infection caused by the COVID-19, depending on the severity of the disease.

Material and methods. A comparative analysis included the results of clinical, epidemiological and laboratory examination of 209 COVID-19 patients divided in two groups: in-patients of the Samara State Medical University Clinics with moderate (n=106) and severe (n=103) course of the disease. The diagnosis was verified by enzyme immunoassay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR). The following indicators were analyzed: gender, age, body mass index (BMI), epidemiological history, clinical signs of the disease, severity, degree of lung damage according to the results of computed tomography (CT).

Results. There were no significant differences between the groups in terms of gender and age characteristics, as well as epidemiological data of COVID-19 patients. In 91% of patients with severe COVID-19, the clinical manifestations of hemorrhagic syndrome were recorded in the

form of ecchymoses at injection sites, and in 75% - in the form of bleeding of various localization. The changes in the hemostatic system in patients with severe COVID-19 were characterized by high levels of platelets, INR, APTT, fibrinogen and a decrease in PI. In patients with severe COVID-19, a positive correlation was established between the level of fibrinogen, INR, APTT, PI and consolidation of lung tissue, as well as between the level of INR, APTT, PI and the presence of lung lesions in the form of "ground-glass" opacities on the CT images.

Keywords: COVID-19, hemostasis, lung CT.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Lyubushkina AV, Temnik EI, Konstantinov DYU, Popova LL. Disorders of the hemostatic system in patients with COVID-19 infection of varying severity. Science and Innovations in Medicine. 2023;8(2):103-107. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-103-107

Information about authors

Anna V. Lyubushkina – PhD, assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. ORCID: 0000-0002-0348-9118 E-mail: a.v.lyubushkina@samsmu.ru

Elizaveta I. Temnik – assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. ORCID: 0000-0002-4283-1481 E-mail: elizabeth_temnik@outlook.com
Dmitrii Yu. Konstantinov – PhD, Associate professor, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. ORCID: 0000-0002-6177-8487
E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru
Larisa L. Popova – PhD, Professor, Department of Infectious Diseases with Epidemiology. ORCID: 0000-0003-0549-361X E-mail: l.l.popova@samsmu.ru

Corresponding Author

Larisa L. Popova
Address: Samara State Medical University,
165b Karl Marx ave., Samara, Russia, 443079.
E-mail: l.l.popova@samsmu.ru

Received: 28.10.2022

Revision Received: 09.01.2023

Accepted: 10.01.2023

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительное время, прошедшее с момента объявления ВОЗ о пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом COVID-19, актуальность этой инфекции сохраняется до настоящего времени. Постоянные мутации вируса, случаи заболевания у привитых и переболевших способствуют новым волнам пандемии. С марта 2020 года случаи заболевания COVID-19 стали выявляться и в Самарской области. До настоящего времени серьезной проблемой здравоохранения остается летальность при COVID-19, связанная с тяжелыми формами болезни, обусловленными нарушением гемостаза. За период пандемии были проведены многочисленные российские и зарубежные исследования, направленные на изучение нарушений в системе гемостаза как основной патогенетической точки приложения вируса SARS-CoV-2 [3, 4]. Однако публикации, посвященные клиническим проявлениям этих нарушений, являются единичными и не отражают полной картины изменений в системе гемостаза у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести [3–9]. Это предопределило цель исследования и проведение собственного анализа клиничко-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных наблюдений.

