

# НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (обзор литературы)

Л.А. Ермакова, А.Г. Суладзе, Н.Н. Долгова, О.С. Думбадзе, Т.И. Твердохлебова

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

**Резюме.** В настоящей работе представлен обзор данных литературы, посвященных новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Цель данного обзора – анализ и обобщение результатов некоторых опубликованных исследований по вопросам этиологии, патогенеза и клинических проявлений различных форм COVID-19, а также изменений, регистрирующихся при лабораторном и инструментальном обследовании больных различными формами течения данной инфекции.

Благодаря способности к стремительной мутации, которой отличаются все микст – вирусы, SARS-CoV-2 стал высококонтагиозным антропонозом, способным вызывать заболевание человека. Высокая восприимчивость организма человека к новому коронавирусу, разнообразие механизмов и путей передачи, полиморфность клинической симптоматики от признаков поражения дыхательных путей, общетоксического синдрома до диспептических явлений, в сочетании со значительной долей больных с легкими и бессимптомными формами COVID-19, являющимися при этом эффективными источниками заражения населения, привели к развитию текущей пандемии.

В настоящее время во всем мире для борьбы с текущей пандемией международные органы общественного здравоохранения и научное сообщество практически ежедневно актуализируют информацию об особенностях клинического течения, повышают достоверность существующих методов диагностики и эффективность способов лечения COVID-19, а также выявляют предикторы его неблагоприятного прогноза.

Информированность специалистов практического здравоохранения об особенностях эпидемиологии и клинических проявлениях новой коронавирусной инфекции имеет решающее значение в снижении заболеваемости населения и прогнозировании развития тяжелых форм COVID-19 и, соответственно в уменьшении количества летальных исходов.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция (COVID-19), этиология, патогенез, клинические особенности, лабораторные и инструментальные данные.

**Введение.**

По данным на 18 августа 2020 года зарегистрировано 22 067 280 случаев COVID-19 в 213 странах мира, из них более 775 000 завершили летальным исходом.

Пандемия COVID-19 представляет собой серьезную проблему для властей, каждого человека и общества в целом. Глобальное распространение новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) оказалось серьезным вызовом для общественного здравоохранения во всем мире.

Особенностью новой коронавирусной инфекции является значительное число бессимптомных форм (до 90%), что осложняет проведение адекватных противоэпидемических мероприятий.

Клинически COVID-19 отличается полиморфностью симптомов, чаще проявляется поражением верхних и нижних дыхательных путей от легких форм, манифестирующихся затрудненным носовым дыханием и anosmией, до стремительно развивающейся вирусной пневмонии, вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома. Также описаны случаи осложнений в форме тяжелой вирусемии с развитием полиорганной недостаточности [1].

В настоящем обзоре представлены результаты анализа литературных данных по вопросам этиологии, патогенеза и клинических проявлений COVID-19.

**Цель.** Дать оценку современному пониманию нового коронавируса SARS-CoV-2 и заболевания, которое он вызывает.

**Этиология.** COVID-19 - высококонтагиозное инфекционное заболевание, вызываемое  $\beta$ -коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), который был впервые выделен и идентифицирован у пациентов, заразившихся на рынке морепродуктов в городе Ухань провинции Хубэй Китайской Народной Республики, в декабре 2019 года [2].

Существует четыре основных подгруппы коронавирусов ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ ). В группу  $\alpha$ -коронавирусов входят шесть видов, включая патогены человека Cov-229E и CoV-NKU1. В группу  $\beta$ -коронавирусов, к которой относится SARS-CoV-2, также входят патогенные для человека CoV-OC43, SARS-CoV и MERS-CoV [3,4]. Подобно коронавирусам, вызывающим атипичную пневмонию (SARS-CoV) [5,6] и ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) [7], по мнению исследователей, SARS-CoV-2 является микст – вирусом [8].

РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2 имеет диаметр 60–140 нм. Анализ нуклеотидных последовательностей генома SARS-CoV-2 выявил его идентичность с SARS-CoV на 79,5% и с геномом вируса RaTG12, выделенного

из летучей мыши (*Rhinolophus affinis*), обитающей в провинции Юньнань, Китай на 93,1% [8,9]. Данные результаты свидетельствуют в пользу того, что SARS-CoV-2 может происходить из вируса, который является эндемичным для указанного вида летучих мышей. Сравнительный геномный анализ нуклеотидных последовательностей, идентифицированных в белке S коронавируса, выделенного из панголина (Order, Pholidota; Family, Manidae), показал, что эти млекопитающие, скорее всего, были промежуточными хозяевами для межвидовой передачи [10,11].

Благодаря способности к стремительной мутации, которой отличаются все микст – вирусы, SARS-CoV-2 приобрел способность не только вызывать заболевание человека, но и передаваться от человека к человеку. В настоящее время COVID-19 уже не зоонозная, а антропонозная инфекция, которая преимущественно распространяется путем передачи от человека человеку [12].

По данным литературы, инфекционный процесс реализуется, преимущественно, воздушно-капельным и контактно-бытовым путями передачи возбудителя, что способствует пандемическому распространению SARS-CoV-2. Уровень летальности при COVID-19 (2–3%) значительно ниже такового при SARS (около 10%) и MERS (около 40%), однако высокая восприимчивость организма человека и разнообразие путей передачи вируса привели к возникновению пандемии.

Было установлено, что как при инфекции SARS-CoV, как и при инфекции SARS-CoV-2, основой патогенеза тяжелых форм COVID-19 является способность вируса проникать в клетки легких с помощью белка S, который связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) пневмоцитов II типа [13]. Таким образом, белок S играет центральную роль в передаче и развитии COVID-19. Белок S коронавируса включает два основных домена: домен S1 на N-конце белка опосредует связывание с ACE2, а C-концевой домен S2 способствует слиянию вирусной мембраны с клеточной мембраной клетки-хозяина [14].

Нуклеотидные последовательности белка S SARS-CoV-2 имеют только ограниченную гомологию с SARS-CoV; степень идентичности довольно низкая в домене S1 (64%) и сравнительно высокая в домене S2 (до 90%). В пределах домена S1 N-концевая часть менее консервативна (51%), в то время как субдомен C-концевого RBD имеет относительно высокую степень стабильности (74%), что позволяет взаимодействовать с одним и тем же рецептором клеточной поверхности ACE2 [15]. Результаты исследований, проведенных рядом ученых [16,17], свидетельствуют о том, что белок S в SARS-CoV-2 имеет аффинность к ACE2 в 10–20 раз выше, чем SARS-CoV, что также подтвердилось данными анализа *in silico* (с помощью компьютерного моделирования). Возможно именно эта особенность нового коронавируса и

способствует очевидной легкости, с которой он может передаваться от человека к человеку, однако полученные результаты еще предстоит подтвердить в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

### **Патогенез заболевания**

Патогенез COVID-19 на настоящий момент изучен недостаточно, однако ряд авторов предполагают, что он аналогичен SARS. Коронавирусы оказывают цитопатическое воздействие на эпителиальные клетки дыхательных путей и альвеоциты человека. Подобно тому, что наблюдалось при инфекции, вызываемой SARS-CoV, важную роль в патогенезе COVID-19 играют выраженные иммунологические реакции, особенно у лиц с неблагоприятным преморбидным фоном. Внедрение SARS-CoV-2 в альвеоциты вызывает местное воспаление и способствует выделению цитокинов, включая трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, а также многочисленные хемокины, которые служат для инициации циркулирующих лейкоцитов [18,19].

При тяжелых формах COVID-19 последующий воспалительный каскад может привести к «цитокиновому шторму» [18]. Считается, что «цитокиновый шторм» является ключевым фактором, вызывающим как острый респираторный дистресс – синдром (ОРДС), так и полиорганную недостаточность [20].

Неблагоприятным прогностическим признаком тяжелой формы COVID-19 является лимфопения периферической крови. Это, скорее, функциональное явление, возникающее за счет активной пролиферации лимфоцитов в инфицированную вирусом ткань легкого [21]. Несмотря на снижение общего количества лимфоцитов, в периферической крови значительно возрастает доля активированных HLA-DR + CD38 + Т-клеток. Аналогичным образом наблюдается увеличение доли клеток CCR4 + CCR6 + Th17, подгруппы CD4 + Т-лимфоцитов с цитотоксическими функциями, аналогичными тем, которые характерны для CD8 + Т-лимфоцитов [21]. Как таковые, эти первичные данные предполагают критическую роль Т-клеток в модулировании воспалительного ответа легких, связанного с COVID-19.

