

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Е. А. Иоанниди, В. Г. Божко, О. А. Чернявская, Т. А. Назарова, А. М. Алюшин

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной

Перечень известных инфекционных возбудителей, а соответственно и список заболеваний, вызываемых ими, продолжает расширяться. К числу «новых» относятся и коронаvirусные инфекции, одна из которых без преувеличения является в настоящее время самой актуальной проблемой в мире.

Коронаvirусы (*Coronaviridae*) – большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. Впервые они были выделены в 1965 г. от больного острым ринитом, а в 1968 г. было организовано семейство *Coronaviridae*. До 2002 г. они рассматривались в качестве агентов, вызывающих незначительные заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами. Все изменилось в конце 2002 г., когда был выделен коронаvirус, названный SARS-CoV, возбудитель атипичной пневмонии, вызывавший тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). Первый случай ТОРС зарегистрирован в Китае 11 февраля 2003 г., последний – 20 июня 2003 г. (всего выявлено 8 461 случаев в 31 стране, умерло 804 (9,5 %) больных). В 2012 г. мир столкнулся с новым коронаvirусом – MERS-CoV, возбудителем ближневосточного респираторного синдрома (с 2012 г. по 31 января 2020 г. зарегистрировано 2 519 случаев инфекции, вызванной этим возбудителем, 866 – с летальным исходом) [2, 3].

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронаvirусной инфекции (эпицентр – г. Ухань, провинция Хубэй), возбудителем которой 11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов присвоил название SARS-CoV-2. Инфекцию, вызываемую им, стали называть COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). 11 марта 2020 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии COVID-19, которая продолжается в настоящее время [2]. Инфекция охватывает все континенты, выявля-

но более 5 млн инфицированных (на 20.05.2020 – 5 015 014 случаев, из которых гибелью закончились 325 747). Лидером по числу выявленных случаев заболевания являются США, где зарегистрировано 1 571 328 инфицированных.

Наибольшее количество умерших – в Бельгии (16,35 %), Франции (15,62 %). В России выявлено 308 761 случаев (при этом процент смертей один из самых низких в мире – 0,98 %), в Волгоградской области – 1 831 больных, из них умерли – 13 (на 20.05.2020) [4].

Источником инфекции при COVID-19 является больной человек, в том числе в инкубационном периоде. Пути передачи инфекции: воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевой и контактный, также возможен фекально-оральный механизм заражения. Факторы передачи – воздух, пищевые продукты, предметы обихода, контаминированные возбудителем. Длительность постинфекционного иммунитета при COVID-19 неизвестна, при других коронаvirусных инфекциях он нестойкий, возможно повторное заражение [2]. SARS-CoV-2 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [3].

Алгоритм диагностики COVID-19 основывается на оценке клинических проявлений, эпидемиологического анамнеза и лабораторного подтверждения. Клинически заболевание характеризуется появлением после инкубационного периода (от 2 до 14 суток) симптомов острой респираторной вирусной инфекции: лихорадки (от субфебрильных до высоких цифр), интоксикационного и катарального синдромов. Затем присоединяется кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты), ощущение заложенности в грудной клетке, нарастают явления респираторного синдрома: одышка, снижение сатурации крови кислородом, тахикардия, признаки дыхательной недостаточности (периоральный цианоз, участие вспомогательных мышц в акте дыхания, западение уступчивых мест грудной

клетки). Гипоксемия (снижение SpO_2 менее 88 %) развивается более чем у 30 % пациентов [2, 9]. Возможен абдоминальный синдром (тошнота, рвота, боли в животе) и/или диарейный [6]. Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости (*Laminacribrosa*) может привести к поражению головного мозга. Изменение обоняния (гипосмия), характерное для COVID-19, может свидетельствовать как о поражении ЦНС, так и об отеке слизистой оболочки носоглотки [2]. Встречаются различные кожные проявления (в виде везикулезных, пятнисто-папулезных, уртикарных высыпаний, поражений по типу псевдо-обморожений, ливедо), изменения слизистых (энантема) [7, 10, 12]. Неблагоприятные исходы развиваются при прогрессирующей дыхательной недостаточности, присоединении вторичной инфекции. Возможны осложнения: отек легких, острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, инфекционно-токсический шок, геморрагический синдром, полиорганная недостаточность [2, 9].