ЦЕЛЬ

Оценить у больных с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом COVID-19, отдельные показатели системы гемостаза и данные КТ легких в зависимости от степени тяжести заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов клиничко-эпидемиологического, лабораторного и инструментального обследования 209 больных COVID-19, находившихся на стационарном лечении в инфекционных отделениях №1 (COVID) и №2 (COVID) на базе Клиник СамГМУ. Диагноз новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, был верифицирован методом иммуноферментного анализа крови (ИФА) и полимеразной цепной реакции мазка из носоглотки и ротоглотки (ПЦР). Анализировались такие показатели, как пол, возраст пациентов, индекс массы тела (ИМТ), эпидемиологический анамнез, клинические признаки заболевания, степень тяжести, степень поражения легких по результатам компьютерной томографии (КТ). По стандартным методикам определяли следующие показатели гемостаза: фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное

нормализованное отношение (МНО), D-димер. КТ выполнялась на аппарате GE Revolution Evo 128. Степень тяжести верифицировалась по «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [2]. Клиничко-эпидемиологические, лабораторные и инструментальные данные оценивались анамнестически и объективно.

Для проведения статистического анализа были сформированы две группы сравнения: первая группа (n=106) – пациенты со среднетяжелой степенью COVID-19 и вторая группа (n=103) – с тяжелой степенью COVID-19. Все пациенты до начала исследования не получали антикоагулянтную терапию.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 25. Описательные статистики для количественных признаков представлены в виде среднего и его ошибки: $M \pm m$. Для сопоставления клинических проявлений COVID-19, измеренных в номинальной шкале, выполняли анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия хи-квадрат Пирсона. Исследования взаимосвязей метаболических показателей друг с другом выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные были представлены всеми возрастными группами от 18 до 90 лет (значение $M \pm SD$ составило $54,3 \pm 9,8$ года). Тяжелые случаи заболевания составили 49,5%. В обеих группах сравнения преобладали женщины, составив в первой группе 59,4%, во второй – 56,7%. Результаты сравнительного анализа в группах по возрасту и полу представлены в **таблице 1**.

При анализе пациентов по полу и возрасту достоверных различий между среднетяжелыми и тяжелыми формами COVID-19 не установлено. Отмечена тенденция к повышению удельного веса пациентов с более высоким ИМТ в группе больных с тяжелым течением COVID-19 ($p=0,029$ между первой и второй группами).

При сборе эпидемиологического анамнеза у пациентов обеих групп выявлен контакт с лихорадящими больными в рамках инкубационного периода COVID-19 (53% и 56% соответственно). Выезды за границу за 1 месяц до заболевания указали два пациента с тяжелым течением заболевания.

Клинические синдромы, наблюдавшиеся у пациентов с COVID-19, представлены в **таблице 2**.

У 100% госпитализированных пациентов с тяжелым и 90% пациентов со среднетяжелым течением

Признак		Степень тяжести		p
		Среднетяжелые (n=106)	Тяжелые (n=103)	
Пол	Мужчины	43	44	0,861
	Женщины	63	59	
Возраст	Молодой и средний (18–59 лет)	49,00 (41,00–53,50), n=61	50,00 (42,50–55,50), n=49	0,561
	Пожилый и старческий (60–90 лет)	66,00 (62,50–68,50), n=45	64,50 (63,00–72,25), n=54	0,690
ИМТ		25,97 (24,13–28,39)	27,06 (24,21–32,98)	0,029

Примечание: *данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; в остальных случаях в виде абсолютного значения и %; p – статистическая значимость различий по возрасту и полу в сравниваемых группах.

Таблица 1. Распределение больных COVID-19 в группах сравнения по полу (абс.), возрасту и ИМТ (M±SD)

Table 1. Distribution of COVID-19 patients in the compared groups by sex (abs.), age and BMI (M±SD).

COVID-19 наблюдались выраженная интоксикация и фебрильная лихорадка с ознобом и обильным потоотделением. Клинические симптомы, свидетельствующие о поражении верхних дыхательных путей (боль в горле, насморк, потеря обоняния) и нижних дыхательных путей (сухой кашель, одышка, снижение сатурации), достоверно чаще выявлялись у больных второй группы ($p < 0,001$). Проявления геморрагического синдрома в виде экхимозов в местах инъекций регистрировались у пациентов в обеих группах, чаще (на 20%) у больных с тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,001$). В этой же группе пациентов помимо кожных проявлений геморрагического синдрома у 75% больных регистрировались кровотечения различной локализации и интенсивности. Такие симптомы, как многократный жидкий стул, боли в животе, тошнота и рвота, чаще наблюдались у больных с тяжелой формой заболевания ($p < 0,001$). Признаки кишечного синдрома в этой группе пациентов появлялись после 14 дня болезни.

