

© Колектив авторів, 2020
УДК 616.998.7:578.834.11]-036-071-08
DOI 10.11603/1681-2727.2020.2.11285

М.А. Андрейчин, Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Я.І. Йосик, І.С. Іщук, О.Л. Івахів
**COVID-19: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА,
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

На підставі огляду наукової літератури наведено основні дані про історію коронавірусних інфекцій людини, зокрема епідемії тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) і близько-східного респіраторного синдрому (MERS) та теперішню пандемію COVID-19. Послідовно описано етіологію COVID-19, її епідеміологію, патогенез, основні клінічні варіанти та їх прояви, класифікацію за ступенем тяжкості, можливі ускладнення та обтяжливі чинники. Подано визначення різних випадків цієї інфекції за епідеміологічними та клінічними критеріями. Перечислено лабораторні та апаратні методи діагностики з клінічним тлумаченням. Виокремлено методи специфічної та диференційної діагностики. Наведено показання до госпіталізації хворих на COVID-19 і сучасні підходи до лікування за відсутності специфічних протівірусних засобів. У лікуванні акцент зроблено на застосуванні патогенетичної терапії. Стисло наведено основні заходи неспецифічної індивідуальної та колективної профілактики із запровадженням карантину. Стаття призначена головно для лікарів, які працюють з хворими на COVID-19 і контактними особами.

Ключові слова: COVID-19, епідеміологія, клінічні прояви, діагностика, лікування, профілактика.

Початок XXI ст. для вчених і медиків став часом переосмислення ролі коронавірусів у розвитку захворювань людей та зміни підходів до розуміння їх епідемічного потенціалу. Спочатку епідемія тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS – severe acute respiratory syndrome), спричиненого SARS-CoV, показала, що коронавіруси можуть стати причиною не лише легких і середньо-тяжких гострих респіраторних захворювань, але й тяжких, і навіть смертельних, первинних вірусних пневмоній, смертність від яких, за даними ВООЗ, у всьому світі склала 9,6 %, при цьому імпортовані випадки були зареєстровані у 29 країнах. Природним резервуаром SARS-CoV є кажани (Chiroptera, Microchiroptera), котрі переносять інфекцію без клінічних проявів, але виділяють вірус зі слиною, сечею і фекалі-

ями. Пряме інфікування людини від кажанів можливе, але найчастіше вони спочатку заражають дрібних диких ссавців, котрих широко вживають у їжу на території Південно-Східної Азії, а вже від них відбувається інфікування людей. Зокрема, джерелом SARS-CoV під час епідемії 2002-2003 рр. були гімалайські цвієти (Puguta larvata). Тоді було зареєстровано 8096 хворих людей. Загальний показник летальності склав 10 %.

Епідемія SARS стимулювала активне вивчення коронавірусів у рукокрилих. Проте, наступного разу коронавіруси проявили себе у зовсім нехарактерному, здавалося б, місці – на Аравійському півострові з його посушливим кліматом. Але західна його частина перебуває під дією мусонів та де-не-де навіть вкрита тропічними лісами, а центральна – з численними оазами, що сприяє розмноженню кажанів, які стали природним резервуаром вірусу близько-східного респіраторного синдрому (MERS-CoV – middle east respiratory syndrome). Його було відкрито у червні-вересні 2012 р. під час розшифрування причини летальних вірусних пневмоній у людей. Несподіваним виявився проміжний хазяїн – одnogорбий верблюд (Camelus dromedarius). Станом на 11 червня 2014 р. було зареєстровано 699 лабораторно підтверджених випадків у людей. Летальність від MERS-CoV, за даними ВООЗ, на 2020 р. становила 34,4 %.

І ось межа 2019-2020 рр. увійде в історію як початок пандемії COVID-19, що був проголошений ВООЗ 11 березня 2020. Ситуація швидко змінюється. Натепер наше знання про збудника значно поглибилися, вдалося дізнатися про його походження, механізми і шляхи поширення, патогенез захворювання і клінічні прояви, ведуться інтенсивні пошуки ефективних етіотропних і патогенетичних ліків, створено перші вакцини, які проходять випробування. Триває вивчення пандемічного потенціалу коронавірусів і вдосконалення відповідних заходів біологічної безпеки у світі.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) є гострою респіраторною інфекцією, спричиненою вірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2). Вірус був визначений як причина спалаху пневмоній невідо-

мого походження у Китаї, місті Ухань провінції Хубей, у грудні 2019 р.. Клінічна картина відповідає респіраторній інфекції з варіацією тяжкості симптомів від легкого захворювання, подібного на застуду, до тяжкої вірусної пневмонії, що призводить до потенційно смертельного гострого респіраторного дистрес-синдрому [1].

Етіологія

Коронавіруси – представники великої родини Coronaviridae з ряду Nidovirales.

Свою назву (спочатку як окремий рід) коронавіруси отримали в 1968 р., коли рівень електронно-мікроскопічної техніки підвищився і дозволив розрізнити на їхній поверхні булавоподібні пепломери, що формують характерну корону.

Перший коронавірус було відкрито в 1931 р. – вірус інфекційного бронхіту, на сьогодні – коронавірус птахів (ACoV – *Avian coronavirus*). Коронавіруси людини (HCoV – *Human coronaviruses*) вперше описали англійські вчені D.A. Tyrell і M.L. Vynoe у 1965 р., але ізольований ними вірус HCoV-B814 не зберігся у вірусологічних колекціях. З 1960-х років збереглися лише HCoV-229E і HCoV-OC43 [2]. У 2004 р. голландські вірусологи описали коронавірус людини NL63 (HCoV-NL63) [3]. У січні 2005 р. науковці з Гонконзького університету ізолювали ще один новий коронавірус людини HKU1 (HCoV-HKU1). Отже, разом з описаними раніше SARS-CoV, MERS-CoV і SARS-CoV-2 число відомих коронавірусів людини становить 7, з яких саме три останніх з роду Betacoronavirus є особливо небезпечними, а інші чотири спричиняють лише легкі і середньо-важкі ГРЗ.

Коронавіруси виділено в окремий таксон завдяки роботам S.G. Siddell et al., котрі виявили їхні характерні біохімічні і таксономічні особливості. Міжнародний комітет по таксономії вірусів (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV), спираючись на встановлені філогенетичні зв'язки і структуру геному, станом на лютий 2020 р., до родини Coronaviridae відносить 41 вірус, які об'єднані в 4 роди: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus і Deltacoronavirus. Гаммакоронавіруси і дельтакоронавіруси, як правило, виявляють у птахів, а альфа- та бетакоронавіруси – у ссавців [4]. При порівнянні геномів різних коронавірусів найбільшу схожість із SARS-CoV-2 встановлено у SARS-подібних вірусів кажанів (88 % ідентичності), які було виділено в 2018 р. у Східному Китаї. Порівняння з геномами SARS-CoV і MERS-CoV такої великої подібності не виявлено (близько 79 і 50 % відповідно) [4]. У розповсюдженні коронавірусів домінуючу роль відіграють кажани. Це єдина група ссавців, здатних на тривалі перельоти, що дозволяє їм бути джерелом інфекцій для інших видів ссавців на великих територіях. Після встановлення в 2002 р. ролі кажанів у розповсюдженні SARS-CoV,

у різних регіонах світу у них було виявлено більше 30 небезпечних для людей і тварин вірусів, що належать до альфа- та бетакоронавірусів. Небезпечні для людей інфекції у кажанів не мають гострого перебігу. Причини цієї стійкості не зрозумілі. P. Zhou із співавт. вважають, що кажани виробляють α -інтерферон у кількостях, які попереджують розвиток у них вірусної інфекції [5]. Тому кажани – зручна екологічна ніша для підтримання в природі не тільки коронавірусів, а й вірусів інших таксонів, таких як філовіруси, ліссавіруси та ін. Таке сусідство в одній екологічній ніші веде до генетичного обміну серед вірусів і формування небезпечних для людини реасортантів. Коронавіруси виділяють із носоглотки та фекалій кажанів. Зараження цими вірусами хижаків (сови, ласки, яструби, мангусти, єнотоподібні собаки, цивети та ін.) відбувається під час поїдання ними інфікованих кажанів. Скринінг більше 5 тис. комахоїдних кажанів із Гани, України, Румунії, Німеччини та Нідерландів показав, що MERS-CoV-подібні віруси виявляються у 24,9 % кажанів *Nycteris bats*, що проживають в Африці, на Близькому Сході, у Південно-Східній Азії; і у 14,7 % виду *Pipistrelle bats*, що мешкають на Європейському континенті. Припускають, що проміжним хазяїном є панголіни, оскільки вони є природним резервуаром подібних до SARS-CoV-2 коронавірусів [6].