Важным аргументом при постановке диагноза является эпидемиологический анамнез (приезд из зарубежных стран за 14 дней до появления первых симптомов, контакты с лицами, имеющими лабораторно подтвержденный диагноз (либо с подозрением на инфицирование COVID-19) в течение последних 14 дней).

Лабораторная диагностика включает данные неспецифических исследований: общего анализа крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, биохимического анализа крови [определение мочевины, креатинина, электролитов, печеночных ферментов, билирубина, глюкозы, альбумина, С-реактивного белка (СРБ)] [2].

Инструментальные исследования включают обязательное проведение пульсоксиметрии с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. Пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (SpO_2 менее 90 %) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата, а также исследование показателей

гемостаза (протромбиновое время, D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, фибриноген [2].

Решающее значение в выявлении поражения легких отведено компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Метод высоко чувствителен и информативен, особенно на ранних этапах, используется для оценки тяжести течения и динамики инфекционного процесса. Рентгенография (РГ) органов грудной клетки не обладает высокой чувствительностью и не может быть использована для ранней диагностики пневмонии, вместе с тем она позволяет достоверно выявлять тяжелые формы поражения легких, аргументировать целесообразность перевода пациента в ОРИТ. УЗИ органов грудной клетки дополняет, но не заменяет КТ и РГ. Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в стандартных отведениях необходимо для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, для своевременного выявления побочного действия этиотропной и патогенетической терапии [2, 5].

Специфическая лабораторная диагностика основывается на выявлении РНК SARS-CoV-2 в биоматериале с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. Биологический материал для исследования – образцы, полученные при взятии мазка из носа, носоглотки и/или ротоглотки, промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), трахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, моча. Серологические исследования по определению иммуноглобулинов класса М к SARS-CoV-2 имеют вспомогательное значение [2, 5].

Лечение больных COVID-19 затруднено в связи с отсутствием эффективной этиотропной терапии. Рекомендации по применению этиотропных препаратов и схемы их применения чаще всего основываются на экспертном мнении, которое, в свою очередь, опирается на клинический опыт лечения больных с другими вариантами коронавирусной инфекции, опыт врачей, первыми столкнувшихся с этой проблемой в 2019 – начале 2020 г.

Российские специалисты разработали в помощь практическим врачам временные рекомендации по ведению пациентов с COVID-19,

которые регулярно обновляются [2]. Хорошим подспорьем для практических врачей нашего региона стали «Методические рекомендации по организации помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в медицинских организациях Волгоградской области» (версия от 29.04.2020), разработанные специалистами Волгоградского государственного медицинского университета и Волгоградского областного комитета здравоохранения. В частности, в них представлены наиболее актуальные схемы этиотропной терапии и подробные указания по их применению (см. табл.) [5].

Среди препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с COVID-19, следует отметить противомаларийные средства: хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин. Помимо малярии, некоторых других протозойных инфекций, хлорохин и гидроксихлорохин нашли свое применение в лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит и системная красная волчанка), в связи с их противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом [2, 5, 15]. Механизм действия противомаларийных препаратов при вирусных инфекциях, в частности, вызванной SARS-CoV-2, изучен не до конца. Предполагается противовирусная активность за счет увеличения рН внутриклеточных вакуолей, ингибирования процесса гликозилирования клеточного рецептора ACE2, что может препятствовать связыванию вируса с клеточным рецептором, им-

муномодулирующие эффекты могут приводить к снижению уровня провоспалительных цитокинов [13]. Эффективность схемы с гидроксихлорохином может быть усилена путем комбинации его с азитромицином [2, 5, 15].

Предлагаемые противовирусные эффекты азитромицина связывают с индукцией IFN-стимулированных генов, ослабляющих вирусную репликацию, усилением активности нейтрофилов, снижением уровня воспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8) и ингибированием фактора роста фибробластов в гладкомышечных клетках [13]. Перед назначением противомаларийных препаратов и во время их приема следует уделить особое внимание данным ЭКГ (в частности, величине QT), т. к. эти препараты обладают кардиотоксичностью, возможно развитие синдрома удлиненного QT.

