

DOI: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–31–38

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW

Проблемы создания прогностических моделей пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

Е.А. Левкова¹, Р.И. Сепиашвили¹, С.З. Савин²

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

²Тихоокеанский государственный университет, г. Хабаровск, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* Статья посвящена проблемам создания прогностических моделей распространения коронавируса на основе эпидемиологических и иммунологических данных. Цель исследований: изучить сравнительные динамические эпидемиологические и иммунологические характеристики пациентов с COVID-19. *Материалы и методы.* Изложены методологические подходы к использованию системного анализа эпидемиологических и иммунологических особенностей пациентов с COVID-19 с применением многофакторного анализа. Используемые технологии систем компьютерного автоматизированного анализа, алгоритмов распознавания, измерения и идентификации состояния больных, методы статистической обработки данных позволили создать универсальную информационную прогностическую модель для расчета динамики развития инфекционных заболеваний, склонных к генерализации (пандемии), а также понять, в каких группах эти новые инфекционные заболевания наиболее опасны. *Результаты и обсуждение.* С помощью методов системного анализа выполнена оценка эпидемиологических и иммунологических аспектов прогностических моделей пандемии коронавирусной инфекции с использованием максимально объективных международных данных, что повысило информативность анализа. *Выводы.* Создание прогностических эпидемиолого-иммунологических моделей пандемии является актуальной и перспективной задачей для борьбы с медико-социальными последствиями распространения коронавирусной инфекции в России.

Ключевые слова: коронавирус (КВ), пандемия, эпидемиология, иммунология, системный анализ, прогнозирование, информационное моделирование

Вклад авторов. Левкова Е. А. – концепция и дизайн исследования, подготовка, отбор и анализ биоматериалов, редактирование текста; Сепиашвили Р. И. – сбор, обработка и интерпретация полученных данных; Савин С. З. – сбор, обработка и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка иллюстраций.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.11.2020. Принята 15.11.2020.

Для цитирования: Левкова Е.А., Сепиашвили Р.И., Савин С.З. Проблемы создания прогностических моделей пандемии коронавирусной инфекции COVID19 // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 31–38. doi: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–31–38

© Левкова Е.А., Сепиашвили Р.И., Савин С.З., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Problems of creating predictive models of the COVID19 coronavirus pandemic

E.A. Levkova¹, R.I. Sepiashvili¹, S.Z. Savin²

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² Pacific National University, Khabarovsk, Russian Federation

Annotation. Relevance. The article is devoted to creating prognostic models based on epidemiological and immunological data. Objective: to study the comparative dynamic epidemiological and immunological characteristics of patients with COVID-19. **Materials and methods.** Methodological approaches to the use of system analysis of epidemiological and immunological characteristics of patients with COVID-19 using multivariate analysis are described. The used technologies of computer-aided analysis systems, algorithms for recognizing, measuring and identifying the condition of patients, and methods of statistical data processing made it possible to create a universal information predictive model for calculating the dynamics of infectious diseases prone to generalization (pandemics), as well as to understand in which groups these new infectious diseases are most dangerous. **Results and discussion.** Using the methods of system analysis, the epidemiological and immunological aspects of predictive models of the coronavirus pandemic were evaluated using the most objective international data, which increased the information content of the analysis. **Conclusions.** Creating predictive epidemiological and immunological models of the pandemic is an urgent and promising task to combat the medical and social consequences of the spread of coronavirus infection in Russia.

Key words: coronavirus, pandemic, epidemiology, immunology, system analysis, forecasting, information modeling

Author contributions. Levkova E. A. – research concept and design, preparation, selection and analysis of biomaterials, text editing; Sepiashvili R. I. – collection, processing and interpretation of the obtained data; Savin S. Z. – collection, processing and interpretation of the obtained data, writing of the text, preparation of illustrations.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 01.11.2020. Accepted 15.11.2020.