Был проведен сравнительный анализ показателей гемостаза и данных компьютерной томографии легких у больных с COVID-19 различной степени тяжести. Показатели гемостазиограммы и инструментальные данные (КТ легких) представлены в **таблицах 3 и 4**.

Показатели	Среднетяжелые (n=106)	Тяжелые (n=103)	p
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	224,50 (152,00–390,50)	360,00 (311,00–439,00)	<0,001
D-димер, мкг/мл	2,45 (1,21–3,05)	3,13 (2,10–4,01)	0,259
Фибриноген, г/л	4,58 (3,55–6,14)	4,93 (4,10–6,87)	0,009
МНО, Ед.	0,99 (0,91–1,07)	1,07 (1,01–1,22)	<0,001
АЧТВ, сек	20,03 (17,22–25,05)	15,02 (11,40–17,50)	0,001
ПТИ, %	94,00 (83,75–103,25)	84,00 (65,40–92,00)	<0,001

Примечание: здесь и далее, p – статистическая значимость различий в зависимости от степени тяжести заболевания в сравниваемых группах.

Таблица 3. Показатели гемостаза у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания (M±SD)

Table 3. Hemostasis in patients with COVID-19, depending on the severity of the disease (M±SD)

Клинические синдромы	Группа I (n=106)		Группа II (n=103)		p I-II
	Абс.	%	Абс.	%	
Лихорадка	95	90	103	100	<0,001
Интоксикация	106	100	103	100	1,000000
Геморрагический синдром	71	67	95	91	<0,001
Поражение верхних дыхательных путей	64	60	85	82	<0,001
Поражение нижних дыхательных путей	97	92	103	100	<0,001
Поражение ЖКТ	46	43	74	71	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий по клиническим проявлениям COVID-19 (%) в зависимости от степени тяжести заболевания в сравниваемых группах.

Таблица 2. Клинические синдромы у пациентов с COVID-19 в группах сравнения (абс., %)

Table 2. Clinical syndromes in patients with COVID-19 in the compared groups (abs., %)

Уровень тромбоцитов и МНО был достоверно выше, а ПТИ и АЧТВ – ниже у больных с тяжелым течением COVID-19 относительно группы сравнения ($p < 0,001$), значения фибриногена также значимо различались у пациентов двух групп ($p = 0,009$), что отражает основные патогенетические механизмы новой коронавирусной инфекции. Такой показатель, как D-димер, был повышен у значительного числа пациентов, включенных в исследование, при этом статистически значимо не различался у больных со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19.

При анализе признаков поражения легочной ткани, по данным компьютерной томографии, у больных со средней и тяжелой степенью COVID-19 при их поступлении в стационар не было выявлено статистически значимых различий.

Для оценки взаимосвязи гемостаза и степени поражения легких по данным КТ был проведен корреляционный анализ скрининговых показателей системы свертывания крови с данными компьютерной томографии легких у больных различной степени тяжести COVID-19.

Данные корреляционного анализа показателей гемостаза и КТ легких у больных с COVID-19 средней степени тяжести представлены в **таблице 5**.