Попереднє дослідження свідчить, що є два основних типи (або штами) вірусу SARS-CoV-2 в Китаї, позначені як L та S. Тип L виявився більш поширеним на ранніх стадіях спалаху в Ухані і наче був агресивнішим, проте частота його реєстрації знизилася в січні 2020 р. [7].

Епідеміологія

Початкова оцінка динаміки зараження перших 425 підтверджених випадків показала, що 55 % з них до 1 січня 2020 року були пов'язані з Південно-Китайським ринком морепродуктів Хуанань; після цього дня з ринком було пов'язано тільки 8,6 % випадків. Це підтверджує, що передача від людини до людини виникла серед близьких контактів із середини грудня 2019 р., зокрема інфекції у працівників сфери охорони здоров'я [8-9]. Наявні докази свідчать, що передача вірусу між людьми відбувається у разі близького контакту з краплями з дихальних шляхів, які виникають, коли людина видихає, чхає або кашляє (аерозольний механізм передачі); за прямого контакту з інфікованими людьми або ж через непрямий контакт через об'єкти та матеріали, які бути контаміновані. Про повітряну передачу повідомлень не було; проте вона вірогідно може відбутися під час процедур, пов'язаних з аерозолеутворенням, які проводять у клінічних умовах [11].

Встановлено, що вірус може довше зберігатися на пластику та нержавіючій сталі (до 72 годин) порівняно з міддю (до 4 годин) та картоном (до 24 годин). Це до-

слідження також виявило, що вірус був життєздатним у краплинках аерозолю до 3 годин; однак аерозоль створювали, застосовуючи потужні апарати, що не відображає звичайний кашель людини або клінічні умови, за яких здійснюються маніпуляції з можливим утворенням аерозолю. В установах охорони здоров'я вірус значно частіше поширюється через повітря та поверхні різних об'єктів (наприклад, підлога, сміттєві відра, поручні, комп'ютерна миша та клавіатура) як у загальних палатах, так і у відділеннях інтенсивної терапії [11].

Вірус було виявлено в крові, у спинномозковій рідині, сечі, слині, слюзах і виділеннях кон'юнктиви. Фекально-оральна передача також можлива (в одному метааналізі вірус було виявлено у зразках калу майже половини пацієнтів), проте не була зареєстрована [12].

В серії клінічних випадків нозокоміальна передача пандемічного коронавірусу між медичними працівниками та пацієнтами становила 41 %. Більшість медпрацівників із COVID-19 повідомили про контакт у межах закладів охорони здоров'я. У дослідженні понад 9000 випадків у медпрацівників США 55 % мали контакт лише в межах закладів охорони здоров'я, 27 % – лише вдома, 13 % – лише в громадських місцях, а 5 % – більше ніж в одному з наведених середовищ [13].

Дані про суперпоширення SARS-CoV-2 отримано із закладів тривалого догляду, притулків для безхатченків, у в'язницях та на круїзних лайнерах (19 % з 3700 пасажирів та екіпажу були інфікованими на борту Diamond Princess) [14].

Поодинокі дослідження вказують на те, що деякі люди можуть бути контагіозними протягом інкубаційного періоду. У Китаї про досимптомне інфікування повідомлялося на рівні 12,6 % випадків. Дослідження у Сінгапурі визначило 6,4 % пацієнтів серед семи кластерів випадків, у яких, схоже, відбулася передача збудника за 1–3 дні до початку клінічних симптомів [15].

Є докази, що поширення вірусу безсимптомними носіями можливе, проте вважають, що рівень передачі найвищий, коли в людей є симптоми захворювання (особливо в час появи) [16]. Оцінити поширеність безсимптомних випадків у популяції досить складно. Досі найкращі докази надійшли з круїзного лайнера Diamond Princess, який знаходився на карантині з усіма пасажирами та членами екіпажу, за якими ретельно наглядали та проводили повторні аналізи. Змодельоване дослідження виявило, що серед приблизно 700 людей з підтвердженою інфекцією 18 % осіб були безсимптомними [17]. Проте японське дослідження громадян, евакуйованих з міста Ухань, визначило, що цей рівень становив приблизно 31 %. Попередні дані з ізольованого села з 3000 населення в Італії вказують, що показник вищий – 50-75 % [18].

Були повідомлення про множинні випадки суперпоширення COVID-19. Ці події пов'язані з вибуховим зростанням передачі збудника на початку спалаху і тривалою передачею на пізніших стадіях. Суперносії можуть передавати інфекцію великій кількості контактних осіб, зокрема медичним працівникам. Цей феномен зафіксовано для таких інфекцій, як тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS), респіраторний синдром Близького Сходу (MERS) і хвороба Ебола. Причини суперпоширення часто більш комплексні, ніж лише надмірне виділення вірусу, та можуть охоплювати різні поведінкові чинники і фактори довкілля [19].

Досі невідомо, чи можлива перинатальна передача збудника (зокрема через грудне вигодовування). Ретроспективний огляд вагітних жінок з COVID-19 виявив, що доказів внутрішньоматкової інфекції у жінок із COVID-19 не існує. Разом з тим, виключити вертикальну передачу неможливо. Повідомлялося про випадки інфікування новонароджених від матерів з COVID-19, а також було виявлено специфічні до вірусу антитіла у зразках сироватки крові новонароджених [20].

31 грудня 2019 р. ВООЗ було повідомлено про 44 випадки пневмоній невідомої етіології, пов'язані з містом Ухань провінції Хубей, Китай. Більшість пацієнтів із спалаху повідомляли про зв'язок з великим ринком морських продуктів та живих тварин (Huanan South China і Seafood Market). ВООЗ оголосила, що новий коронавірус було виділено зі зразків, взятих у цих пацієнтів. Лабораторні тести виключили SARS-CoV, MERS-CoV, віруси грипу, пташиного грипу та інші поширені респіраторні збудники. Відтоді спалах швидко поширився, 30 січня 2020 р. ВООЗ вперше оголосила надзвичайну ситуацію для охорони здоров'я міжнародного значення, а 11 березня 2020 р. – пандемію. За даними з Китаю, 87 % підтверджених випадків зареєстровано у людей віком 30–79 років, 1 % – віком до 9 років включно, 1 % – віком 10–19 років і 3 % – віком 80 років і старше. Майже 51 % пацієнтів були чоловіками, а 49 % – жінками. Приблизно 4 % випадків було зафіксовано у медпрацівників, із 23 смертельними наслідками [21].

У США пацієнти похилого віку (≥ 65 років) становлять 31 % випадків, 45 % госпіталізованих, 53 % госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, серед останніх 80 % померли. Найчастіше тяжкі наслідки були у пацієнтів віком ≥ 85 років. Про інфекцію у дітей повідомляють набагато рідше, ніж у дорослих. Системний огляд публікацій засвідчив, що діти на сьогодні становлять лише 1–5 % підтверджених випадків (залежно від країни) [22].

Попередні дані свідчать, що репродуктивне число (R_0), тобто кількість осіб, яка заражається від інфікованої людини, становить близько 2,2-3,3 [22].

Отримано дані про деякий вплив погодних умов на розповсюдження COVID-19, зокрема видається, що холодні та сухі умови підвищують ризик передачі [23]. Проте, потрібні подальші дослідження в цьому напрямку.

Високе вірусне навантаження було виявлено в мазках з носа та горла на початку появи клінічних симптомів. Тому вважають, що патерн поширення вірусу може бути таким самим, як і в пацієнтів із грипом. Встановлено, що вірусне навантаження у безсимптомних та у симптомних пацієнтів однакове. Високе вірусне навантаження на вихідному рівні може бути пов'язане з тяжким захворюванням і ризиком його прогресування [24].

Середня тривалість виділення вірусу, згідно з оцінками, становить 8–20 днів після зникнення симптомів. Проте іноді вірус виявлявся у мазках з горла та зразках калу протягом понад 40 днів. Поки що не зрозуміло, чи вірус здатен передаватися ще довше [25].

Фактори, пов'язані з пролонгованим поширенням вірусу, охоплюють чоловічу стать, старший вік, супутню артеріальну гіпертензію, запізнілу госпіталізацію або тяжку форму захворювання під час госпіталізації, а також використання інвазивної штучної вентиляції легень або кортикостероїдів [26].