For citation: Levkova EA, Sepiashvili RI, Savin SZ. Problems of creating predictive models of the COVID19 coronavirus pandemic. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):31–38. doi: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–31–38

Актуальность исследования

На 15 ноября 2020 г. пандемия новой коронавирусной инфекции (SAR2/COVID19) унесла жизни более 1,3 млн чел. при 27 млн активных случаях [1–4]. В Российской Федерации данный показатель составляет около 32 тыс. при 1,8 млн чел. заразившихся [5–7]. Несмотря на 30 тысяч трагедий при 400 тыс. активных случаях, летальность от новой КВ инфекции в РФ пока на порядок меньше, чем в других странах мира: США – 10,5 млн заразившихся, в Индии – 8,6 млн заразившихся, в Бразилии – 5,7 млн заразившихся [8–10]. Выдвигается

множество мнений и гипотез, ни одна из которых не подтверждена с позиций фундаментальной медицины [11–14]. При этом есть возможность ранжировать факторы в последовательности значимости их на течение новой КВ инфекции, степени тяжести и самое главное летальности. Попытки соотношения новой КВ с гриппом выявили определенные стереотипы инфекций из группы респираторных, РНК-содержащих вирусов [15–17]. Но мутационная изменчивость вирусов данной группы не позволяет отследить конкретные штаммы. В мире на сегодняшний день выделены десятки штаммов новой КВ

инфекции, опасных для человека [18–20]. Новая КВ инфекция продемонстрировала высочайший полиморфизм и связанные с этим разнообразные клинические проявления [21–25]. Подверженность составляет 100 %, гендерных, расовых различий нет, практически нет возрастных особенностей. Дети, как правило, оставшиеся за скобками большинства исследований по неясным причинам, болеют с любого возраста, у них могут реализовываться пневмонии без полиорганных осложнений и летальных исходов. Одним из объяснений является низкий коморбидный фон у детей. При этом в данной возрастной группе сохраняются те же риски, что и у взрослых: это дети с первичными иммунодефицитами (клеточного типа), вторичными (ВИЧ/СПИД), врожденными пороками развития бронхо-легочной и сердечно-сосудистой системы. Помимо отсутствия специфической профилактики (активной и пассивной), нет доказательного алгоритма эффективности и безопасности предложенных схем лечения. В условиях отсутствия вакцинации как элемента превентивной первичной профилактики, а также адекватного и приемлемого лечения, новая КВ инфекция стала в большинстве стран мира фатальной [1, 9, 26, 27].

Анализ современных данных научной литературы как зарубежной, так и отечественной показывает крайне медленную тенденцию в междисциплинарном изучении новой КВ инфекции, а также отсутствие мер первичной профилактики, лечения и реабилитации. Большинство стран мира испытывали и испытывают медико-социальный, психологический и экономический коллапс. Единичные страны (Швеция, Беларусь) не объявляли карантинных мероприятий, исходя их особенностей формирования коллективного (популяционного) иммунитета. Если переболеет более 85 % населения, то в последующем типоспецифический иммунитет к данному семейству новой КВ инфекции не позволит населению вновь заболеть видоизмененными штаммами этой инфекции. При этом, как показал ретроспективный анализ, выработка коллективного иммунитета дается ценой значительных популяционных потерь. Летальные исходы неизбежны в группах риска. И вновь возникают

вопросы: какие ключевые факторы определяют особенности течения инфекции, ее распространение, а также фатальность ее исходов в конкретно взятой стране [2, 8, 10].

В мире попытки создать проспективные модели предпринимались многими от частного мнения ученых до Национальных центров [3, 14, 16, 20, 25, 27]. Но в такие модели соединялись не только факторы (причины), но и триггеры (например, профессиональные вредности, экологическая ситуация в стране), а это неверно. По отношению к РФ [5, 7, 14, 18] на сегодняшний день основными факторами считаются: ежегодная вакцинация от гриппа (одно семейство РНК-вирусов), вакцинация групп риска от пневмококковой инфекции, вакцинация населения от туберкулеза. Триггерные факторы, требующие подтверждения или исключения, – это пищевые привычки (употребление продуктов богатых фитонцидами – чеснок, лук) и климатическая сезонность как промежуточный фактор, влияющий на мутационную и адаптационную составляющие КВ инфекции [6, 13, 18].

Цель и задачи исследований. Создание проспективной модели прогноза течения инфекционных заболеваний, на примере новой КВ инфекции путем сравнения эпидемиологических ситуаций в разных странах. Многофакторный анализ позволит выделить группы с учетом факторов риска, наиболее подверженных новой КВ инфекции, выработать превентивные мероприятия (от социальной самоизоляции до вакцинации), оценить потери.