Признаки	Среднетяжелые (n=106)	Тяжелые (n=103)	p
Поражение легких в виде «консолидации», см ³	37,00 (6,00–136,00)	40,00 (10,00–80,00)	0,953
Поражение легких в виде «матового стекла», см ³	342,00 (105,00–716,00)	326,00 (189,00–448,00)	0,384
Процент поражения Автоплан	8,60 (4,90–22,40)	10,67 (5,24–15,30)	0,448
Объем легких, см ³	4234,00 (3612,00–5074,00)	3968,00 (3033,00–5240,00)	0,326
Общий процент поражения, %	10,00 (10,00–20,00)	12,00 (7,00–20,00)	0,438

Таблица 4. Данные КТ легких у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания (M±SD)

Table 4. Lung CT data in patients with COVID-19, depending on the severity of the disease (M±SD)

Показатели		Степень поражения общая	Тяжесть КТ	Поражение легких в виде «консолидации»	Поражение легких в виде «матового стекла»	Криволинейный фиброз	Жидкость в плевральных полостях
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	r	-0,015	-0,046	0,067	0,056	0,068	-0,178
	p	0,877	0,640	0,498	0,571	0,486	0,068
D-димер, мкг/мл	r	-0,027	-0,072	0,057	-0,051	0,084	0,037
	p	0,783	0,462	0,561	0,603	0,393	0,703
Фибриноген, г/л	r	0,073	0,104	0,083	0,136	0,151	-0,016
	p	0,456	0,289	0,399	0,166	0,121	0,872
МНО, Ед.	r	-0,017	0,003	0,081	0,056	-0,115	0,093
	p	0,859	0,979	0,409	0,569	0,242	0,343
АЧТВ, сек	r	0,104	0,111	0,206*	0,034	0,022	0,082
	p	0,288	0,259	0,035	0,727	0,826	0,406

Таблица 5. Корреляционный анализ показателей гемостаза и КТ легких (в баллах) у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести (n=106)

Table 5. A correlation analysis of hemostasis and CT of the lungs (in points) in patients with COVID-19 of moderate severity (n=106)

При проведении корреляционного анализа у больных со среднетяжелым течением COVID-19 из всех исследуемых показателей гемостаза нами выявлена положительная взаимосвязь только между уровнем АЧТВ и «консолидацией» легочной ткани. Данные корреляционного анализа показателей гемостаза и КТ легких у больных тяжелой формой COVID-19 представлены в **таблице 6**.

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 определена положительная взаимосвязь показателей гемостаза: фибриногена, МНО, АЧТВ и протромбинового индекса с изменениями легочной ткани в виде «консолидации» и «матового стекла». Выявлена корреляционная связь числа тромбоцитов и уровня D-димера с наличием «консолидации» в легких. Уровень АЧТВ положительно коррелировал с присутствием в легочной ткани изменений в виде криволинейного фиброза.

Показатели		Степень поражения общая	Тяжесть КТ	Поражение легких в виде «консолидации»	Поражение легких в виде «матового стекла»	Криволинейный фиброз	Жидкость в плевральных полостях
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	r	0,071	0,071	0,235*	-0,028	-0,035	-0,090
	p	0,473	0,473	0,017	0,777	0,724	0,368
D-димер, мкг/мл	r	0,100	0,100	0,224*	0,080	0,131	0,065
	p	0,314	0,314	0,023	0,422	0,186	0,514
Фибриноген, г/л	r	0,112	0,112	0,310**	0,081	0,149	-0,054
	p	0,261	0,261	0,001	0,418	0,133	0,587
МНО, Ед.	r	-0,009	-0,009	0,298**	0,303**	0,137	-0,041
	p	0,927	0,927	0,002	0,002	0,169	0,678
АЧТВ, сек	r	0,055	0,055	0,370**	0,368**	0,219*	0,015
	p	0,581	0,581	<0,001	<0,001	0,026	0,879
ПТИ, %	r	-0,093	-0,093	-0,363**	-0,264**	-0,076	0,021
	p	0,352	0,352	<0,001	0,007	0,448	0,832

Таблица 6. Корреляционный анализ показателей гемостаза и КТ легких (в баллах) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (n=103)

Table 6. A correlation analysis of hemostasis and CT of the lungs (in points) in patients with severe COVID-19 (n=103)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, затронула миллионы людей во всем мире. Если на первых этапах пандемии разнообразие симптомов нового заболевания способствовало научному поиску по уточнению вклада различных звеньев патогенеза в их формирование, то в настоящее время нарушения в системе гемостаза рассматриваются как важнейший фактор, определяющий тяжесть клинических проявлений COVID-19.