Рекомендованы к применению в качестве этиотропной терапии ингибиторы вирусной протеазы: лопинавир/ритонавир, а также некоторые препараты интерферонового ряда. Интерферон бета-1b (ИФН-β1b) обладает антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН-α2b) в виде раствора для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути [2, 5, 15].

Схемы специфической терапии COVID-19 в зависимости от тяжести состояния

Тяжесть течения	Рекомендации
Умеренная форма (КТ-2)	<p>Схема 1: Гидроксихлорохин фосфат * 200 мг 1-е сутки: 2 таблетки x 2 раза, затем по 200 мг x 2 раза в сутки, 7 дней.</p> <p>Схема 2: Хлорохин * 500 мг 2 раза в сутки, 7 дней.</p> <p>Схема 3: Мефлохин * 1-й день: 250 мг 3 раза в день каждые 8 часов; 2-й день: 250 мг 2 раза в день каждые 12 часов; 3–7-й дни: 250 мг 1 раз в день в одно и то же время.</p> <p>Схема 4: Рекомбинантный интерферон альфа по 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней + Умифеновир по 200 мг 4 раза в день, 5–7 дней</p>
Среднетяжелая форма (КТ-3) – пневмония без ДН у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний	<p>Схема 1: Гидроксихлорохин фосфат* 200 мг 1-е сутки: 2 таблетки x 2 раза, затем по 200 мг x 2 раза в сутки, 7 дней.</p> <p>Схема 2: Хлорохин* 500 мг 2 раза в сутки, 7 дней.</p> <p>Схема 3: Мефлохин* 1-й день: 250 мг 3 раза в день каждые 8 часов; 2-й день: 250 мг 2 раза в день каждые 12 часов; 3–7-й дни: 250 мг 1 раз в день в одно и то же время</p>

Тяжесть течения	Рекомендации
<p>Среднетяжелая форма (КТ-3) – пневмония без ДН у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями</p>	<p>Схема 1: Гидроксихлорохин фосфат 200 мг 1-е сутки: 2 таблетки х 2 раза, затем по 200 мг х 2 раза в сутки, 7 дней. + Азитромицин 500 мг в сутки <i>per os</i> или в/в 5 дней.</p> <p>Схема 2: Мефлохин 1-й день: 250 мг 3 раза в день каждые 8 часов; 2-й день: 250 мг 2 раза в день каждые 12 часов; 3-й – 7-й дни: 250 мг 1 раз в день в одно и то же время. + Азитромицин 500 мг в сутки <i>per os</i> или в/в 5 дней.</p> <p>Схема 3: Лопинавир 200 мг/ритонавир 50 мг (Калетра) по 2 таблетки х 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 14 дней + Рекомбинантный интерферона бета-1b [0,25 мг/мл (8 млн МЕ)] подкожно, 14 дней (всего 7 инъекций)</p>
<p>Тяжелая форма (КТ-4) (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС)</p>	<p>Схема 1: Гидроксихлорохин фосфат 200 мг 1-е сутки: 2 таблетки х 2 раза, затем по 200 мг х 2 раза в сутки, 7 дней + Азитромицин 500 мг в сутки <i>per os</i> или в/в 5 дней.</p> <p>Схема 2: Мефлохин 1-й день: 250 мг 3 раза в день каждые 8 часов; 2-й день: 250 мг 2 раза в день каждые 12 часов; 3–7-й дни: 250 мг 1 раз в день в одно и то же время + Азитромицин 500 мг в сутки <i>per os</i> или в/в 5 дней.</p> <p>Схема 3: Лопинавир 200 мг/ритонавир 50 мг (Калетра) по 2 таблетки х 2 раза в день (каждые 12 часов), 14 дней перорально + Рекомбинантный интерферона бета-1b (0,25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно, 14 дней (всего 7 инъекций).</p> <p>Схема 4: Лопинавир 200 мг/ритонавир 50 мг (Калетра) по 2 таблетки х 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 14 дней перорально + Гидроксихлорохин фосфат 200 мг, 1-е сутки: 2 таблетки х 2 раза, затем по 200 мг х 2 раза в сутки, 7 дней</p>
<p>Тяжелая форма (КТ-4) при наличии противопоказаний к назначению гидроксихинолина</p>	<p>Схема 1: Лопинавир 200 мг/ритонавир 50 мг (Калетра) по 2 таблетки х 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 14 дней перорально + Рекомбинантный интерферона бета-1b [0,25 мг/мл (8 млн МЕ)] подкожно, 14 дней (всего 7 инъекций)</p>
<p>Любая степень тяжести СРБ > 30 мг/л Повышение ПКТ</p>	<p>Дополнительно к основной терапии: Цефтриаксон 2,0 в/в 1 раз в сутки ± Азитромицин 500 мг в сутки <i>per os</i> ИЛИ Амоксициллин/клавуланат таблетки по 1000 мг 2 раза в сутки, 7–10 дней ± Азитромицин 500 мг в сутки <i>per os</i>. При неэффективности антибактериальной терапии через 48–72 часа (и микробиологические данные отсутствуют) смена АБТ на защищенные цефалоспорины III–IV поколений, респираторные фторхинолоны, карбапенемы, при риске MRSA – Ванкомицин, Линезолид</p>
<p>При неэффективности проводимой терапии (среднетяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями)</p>	<p>Проведение консилиума для решения вопроса о назначении Барицитиниба – 4 мг один раз в сутки в течение 7–14 дней</p>
<p>При неэффективности проводимой терапии (тяжелые формы пневмонии с развитием ДН, ОРДС)</p>	<p>Проведение консилиума для решения вопроса о назначении Тоцилизумаба 4–8 мг/кг (однократно не более 800 мг) в/в медленная инфузия (не менее 1 ч.) ИЛИ Сарилумаба 200 мг или 400 мг [предварительно заполненный шприц-ручку в дозировке 200 мг (1 или 2 шприца в зависимости от дозы)] развести в 100 мл 0,9%-го раствора NaCl, вводить внутривенно капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч</p>