Материалы и методы

В качестве контура контроля в модели используется метод ПЦР, в качестве контура управления – иммунологические методы. Метод ПЦР [1] применяется для лабораторной диагностики инфекции по выявлению РНК 2019-nCoV и проводится для пациентов с клинической симптоматикой респираторного заболевания с подозрением на инфекцию, вызванную 2019-nCoV, особенно с прибывшими с эпидемиологически неблагополучных территорий непосредственно после первичного осмотра, а также для контактирующих лиц [1, 27].

Тем не менее, междисциплинарных исследований влияния социально-экономических факторов,

роли медицинского обслуживания, климата, географических зон, учета гендерных и возрастных групп и других эпидемиологических факторов, влияющих на зарегистрированную частоту случаев 2019-nCoV, все еще недостаточно для создания корректных моделей распространения коронавируса [6, 22, 23, 25, 30, 31].

Результаты и обсуждение

Анализ предоставленного материала (рис. 1).

1. Выборка представлена по серологическим исследованиям 667 чел.

2. ПЦР исследования проведены у 608 чел. У всех пациентов было получено информированное согласие на обработку персональных данных в соответствии с Хельсинской декларацией.

3. Выборки гетерогенны и нерепрезентативны. Среднестатистические значения (применение параметрического параметра) по ИФА составляют: IgG 1 = 17.56+35.51 г/л; IgG2–20.5+38.88 г/л; IgM1 = 1.85+2.58 г/л; IgM = 1.81+2.52 г/л.

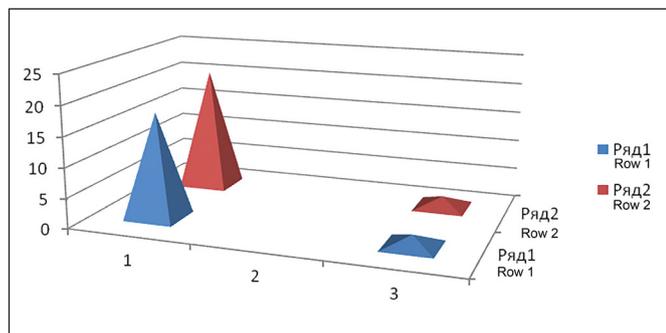


Рис. 1. Динамика антител

Примечание: 1. IgG с интервалом в 7 дней; 2. IgM с интервалом 7 дней

Fig. 1. Dynamics of antibodies

Note: 1. IgG with an interval of 7 days; 2. IgM at 7-day intervals

По ПЦР из 608 чел. – 10,6 % (65 чел.) с первично подтвержденным результатом: 1,97 % (12 чел.) положительные 2-е пробы (+1 сомнительный); 1,4 % (9 чел.) 2 проба положительная, отсроченный результат. Итого только у 14.1 % результат ПЦР положительный.

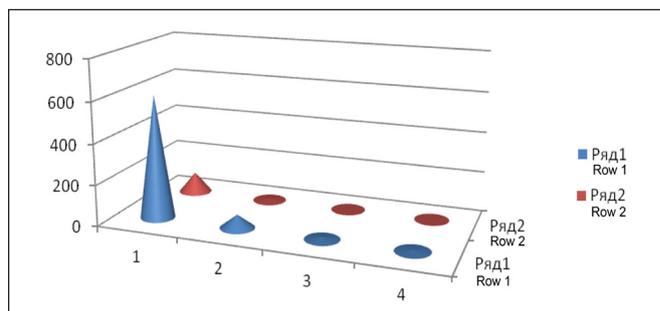


Рис. 2. Распределение результатов ПЦР

Примечание: Ряд 1. – общее количество (абсолютное значение), Ряд 2. – общее значение (относительное, %). Ряд 1. – однократный положительный результат ПЦР, Ряд 2. – относительное значение (%) Ряд 1–2 кратные положительные результаты, Ряд 2 – относительное значение (%); Ряд 1 – отсроченный результат ПЦР, Ряд 2 – относительное значение (%).

Fig. 2. Distribution of PCR results

Note: Row 1 – total quantity (absolute value), Row 2. – total value (relative, %). Row 1 – single positive PCR result, Row 2-relative value (%). Row 1–2-fold positive results, Row 2-relative value (%); Row 1 – delayed PCR result, Row 2-relative value (%).

