

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19

И. М. Улюкин¹, Е. С. Орлова¹, Ю. И. Буланьков¹, А. А. Шуклина¹, А. А. Сечин¹¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

FEATURES OF LABORATORY DIAGNOSTIC OF COVID-19 DISEASE

I. M. Uliukin¹, E. S. Orlova¹, Yu. I. Bulan'kov¹, A. A. Shuklina¹, A. A. Sechin¹¹ S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Состояние вопроса. В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухане. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила этой инфекции официальное название — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), а Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю заболевания — SARS-CoV-2.

Цель работы. Анализ публикаций об особенностях лабораторной диагностики заболевания COVID-19 с целью эффективного медико-психологического сопровождения в ходе динамического наблюдения у лиц молодого возраста.

Исследование является актуальным в связи с тем, что заболевание быстро распространилось по планете и возбудитель заболевания активно заносится на территорию Российской Федерации.

Материалы и методы исследования. При проведении исследования использовались подобранные в соответствии с его целью научные публикации в материалах открытой печати, которые содержатся в отечественных и зарубежных базах данных.

Результаты. Согласно действующим нормативным документам, диагноз заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, ставится на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований. По результатам проведенного клинического обследования решается вопрос о виде оказания медицинской помощи и объеме дополнительного обследования. Известно, что большое количество пораженных лиц может оставаться бессимптомным (по разным данным, от 17,9 до 78%), причем недостаточно надежных данных об инфекционной бессимптомности людей и о том, каким образом бессимптомная инфекция приводит к трансмиссии вируса. Подтвержденным случаем COVID-19 считается случай с лабораторным подтверждением любым из методов с использованием диагностических препаратов и тест-систем, зарегистрированных в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Обсуждение. Поскольку выявлены случаи внешне бессимптомного течения COVID-19, использование подобных лабораторных методов (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени) абсолютно необходимо, потому что оно повышает точность диагностики основного заболевания и улучшает качество медико-психологического сопровождения больного.

Заключение. Исходы этой пандемии пока не ясны и вызывают тревогу как за здоровое поколение, которое может быть инфицировано, так и за больных людей, у которых возможны различные варианты течения патологического процесса — от бессимптомного до тяжелого с летальными исходами. Считается, что одной из основных причин такого стремительного развития пандемии послужило отсутствие диагностических тест-систем для выявления SARS-CoV-2 (библ.: 47 ист.).

Ключевые слова: 2019-nCoV, COVID-19, коронавирус, MERS-CoV, мультиплексная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, SARS-CoV.

Статья поступила в редакцию 07.06.2020 г.

Abstract

Background. At the end of 2019, an outbreak of a new coronavirus infection occurred in the People's Republic of China with an epicenter in Wuhan. On February 11, 2020, the World Health Organization assigned the infection its official name — COVID-19 ("Coronavirus disease 2019"), and the International Committee on Taxonomy of Viruses on February 11, 2020 assigned the official name to the causative agent — SARS-CoV-2.

The aim of the work was the analysis of publications on the specifics of laboratory diagnosis of COVID-19 disease with the goal of effective medical and psychological support during dynamic observation in young people.

The study is relevant due to the fact that the disease quickly spread around the planet with the active drift of the pathogen into the territory of the Russian Federation.

Materials and methods. When conducting the research, scientific publications in open press materials were used, selected in accordance with the purpose of the study, which are contained in domestic and foreign databases.

Results. According to the current regulatory documents, the diagnosis of the disease caused by the SARS-CoV-2 virus is established on the basis of a clinical examination, data from an epidemiological history and laboratory results. Based on the results of the clinical examination, the issue of the type of medical care and the amount of additional examination are being resolved. It is known that a large number of affected individuals can remain asymptomatic (according to various sources, from 17.9 to 78%), despite the fact that there is insufficient reliable data on the infectivity of asymptomatic people and how asymptomatic infection leads to transmission of the virus. A confirmed case of COVID-19 is considered to be a case with laboratory confirmation by any of the methods using diagnostic drugs and test systems registered in accordance with the legislation of the Russian Federation.

Discussion. The use of such laboratory methods (real-time RT-PCR) is absolutely necessary because it improves the accuracy of diagnosis of the underlying disease and improves the quality of the medical and psychological support of the patient since cases of the apparently asymptomatic COVID-19 course have been identified.