* Возможно в комбинации с рекомбинантным интерфероном альфа.

Назначение любой из схем специфической терапии требует осторожности, учета лекарственного взаимодействия, тщательного контроля динамики лабораторных показателей, данных инструментальных исследований, имеет свои показания и противопоказания.

Накоплен определенный опыт ведения больных с COVID-19 в России, в том числе и в нашем регионе, однако он пока еще не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности применения тех или иных схем. Поскольку отсутствуют объективные доказательства эффективности их применения, назначение лечения с применением вышеуказанных препаратов должно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или законного представителя).

Имеются данные об эффективности и безопасности применения для лечения COVID-19 плазмы реконвалесценто́в, однако они ограничиваются небольшими исследованиями и сериями наблюдений [14]. В настоящее время запланировано и проводится много клинических исследований в этом направлении [8].

Важнейшая стратегическая задача в терапии COVID-19 – упреждающее назначение лечения до развития жизнеугрожающих состояний: пневмонии, ОРДС, сепсиса, тромбозов и тромбоэмболии. Для профилактики ТЭЛА, согласно рекомендациям Федерации анестезиологов-реаниматологов (ФАР), всем пациентам с COVID-19 следует назначать низкомолекулярные гепарины (НМГ) [или нефракционированный гепарин (НФГ)], а также механическую профилактику. Важно соблюдать следующие принципы тромбопрофилактики: назначение НМГ в профилактических дозах всем пациентам; при гиперфибриногенемии свыше 5,0 г/л – лабораторная оценка эффекта НМГ с возможной коррекцией дозы; при гиперфибриногенемии свыше 7,0 г/л – назначение НМГ в терапевтической дозе; при превышении содержания фибриногена 10 г/л – решение о тромбопрофилактике принимается в индивидуальном порядке (с возможным превышением стандартных доз гепаринов); тромбопрофилактика НМГ назначается на весь период госпитализации; в случае сохранения на момент выписки гиперфибриногенемии показано назначение оральных антико-

агулянтов (при условии прекращения приема калетры) на минимальный срок 2 недели [1].

В целях предупреждения ОРДС следует рассмотреть возможность назначения блокаторов ИЛ-6 (тоцилизумаба или сарилумаба). При их отсутствии по жизненным показаниям назначают глюкокортикоиды.

При среднетяжелых формах пневмонии в качестве дополнительной терапии можно рассматривать назначение препарата барицитиниб для перорального приема [5].