Патогенез

Віруси SARS, включаючи й SARS-CoV-2, для проникнення в клітину використовують трансмембранну екзопептидазу ангіотензин-перетворюючого фактора 2 (ACE2-angiotensin converting enzyme), локалізовану в невеликій популяції добре диференційованих альвеолярних клітин (пневмоцитів) типу II і ентероцитах тонкої кишки (саме тому респіраторні симптоми не менше ніж в 1/3 випадків супроводжуються симптомами з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання та ін.). Органами, які вважаються більш чутливими до SARS-CoV-2, унаслідок їхніх рівнів експресії ACE2, є: легені, серце, стравохід, нирки, сечовий міхур і клубова кишка [27].

Штами SARS-CoV, виділені від різних хазяїв, відрізняються за можливістю до зв'язування з ACE2 людини і, відповідно, за їх інфекційністю для людини. Епідемічні штами зазвичай мають високу спорідненість із людським ACE2 і тому відзначаються високим потенціалом для ефективної передачі між людьми [28].

Так само як SARS-CoV, SARS-CoV-2 спричиняє гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і гостру легеневу недостатність, котрі є основними причинами смерті пацієнтів. Як відомо, через альвеоли легень відбувається газообмін. Оксигеном еритроцити насичуються в капілярах альвеолярної мембрани. Стінки альвеоли формуються пневмоцитами типу I і II і альвеолярними макрофагами. Пневмоцити типу I покривають 95 %

площі альвеолярної поверхні та забезпечують газообмін із кров'ю в капілярах легень. Пневмоцити II – попередники пневмоцитів I. Вони відповідають за утворення легеневого сурфактанту, який запобігає злипанню стінок альвеол під час дихання за рахунок зниження поверхневого натягу плівки, що покриває альвеолярний епітелій [29].

Віруси SARS, інфікуючи пневмоцити, спричиняють їх десквамацію в альвеолах, сприяють альвеолярній дисфункції, набряку і кровотечі, порушують газообмін і ведуть до дихальної недостатності. Одночасно зменшується кількість сурфактанту, а, відповідно, здатність легень розширюватись і стискатися під час акту дихання знижується. Цей процес може призвести до колапсу легень під час видиху. У міру заповнення альвеол рідиною, наростає дихальна недостатність. Смерть настає при порушенні цілісності альвеолярної мембрани, що веде до накопичення рідких ексудатів в альвеолярному просторі, механічна вентиляція легень виявляється марною [30].

Дуже тяжке запалення легень розвивається через індукцію SARS-подібними вірусами інтенсивної цитокінової відповіді. Прозапальні цитокіни і хемокіни, в тому числі IL-6, TNF α , IL-1 β , притягують запальні клітини до місця інфекції. Нейтрофіли і цитотоксичні T-клітини, поряд із цитокінами, спричиняють пошкодження тканин легень, включаючи підвищення проникності судин і стимуляцію легеневого фіброзу.

Клініка

Інкубаційний період триває 2-14 діб. У більшості хворих симптоми з'являються приблизно через чотири-п'ять днів після зараження [48, 49, 50]. У дослідженні 1099 пацієнтів з підтвердженою симптоматикою COVID-19 середній інкубаційний період становив чотири доби (міжквартильний розмах – від двох до семи днів) [31].

Спектр клінічних симптомів досить широкий – від мізерних ознак до вкрай тяжкого перебігу з розвитком ГРДС та поліорганної недостатності. Хвороба може перебігати безсимптомно [31], однак відсоток таких випадків невідомий.

До основних клінічних критеріїв COVID-19 належать кашель і задишка чи утруднене дихання. Також, як правило, характерні гарячка, озноб, тремор, біль у м'язах (окремі хворі скаржаться, що «ніби м'язи відстають від кісток»), відчуття розбитості в усьому тілі. У частини пацієнтів можлива втрата нюху та смаку (аносмія та дисгевзія) [32]. Крім того, хворі можуть скаржитися на закладеність носа чи ринорею, кон'юнктивіт, шлунково-кишкові розлади – відсутність апетиту, зрідка на нудоту, блювання, пронос. Серед інших симптомів – біль у горлі, грудях, дезорієнтація, запаморочення, біль голови, кровохаркання, шкірні прояви. Американські та італійські

медики додали ще один характерний симптом, який вони назвали «коронавірусні пальці» – на пальцях ніг у хворого з'являються плями синього або пурпурного кольору. «Ця ознака характерна для ранньої стадії захворювання, тобто передує характерним симптомам хвороби. Іноді це може бути першою ознакою, що у хворого є COVID-19, в тому випадку, якщо інші симптоми відсутні», – повідомив головний лікар відділу інфекційних захворювань медичної школи Університету Пенсільванії Еб-бінг Лаутенбах. У деяких інфікованих посиніння пальців зберігалось 7-10 днів, а в інших лише згодом почали з'являтися вже типові респіраторні симптоми хвороби. Причиною такого дивного прояву хвороби може бути локальна запальна реакція на інфекцію або закупорка кровоносних судин, вважає Лаутенбах. Новий симптом частіше виявляється у молодих людей і дітей, що може бути пов'язано з міцнішою імунною системою [33].

На 3-5-ту добу може приєднатися пневмонія. Це найчастіший серйозний прояв інфекції, що характеризується, насамперед, лихоманкою (99 %), сухим кашлем (59 %), втомою (70 %), анорексією (40 %), міалгіями (35 %), задишкою (31 %), виділенням мокротиння (27 %) та двосторонніми інфільтратами на рентгенограмах грудної клітки [34]. Немає конкретних клінічних особливостей, які б могли достовірно відрізнити COVID-19 від інших вірусних респіраторних інфекцій.

Клінічні варіанти та прояви COVID-19:

- гостра респіраторна вірусна інфекція (ураження тільки верхніх відділів дихальних шляхів);
- пневмонія без дихальної недостатності;
- пневмонія з гострою дихальною недостатністю;
- ГРДС;
- сепсис;
- септичний (інфекційно-токсичний) шок;
- тромбози;
- тромбоемболії.

Гіпоксемія (зниження SpO2 менше 88 %) розвивається більш ніж у 30 % пацієнтів.

Класифікація COVID-19 за ступенем тяжкості.

Легкий перебіг:

- температура тіла нижче 38 °С, кашель, слабкість, біль у горлі;
- відсутність критеріїв середньоважкого і важкого перебігу.

Середньо-важкий перебіг:

- лихоманка вище 38 °С;
- частота дихання більше 22 / хв;
- задишка при фізичних навантаженнях;
- пневмонія (підтверджена за допомогою комп'ютерної томографії легенів);
- SpO2 <95 %;
- CRP сироватки крові більше 10 мг/л.

Важкий перебіг:

- частота дихання більше 30 / хв;
- SpO2 ≤ 93 %;
- PaO2 / FiO2 ≤ 300 мм рт. ст.;
- прогресування змін у легенях, типових для пневмонії при COVID-19 (інфільтрати в легенях > 50 % легеневого поля протягом 24-48 годин);
- зниження рівня свідомості, агітація;
- нестабільна гемодинаміка (систолический артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск менше 60 мм рт. ст., діурез менше 20 мл/год);

- лактат артеріальної крові > 2 ммоль/л;
- qSOFA > 2 бали

Вкрай важкий перебіг.

- гостра дихальна недостатність з необхідністю респіраторної підтримки (інвазивна вентиляція легенів);
- септичний шок;
- поліорганна недостатність [35].

Двадцять відсотків підтверджених випадків захворювання, зареєстрованих в КНР, були класифіковані її органами охорони здоров'я як важкі (15 % важкохворих, 5 % в критичному стані). При тяжкому перебігу часто спостерігалися швидко прогресуюче захворювання нижніх дихальних шляхів, пневмонія, гостра дихальна недостатність, ГРДС, сепсис і септичний шок. У м. Ухань практично у всіх пацієнтів з важким перебігом захворювання зареєстрована прогресуюча гостра дихальна недостатність: пневмонія діагностувалася у 100 % хворих, а ГРДС – більш ніж у 90 % хворих.

ГРДС є головним ускладненням у пацієнтів з важким перебігом захворювання і може проявлятися незабаром після виникнення задишки. Критеріями розвитку ГРДС є поява нових симптомів ураження легень або посилення наявних протягом одного тижня після виявленої клінічної патології. Ознаки сепсису такі: змінений психічний стан; утруднене або часте дихання, низьке насичення киснем крові, зниження діурезу, тахікардія, слабкий пульс, холодні кінцівки або артеріальна гіпотензія; зміна кольору шкіри; лабораторні докази коагулопатії, тромбоцитопенії, ацидозу, високий лактат або гіпербілірубінемія. У випадку септичного шоку у дорослих зберігається гіпотонія, не зважаючи на об'ємну ресусcitaцію, потреба у вазопресорах для підтримки СерАТ ≥65 мм рт. ст. та рівня лактату в сироватці крові >2 ммоль/л. [36].