В соответствии с новыми данными важное значение имеет возникновение коагулопатии, связанной с COVID-19 [22]. Более того, многофакторный регрессионный анализ в когортах COVID-19 показал, по данным авторов из Китайской Народной Республики, что повышенные уровни в плазме D-димеров деградации фибрина являются независимым биомаркером неблагоприятного прогноза COVID-19 [23]. В поддержку гипотезы о том, что активация коагуляции играет важную роль в патогенезе COVID-19, также описаны данные аутопсий, результаты которых выявили заметные патологические

изменения, непосредственно затрагивающие капиллярную сеть легких, включая диссеминированные микротромбы и значительный геморрагический некроз [24,25]. Данные авторов [26,27] свидетельствуют о том, что тяжелые формы COVID-19 протекают с высоким риском развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Интерес представляют результаты исследования секционного материала от больных новой коронавирусной инфекцией. Международная группа специалистов из стран Латинской Америки и Европы представила обзор и анализ литературных данных, имеющихся в настоящее время в свободном доступе, посвященных особенностям морфологических изменений в органах и системах у больных COVID-19 [28]. На основании проведенного анализа исследователи установили, что значимые изменения при данной инфекции отмечаются практически во всех органах и системах (легкие, сердце, почки, система кровообращения, центральная нервная система, гемолимфатическая система). Из них наиболее часто регистрируются значимые гистологические находки в легких: диффузное альвеолярное поражение на разных стадиях, в первую очередь, экссудативные процессы, которые были отмечены в 22 из 27 исследований, воспалительные изменения - в 21 исследовании и тромбоэмболические - в 11 исследованиях.

В других органах регистрировались: очаговый лимфоцитарный миокардит, острое повреждение почечных канальцев, микротромбозы сосудов центральной нервной системы с исходами в форме ишемического некроза, острого геморрагического инфаркта; гемофагоцитарный синдром в лимфатических узлах и костном мозге, а также тромбоз глубоких вен, осложненный легочной тромбоэмболией. Результаты исследования биопсийного и секционного материала позволили обосновать основные гипотезы патогенеза COVID-19, а именно: патологический иммунный ответ на вирус с гипервоспалительной реакцией на вирус и аномальную коагуляцию, которая развивается, возможно, за счет непосредственного повреждения вирусом эндотелиальных клеток, а, возможно, является вторичной за счет патологических иммунных реакций.

### **Клинические особенности**

В значительном числе опубликованных исследований авторами отмечены различные степени клинической тяжести COVID-19 [19,29-35]. Инкубационный период колеблется от 0 до 24 дней, в среднем 5–7 дней [30]. К инфекции восприимчивы лица любого возраста, а также новорожденные и беременные женщины. У большинства пациентов заболевание протекает в бессимптомной, легкой и среднетяжелой форме. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка, сухой кашель, слабость. Симптомы

поражения верхних дыхательных путей могут проявляться аносмией, заложенностью носа, болью и першением в горле, сухим, реже влажным кашлем, одышкой, болями в грудной клетке. Кроме этого, больные предъявляют жалобы на слабость, головные боли и миалгию. Имеются сведения о нарушениях функции желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диарея у детей и подростков [36]. Приблизительно у 20% пациентов с COVID-19 развивается тяжелое респираторное заболевание со средним показателем летальности около 2,3%. В клинической картине больных с тяжелым течением COVID-19 наиболее часто регистрируется лихорадка, сухой кашель, одышка и двусторонние легочные инфильтраты при инструментальных исследованиях органов грудной клетки. Осложнениями COVID-19 являются ОРДС, дыхательная недостаточность, поражение печени, острое повреждение миокарда, острое повреждение почек, септический шок и полиорганная недостаточность. Факторы риска прогрессирования заболевания еще не установлены. Тем не менее, предварительные данные свидетельствуют о том, что тяжелые заболевания чаще встречаются у лиц старшего возраста, мужского пола и лиц с сопутствующими заболеваниями. В исследовании, включавшем 1099 пациентов с подтвержденным COVID-19, было отмечено, что около 23% больных страдали одним или несколькими хроническими заболеваниями, в том числе: хроническая обструктивная болезнь легких (1,1%), артериальная гипертензия (14,9%), сахарный диабет (7,4%), коронарокардиосклероз (2,5%), гепатит В и цирроз печени (2,3%) [36].