Пациентам с клиническими формами COVID-19, протекающими с поражением нижних отделов респираторного тракта (пневмония), показаны антимикробные препараты (амоксциллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины 3-го и 4-го поколений, карбапенемы, линезолид и др). У пациентов в критическом состоянии целесообразно стартовое применение ингибитор-защищенных аминопенициллинов, цефтаролина, респираторных фторхинолонов. Бета-лактамы назначаются в комбинации с макролидом для внутривенного введения.

У пациентов в тяжелом состоянии при наличии показаний проводится инфузионная терапия (с осторожностью, т. к. избыточные трансфузии жидкостей могут ухудшить насыщение крови кислородом, особенно в условиях ограниченных возможностей искусственной вентиляции легких, и особенно при сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы) [2].

Бронхолитическая ингаляционная (с использованием небулайзера) терапия целесообразна при наличии бронхообструктивного синдрома. Симптоматическая терапия заключается в купировании лихорадки (жаропонижающие препараты – парацетамол, ибупрофен), комплексной терапии ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/элиминационные препараты, назальные деконгестанты), терапии бронхита (мукоактивные, бронхолитические средства) [2, 5].

Выписка пациентов с подтвержденным COVID-19 осуществляется после нормализации клинико-лабораторных показателей, решение может быть принято до получения двух отрицательных результатов лабораторного исследования на наличие РНК вируса COVID-19. Контроль РГ и/или КТ перед выпиской для оценки

динамики пневмонии не являются обязательными и могут быть выполнены через один-два месяца при проведении диспансерного наблюдения в амбулаторных условиях [2].

Поиск новых лекарственных препаратов, разработка диагностических тест-систем, схем

лечения COVID-19, вакцин как зарубежными, так и отечественными исследователями продолжаются. В настоящее время проводится огромное количество клинических исследований по всем направлениям борьбы с этой инфекцией, создается доказательная база [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации ФАР (01.05.2020) [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [file:///C:/Users/User/Downloads/covid-19 %2005052020 %20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/covid-19%2005052020%20(1).pdf)
2. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19). Версия 6 (28.04.2020) [Электронный ресурс]. – Режим доступа : https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
3. Инфекционные болезни: национальное руководство [Текст] / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
4. Коронавирус. Онлайн карта распространения коронавируса [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://coronavirus-monitor.ru/>
5. Методические рекомендации по организации помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в медицинских организациях Волгоградской области (версия от 29.04.2020) [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [https://e.volgmed.ru/pluginfile.php/18346/mod_resource/content/1/ Методические%20рекомендации%20COVID-19 %20Волгоград %20посл.10.pdf](https://e.volgmed.ru/pluginfile.php/18346/mod_resource/content/1/Методические%20рекомендации%20COVID-19%20Волгоград%20посл.10.pdf).
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://base.garant.ru/73492109/>
7. A late onset widespread skin rash in a previous Covid-19 infected patient: viral or multidrug effect? [published online ahead of print, 2020 May 18] / N. Skroza [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – 10.1111/jdv.16633.
8. ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. – Access mode : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>
9. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19 [Text] / X. Huang [et al.] // *Arch Iran Med.* – 2020. – Vol. 23 (4). – P. 268–271.
10. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings [published online ahead of print, 2020 May 9] / J. Jimenez-Cauhe [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2020. – 10.1111/ced.14281.
11. Kotfis, K. COVID-19: gastrointestinal symptoms and potential sources of 2019-nCoV transmission [published online ahead of print, 2020 Mar 23] / K. Kotfis, K. Skonieczna-Żydecka // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2020. – 40157.
12. Mungmungpunti-pantip, R. COVID-19 and Cutaneous manifestations [published online ahead of print, 2020 Apr 15] / R. Mungmungpunti-pantip, V. Wiwanitkit // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – 10.1111/jdv.16483.
13. Potential Antiviral Agents Under Evaluation for Treatment of COVID-19: Clinical Data to Date [Electronic resource]. – Access mode : <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-2a/>
14. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma [published online ahead of print, 2020 Mar 27] / C. Shen [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323 (16). – P. 1582–1589.
15. Treatment of SARS-CoV-2: How far have we reached? [Text] / W. Ahsan [et al.] // *Drug Discov Ther.* – 2020. – Vol. 14 (2). – P. 67–72.