Інші ускладнення включають: ураження серця (міокардит, аритмію та ін.), дисфункцію печінки, гостре ураження нирок з розвитком гострої ниркової недостатності, поліорганну недостатність, отит, синусит, бронхіт, периферичну полінейропатію, вторинну інфекцію, бактеріємію, грибку суперінфекцію [37].

Найтяжче COVID-19 переносять хворі з цукровим діабетом, серцево-судинними проблемами, зокрема з гіпертонією, з хронічними захворюваннями органів дихання (ХОЗЛ, бронхіальна астма, легеневий туберкульоз), нирок, цереброваскулярними, онкологічними захворюваннями. Центри контролю та профілактики захворювань США (CDC) також включають імунодефіцитні стани, важке ожиріння (індекс маси тіла ≥ 40) та захворювання печінки як потенційні фактори ризику розвитку ускладнень, хоча конкретні дані щодо ризиків, пов'язаних із цими станами, обмежені. У вибірці 355 пацієнтів, які померли від COVID-19 в Італії, лише у 3 пацієнтів не було ускладненого анамнезу [38].

Найлегше хворіють діти, найважче – пацієнти похилого віку та з супутніми захворюваннями. Похилий вік також був пов'язаний із зростанням кількості летальних випадків: 8 % і 15 % серед осіб віком 70-79 років та 80 років або старше відповідно. Про подібні результати повідомлялося з Італії, де кількість летальних випадків зареєстровано 12 % і 20 % серед осіб віком 70-79 років та 80 років або старше відповідно [39].

Деякі лабораторні показники також були пов'язані з гіршими наслідками. До них належать [40]:

- лімфопенія;
- підвищена активність ферментів печінки;
- підвищена активність лактатдегідрогенази (ЛДГ);
- підвищена концентрація маркерів запалення (наприклад, CRP, феритину);
- підвищений рівень D-димеру (>1 мкг/мл);
- збільшений протромбіновий час;
- підвищений вміст тропоніну;
- підвищена активність креатинфосфокінази;
- підвищений вміст креатиніну та сечовини.

Є повідомлення, що при важкому перебігу захворювання у зразках з дихальних шляхів виявляють вищий рівень вірусної РНК, ніж при легшому перебігу. Однак цей зв'язок не спостерігався в іншому дослідженні, коли вимірювали вірусну РНК у зразках слини [41].

За даними китайських лікарів, у 80 % випадків COVID-19 має легкий перебіг, у 15 % – важкий, у 5 % – дуже важкий, тобто небезпечний для життя (легенева недостатність, септичний шок, поліорганна патологія). За даними спільної місії ВООЗ та Китаю, рівень летальності становив від 5,8 % в Ухані до 0,7 % в решті Китаю. Більшість смертельних випадків траплялася у пацієнтів похилого віку або з ускладненим анамнезом. Частка важких або смертельних випадків може варіюватися залежно від географії. В Італії рівень летальності на середину березня становив 7,2 %, тоді як в Південній Кореї – 0,9 %. Це може бути пов'язано з різною демографією зараження: в Італії середній вік хворих на інфекцію становив 64 роки, в Кореї – 40 років [42, 43].

Діагностика

Визначення випадку COVID-19 на сьогодні таке.

Підозрілий випадок:

1. Пацієнт з тяжкою гострою респіраторною інфекцією (гарячкою, кашлем), стан якого потребує госпіталізації, і без будь-якого іншого етіологічного чинника, який би міг повністю пояснити клінічні прояви, та які за 14 днів до появи симптомів відповідали принаймні одному з наступних критеріїв:

- мав тісний контакт з підтвердженим або ймовірним випадком COVID-19;
- перебував у районі з відомою суспільною передачею COVID-19.

2. Пацієнт з будь-яким гострим респіраторним захворюванням і наявністю хоча б одного з наступних критеріїв протягом попередніх 14 днів:

- перебував у контакті з підтвердженим або ймовірним випадком COVID-19;
- працював або відвідував заклад охорони здоров'я, де проходили лікування пацієнти з підтвердженою або ймовірною COVID-19.

Епідеміологічно пов'язаний випадок: такий підозрілий випадок, коли ще не проведено адекватного лабораторного обстеження, але хворий мав контакт з іншим лабораторно підтвердженим випадком COVID-19 за 14 днів до появи симптомів у себе.

Ймовірний випадок: пацієнт з підозрою на COVID-19, результат лабораторного дослідження якого на SARS-CoV-2 є сумнівним, або отримав позитивний результат на загальний для всіх бета-коронавірусів антиген (пан-коронавірусний антиген), а також відсутні лабораторні підтвердження наявності інших (некоронавірусних) респіраторних патогенів.

Підтверджений випадок: людина з лабораторно підтвердженою COVID-19, незалежно від наявності або прояву клінічних ознак і симптомів [44].

Пульсоксиметрія призначається пацієнтам з тяжким перебігом інфекції, респіраторним дистрес-синдромом та ціанозом (низький рівень насичення киснем, SpO₂ <90 %). Лікарі мають знати, що у пацієнтів із COVID-19 може розвиватися «тиха гіпоксія»: їхня сатурація киснем може впасти до низьких рівнів й спричинити гостру дихальну недостатність без наявності очевидних симптомів респіраторного дистрес-синдрому. Дослідження газового складу крові виявляє низький парціальний тиск кисню [45].

При проведенні загальноклінічних лабораторних обстежень пацієнтів із COVID-19 часто виявляють лейкопенію чи лейкоцитоз, лімфопенію, тромбоцитопенію, підвищену активність аланін- та аспартатаміно-трансфераз. Високе нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення є корисним маркером підвищеного

ризик тяжкого перебігу захворювання та поганого прогнозу [46].

У пацієнтів, які перебувають на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, додатково відзначаються зміни лабораторних показників, які можуть бути обумовлені розвитком клітинного імунодефіциту, активацією коагуляції, пошкодженням міокарда, порушенням функції печінки і нирок. Виявлено статистично достовірне збільшення числа нейтрофілів з прогресивною лімфопенією, підвищення рівня D-димеру, сечовини і креатиніну сироватки крові, прокальцитоніну, тропоніну, CRP і феритину, інтерлейкіну 6, 8 і 10. Високий рівень D-димеру та виражена лімфопенія часто пов'язані з високою смертністю. Моніторинг рівня D-димеру, фібриногену, протромбінового часу і кількості тромбоцитів може бути корисним у стратифікації ризику пацієнтів із COVID-19. Погіршення цих параметрів є підставою для використання агресивніших терапевтичних схем, включно із застосуванням «експериментальних» методів терапії та препаратів крові. Поліпшення цих показників, навпаки, є підставою для ослаблення деяких з терапевтичних впливів, за умови відповідності динаміки лабораторних показників до загального стану пацієнта [47].

Для виявлення COVID-19 пневмоній, їх ускладнень, диференційної діагностики з іншими захворюваннями легень, а також для визначення ступеня вираженості і динаміки змін, оцінки ефективності проведеної терапії застосовують методи променевої діагностики: оглядову рентгенографію легень (РГ), комп'ютерну томографію легень (КТ), ультразвукове дослідження легень і плевральних порожнин (УЗД).

Стандартна РГ має низьку чутливість у виявленні початкових змін легень у перші дні захворювання і тому не може застосовуватися для ранньої діагностики. Інформативність РГ підвищується зі збільшенням тривалості перебігу пневмонії. Метод дозволяє впевнено виявляти важкі форми пневмоній і набряк легень різної природи. За допомогою переносного рентгенівського апарата обстеження можна проводити лежачим пацієнтам. У важких випадках пневмоній при COVID-19 на знімках відзначаються односторонні чи двосторонні легеневі інфільтрати [48].

КТ має максимальну чутливість у виявленні змін у легенях, характерних для COVID-19 пневмонії. Застосування КТ доцільно для первинної оцінки органів грудної порожнини у пацієнтів з важкими прогресуючими формами захворювання, а також для диференційної діагностики виявлених змін і оцінки динаміки процесу. При КТ виявляють характерні зміни в легенях у пацієнтів з COVID-19 – множинні двосторонні часткові та субсегментарні ділянки затемнень у вигляді матового скла або ущільнення (зазвичай периферичні або задні,

здебільшого в нижніх частках, рідше у правій нижній частці), патерн «хаотичної бруківки», легеневі бронхограми, реверсивні патерни ореолу навколо частки/реверсивні перилобулярні патерни міжчасткові або септальні потовщення (гладенькі або нерівномірні), потовщення прилеглої плеври, субплевральні ураження, плевральний випіт, перикардіальний випіт, бронхоектази, кавітації, пневмоторакс, лімфаденопатію, круглі кістозні зміни. Старшим людям порівняно з молодшими пацієнтами більш властиве широке ураження легневих часток, інтерстиційні зміни та потовщення плеври [49].