Возможные сценарии корректного прогноза по ПЦР

Преаналитический этап: нарушение техники забора (1 средство забора на 2 точки); забор независимо от времени суток, употребления пищи, нанесения местных лекарственных средств. Аналитический: забор вне стадии заболевания – ИП (инкубационный период) и продрома – отрицательный и/или сомнительный результат; чувствительность тестсистем.

Возможные сценарии корректного прогноза по ИФА

Преаналитический этап: нарушение техники забора (гемолиз); изменение плотности сыворотки крови (хелиз, гемолиз, гипопропротеинемия и т. д.); транспортировка (встряхивание до гемолиза). Аналитический: забор в стадии ИП и продрома – отрицательный и/или сомнительный результат по IgM; чувствительность наборов.

Значения IgG достигают 139,151 г/л, что даже теоретически не может быть: уровень белка в организме человека (верхняя норма) – 82 г/л; гамма фракция (иммуноглобулины – все) максимально

до 17–20 г/л; либо это технические ошибки (вносили и ошибались); либо, что более серьезно, лаборатория не выполняет технологию постановки, не ставит контроль (экономит).

Из-за этого изначально не определяются границы референсных значений, и прибор на такие значения не выдает ошибку: крайне редко гаммапатии, по IgG не описаны; если это не единицы СИ – мг/мл, то тогда у всех других респондентов – тяжелый иммунодефицит. Аналогично с IgM: его значения не могут быть выше 5 г/л, если это не миеломная болезнь.

Общие иммунологические закономерности при иммунном ответе на инфекции. При первичном иммунном ответе на бактериальные и паразитарные агенты, как правило, вырабатываются IgM [5, 11, 13]. Сроки выработки и сохранения IgM от 3 дней (продромального периода) до 14 дней; периода клинических проявлений. IgG (ранние, низкоспецифические, низкоавидные) появляются на 7 день заболевания и нарастают в течение 42 дней (период полного распада IgG – 42 дня). У людей старше 40 лет происходит возрастная инволюция тимуса [7, 14, 15]. Новых Т-клеток нет. Сохраняются только Т-клетки памяти на перенесенную инфекцию. В более старших возрастных группах ИО протекает по гуморальному типу (полной инволюции красного костного мозга, до 85 лет, не описано). Коронавирусная инфекция, с 1963 г. ежегодно и повсеместно встречающаяся в этиологической структуре респираторной патологии у населения РФ [5, 11, 13], привела к формированию у пациентов старше 40 лет В-клеток памяти, с последующим более быстрым формированием типоспецифических антител класса IgG. При этом IgM могут не определяться. При выраженных изменениях в структуре вируса, IgM определяются, но в незначительном количестве, и в более короткий срок. При первичном иммунном ответе (ИО), на вирусные, грибковые (и не только) вырабатываются Т-эффекторы (Т-киллеры). Антител при таком типе ИО нет [5, 15]. Формируются Т-клетки памяти.

Особенности эпидемиолого-иммунологической прогностики в РФ

В РФ есть вышеперечисленные факторы, уменьшающие фатальные последствия новой КВ

инфекции [6, 7, 14, 18]. Вероятно, немаловажным из них является частота инфекционной сезонной патологии в стране [14, 30]. Несмотря на высокую изменчивость вирусов семейства РНК-содержащих, их мутационная активность зависит от напряженности иммунитета к другим инфекциям этой группы. Наличие предшествующих антител, даже низко специфических (низкоаффинных) к другим видам коронавирусной инфекции, препятствует развитию фатальных форм (летальных исходов). Это особенность стран и регионов с резко очерченным климатическим разнообразием. Примером являются регионы Сибири, ДВ [18]. Поэтому закономерным является уменьшение заболеваемости в летний период. В связи с изложенными данными результаты лабораторных анализов при построении прогностических моделей подлежат следующей интерпретации.

Сценарий 1. ПЦР – положительный результат (вне клинических проявлений) – 7 дней изоляция. Через 7 дней ПЦР + ИФА (IgM и IgG). При отрицательных результатах и отсутствии признаков ОРЗ считать «+» тест на ПЦР – лабораторной ошибкой.

Сценарий 2. ПЦР «+» и «+» результате на Ig M. Изоляция продляется на + 7 дней (с учетом наличия клинической картины). Через 7 дней повтор исследования (при наличии клиники). Ее отсутствию свидетельствует о ложно + результатах теста).

Сценарий 3. ПЦР «–», IgM «–», IgG более 10. Не заразен!