Conclusion. The outcomes of this pandemic are not yet clear and cause concern both for a healthy generation that can be infected, and for sick people who have various options for the pathological process from asymptomatic to severe with fatal outcomes. It is believed that one of the main reasons for this rapid development of the pandemic was the lack of diagnostic test systems for the detection of SARS-CoV-2 (bibliography: 47 refs).

Key words: COVID-19, coronavirus, MERS-CoV, multiplex real-time polymerase chain reaction, SARS-CoV, 2019-nCoV.

Article received 07.06.2020.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (КВИ) с эпицентром в городе Ухане (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название этой инфекции — COVID-19 (“Coronavirus disease 2019”), а Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю заболевания — SARS-CoV-2 [1]. Заболевание быстро распространилось по планете, и возбудитель заболевания активно заносится на территорию Российской Федерации при летальности среди госпитализированных за рубежом в диапазоне от 4 до 11% [2, 3]. Однако подходы к тому, как страны отчитываются о смертях от COVID-19, могут различаться (одни включают в статистику всех умерших, у кого подтвержден диагноз COVID-19; другие пытаются сначала определить, мог ли COVID-19 привести к смерти или смерть явилась результатом другой болезни), поэтому в плане глобального наблюдения за эпидемией совсем не обязательно, что такие же данные об умерших от этой причины будут показаны в статистике, которая собирается на основе медицинских свидетельств о смерти [4].

ЦЕЛЬ

Анализ публикаций по вопросу особенности лабораторной диагностики заболевания COVID-19 с целью эффективного медико-психологического сопровождения в ходе динамического наблюдения у лиц молодого возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследования использовались научные публикации в материалах открытой печати, подобранные в соответствии с целью исследования, которые содержатся в отечественных и зарубежных базах данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что наша страна в обозримом времени не первый раз сталкивается с эпидемией коронавируса (КВ). Так, респираторное вирусное заболевание, вызываемое КВ SARS-CoV (англ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS, тяжелый острый респираторный синдром,

ТОРС, атипичная пневмония) [5], первый случай которого был зарегистрирован в ноябре 2002 г. в Южном Китае [6], также характеризовалось тяжелой пневмонией, быстро прогрессирующей до дыхательной недостаточности [7].

До этого времени изучение свойств КВ и клинико-лабораторных особенностей КВИ представляло почти исключительно научный интерес [8], а диагностика этого заболевания не входила в спектр рутинных лабораторных исследований ни в нашей стране, ни за рубежом в основном по двум причинам:

а) существующего мнения о том, что КВ вызывают преимущественно поражение верхних дыхательных путей, протекающее, как правило, в легкой форме;

б) особенностей диагностики КВИ: чрезвычайной прихотливости КВ к условиям культивирования, вследствие чего возникали проблемы с иммунологической и молекулярно-биологической оценкой этих вирусов, что затрудняло создание диагностических тест-систем.

Так, установлено, что на территории Московского региона в период с 2007 по 2012 г. циркулировали не только все виды риновирусов (РВ-А, РВ-В и РВ-С), но и некоторое количество КВ человека (подсемейство *Coronavirinae*, семейство *Coronaviridae*) (КВ-NL63, КВ-229Е, КВ-ОС43 и КВ-НКУ1) [9], которые с высокой частотой обнаруживались у детей с тяжелыми респираторными заболеваниями.

Работа китайских вирусологов обеспечила изоляцию возбудителя и получение его молекулярно-генетической характеристики после секвенирования полного генома, что позволило разработать диагностические тест-системы на основе ОТ-ПЦР (ОТ-ПЦР — метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, англ. reverse transcription polymerase chain reaction) в режиме реального времени; к концу января 2020 г. эти тест-системы, разработанные в центре «Вектор» Роспотребнадзора, уже широко использовались для скрининга подозрительных на 2019-nCoV больных [10].

Согласно действующим нормативным документам, диагноз заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, ставится на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований. По результатам проведенного клинического обследования решается вопрос о виде оказания медицинской помощи и объеме дополнительного обследования. Известно, что большое количество пораженных лиц может оставаться бессимптомным — от 17,9 до 78% [11], причем недостаточно надежных данных об инфекционности бессимптом-

ных людей и о том, каким образом бессимптомная инфекция ведет к трансмиссии вируса.