В имеющихся публикациях описывается профиль гемостаза у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19. В этом исследовании мы стремились оценить профиль гемостаза (фибриноген, МНО, АЧТВ, ПТИ, D-димер), доступный в реальной клинической практике у больных со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19, и определить их взаимосвязь с изменениями в легких по данным КТ.

Изменения показателей в системе гемостаза были зафиксированы у всех исследуемых пациентов с COVID-19. При тяжелой форме болезни значения тромбоцитов, фибриногена и МНО были достоверно выше, а АЧТВ и ПТИ – ниже показателей в группе сравнения, что нашло отражение в усугублении геморрагических проявлений у пациентов данной группы. Уровень D-димера в среднем был выше нормы в 4,9 и в 6,3 раза при среднетяжелой и тяжелой формах соответственно. Так как достоверных различий по содержанию D-димера в группах сравнения получено не было, это указывало на риск развития тромбозов у пациентов независимо от степени тяжести.

Изменения гемостаза ведут к нарушениям микроциркуляции, визуализируемые при КТ легочной

ткани. Такие признаки, как «консолидация», «матовое стекло», изменение объема и процент поражения легких, полученные с помощью КТ, вошли во «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава РФ. Эти признаки позволяют оценить выраженность и стадию воспалительного процесса в легких при COVID-19. По нашим данным, при среднетяжелом течении взаимосвязь данных КТ с показателями гемостаза оказалась неочевидной (слабая положительная корреляция между уровнем АЧТВ и «консолидацией» легочной ткани). Но для пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 выявлены значимые положительные корреляционные взаимосвязи с основными показателями гемостаза (фибриноген, МНО, АЧТВ, ПТИ). Таким образом, наше исследование подтверждает клиническую значимость отдельных показателей гемостаза, доступных в практической работе врача, определяющих тяжесть течения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

■ ВЫВОДЫ

1. У 91% больных с тяжелой формой COVID-19 регистрировались клинические проявления геморрагического синдрома в виде экхимозов в местах инъекций, а у 75% в виде кровотечений различной локализации.

2. Изменения в системе гемостаза у больных с тяжелой формой COVID-19 при поступлении в стационар характеризовались высоким уровнем тромбоцитов, МНО, фибриногена и снижением АЧТВ и ПТИ.

3. У больных с тяжелой формой COVID-19 установлена положительная корреляционная связь между уровнем фибриногена, МНО, АЧТВ, ПТИ и «консолидацией» легочной ткани, а также между уровнем МНО, АЧТВ, ПТИ и наличием поражения легких в виде «матового стекла» по данным компьютерной томографии.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pshenichnaya NYu, Veselova EI, Semenova DA, et al. COVID-19 is a new global threat to humanity. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2020;1:6-13. (In Russ.). [Пшеничная Н.Ю., Веселова Е.И., Семенова Д.А., и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020;1:6-13]. doi: 10.18565/epidem.2020.10.1.6-13
2. The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation – 2020. (In Russ.). [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации – 2020]. URL: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19
3. Benvenuto D, Giovannetti M, Ciccozzi A, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol*. 2020;92(4):455-459. doi: 10.1002/jmv.25688
4. Yoo JH. The Fight against the 2019-nCoV Outbreak: an Arduous March Has Just Begun. *J Korean Med Sci*. 2020;35(4):e56. doi: 0.3346/jkms.2020.35.e56
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a

novel coronavirus, Wuhan, China; first update. *Stockholm: ECDC*; 22 Jan 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-coronavirus>

6. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020 94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
7. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. *American Medical Association*. 2020;323(16):1612-14. doi: 10.1001/jama.2020.4326
8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395: 507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
9. Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8