Через технічну складність проведення РГ та КТ у хворих, які знаходяться на ШВЛ, для контролю стану легень рекомендується застосовувати УЗД за допомогою переносних апаратів. При дотриманні правильної методики, виборі обґрунтованих показань і наявності підготовленого лікарського персоналу, це дослідження відрізняється високою чутливістю у виявленні інтерстиційних змін і консолідацій в легеневій тканині при субплевральному їх розташуванні [50].

Специфічні методи діагностики.

1. Полімеразна ланцюгова реакція із зворотною транскрипцією на виявлення нуклеїнової кислоти коронавірусу в матеріалі від хворого (золотий стандарт). Молекулярне тестування потрібне для підтвердження діагнозу. Сумарна чутливість: 89 %. Зразки беруть з верхніх дихальних шляхів (мазки або змиви з носоглотки і ротоглотки) в амбулаторних пацієнтів та/або зразки з нижніх дихальних шляхів (мокрота та/або ендотрахеальний аспірат або ж бронхоальвеолярний лаваж) у пацієнтів з важкими респіраторними захворюваннями. Можливий забір додаткових клінічних зразків (наприклад, крові, калу, сечі). Зразки потрібно брати з дотриманням відповідними заходів профілактики та інфекційного контролю, треба враховувати високий ризик виникнення аерозолу під час взяття матеріалу з нижніх дихальних шляхів [51].

2. Швидкий тест на виявлення антитіл до коронавірусу в крові за допомогою імунохроматографічного методу (позитивний результат можна отримати на 5-6-ий день від початку захворювання). Чутливість цього методу невисока [52].

3. Імуноферментний метод – дає змогу виявити специфічні антитіла класів IgM і IgG до пандемічного коронавірусу. Чутливість цього методу досягає 90 %. Поява антитіл IgG може свідчити про звільнення організму хворого від збудника, однак це твердження потребує додаткового доказу [53].

У плані диференційної діагностики застосовують тест-системи для виявлення вірусів грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій, симптоми яких подібні до COVID-19.

Диференційна діагностика

COVID-19 необхідно диференціювати з грипом, іншими гострими вірусними інфекціями, спричиненими вірусами з групи ГРВІ (парагрип, риновірусна, аденовірусна, РС-вірусна, метапневмовірусна, MERS-CoV інфекції), вірусними гастроентеритами, бактерійними збудниками респіраторних інфекцій.

Тривалість інкубаційного періоду при COVID-19 у середньому складає 5 діб, тоді як при грипі та ГРВІ, як правило, не перевищує 3 діб. При грипі захворювання починається гостро, при COVID-19 та інших ГРВІ, як правило, поступово. При інших ГРВІ висока лихоманка та слабкість частіше, а задишка і утруднене дихання відзначаються значно рідше, ніж при COVID-19.

При вірусних гастроентеритах провідним буде ураження шлунково-кишкового тракту, симптоми ураження дихальних шляхів, як правило, виражені мінімально.

В цілому при проведенні диференційної діагностики необхідно враховувати дані епідеміологічного анамнезу, клінічні симптоми та їх динаміку. У всіх підозрілих випадках показано обстеження на SARS-CoV-2 і збудників інших респіраторних інфекцій [54].

Лікування

Лікування хворих на COVID-19, як правило, патогенетичне, оскільки немає специфічних протівірусних препаратів. На час написання цієї статті, у світі проводиться понад 350 клінічних досліджень різних лікарських засобів. У більшості випадків хвороба має легкий перебіг і минає самостійно. Рішення стосовно медичної допомоги в амбулаторно-поліклінічних умовах приймається після клінічної оцінки стану пацієнта та оцінки домашньої безпеки. Осіб, які знаходяться в групі ризику щодо розвитку ускладнень, слід скерувати на стаціонарне лікування.

Показання до госпіталізації такі:

- 1) важкі хронічні захворювання легень і серцево-судинної системи;
- 2) ниркова недостатність;
- 3) імуносупресивні стани (первинний і вторинний імунодефіцити);
- 4) важкі алергічні захворювання або стани;
- 5) аутоімунні захворювання;
- 6) симптоми, що характеризують середньо-важкий і важкий перебіг, такі як задишка, утруднене дихання; збільшення частоти дихальних рухів більше фізіологічної норми; кровохаркання; шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея); зміни психічного стану (сплутаність свідомості, загальмованість) [55].

Для протівірусного лікування COVID-19 застосовувалася низка дослідницьких підходів. Дієвість окремих препаратів була описана в обмежених групах спостере-

жень або *in vitro*. Важливо визнати, що немає контрольованих даних їх ефективності.

Ремдезівір – це новий нуклеотидний аналог, який активний проти SARS-CoV-2 і споріднених коронавірусів (включаючи SARS- та MERS-CoV) як *in vitro*, так і в дослідженнях на тваринах. Доведена його ефективність у хворих на гарячку Ебола. Ремдезівір – внутрішньовенний засіб, побічним ефектом від застосування якого є підвищення рівня амінотрансфераз. З додаткових компонентів препарату – циклодекстрин, що викликає токсичні ураження нирок. Дослідження препарату тривають. Проводяться кілька рандомізованих досліджень для оцінки ефективності ремдезівіру у хворих з тяжким та середнім перебігом COVID-19. Попередні результати вказують на скорочення тривалості гарячки та зниження смертності [56].

Повідомлялося, що хлорохін і гідроксихлорохін мають протівірусний вплив на SARS-CoV-2 *in vitro* [57]. Деякі клініцисти вважають доцільним застосовувати гідроксихлорохін у госпіталізованих пацієнтів з важким перебігом захворювання [58, 59]. Однак важливо зауважити про можливість розвитку токсичних проявів препарату, зокрема пролонгації QTc (скоригованого QT), кардіоміопатії та токсичного ураження сітківки.

У дослідженні 36 пацієнтів із COVID-19 виявлено, що застосування гідроксихлорохіну підвищує вірогідність зникнення РНК SARS-CoV-2 у назофарингеальних мазках на 6-ий день порівняно з неспецифічним лікуванням. Використання азитроміцину в поєднанні з гідроксихлорохіном виявило додаткову користь (швидше зниження рівня вірусної РНК), проте щодо контрольних груп у дослідженні є методичні застереження, а біологічне підґрунтя використання азитроміцину в цих умовах не є чітким [60]. Натепер все більше країн відмовляється від застосування гідроксихлорохіну при COVID-19.

Фавіпіравір – інгібітор РНК-полімерази, який доступний в Японії для лікування грипу і в клінічних випробуваннях при COVID-19. У дослідженні пацієнтів з неважким перебігом хвороби ($SpO_2 > 93\%$) використання фавіпіравіру було пов'язано зі швидшими темпами вірусного кліренсу та позитивної рентгенологічної динаміки (на 14-ий день) порівняно з іншими схемами лікування (лопінавіром-ритонавіром) [61]. Однак ці результати слід інтерпретувати з обережністю, рандомізовані дослідження препарату тривають.

Лопінавір-ритонавір – схоже, має дуже незначну або не відіграє жодної ролі в лікуванні інфекції COVID-19. Цей комбінований інгібітор протеази, який в основному застосовувався для лікування осіб з ВІЛ-інфекцією, активний *in vitro* проти SARS-CoV та проти MERS-CoV у дослідженнях на тваринах. Однак у рандомізованому дослідженні 199 пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19,

які отримували лопінавір-ритонавір (400/100 мг) два рази на день протягом 14 днів, як додаток до стандартного лікування, не було виявлено різниці в швидкості полегшення симптомів. Тривають дискусії щодо доцільності застосування такої схеми лікування [62].

Описано хороші експериментальні результати використання інгібітора рецепторів IL-6 тоцилізумабу, однак опублікованих клінічних даних при COVID-19, що беззаперечно підтверджують доцільність його використання, ще мало. Лікувальні рекомендації Національної комісії з охорони здоров'я Китаю включають тоцилізумаб для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та підвищеним рівнем IL-6. Показано, що препарат зменшує «цитокіновий шторм» в легенях хворих і цим знижує летальність. Дослідження тривають [63].