Сценарий 4. (маловероятный, но возможный). ПЦР «+» IgM отрицательный IgG – положительный. Обязательно количество больше 10. Сохраняется носительно + 7 дней изоляция.

ПЦР – отрицательный, IgM – положительный (более 1,2 по коэффициенту позитивности), IgG – отрицательный. Карантин + 7 дней – повтор анализом. Далее по сценарию выше. Наличие только IgG указывает на наличие сформированного типоспецифического иммунитета.

Особенности использования иммунокоррекции. Использование иммуноглобулинов в клинической практике возможно с целью профилактики, лечения и иммунокоррекции [15, 30, 31]. Применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) при сепсисе

и тяжелых инфекциях. Принципиальное условие лечения – эрадикация патогена. Абсолютными показаниями считаются уровни белка, и особенно γ -фракции, менее 500 мг/дл. Рекомендуется превентивное использование ВВИГ пациентам при тяжелых бактериальных инфекциях сочетанно с лейкопенией и абсолютной лимфопенией. Последний лабораторный показатель отражает степень тяжести течения вирусных инфекций, на примере коронвирусной инфекции, агранулоцитозов, у больных, получающих иммуносупрессивную терапию. Таким образом, иммуноглобулины должны применяться в эпидемиологической ситуации по коронвирусной инфекции для максимальной защиты групп риска по следующим схемам.

Группы риска до 65 лет (люди с хроническими заболеваниями бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, метаболическим синдромом (в том числе ожирением и сахарным диабетом), аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, а также получающие иммуносупрессивную терапию) по схеме: ИГ человека нормальный в дозе 6 мл 1 раз в 72 часа, внутримышечно, глубоко, медленно, от № 5 (минимальное количество инфекций 5, минимальный в/м объем – 30 мл). Группы риска 65+ с хроническими компенсированными заболеваниями по схеме: ИГ человека нормальный для внутривенного введения 50 мл однократно, медленно. Группы риска 65+ с хроническими субкомпенсированными и декомпенсированными заболеваниями по схеме: ИГ человека нормальный для внутривенного введения 100 мл однократно медленно. Группы риска 65+ с риском реализации гнойно-септического процесса (хронические инфекционные заболевания (например, рецидивирующий герпес), ХОБЛ субкомпенсированное/ декомпенсированное течение, метаболический синдром, особенно инсулинозависимые типы сахарного диабета) – иммуноглобулины, обогащенные IgM по схеме; ИГ, обогащенный IgM, человеческий для внутривенного введения не менее 50 мл, медленно.

Выводы

Таким образом, исследованы методы сравнительного анализа динамических эпидемиоиммунологических характеристик пациентов с COVID-19. Из-

ложены методологические подходы к использованию системного анализа эпидемиологических и иммунологических особенностей пациентов с COVID-19 с применением многофакторного анализа. Использование систем компьютерного автоматизированного анализа, алгоритмов распознавания, измерения и идентификации состояния больных, методов статистической обработки данных позволило создать универсальную информационную прогностическую модель для расчета динамики развития инфекционных заболеваний, склонных к генерализации (пандемии). С помощью методов системного анализа выполнена оценка эпидемиологических и иммунологических аспектов прогностических моделей пандемии коронвирусной инфекции с использованием максимально объективных данных, что повысило информативность анализа. На основании данных литературы освещены механизмы действия и точки приложения иммуноглобулинов для внутривенного введения в клинической практике COVID-19, изложена фармакокинетика иммуноглобулина человека для внутривенного введения и механизмы его действия. Своевременное назначение внутривенного иммуноглобулина в оптимальных дозах позволит сократить длительность терапии активной инфекции у пациентов с иммуносупрессией различного генеза, уменьшить выраженность проявлений аутоиммунных заболеваний, а также снизить риск возникновения тяжелой формы коронвирусной инфекции без развития серьезных побочных эффектов. Создание прогностических эпидемиолого-иммунологических моделей пандемии является актуальной и перспективной задачей для борьбы с медико-социальными последствиями распространения коронвирусной инфекции в России.