Данные обследования более 70 000 пациентов с COVID-19, показали, что более 80% лиц, погибших от данной инфекции, были старше 60 лет и более 75% имели хронические заболевания сердца, легких, почек, сахарный диабет, злокачественные новообразования [37].

В когортном исследовании, включившем 62 пациента, в китайской провинции Чжэцзян, только у одного больного COVID-19 развился ОРДС, при этом не было зарегистрировано ни одного летального исхода [33].

Внимания заслуживает работа исследователей из Южной Кореи, посвященная анализу клинических данных больных с легкими и бессимптомными формами COVID-19 [38]. В феврале 2020 г. в Южной Корее была выявлена вспышка COVID-19 в религиозной общине Shincheonji, где в результате лабораторных исследований был подтвержден 3081 случай COVID-19. Лица с лабораторно подтвержденным диагнозом, не имевшие клинических проявлений инфекции, с незначительными симптомами и с неотягощенным преморбидным фоном находились в изоляции не в условиях больничного стационара, а в специально организованном наблюдательном учреждении. Это позволило определить распространенность бессимптомных форм в данной вспышке и дать клиническую характеристику легкой формы COVID-19.

Исследование проводили на основании мониторинга 213 больных. Из них 41 оставались бессимптомными до поступления. При анализе клинических данных обследования 172 пациентов с манифестным течением COVID-19 наиболее распространенным симптомом был кашель (40,1%; 69/172), гипосмия (39,5%; 68/172) и заложенность носа (34,3%; 59/172). Из 68 человек с устойчивой потерей или снижением обоняния у 61 (90%) были сопутствующие симптомы, такие как гипогевзия, заложенность носа или ринорея. Лихорадка ( $> 37,5$  С) была отмечена только у 20 (11,6%) человек.

Интересно, что гипосмия была самым частым признаком инфекции у больных с легкой формой COVID-19. Симптом устойчивой потери или снижения обоняния нередок также и при многих других острых респираторных вирусных инфекциях и обусловлен обонятельной дисфункцией, развивающейся за счет повреждения вирусами эпителия [39], однако для определения специфичности этого симптома при COVID-19 необходимы дальнейшие исследования.

Наличие бессимптомных случаев COVID-19 было отмечено в ранних сообщениях о вспышке [37], а в большом исследовании, проведенном при обследовании 72 314 больных COVID-19, сообщалось, что только у 1% пациентов отмечалось бессимптомное течение болезни при положительном результате ПЦР теста, при этом доля легких форм составила 81%, среднетяжелых – 14%, тяжелых – 5% [45]. Однако основная часть данной выборки была представлена больными из провинции Хубэй, где острая нехватка ресурсов здравоохранения, очевидно, привела к смещению выборки в сторону уменьшения лиц с легкими формами COVID-19 и не отражала реальное число бессимптомных форм. По данным другого исследования, проведенного группой ученых из Южной Кореи [38], бессимптомные формы заболевания составили не менее 20%.

По мнению ряда исследователей [40,41,42,43,44], лица с бессимптомным течением COVID-19 выделяют жизнеспособный SARS-CoV-2, что позволяет предположить возникновение ряда кластеров новой коронавирусной инфекции в результате заражения от больных легкими и бессимптомными формами.

Было установлено, что основными клиническими симптомами больных COVID - 19 были повышение температуры (88,5%), кашель (68,6%), миалгия или усталость (35,8%), отхождение мокроты (28,2%), одышка (21,9%). В дополнение к общим респираторным симптомам у некоторых пациентов были также выявлены симптомы головной боли или головокружения (12,1%), диареи (4,8%), тошноты и рвоты (3,9%) Следует отметить, что у 30% больных MERS также регистрируются диспепсические явления, в частности - диарея. По данным исследования специалистов из КНР [45], SARS-CoV-2 обнаруживался в образцах стула пациентов с абдоминальными симптомами. Поэтому, кроме

больных с патологией дыхательной системы, в качестве основного симптома, внимания требуют также пациенты с признаками общей интоксикации (головная боль, головокружение) и диспептическими явлениями (диарея, анорексия, тошнота и рвота).