ВООЗ і CDC не рекомендують призначати глюкокортикоїди пацієнтам із пневмонією COVID-19, якщо немає інших показань (наприклад, загострення хронічної обструктивної хвороби легень). Використання глюкокортикоїдів у хворих на MERS-CoV підвищували ризик смерті та вело до затримки вірусного кліренсу. Застосування їх можливе лише для лікування критично важко хворих на COVID-19. У червні 2020 р. лікарі Оксфордського університету повідомили, що дексаметазон у середніх дозах допомагає в цих випадках [64].

Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (США) дозволяє екстрене застосування дослідницьких препаратів, включаючи плазму крові реконвалесцентів, для пацієнтів з важким і небезпечним для життя перебігом COVID-19. Описано введення плазми від донорів, які повністю одужали від COVID-19, п'яти пацієнтам з важким перебігом COVID-19 на ШВЛ та високим вірусним навантаженням. У цих хворих знизилася вірусне навантаження в назофарингеальних мазках, зменшився ступінь важкості захворювання та покращилася насиченість артеріальної крові киснем на 12-ий день після переливання плазми. Пошук відповідних донорів і тестування для підтвердження нейтралізуючої активності плазми реконвалесцентів тривають [65].

Пацієнтам з важким перебігом захворювання необхідна підтримка киснем. Найчастіше використовували високошвидкісну кисневу терапію та неінвазивну вентиляцію з позитивним тиском. Запропоновано ініціювати кисневу терапію, починаючи з 5 л/хв, та регулювати швидкість потоку до досягнення цільового рівня $SpO_2 \geq 90\%$. Пацієнти, в яких розвивається ГРДС, потребують інтубації з використанням механічної вентиляції легень (ШВЛ) [66].

Пацієнтам з клінічними формами коронавірусної інфекції, що перебігають з ураженням нижніх відділів

респіраторного тракту (пневмонія), може бути показано призначення антимікробних препаратів (амоксцилін / клавуланова кислота, респіраторні фторхінолони левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорини 3-го і 4-го покоління, карбапенеми, лінезолід та ін.) у зв'язку з високим ризиком бактерійної суперінфекції. Вибір антибіотиків і спосіб їх введення здійснюються з врахуванням важкості стану пацієнта, наявності супутніх захворювань, результатів мікробіологічної діагностики [67].

Реконвалесцентів випускають із стаціонару через 3-5 днів після зникнення клінічних симптомів і отримання двох негативних результатів ПЛР, проведеного з інтервалом 24 год. Після виписки пацієнту показана самоізоляція на термін 10-14 днів і моніторинг стану здоров'я сімейним лікарем [68].

Профілактика

Специфічної профілактики на сьогодні ще немає, проте науковці інтенсивно працюють над створенням вакцини [69].

Неспецифічна профілактика спрямована на запобігання поширенню інфекції і проводиться щодо джерела збудника (хвора людина), механізму його передачі, а також захисту осіб, які перебувають або були в контакті з хворою людиною [70].

Хворих ізолюють у боксовані приміщення / палати інфекційного стаціонару. Медичний персонал користується засобами індивідуального захисту 1-3-го рівнів залежно від виду роботи (хірургічна шапочка, маска або медичний респіратор, або захисний респіраторний девайс, що покриває все обличчя, робочий костюм, одноразовий захисний костюм, одноразові захисні рукавиці, захисні окуляри). Контактні особи підлягають негайній ізоляції з подальшим обстеженнями методом ПЛР.

З метою профілактики інфікування й поширення коронавірусу ВООЗ рекомендує вживати такі заходи: мити руки з милом (не менше 30 с) і обробляти їх спиртовим антисептиком, не торкатися очей, носа й рота брудними руками, застосовувати медичні маски, уникаючи споживання сирих або недостатньо термічно оброблених продуктів тваринного походження, оминати людні місця, дотримуватися соціальної дистанції (1,5-2 м). У разі підозри в себе коронавірусної інфекції МОЗ радить невідкладно звернутися до свого сімейного лікаря або на «гарячу лінію».

В умовах пандемії багато країн, у тому числі Україна, запровадили карантин з відповідним комплексом протиепідемічних і профілактичних заходів (закриття державних кордонів, шкіл, дитячих закладів, бібліотек, театрів та інших закладів культури, магазинів, за винятком аптек і продовольчих магазинів, скорочення громадського транспорту, заборона зібрань тощо) [55].

Література

1. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study / L. L. Ren, Y. M. Wang, Z. Q. Wu [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2020. – Vol. 9, N 133. – 1015-1024.
2. Global epidemiology of bat coronaviruses / A. C. Wong, X. Li, S. K. Lau [et al.] // *Viruses*. – 2019. – Vol. 2, N 11. – P. 174.
3. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans / R. A. Fouchier, N. G. Hartwig, T. M. Bestebroer [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 16, N 101. – P. 6212-6216.
4. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. J. Lu, X. Z., J. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – P. 02-15.
5. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats / P. Zhou, M. Tachedjian, J. W. Wynne [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2016. – Vol. 10, N 113. – P. 2696-2701.
6. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak / T. Zhang, Q.N. Wu, [et al.] // *Current Biology*. – 2020. – Vol. 7, N 30. – P. 1346-1351.
7. Park S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19) / S. E. Park // *Clinical and Experimental Pediatrics*. – 2020. – Vol. 4, N 63. – P. 119.
8. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – P. 1199-1207.
9. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J. F. Chan, S. Yuan, K. H. Kok [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 1022, N 395. – P. 514-523.
10. Burke R. M. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19—United States, January–February / R. M. Burke // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2020. – P. 69.
11. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China / Z. D. Guo, Z. Y. Wang, S. F. Zhang [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 7, N 26. – P. 10-3201.
12. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes / W. Zhang, R. Du, H. Li [et al.] // *Emerging Microbes & Infections*. 2020. – Vol. 1, N 9. – P. 386-389.
13. Characteristics of health care personnel with COVID-19 – United States, February 12–April 9, 2020. / S.L. Burrer, M.A. de Perio, M.M. Hughes [et al.] // *Electronic resource*. – Access mode : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6915e6-H.pdf>. – 2020.
14. Moriarty L. F. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships-worldwide, February–March 2020 / L. F. Moriarty // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – P. 69.
15. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 Singapore, January 23–March 16 / W. E. Wei, Z. Li, C. J. Chiew [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report* – 2020. – N 69, Vol. 14. – P. 411.
16. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany / C. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 10, N 382. – P. 970-971.
17. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan / K. Mizumoto, K. Kagaya, A. Zarebski [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2020. – Vol. 10, N 25. – P. 2000180.
18. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) / H. Nishiura, T. Kobayashi, T. Miyama [et al.] // *MedRxiv*. – 2020. – Electronic resource. – Access mode : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122030117X>
19. Hui D. S. Super-spreading events of MERS-CoV infection / D. S. Hui // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 10048, N 388. – P. 942-943.
20. Schwartz D. A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes / D. A. Schwartz // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2020. – Electronic resource. – Access mode : <https://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.5858/arpa.2020-0901-SA>.
21. World Health Organization. (2020). Pneumonia of unknown cause—China. 2020. – Electronic resource. – Access mode : <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
22. COVID, C. D. C. Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020 / COVID, C. D. C. Team // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2020. – Vol 12, N 69. – P. 343-346.
23. Centre for Evidence-Based Medicine; J. Brassey, C. Heneghan, K. R. Mahtani [et al.] Do weather conditions influence the transmission of the coronavirus (SARS-CoV-2)? 2020. – www.cebm.net. – Electronic resource. – Access mode : <https://www.cebm.net/covid-19/do-weather-conditions-influence-the-transmission-of-the-coronavirus-sars-cov-2/>
24. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients / L. Zou, F. Ruan, M. Huang [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol 12, N 382. – P. 1177-1179.
25. Persistent viral RNA positivity during recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection / J. R. Yang, D. T. Deng, N. Wu [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – P. 1-3.
26. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19 / K. Xu, Y. Chen, J. Yuan [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Electronic resource – Access mode : <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa351/5818308>.
27. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] // *Frontiers of Medicine*. – 2020. – P. 1-8.
28. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury / K. Kuba, Y. Imai, S. Rao [et al.] // *Nature Medicine*. – 2005. – Vol. 8, N 11. – P. 875-879.
29. Mosaic structure of human coronavirus NL63, one thousand years of evolution / K. Pyrc, R. Dijkman, L. Deng // *Journal of Molecular Biology*. – 2006. – Vol. 5, N 364. – P. 964-973.
30. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients / L. Zou, F. Ruan, M. Huang, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 12, N 382. – P. 1177-1179.
31. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 18, N 382. – P. 1708-1720.
32. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol 10223, N 395. – P. 497-506.
33. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *The Lancet*. – Vol. 10223, N 395. – P. 507-513.
34. World Health Organization. 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is