Подтвержденным случаем COVID-19 считается случай с лабораторным подтверждением любым из методов с использованием диагностических препаратов и тест-систем, зарегистрированных в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Первичные исследования без выделения вируса SARS-CoV-2 проводятся лабораториями, имеющими санитарно-эпидемиологическое заключение на работу с возбудителями инфекционных болезней человека III–IV группы патогенности [12], тогда как научно-исследовательские работы с выделением возбудителя COVID-19 проводятся в лабораториях, имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение на работу с возбудителями инфекционных болезней человека II группы патогенности.

Поскольку SARS-CoV-2 принадлежит к тому же семейству, что и SARS-CoV и MERS-CoV, установлено, что эти вирусы имеют несколько общих черт. Так, SARS-CoV-2 очень похож по структуре и патогенности на SARS-CoV, но важный структурный белок — белок шипа (S) — у этих вирусов немного различается, а присутствие фуринподобного сайта расщепления в SARS-CoV-2 облегчает праймирование белка S и может повысить эффективность распространения SARS-CoV-2 по сравнению с другими бета-КВ [13]. Выявлены и иные особенности вирусов, важные для их лабораторной диагностики [14]. Показано, что оболочка SARS-CoV-2 определена как одна из самых твердых внешних оболочек среди большинства CoV, и эта особенность, вероятно, ответственна за высокий уровень контагиозности (поскольку твердость его внешней оболочки может обеспечить вирусу большую устойчивость к условиям вне организма и в жидкости организма, так как более жесткая оболочка лучше защитит вирион от повреждения как результата воздействия агрессивной среды и пищеварительных ферментов, обнаруженных в жидкостях организма) [15]. Описана геномная последовательность возбудителя, ответственного за COVID-19, а также экспериментально определена трехмерная структура основной протеазы (Mpro) этого вируса [16].

Вместе с тем есть и мнение, что в мире существует три отдельных штамма нового КВ: тип А наиболее близок к типу, обнаруженному у летучих мышей и ящеров, и имеет два подкласса (один подкласс связан с Уханем, а другой распространен в США и Австралии); тип В происходит от типа А и стал самым распространенным в Ухане, а тип С является «дочерью» типа В и был распространен в Европу через Сингапур [17]; однако это исследование пока не нашло своего подтверждения [18].

Основным методом этиологической лабораторной диагностики является метод выявления РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (могут быть исследованы отделяемое из носоглотки и ротоглотки, мокрота, эндотрахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, сыворотка/цельная кровь, моча) [19, 20], а в амбулаторных условиях проводится исследование на КВ материала, полученного у пациентов при взятии мазка из носа и ротоглотки в 1-й, 3-й и 11-й дни после обращения. Подтвержденный случай COVID-19 предполагает положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР вне зависимости от клинических проявлений [1, 21].

Отмечено, что вирусная нагрузка (количество копий вирусной РНК) в слюне была самой высокой в течение 1-й нед после появления симптомов, а затем со временем снижалась (хотя в одном случае она была обнаружена через 25 дней после возникновения симптомов), при том что пожилой возраст коррелировал с более высокой вирусной нагрузкой [22]. Показана сильная корреляция вирусной РНК в сыворотке крови с тяжестью заболевания [23], и подтверждено наличие вирусной РНК во внелегочных участках. В исследовании R. Wölfel и соавт. отмечено, что сероконверсия произошла через 7 дней у 50% пациентов (и к 14-му дню у всех пациентов), но при этом не сопровождалась быстрым снижением вирусной нагрузки [24].

Выписка пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 разрешается при отсутствии клинических проявлений болезни и получении двукратного отрицательного результата лабораторного исследования методом ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 с интервалом не менее 1 дня [25].

Выявление иммуноглобулинов класса G к вирусу SARS-CoV-2, по разным данным, имеет вспомогательное значение для диагностики текущей инфекции (так как у большинства пациентов с COVID-19 иммуноглобулины класса G выявляются через 10–12 дней после первых признаков заболевания). Однако метод иммуноферментного анализа и другие методы, которые позволяют обнаруживать иммуноглобулины класса G к этому вирусу, имеют принципиальное значение для установления факта перенесенной ранее инфекции.