В когортном исследовании Diangeng Li et al. [46] авторами было обнаружено, что SARS-CoV-2 может присутствовать в сперме пациентов с COVID-19. В исследовании приняли участие 38 мужчин фертильного возраста, из которых 23 (60,5%) пациента были в периоде реконвалесценции, а 15 (39,5%) – в острой стадии COVID-19. Результаты тестирования спермы пациентов показали, что 6 пациентов (15,8%) имели положительные результаты на SARS-CoV-2, в том числе 4 из 15 пациентов (26,7%) находились в острой стадии инфекции и 2 - из 23 (8,7%) реконвалесцентом. При этом не было установлено существенной зависимости от возраста, длительности течения новой коронавирусной инфекции, а также наличия заболевания мочевыводящих путей в анамнезе. Авторы не исключают, что наличие вирусов в сперме может быть весьма распространенным явлением, имеющим важное эпидемиологическое значение, поскольку выживание SARS-CoV-2 в сперме выздоравливающего пациента обуславливает вероятность заражения.

В апреле 2020 года группа ученых из Испании представила подробное описание синдрома сыпи на примере 375 случаев COVID-19 [47]. Авторами описаны 5 групп высыпаний, которые регистрировались у пациентов с различной тяжестью течения болезни. У 19 % больных отмечались участки эритемы-отека с отдельными пузырьками или пустулами в области верхних и нижних конечностей; у 19 % регистрировалась крапивница; у 9% - везикулезная сыпь. Наиболее часто (47%) наблюдались макуло-папулезные высыпания, значительно реже - некротические высыпания (6%), очевидно обусловленные расстройствами гемостаза.

### **Лабораторные данные у больных COVID-19**

При исследовании общего анализа крови у больных COVID-19 нередко регистрируется лимфопения при нормальном количестве лейкоцитов. При легких и среднетяжелых формах количество лейкоцитов периферической крови остается в пределах нормы, изредка отмечается незначительная лейкопения. У больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции регистрируется лейкоцитоз. Показатели системного воспаления, включая сывороточные уровни ферритина и С-реактивного белка (СРБ), а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ), могут быть повышены за счет высокого уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов и хемокинов. У пациентов с внелегочными системными осложнениями могут отмечаться повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), тропонина и / или креатинина в сыворотке крови.

По данным некоторых исследователей, лимфоцитопения регистрировалась у 64,5% больных, повышение СРБ – у 44,3%, увеличение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у 28,3% и лейкоцитопения в 29,4% случаев[36]. В работе Long, Q., et al. [48] отмечено, что при обследовании 37 больных с бессимптомной формой COVID-19 показатели крови были в пределах нормы, только у 3 пациентов регистрировалась лимфопения и у 1 - тромбоцитопения; в 6 случаях наблюдался повышенный уровень аланинаминотрансферазы, а повышение уровня С-реактивного белка было отмечено у 11 лиц. Также в данном исследовании отражена роль методов компьютерной томографии (КТ) в своевременной диагностике COVID-19. По данным авторов, при поступлении КТ выявляла очаговые изменения по типу «матового стекла» у 11 бессимптомных пациентов (29,7%) и диффузную консолидацию у 10 человек (27,0%). Одностороннее поражение легких регистрировалось у 66,7%, двухстороннее – у 33,3% больных. Признаки поражения легких при КТ грудной клетки отсутствовали у 16 больных (43,2%). Однако через 5 дней после поступления в стационар у 5 пациентов были выявлены очаговые изменения. У лиц с бессимптомным течением болезни отсутствовали признаки плеврального выпота, увеличения лимфатических узлов, характерные для тяжелого течения COVID-19.