- suspected. – Electronic resource. – Access mode : [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
35. Medical recommendation 2020. Covid-19. – Electronic resource. – Access mode : https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf.
 36. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms / X. Jin, J. S. Lian, J. H. Hu [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 6, N 69. – P. 1002-1009.
 37. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / F. Jiang, L. Deng, L. Zhang [et al.] // *Journal of General Internal Medicine*. – 2020. – P. 1-5.
 38. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response / G. Grasselli, A. Pesenti, M. Cecconi [et al.] // *Jama*. – 2020. – Vol. 16, N 323. – P. 1545-1546.
 39. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 United States, February 12–March 28, 2020. / N. Chow, K. Fleming-Dutra, R. Gierke [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2020. – Vol. 13, N 69. – P. 382.
 40. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2020. – N 80, Vol. 7. – P. 934-943
 41. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. / R. Wölfel, V. M. Corman, W. Guggemos [et al.] // *Nature*. – 2020. – P. 1-5.
 42. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro [et al.] // *Jama*. – 2020. – Vol. 18, N 323. – P. 1775-1776.
 43. 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 / Z. Wu, J.M. McGoogan [et al.] // *Jama*. – 2020. – Vol 13, N 323. – P. 1239-1242.
 44. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China / J. Xie, Z. Tong, X. Guan [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2020. – P. 1-4.
 45. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *Jama*. – 2020. – Vol. 11, N 323. – P. 1061-1069.
 46. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, 2020. – Electronic resource retrieved from. – <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
 47. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands / M. Oudkerk, H. R. Büller, D. Kuijpers [et al.] // *Radiology*. – 2020. – P. 201629.
 48. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia / F. Song, N. Shi, F. Shan [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 1, N 295. – P. 210-217.
 49. A Comparative Study of Chest Computed Tomography Features in Young and Older Adults With Corona Virus Disease (COVID-19) / T. Zhu, Y. Wang, S. Zhou [et al.] // *Journal of Thoracic Imaging*. – Electronic resource retrieved from. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253040/>
 50. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method / G. Soldati, A. Smargiassi, R. Inchingolo [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2020. – Vol. 39, N 7. – P. 1413-1419.
 51. POCUS in COVID-19: pearls and pitfalls / J. C. H. Cheung, K. N. Lam // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol 5, N 8. – P. 34.
 52. New immunochromatographic rapid test for diagnosis of acute Puumala virus infection / H. Hujakka, V. Koistinen, P. Eerikäinen [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2001. – Vol 6, N 39. – P. 2146-2150.
 53. CDC. COVID-19 Symptoms & Testing. – Electronic resource. – Access mode : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html#Symptoms-&-Testing>.
 54. Coronavirus Disease COVID-19. – Electronic resource. – Access mode : <https://bestpractice.bmj.com/topics/uk-ua/3000168/differentials>.
 55. Наказ МОЗ України від 13.03.2020 № 663 «Про оптимізацію заходів щодо недопущення занесення і поширення на території України випадків COVID-19». – zakon.rada.gov.ua. – Електорний ресурс. – <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13032020--663-pro-optimizaciju-zahodiv-schodo-nedopuschennja-zanesennja-i-poshirennja-na-teritorii-ukraini-vipadkiv-covid-19>.
 56. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses / T.P. Sheahan, A.C. Sims, R.L. Graham [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 396, N 9. – P. 3653.
 57. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series / F. X. Lescure, L. Bouadma, D. Nguyen [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – N 6. – P. 697-706.
 58. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / X. Yao, F. Ye, M. Zhang [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Electronic resource. – Access mode : <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>
 59. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 / A. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2020. – N 57. – P. 279-283.
 60. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial / P. Gautret, J.C. Lagier, P. Parola [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2020. – Electronic resource. – Access mode : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>
 61. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study / Q. Cai, M. Yang, D. Liu [et al.] // *Engineering*. – 2020. – Electronic resource. – Access mode : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>.
 62. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – N 382. – P. 1787-1799.
 63. Potential medicines to treat COVID-19. – Australian commission on Safety and Quality in Health Care. – Electronic resource. – Access mode : https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2020-04/potential_medicines_to_treat_covid-19_apr_2020.pdf
 64. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). – Electronic resource. – Access mode : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html>
 65. Tanne J. H. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critical.y ill patients / J.H. Tanne // *Bmj*. – 2020. – N 368. – P. 1256.

66. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. – www.who.int. – Electronic resource. – Access mode : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>

67. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). – Electronic resource. – Access mode : <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/11/22/chinese-clinical-guidance-for-covid-19-pneumonia-diagnosis-and-treatment/>.

68. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with Covid-19 in Belgium 24 March 2020; Version 5. – Electronic

resource. – Access mode : https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

69. McIntosh K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19, 2020) / K. McIntosh, M. S. Hirsch, A. Bloom. – Electronic resource. – Access Mode : <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>. Acesso em, 30.

70. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19 / S. Agrawal, A. D. Goel, N. Gupta [et al.] // *Monaldi Archives for Chest Disease*. – 2020. – Vol. 1, N 90. – P. 169-172.

References

1. Ren, L.L., Wang, Y.M., Wu, Z.Q., Xiang, Z.C., Guo, L., Xu, T., ... & Li, H. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal*, 133 (9), 1015-1024.

2. Wong, A.C., Li, X., Lau, S.K., & Woo, P.C. (2019). Global epidemiology of bat coronaviruses. *Viruses*, 11 (2), 174.

3. Fouchier, R.A., Hartwig, N.G., Bestebroer, T.M., Niemeyer, B., de Jong, J.C., Simon, J. H., & Osterhaus, A.D. (2004). A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101 (16), 6212-6216.

4. LU RJ, Z.X., & LI, J. (2020). Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 02-15.

5. Zhou, P., Tachedjian, M., Wynne, J.W., Boyd, V., Cui, J., Smith, I., ... & Mendenhall, I.H. (2016). Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113 (10), 2696-2701.

6. Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current Biology*, 30 (7), 1346-1351.

7. Park, S.E. (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63 (4), 119.

8. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... & Xing, X. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382, 1199-1207.

9. Chan, J.F.W., Yuan, S., Kok, K.H., To, K.K.W., Chu, H., Yang, J., ... & Tsoi, H.W. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395 (10223), 514-523.

10. Burke, R.M. (2020). Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19-United States, January-February 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69.

11. Guo, Z.D., Wang, Z.Y., Zhang, S.F., Li, X., Li, L., Li, C., ... & Zhang, M.Y. (2020). Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg. Infect. Dis.*, 26 (7), 10-3201.

12. Zhang, W., Du, R.H., Li, B., Zheng, X.S., Yang, X.L., Hu, B., ... & Zhou, P. (2020). Molecular and serological investigation

of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging Microbes & Infections*, 9 (1), 386-389.

13. Burrer, S.L., de Perio, M.A., Hughes, M.M., Kuhar, D.T., Luckhaupt, S.E., McDaniel, C. J., ... & Walters, M. (2020). Characteristics of health care personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020. www.cdc.gov. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6915e6-H.pdf>.

14. Moriarty, L.F. (2020). Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships-worldwide, February–March 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69.

15. Wei, W.E., Li, Z., Chiew, C.J., Yong, S.E., Toh, M.P., & Lee, V.J. (2020). Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 Singapore, January 23-March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69 (14), 411.

16. Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wal.rauch, C., ... & Seilmaier, M. (2020). Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*, 382 (10), 970-971.

17. Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, 25 (10), 2000180.

18. Nishiura, H., Kobayashi, T., Miyama, T., Suzuki, A., Jung, S., Hayashi, K., ... & Linton, N. M. (2020). Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *medRxiv*. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122030117X>

19. Hui, D.S. (2016). Super-spreading events of MERS-CoV infection. *The Lancet*, 388 (10048), 942-943.

20. Schwartz, D.A. (2020). An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. Retrieved from: <https://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.5858/arpa.2020-0901-SA>

21. World Health Organization. (2020). Pneumonia of unknown cause China. 2020. www.who.int. Retrieved from: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>.

22. COVID, C., & Team, R. (2020). Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) United States, February 12 - March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69 (12), 343-346.