Известно, что в начале пандемии проявления COVID-19 варьировали от бессимптомных или легких симптомов до тяжелой болезни и крайне тяжелого течения со смертельным исходом. По разным данным, симптомы включали лихорадку, кашель, одышку, недомогание и острый респираторный дистресс-синдром [26] и развивались в сроки от

REVIEWS

2 дней до 2 нед после инфицирования (в среднем в течение 11,5 дней после заражения [27]).

Согласно нормативным документам, выбор основного заболевания в случаях, связанных с COVID-19, производится в конце эпизода оказания медицинской помощи [28]. Примерные формулировки нозологических компонентов диагнозов, связанных с COVID-19, формулируются (в соответствии с дополнением к МКБ-10) как:

1. COVID-19, положительный результат теста на вирус	U07.1
2. COVID-19	U07.1
3. COVID-19, вирус не идентифицирован	U07.2
4. Подозрение на COVID-19	U07.2
5. Подозрение на COVID-19, тест не проведен	U07.2
6. Подозрение на COVID-19, исключенное отрицательным результатом теста на вирус	Z03.8
7. Наблюдение при подозрении на COVID-19	Z03.8
8. Носительство возбудителя COVID-19	Z22.8
9. Контакт с больным COVID-19	Z20.8
10. Скрининговое обследование с целью выявления COVID-19	Z11.5
11. Изоляция	Z29.0

Диагноз COVID-19 без дополнительных уточнений означает, что диагноз заболевания установлен, обоснован и подтвержден лабораторным тестом.

Отмечено, что вероятность ложных отрицательных результатов при проведении анализов мазков из ротоглотки или носоглотки связана с местом, откуда была взята проба, опытом лаборанта и фактическим количеством вируса (при том, что результат теста ПЦР, скорее всего, зависит от вирусной нагрузки образца) [29]. Так, описан случай, когда два теста на ротоглоточный мазок SARS-CoV-2 с помощью качественного ПЦР в реальном времени были выполнены при поступлении (17 дней с момента появления симптомов) с интервалом в 1 день, но оказались отрицательными, тогда как жидкость, взятая при бронхоальвеолярном лаваже (собранный через 19 дней после появления симптомов), дала положительный результат на вирус [30].

Данные по иммунному ответу против вируса SARS-CoV-2 в открытой печати в настоящее время освещены недостаточно. Показано, что антитела класса IgM против белка N вируса выявляются у пациентов на 7-е сут заболевания, к 18-му дню они снижаются (однако в единичных случаях сохраняются и через 20 дней), антитела класса IgG против этого же антигена выявляются после 7-х сут, и их уровень возрастает к 10-м сут [31]. У 63–70% пациентов выявляется лимфопения [32, 33], а уровни белков ИЛ-2 (интерлейкин-2, англ. Interleukin-2, IL-2), ИЛ-10 (интерлейкин-10, англ. Interleukin-10,

IL-10), ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, англ. colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage), GM-CSF), IP-10 (интерферон-γ-индуцибельный белок, IP-10), MIP-1α (белок воспаления макрофагов), ФНО (фактор некроза опухоли, англ. tumor necrosis factor, TNF) положительно коррелируют с тяжестью заболевания [32]. Такая картина указывает на развитие «цитокинового шторма», отражающего тяжесть воспаления в органе-мишени. Лимфопения и повышение сывороточных уровней различных цитокинов и хемокинов были ранее обнаружены у пациентов с SARS и MERS [34–36].

То есть, оценивая возможные характеристики иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2, на данном этапе приходится ориентироваться на многочисленные работы по вирусу SARS-CoV, учитывая достаточно высокую степень гомологии между двумя вирусами и скудость информации о SARS-CoV-2 [37]. Однако считается, что у людей с серьезно ослабленным иммунитетом (например, у тех, кто получает химиотерапию, стероиды, иммунодепрессанты, или у имеющих тяжелые сопутствующие заболевания) процесс выделения жизнеспособного вируса может быть более продолжительным, поэтому может оказаться целесообразным продление периода мер предосторожности для защиты уязвимых лиц [38].