В первых публикациях по результатам инструментального обследования больных новой коронавирусной инфекцией авторы отмечали наличие изменений в легких у 100% больных в г. Ухане и примерно у 80% - в когортных исследованиях, выполненных за его пределами. Как правило, ранние признаки поражения легких при КТ органов грудной клетки были единичными или множественными и представлены в виде ограниченных участков затемнения с интерстициальными изменениями, обычно расположенными по периферии легочных полей, близко к плевре. Также регистрировались изменения в бронхах и уплотнения сосудистых стенок. Признаки поражения легких часто были двухсторонними и нередко прогрессировали до появления множественных очагов по типу «матового стекла» с минимальным плевральным выпотом или без него. При тяжелом или крайне тяжелом течении COVID-19 при КТ органов грудной клетки регистрировались мультилобулярные и диффузные инфильтраты, которые быстро развились до полной консолидации легких [36].

Интерес представляет работа исследователей из Китая [49], проанализировавших результаты КТ органов грудной клетки 21 больного COVID-19. Было установлено, что в 18 из 21 случая (86 %) регистрировались изменения, затрагивающие, по крайней мере, одну долю легких. Только у трех пациентов при КТ грудной клетки не было выявлено признаков поражения легочной ткани. Авторы отмечают, что изменения в легких по типу «матового

стекла» наблюдалось у 12 пациентов (57 %), а участки консолидации — у шести (29 %). При этом более, чем у 71% больных поражались более чем две доли легких, а поражение обоих лёгких было зарегистрировано у 16 из 21 больного (76 %). При повторном обследовании уплотнения округлой формы обнаруживали у 7 из 21 пациента (33 %), уплотнения с преимущественно линейным паттерном у 3 из 21 пациента (14 %) и симптом «булыжной мостовой» - у 4 из 21 пациента, (19%). Также у 7 из 21 больного регистрировалось распространение инфильтрации ткани лёгкого на периферию (33 %).

Таким образом, данное исследование демонстрирует важное значение инструментальных методов для ранней диагностики новой коронавирусной инфекции. Однако следует отметить, что КТ-признаки SARS-CoV-2 сходны с таковыми при других вирусных пневмониях, в первую очередь, SARS и MERS.

### **Заключение.**

Недостаточный уровень знаний о новой коронавирусной инфекции на ранних стадиях болезни, отсутствие доказанных эффективных средств этиотропной терапии и высокая контагиозность вируса привели к резкому увеличению числа больных, пандемическому распространению инфекции, что повлекло за собой дефицит медицинских ресурсов.

В настоящее время во всем мире для борьбы с текущей пандемией органы общественного здравоохранения практически ежедневно актуализируют мероприятия по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции, информируют о новых данных, касающихся особенностей клинического течения, эффективности способов лечения COVID-19 и предикторов его неблагоприятного прогноза.

Ограниченное количество и качество проведенных исследований обуславливают необходимость более обширного и широкомасштабного изучения клинических и параклинических аспектов данной инфекции.

Сортировка пациентов с подозрением на COVID-19 от других больных врачами скорой помощи, приемных отделений и амбулаторно-поликлинической службы, основанная на знаниях особенностей эпидемиологии и клинических проявлений новой коронавирусной инфекции, имеет решающее значение для предотвращения потенциальной вспышки в условиях медицинских организаций.

### **Список литературы.**

1. Di Liua, Qi. Wang, H. Zhang, L. Cui, et al. Viral sepsis is a complication in patients with Novel Corona Virus Disease (COVID-19). *Medicine in Drug Discovery* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590098620300440?via%3Dihub>

2. Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al., 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl J Med* , 382(8):727-733. ).
3. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, et al., 2012. *Virus Taxonomy. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier, San Diego, USA, p.770-783.
4. Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, et al., 2018. *Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*. *Nucleic Acids Res*, 46(D1):D708-D717.
5. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al., 2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 348(20):1967-1976. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>.
6. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al., 2003. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 348(20):1953-1966. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>
7. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al., 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*, 367(19):1814-1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.
8. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, et al., 2020b. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*, 9(1):221-236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al., 2020b. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* , 579(7798):270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
10. Liu P, Chen W, Chen JP, 2019. Viral metagenomics revealed Sendai virus and coronavirus infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses*, 11(11):979. <https://doi.org/10.3390/v11110979>.
11. Zhang T, Wu QF, Zhang ZG, 2020. Pangolin homology associated with 2019-nCoV. *bioRxiv*, preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.950253>).
12. V. Oberemok, K. Laikova, K. Yurchenko et al. SARS-CoV-2 will continue to circulate in the human population: an opinion from the point of view of the virus-host relationship. *Inflammation Research* (2020) 69:635–640 <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01352>
13. Gallagher TM, Buchmeier MJ, 2001. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology*, 279(2): 371-374. <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0757>).
14. Hofmann H, Pöhlmann S, 2004. Cellular entry of the SARS coronavirus. *Trends Microbiol*, 12 (10) : 466-472. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.08.008>).
15. Jaimes JA, André NM, Millet JK, et al., 2020. Structural modeling of 2019-novel coronavirus (nCoV) spike protein reveals a proteolytically-sensitive activation