Библиографический список

1. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронвирусом (2019-nCoV). Временные рекомендации. Дата публикации: 25 января 2020 г. URL: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/ru.
2. Bouadma L., Lescure F.X., Lucet J.C., et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for

- intensivists. *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46. P. 579—582. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x.
3. Chaolin H., Yeming W., Xingwang L., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 497—506.
 4. Espinoza R.T., Kellner C.H., McCall W.V. ECT during COVID-19: An Essential Medical Procedure – Maintaining Service Viability and Accessibility. *J ECT [Internet]*. 2020. Vol. 4. P. 9 [cited 2020 Jun 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188055>
 5. Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций. *Иммунология*. 2020. Т.41. №3. С.197—205.
 6. Жуйков Б.Л. От чего зависит распространение коронавируса и летальность. Троицкий вариант. 2020. Т.7. №4. [Электронный ресурс] <https://trv-science.ru/2020/04/06/ot-chego-zavisit-rasprostranenie-koronavirusa-i-letalnost>
 7. Маянский Н.А. Иммуитет к COVID-19 и вопросы проведения скрининговых исследований антител к SARS-Cov-2. *Вестник РГМУ*. 2020. № 3. С. 27—30.
 8. Межстрановой анализ. WHO Coronavirus Disease (COVID-19). Available from: <https://analysis.covid19healthsystem.org/index.php/ru/latest-posts-ru/>
 9. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep .2020;69:1049–1057. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932a1external.icon>.
 10. World Health Organisation. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
 11. Андерсон Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль. М.: Мир. 2004. 784 с.
 12. Лобзин Ю. В., Белозеров Е. С., Беляева Т. В., Волжанин В. М. Вирусные болезни человека. СПб.: СпецЛит. 2015. 400 с.
 13. 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-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020. Т. 65. №1. С. 6—16.
 14. Левкова Е.А., Савин С.З., Гулиева К.А. РНК-содержащие вирусы: клинико-диагностические особенности и принципы лечения. *Терапевт*. 2020. Т. 4. № 157. С. 65—73.
 15. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020. Vol. 395. №10223. P. 514—523.
 16. Lipsitch M., Swerdlow D.L., Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19 – studies needed. *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol.382. P. 1194—6.
 17. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томилка Г.С., Сенькевич О.А., Гороховский В.С., Дьяченко С.В., Кольцов И.П., Куцый М.Б. COVID-19: Только научные факты. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020. № 1. С.5—22.
 18. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus, pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020. Vol. 395. №10223. P. 507—513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 19. Fedson D.S., Opal S.M., Rordam O.M. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. *mBio*. 2020. Vol. 11. № 2. pii: e00398—20. doi: 10.1128/mBio.00398-20.
 20. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19). *J. Autoimmun*. 2020. 109. e102433.
 21. Swerdlow D. L., Finelli L., Lipsitch M. Epidemiology of Covid-19. 2020. *NEJM*. Vol. 3. P. 27.
 22. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19. Outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4031.
 23. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020. № 382. P. 929—936. doi: 10.1056/NEJMoa200119.
 24. Hui D.S., Azhar E.I., Madani T.A. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020. Vol. 91. P. 264—266.
 25. Lakdawala, S.S. Menachery V.D. The search for a COVID-19 animal model. *Science* 29 May 2020. Vol. 368, № 6494. P. 942—943. DOI: 10.1126/science.abc6141.
 26. Summary of the progress made by the WHO COVID-19 modeling ad hoc expert working group. World Health Organisation. COVID-19 Animal Models. R&D Blueprint. 2020. 16 p.
 27. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020. [Internet]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2.
 28. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О новой коронавирусной инфекции. Available at: https://rosпотребnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php
 29. Ступак В.С., Левкова Е.А. Теоретические и практические аспекты лечения больных групп риска в эпидемию высокопатогенного гриппа А/Н1N1 // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2010. Т.17. № 17. С. 25—27.
 30. Wassertheil-Smoller S. *Biostatistics and Epidemiology*. New York: Springer-Verlag. 1995. 185 p.
 31. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Чечёткин А.В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения // *Казанский мед. журнал*. 2017. № 5. С. 775—783.