Необходимо отметить, что, в то время как температура больного в рассматриваемом случае пришла к норме на 14-е сут, в пробах мокроты у него была выявлена вирусная РНК, но уровень последней в образцах, собранных на 11–15-е сут, был ниже, чем в собранных на 16–18-е сут после начала заболевания [39]. Вместе с тем РНК MER S-CoV была выявлена в мокроте и фекалиях больного на 26-е сут заболевания, что определяет потенциальный риск заражения контактирующих с ним [40] (хотя при соблюдении санитарно-гигиенических требований этот риск расценивается как незначительный). Кроме того, считается, что повторяющиеся мутации SARS-CoV-2, находящиеся в настоящее время в обращении, являются либо нейтральными, либо слабо вредными [41]. Молекулярно-эпидемиологические данные показали, что у больных инфекционность начинается непосредственно перед и с появлением симптомов и быстро снижается к концу 1-й нед заболевания [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нынешняя пандемия КВ является третьей и самой смертоносной вспышкой КВ в XXI в. [42], при которой за короткий период число пораженных и смертность превысили уровни как ближневосточ-

ного респираторного синдрома, так и тяжелого острого респираторного синдрома [43], хотя инфекция в основном протекает нетяжело, при наибольшей летальности среди пожилых мужчин с ранее существовавшими заболеваниями [32, 44]. Исходы этой пандемии пока не ясны и вызывают тревогу как за здоровое поколение, которое может быть инфицировано, так и за больных людей, у которых возможны различные варианты течения патологического процесса — от бессимптомного до тяжелого с летальными исходами [28]. Считается, что одной из основных причин такого стремительного развития пандемии послужило отсутствие диагностических тест-систем для выявления SARS-CoV-2 [45].

Использование подобных лабораторных методов (ОТ-ПЦР в реальном времени) абсолютно необходимо, потому что оно повышает точность диагностики основного заболевания и улучшает качество медико-психологического сопровождения больного. Так, выявлены случаи внешне бессимптомного течения COVID-19 — к примеру, двусторонний плевральный выпот в отсутствие лихорадки, кашля, миалгии, усталости, выделения мокроты, головной боли, кровохарканья или диареи [46].

Вместе с тем в ситуации пандемии COVID-19 необходима организационная поддержка с целью уменьшения ее последствий для психического здоровья работников здравоохранения, потому что даже кратковременное игнорирование или недостаточное внимание к вопросу профилактики и коррекции факторов психологической напряженности достаточно быстро может приводить к эмоциональному выгоранию и профессиональной деформации даже высококлассных специалистов, ухудшению психологического климата даже в давно сложившемся коллективе, снижению комплаентности пациентов и их мотивации сотрудничества с медперсоналом, напряжению со стороны родственников пациентов [47].

Принятые в Российской Федерации в настоящее время меры по профилактике завоза вируса, безусловно, важны. Вместе с тем они не могут полностью предотвратить случаи его занесения инфицированными людьми во время инкубационного периода или имеющими стертые и иннаппарантные формы заболевания [10], что в перспективе может привести к вероятным эпидемиологическим проблемам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation Publisher; 2020. 142. Russian (Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). М.: МЗ РФ; 2020. 166).
2. Sifuentes-Rodriguez E., Palacios-Reyes D. COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2020; 77 (2): 47–53.
3. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J. Pediatr. 2020; 87 (4): 281–6.
4. Danilova I. A. Morbidity and mortality from COVID-19. The problem of data comparability. Demographic Review. 2020; 7 (1): 6–26. Russian (Данилова И. А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных. Демографическое обозрение. 2020; 7 (1): 6–26).
5. Weiss S. R., Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2005; 69 (4): 635–64.
6. Chan-Yeung M. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and healthcare workers. Int. J. Occup. Environ. Health. 2004; 10 (4): 421–7.
7. Lau A. C., Yam L. Y., So L. K. Management of Critically Ill Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Int. J. Med. Sci. 2004; 1 (1): 1–10.
8. Osidak L. V., Muradyan A. Ya., Rumel' N. B., Drinevsky V. P. Coronavirus infection (etiology, epidemiology, clinical and laboratory characteristics, antiviral therapy). Manual for doctors. Saint Petersburg: Chelovek Publisher; 2007. 64. Russian (Осидак Л. В., Мурадян А. Я., Румель Н. Б., Дринеvский В. П. Коронавирусная инфекция (этиология, эпидемиология, клинико-лабораторная характеристика, противовирусная терапия). Пособие для врачей. СПб.: Человек; 2007. 64).
9. Lobodanov S. A., Kiselev I. S., Ammour Yu. I., Gorbalenya A. E., Claas E. C. J., Zverev V. V., Faizuloyev E. B. The prevalence of the human rhinoviruses and coronaviruses circulating in the Moscow region during 2007–2012. Problems of Virology. 2015; 60 (3): 31–6. Russian (Лободанов С. А., Киселев И. С., Амму Ю. И., Горбаленя А. Е., Клаас Е. С. Ж., Зверев В. В., Файзулов Е. Б. Исследование видовой структуры риновирусов и коронавирусов, циркулировавших в Московском регионе в период с 2007 по 2012 г. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (3): 31–6).
10. L'vov D. K., Al'khovskiy S. V., Kolobukhina L. V., Burtseva E. I. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 on Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, Subgenus Sarbecovirus): lessons of SARS-CoV outbreak. Problems of Virology. 2020; 65 (1): 6–15. Russian (Львов Д. К., Альховский С. В., Колобухина Л. В., Бурцева Е. И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coro-