23. Centre for Evidence-Based Medicine; Brasse, J., Heneghan, C., & Mahtani, K.R. Do weather conditions influence the transmission of the coronavirus (SARS-CoV-2)? 2020. *The www.cebm.net*. Retrieved from: <https://www.cebm.net/covid-19/do-weather-conditions-influence-the-transmission-of-the-coronavirus-sars-cov-2/>
24. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., ... & Guo, Q. (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 382 (12), 1177-1179.
25. Yang, J.R., Deng, D.T., Wu, N., Yang, B., Li, H.J., & Pan, X.B. (2020). Persistent viral RNA positivity during recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*, 1-3.
26. Xu, K., Chen, Y., Yuan, J., Yi, P., Ding, C., Wu, W., ... & Xu, M. (2020). Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. Retrieved from: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa351/5818308>
27. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 1-8.
28. Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., ... & Bao, L. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*, 11 (8), 875-879.
29. Pirc, K., Dijkman, R., Deng, L., Jebbink, M.F., Ross, H.A., Berkhout, B., & Van der Hoek, L. (2006). Mosaic structure of human coronavirus NL63, one thousand years of evolution. *Journal of Molecular Biology*, 364 (5), 964-973.
30. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., ... & Guo, Q. (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 382 (12), 1177-1179.
31. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., ... & Du, B. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382 (18), 1708-1720.
32. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395 (10223), 497-506.
33. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Yu, T. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395 (10223), 507-513.
34. World Health Organization. 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. *www.who.int*. Retrieved from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
35. Medical recommendation 2020. Covid-19. *Stop COVID-19*. Retrieved from: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachas/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf.
36. Jin, X., Lian, J.S., Hu, J.H., Gao, J., Zheng, L., Zhang, Y.M., ... & Yu, G.D. (2020). Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 69 (6), 1002-1009.
37. Jiang, F., Deng, L., Zhang, L., Cai, Y., Cheung, C.W., & Xia, Z. (2020). Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*, 1-5.
38. Grasselli, G., Pesenti, A., & Cecconi, M. (2020). Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *Jama*, 323 (16), 1545-1546.
39. Chow, N., Fleming-Dutra, K., Gierke, R., ... & Roguski, K. (2020). Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 United States, February 12–March 28, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69 (13), 382.
40. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, J. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 80 (7), 934-943
41. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., ... & Hoelscher, M. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 1-5.
42. Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*, 323 (18), 1775-1776.
43. Wu, Z., & McGoogan, J.M. (2020). 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*, 323 (13), 1239-1242.
44. Xie, J., Tong, Z., Guan, X., Du, B., Qiu, H., & Slutsky, A.S. (2020). Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Medicine*, 1-4.
45. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Zhao, Y. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323 (11), 1061-1069.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, 2020. *www.cdc.gov*. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
47. Oudkerk, M., Büller, H.R., Kuijpers, D., van Es, N., Oudkerk, S.F., McLoud, T.C., ... & van Beek, E.J. (2020). Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*, 201629.
48. Song, F., Shi, N., Shan, F., Zhang, Z., Shen, J., Lu, H., ... & Shi, Y. (2020). Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*, 295 (1), 210-217.
49. Zhu, T., Wang, Y., Zhou, S., Zhang, N., & Xia, L. (2020). A comparative study of chest computed tomography features in young and older adults with Corona Virus disease (COVID-19). *Journal of Thoracic Imaging*. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253040/>
50. Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., Briganti, D.F., ... & Tursi, F. (2020). Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 7 (39), 14113-14119.
51. Cheung, J.C.H., & Lam, K.N. (2020). POCUS in COVID-19: pearls and pitfalls. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8 (5), e34.
52. Hujakka, H., Koistinen, V., Eerikäinen, P., Kuronen, I., Mononen, I., Parviainen, M., ... & Vapalahti, O. (2001). New immunochromatographic rapid test for diagnosis of acute Puumala virus infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 39 (6), 2146-2150.
53. CDC. COVID-19 Symptoms & Testing. *www.cdc.gov*. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html#Symptoms-&-Testing>
54. Coronavirus Disease COVID-19. *www.Bmj.com* Retrieved from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/uk-ua/3000168/differentials>

55. Nakaz MOZ Ukrainy vid 13.03.2020 № 663 "Pro optymizatsiiu zakhodiv shchodo nedopushchennia zanesennia i poshyrennia na terytorii Ukrainy vypadkiv COVID-19" (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 13.03.2020 No. 852 "On optimization of measures to prevent the introduction and spread of COVID-19 cases on the territory of Ukraine). *zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13032020--663-pro-optimizaciju-zahodiv-schodo-nedopuschennja-zanesennja-i-poshyrennja-na-teritorii-ukraini-vipadkiv-covid-19> [in Ukrainian].

56. Sheahan, T.P., Sims, A.C., Graham, R.L., Menachery, V.D., Gralinski, L.E., Case, J.B., ... & Bannister, R. (2017). Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine*, 9 (396), 5653.

57. Lescure, F.X., Bouadma, L., Nguyen, D., Parisey, M., Wicky, P.H., Behillil, S., ... & Enouf, V. (2020). Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*, 6 (20), 697-706.

58. Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., ... & Zhan, S. (2020). In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*. Retrieved from: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>

59. Cortegiani, A., Ingoglia, G., Ippolito, M., Giarratano, A., & Einav, S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, 57, 279-283.

60. Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Mailhe, M., ... & Vieira, V.E. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>

61. Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ... & Shen, C. (2020). Experimental treatment with favipiravir for COVID-19:

an open-label control study. *Engineering*. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>

62. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., ... & Li, X. (2020). A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382, 1787-1799.

63. Potential medicines to treat COVID-19. *Australian commission on Safety and Quality in Health Care*. Retrieved from: https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2020-04/potential_medicines_to_treat_covid-19_apr_2020.pdf.

64. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). *www.cdc.gov*. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html>

65. Tanne, J.H. (2020). Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *Bmj*, 368, m1256.

66. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. *www.who.int*. Retrieved from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>

67. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). *www.acc.org*. Retrieved from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/11/22/chinese-clinical-guidance-for-covid-19-pneumonia-diagnosis-and-treatment/>

68. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with Covid-19 in Belgium 24 March 2020; Version 5. *covid-19.sciensano.be*. Retrieved from: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

69. McIntosh, K., Hirsch, M.S., & Bloom, A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19, 2020. *uptodate.com*. Retrieved from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>.

70. Agrawal, S., Goel, A.D., & Gupta, N. (2020). Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 90 (1),169-172.

COVID-19: EPIDEMIOLOGY, CLINICS, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION

M.A. Andreychyn, N.A. Nychyk, N.H. Zavidniuk, Ia.I. Iosyk, I.S. Ischuk, O.L. Ivakhiv

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Based on a review of the scientific sources, basic data on the history of human coronavirus infections, including the epidemics of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle Eastern respiratory syndrome (MERS) and the current COVID-19 pandemic, are presented. The etiology, epidemiology, pathogenesis, main clinical variants and their manifestations, classification by severity, possible complications and aggravating factors of COVID-19 are

consistently described. The definition of different cases of this infection according to epidemiological and clinical criteria is given. Laboratory and instrumental diagnostic methods with clinical interpretation are listed. Methods of specific and differential diagnostics are distinguished. Indications for hospitalization of patients with COVID-19 and modern approaches to treatment in the absence of specific antiviral drugs are given. In treatment, the emphasis is made on the application of pathogenic therapy. The main measures of non-specific individual and collective prevention with the introduction of quarantine are briefly presented. The article is intended primarily for physicians working with COVID-19 patients and contact persons.

Key words: COVID-19; epidemiology; clinical manifestations; diagnosis; treatment; prevention.

Відомості про авторів:

Андрейчин Михайло Антонович – академік НАМНУ, д. мед. н., завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-730X>

Ничик Наталя Анатоліївна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: nuchuk@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1020-0810>

Завіднюк Наталія Григорівна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: zavidnyuk_ng@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3782-150X>

Йосик Ярина Іванівна – к. мед. н., асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: yosyk_yariv@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4146-7999>

Іщук Інна Станіславівна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: ishuck@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4318-4834>

Івахів Олег Любомирович – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: ivakhiv@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1917-1814>

Information about the authors:

Andreychyn M. – academician of NAMS of Ukraine, MD, Professor, the Head the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-730X>

Nychuk N. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: nuchuk@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1020-0810>

Zavidniuk N. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: zavidnyuk_ng@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3782-150X>

Iosyk Ia. – PhD, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: yosyk_yariv@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4146-7999>

Ishuck I. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: ishuck@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4318-4834>

Ivakhiv O. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: ivakhiv@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1917-1814>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 24.06.2020 р.