- loop as a distinguishing feature compared to SARS-CoV and related SARS-like coronaviruses. bioRxiv, preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.942185>).
16. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al., 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483):1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
  17. Huang Q, Herrmann A, 2020. Fast assessment of human receptor-binding capability of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). bioRxiv, preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.02.01.930537>.
  18. Razzaque MS, Taguchi T, 2003. Pulmonary fibrosis: cellular and molecular events. *Pathol Int*, 53(3):133-145. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1827.2003.01446.x>).
  19. Huang CL, Wang YM, Li XW, et al., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* , 395(10223):497-506 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
  20. Li C.K., Xu X. (2010) Host Immune Responses to SARS Coronavirus in Humans. In: Lal S. (eds) *Molecular Biology of the SARS-Coronavirus*. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-03683-5\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-03683-5_16)
  21. Xu Z, Shi L, Wang YJ, et al., 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* , 8:420-422. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x).
  22. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844– 7.
  23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054– 62.
  24. Luo W, Yu H, Guo Z, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Preprints. 2020. [www.preprints.org](http://www.preprints.org).
  25. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003; 200(3): 282– 9.
  26. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
  27. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>).

28. Walter O.Vasquez-Bonilla, Roberto Orozco, Víctor Argueta, Manuel Sierra. A review of the main 2019 (COVID-19) Human Pathology <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.023>).
29. Chen NS, Zhou M, Dong X, et al., 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel corona-virus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223):507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7).
30. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al., 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, in press. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
31. Huang CL, Wang YM, Li XW, et al., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* , 395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
32. Wang DW, Hu B, Hu C, et al., 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus- infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* , 323(11): 1061-1069.
33. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al., 2020. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel corona-virus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, 368:m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>.
34. Yang XB, Yu Y, Xu JQ, et al., 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* , 8(4):e26. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5/](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30079-5/)
35. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al., 2020. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*, 323(15):1488- 1494. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204/>
36. Yu Shi, Gangwang, Xiao-peng Cai, Jing-wen Deng et al. An overview of COVID-19 *J.Biomed Biotechnol* 2020 21(5):343-360.
37. Zunyou Wu, et al 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*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
38. KimM.-J. KimS.H. RaJ. LeeS. BaeJ. JungS.-H. Kim. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patientswith mild COVID-19 G.-u. / *Clinical Microbiology and Infection* 26 (2020) 948.e1e948.e3948.e2.
39. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Detection of parainfluenza virus 3 in turbinate epithelial cells of postviral olfactory dysfunction patients. *Laryngoscope* 2007;117:1445 e9.

40. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, Huang L. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514e23.
41. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Groeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970 e 1.
42. Ping Yu, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis* 2020 May 11;221(11):1757-1761. doi: 10.1093/infdis/jiaa077.
43. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020 Feb 21;323(14):1406-1407. doi: 10.1001/jama.2020.2565.
44. Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1278-1280. doi: 10.1056/NEJMc2001899. Epub 2020 Feb 18.).
45. Yongjian Wua Cheng Guob Lantian Tanga Zhongsi Hong, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* Volume 5, Issue 5, May 2020, Pages 434-435 2020Published Online March 19, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2).
46. Diangeng Li, Meiling Jin, Pengtao Bao, et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019 *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e208292. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
47. C. Galvan Casas et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology* (2020) 183, pp71–77).
48. Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *NatMed* 26, 2020, 1200–1204 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
49. Michael Chung, MD • Adam Bernheim, MD • Xueyan Mei, MS • Ning Zhang, MDetal, CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)*Radiology* 2020; 295:202–207 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>