REVIEWS

- navirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (1): 6–15).
11. Day M. COVID-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. *BMJ*. 2020; 369: 375.
 12. Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of May 22, 2020 № 15 «On approval of the sanitary and epidemiological rules of SP 3.1.3597-20 "Prevention of a new coronavirus infection (COVID-19)". Russian newspaper. Federal issue № 115 (8169) dated May 29, 2020. Russian (Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.05.2020 г. № 15 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Российская газета. Федеральный выпуск № 115 (8169) от 29 мая 2020 г.).
 13. Rabaan A. A., Al-Ahmed S. H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Singh M. Y., Dhama K., Yatoo M. I., Bonilla-Aldana D. K., Rodriguez-Morales A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A Comparative Overview. *Infez. Med.* 2020; 28 (2): 174–84.
 14. Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H., Geng Q., Auerbach A., Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 581 (7807): 221–4.
 15. Goh G. K., Dunker A. K., Foster J. A., Uversky V. N. Shell disorder analysis predicts greater resilience of the SARS-CoV-2 (COVID-19) outside the body and in body fluids. *Microb. Pathog.* 2020; 144: 104177.
 16. Khodadadi E., Maroufi P., Khodadadi E., Esposito I., Ganbarov K., Esposito S., Yousefi M., Zeinalzadeh E., Kafil H. S. Study of combining virtual screening and antiviral treatments of the Sars-CoV-2 (Covid-19). *Microb. Pathog.* 2020; 146: 104241.
 17. Laamarti M., Alouane T., Kartti S., Chemaou-Elfhri M. W., Hakmi M., Essabbar A., Laamarti M., Hlali H., Allam L., El Hafidi N., El Jaoudi R., Allali I., Marchoudi N., Fekkak J., Benrahma H., Nejari C., Amzazi S., Belyamani L., Ibrahim A. Large scale genomic analysis of 3067 SARS-CoV-2 genomes reveals a clonal geodistribution and a rich genetic variations of hotspots mutations. *bioRxiv*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.03.074567v1> (accessed 07.06.2020).
 18. Thomas L. SARS-CoV-2 genome shows mutation hotspots and type-specific distribution. *News Medical*. Available at: <https://www.news-medical.net/news/20200505/SARS-CoV-2-genome-shows-mutation-hotspots-and-type-specific-distribution.aspx> (accessed 07.06.2020).
 19. Temporary algorithms for the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in re-profiled clinics of the Academy. Version 1.0 (25.04.2020). Saint Petersburg: VMA Publisher; 2020. 20. Russian (Временные алгоритмы по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в перепрофилированных клиниках академии. Версия 1.0 (25.04.2020). СПб.: ВМедА; 2020. 20).
 20. Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (24.04.2020). Moscow; 2020. 142. Russian (Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (24.04.2020). М.; 2020. 142).
 21. Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 4 (27.03.2020). Moscow; 2020. 68. Russian (Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020). М.; 2020. 68).
 22. To K. K., Tsang O. T., Leung W. S., Tam A. R., Wu T.-C., Lung D. C., Yip C. C.-Y., Cai J.-P., Chan J. M.-C., Chik T. S.-H., Lau D. P.-L., Choi C. Y.-C., Chen L.-L., Chan W.-M., Chan K.-H., Ip J. D., Ng A. C.-K., Poon R. W.-S., Luo C.-T., Cheng V. C.-C., Chan J. F.-W., Hung I. F.-N., Chen Z., Chen H., Yuen K.-Y. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (5): 565–74.
 23. Chen W., Lan Y., Yuan X., Deng X., Li Y., Cai X., Li L., He R., Tan Y., Deng X., Gao M., Tang G., Zhao L., Wang J., Fan Q., Wen C., Tong Y., Tang Y., Hu F., Li F., Tang X. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 469–73.
 24. Wulfel R., Corman V. M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Moller M. A., Niemeyer D., Jones T. C., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Ehmann R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581 (7809): 465–9.
 25. Diagnosis, treatment and prevention of new coronavirus infection (COVID-19): Guidelines, approved by the head of the Main Military Medical Directorate of Ministry of Defense of the Russian Federation, March 26, 2020. Moscow; 2020. 54. Russian (Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Методические рекомендации, утв. нач. ГВМУ МО РФ 26.03.2020 г. М.; 2020. 54).
 26. Belyakov N. A., Rassokhin V. V., Yastrebova E. B. Coronavirus infectious disease COVID-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations, Report 1. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2020; 12 (1): 7–21. Russian (Беляков Н. А., Рассохин В. В., Ястребова Е. Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020; 12 (1): 7–21).
 27. Lauer S. A., Grantz K. H., Bi Q., Jones F. K., Zheng Q., Meredith H. R., Azman A. S., Reich N. G., Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172 (9): 577–82.
 28. Guidelines for coding and selection of the main state in morbidity and initial cause statistics in mortality statistics related to COVID-19 (approved by the Deputy Ministry of Health of the Russian Federation on 05.27.2020). Moscow; 2020. 24. Russian (Методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в статистике смертности,

- связанные с COVID-19 (утв. Министерством здравоохранения РФ 27.05.2020 г.). М.; 2020. 24).
29. Jahan Y., Rahman S., Rahman A. COVID-19: A Case Report from Bangladesh Perspective. *Respir. Med. Case Rep.* 2020; 30: 101068. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101068
 30. Gualano G., Musso M., Mosti S., Mencarini P., Mastrobattista A., Pareo C., Zaccarelli M., Migliorisi P., Vittozzi P., Zumla A., Ippolito G., Palmieria F. Usefulness of bronchoalveolar lavage in the management of patients presenting with lung infiltrates and suspect COVID-19-associated pneumonia: A case report. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.027
 31. Zhou P., Yang X., Wang X., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270–3.
 32. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506.
 33. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–9.
 34. Chien J. Y., Hsueh P. R., Cheng W. C., Yu C. J., Yang P. C. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology*. 2006; 11 (6): 715–22.
 35. Peiris J. S., Lai S. T., Poon L. L., Guan Y., Yam L. Y., Lim W., Nicholls J., Yee W. K. S., Yan W. W., Cheung M. T., Cheng V. C. C., Chan K. H., Tsang D. N. C., Yung R. W. H., Ng T. K., Yuen K. Y. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003; 361 (9366): 1319–25.
 36. Wong C. K., Lam C. W., Wu A. K., Ip W. K., Lee N. L., Chan I. H., Lit L. C. W., Hui D. S. C., Chan M. H. M., Chung S. S. C., Sung J. J. Y. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 136 (1): 95–103.
 37. Pashchenkov M. V., Khaitov M. R. Immune response against epidemic coronaviruses. *Immunology*. 2020; 41 (1): 5–18. Russian (Пашенков М. В., Хаитов М. Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. *Иммунология*. 2020; 41 (1): 5–18).
 38. Position Statement from the National Centre for Infectious Diseases and the Chapter of Infectious Disease Physicians, Academy of Medicine, Singapore. 23 May 2020. 1. Available at: [https://www.ams.edu.sg/view-pdf.aspx?file=media%5c5556_fi_331.pdf&ofile=Period+of+Infectivity+Position+Statement+\(final\)+23-5-20+\(logos\).pdf](https://www.ams.edu.sg/view-pdf.aspx?file=media%5c5556_fi_331.pdf&ofile=Period+of+Infectivity+Position+Statement+(final)+23-5-20+(logos).pdf) (accessed 07.06.2020).
 39. Petrov A. A., Karulina N. V., Sizikova T. E., Lebedev V. N., Borisevich S. V. The analysis of case Middle East respiratory syndrome in no endemic regions. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2018; 23 (6): 294–300. Russian (Петров А. А., Карулина Н. В., Сизикова Т. Е., Лебедев В. Н., Борисевич С. В. Анализ случаев заболеваний ближневосточным респираторным синдромом в неэндемичных регионах. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23 (6): 294–300).
 40. Guan W. D., Mok C. K. P., Chen Z. L., Feng L. Q., Li Z. T., Huang J. C., Ke C. W., Deng X., Ling Y., Wu S. G., Niu X. F., Perera R. A., Xu Y. D., Zhao J., Zhang L. Q., Li Y. M., Chen R. C., Peiris M., Chen L., Zhong N. S. Characteristics of traveler with MERS, China 2015. *Emerg. Inf. Dis.* 2015; 21 (12): 2278–80.
 41. van Dorp L., Richard D., Tan C. C. S., Shaw L. P., Acman M., Balloux F. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.108506v1> (accessed 07.06.2020)
 42. Carlos W. G., Dela Cruz C. S., Cao B., Pasnick S., Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (4): 7–8.
 43. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A. C. K., Zhou J., Liu W., Bi Y., Gao G. F. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24 (6): 490–502.
 44. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K. S. M., Lau E. H. Y., Wong J. Y., Xing X., Xiang N., Wu Y., Li C., Chen Q., Li D., Liu T., Zhao J., Liu M., Tu W., Chen C., Jin L., Yang R., Wang Q., Zhou S., Wang R., Liu H., Luo Y., Liu Y., Shao G., Li H., Tao Z., Yang Y., Deng Z., Liu B., Ma Z., Zhang Y., Shi G., Lam T. T. Y., Wu J. T., Gao G. F., Cowling B., Yang B., Leung G. M., Feng Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (13): 1199–207.
 45. Kuznetsova N. A., Pochtovoy A. A., Nikiforova M. A., Gushchin V. A. Strategies of RT-PCR-based assay design and surveillance of SARS-CoV-2. *Bulletin of RSMU*. 2020; 2: 19–22. Russian (Кузнецова Н. А., Почтовый А. А., Никифорова М. А., Гушчин В. А. Стратегии дизайна РТ-ПЦР-систем и организация мониторинга SARS-CoV-2. *Вестн. РГМУ*. 2020; 2: 19–22).
 46. Lin C., Ding Y., Xie B., Sun Z., Li X., Chen Z., Niue M. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: The value of CT images in the course of the disease. *Clin. Imaging*. 2020; 63: 7–9.
 47. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 05.07.2020 № 28-3/И/2-6111 “On the direction for use in the work of recommendations on the organization of psychological and psychotherapeutic assistance in connection with the spread of new coronavirus infection COVID-19”. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 20. Russian (Письмо Министерства здравоохранения РФ от 07.05.2020 г. № 28-3/И/2-6111 «О направлении для использования в работе рекомендаций по вопросам организации психологической и психотерапевтической помощи в связи с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19». М.: МЗ РФ; 2020. 20).

REVIEWS

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Улюкин Игорь Михайлович — канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(921)9261621, e-mail: igor_ulyukin@mail.ru

Орлова Елена Станиславовна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: oes17@yandex.ru

Буланьков Юрий Иванович — докт. мед. наук, доцент, заведующий отделением диагностики вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции Центрального клинико-диагностического центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: dr.bulankov@mail.ru

Шуклина Алена Александровна — врач-эпидемиолог научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(921)9261621, e-mail: a.shuklina178@gmail.com

Сечин Алексей Александрович — майор мед. службы, начальник научно-исследовательской лаборатории, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: sechinalex@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Uliukin Igor M. — M. D., Ph. D. (Medicine), Research associate of Scientific Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(921)9261621, igor_ulyukin@mail.ru

Orlova Elena S. — M. D., Ph. D. (Medicine), Senior research associate of Scientific Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, e-mail: oes17@yandex.ru

Bulan'kov Yuri I. — M. D., D. Sci. (Medicine), Associate Professor, the Head of the Diagnosis of Viral Hepatitis and HIV Infection Department, Central Clinical Diagnostic Center, M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, e-mail: dr.bulankov@mail.ru

Shuklina Alyona A. — M. D., Epidemiologist of Scientific Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, e-mail: a.shuklina178@gmail.com

Sechin Alexey A. — M. D., Major of Medical Service, the Head of the Research Laboratory of Scientific Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, e-mail: sechinalex@rambler.ru