References

1. The world health organization. *Clinical guidelines for the management of patients with severe acute respiratory infections with suspected mers-Cov infection. Temporary recommendations*. [Electronic resource]. Publication date: July 2015. URL: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/ru. (in Russ).
2. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. 2020;46:579—582. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x

3. Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497—506.
4. Espinoza RT, Kellner CH, McCall WV. ECT during COVID-19: An Essential Medical Procedure – Maintaining Service Viability and Accessibility. *J ECT*. 2020;4:9.
5. Boldyreva MN. SARS-CoV-2 virus and other epidemic coronaviruses: pathogenetic and genetic factors of infection development. *Immunology*. 2020;41(3):197—205. (in Russ).
6. Zhuikov BL. What determines the spread of coronavirus and lethality. *Troicky version*. 2020;7:4. [Electronic resource] <https://trv-science.ru/2020/04/06/ot-chego-zavisit-rasprostranenie-koronavirusa-i-letalnost>. (in Russ).
7. Mayansky NA. Immunity to COVID-19 and issues of screening studies of antibodies to SARS-Cov-2. *Bulletin of RSMU*. 2020;3:27—30. (in Russ).
8. Cross-country analysis. *WHO Coronavirus Disease (COVID-19)*. Available from: <https://analysis.covid19healthsystem.org/index.php/ru/latest-posts-ru> (in Russ).
9. MMWR Morb. *Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1049—1057. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932a1external> icon.
10. World Health Organisation. *Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard*. Available from: <https://covid19.who.int/>
11. Anderson R. Infectious diseases of the person. *Dynamics and control*. Moscow: Mir. 2004:784. (in Russ).
12. Lobzin YuV, Belozarov ES, Belyaeva TV, Volzhanin VM. *Human viral diseases*. SPb.: SpetsLit. 2015. 400 p. (in Russ).
13. L'vov DK, Alkhovskiy SV, Kolobukhina LV, Burtseva EI. Etiology of the COVID-19 epidemic outbreak in Wuhan (Hubei province, people's Republic of China) associated with the 2019-nCoV virus (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, subgenus Sarbecovirus): lessons from the SARS-CoV epidemic. *Questions of Virology*. 2020;65(1):6—16. (in Russ).
14. Levkova EA, Savin SZ, Gulieva KA. RNA-containing viruses: clinical and diagnostic features and principles of treatment. *Therapist*. 2020;4(157):65—73. (in Russ).
15. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. 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(10223):514—523.
16. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19 – studies needed. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:1194—6.
17. Zhmerenetsky KV, Sazonova EN, Voronina NV, Tomilka GS, Senkevich OA, Gorokhovskiy VS, et al. COVID-19: Only scientific facts. *Far Eastern Medical Journal*. 2020;1:5—22. (in Russ).
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus, pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
19. Fedson DS, Opal SM, Rordam OM. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. *mBio*. 2020;11(2):e00398-20. doi: 10.1128/mBio.00398-20.
20. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19). *J. Autoimmun*. 2020;109:102433.
21. Swerdlow D L, Finelli L, Lipsitch M. Epidemiology of Covid-19. *NEJM*. 2020;3:27.
22. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19. Outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. 2020; doi:10.1001/jama.2020.4031.
23. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382:929—936. doi: 10.1056/NEJMoa200119.
24. Hui DS, Azhar EI, Madani TA. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264—266.
25. Lakdawala SS, Menachery VD. The search for a COVID-19 animal model. *Science*. 29 May 2020;368(6494):942—943. DOI: 10.1126/science.abc6141
26. Summary of the progress made by the WHO COVID-19 modeling ad hoc expert working group. World Health Organisation. *COVID-19 Animal Models*. R&D Blueprint. 2020:16.
27. World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected*. Interim guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Mar/ [cited 2020 Jul/ 7]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2.
28. Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare. *About a new coronavirus infection*. 2020. Moscow. URL: https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php (in Russ).
29. Stupak VS, Levkova EA. Theoretical and practical aspects of the treatment of patients at risk in the epidemic of highly pathogenic influenza A/H1N1. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2010;17(17):25—27. (in Russ).
30. Wassertheil-Smoller S. *Biostatistics and Epidemiology*. New York: Springer-Verlag. 1995:185.
31. Romanenko NA, Bessmeltsev SS, Chechetkin AV. Correction of the immune status of patients with human immunoglobulin for intravenous administration. *Kazan medical journal*. 2017;5:775—783. (in Russ).

Ответственный за переписку: Левкова Елена Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии, Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: elenaalevkova@gmail.com.

Левкова Е. А. SPIN: 6407–988, ORCID ID: 0000–0002–7633–4678

Сепиашвили Р. И. ORCID ID: 0000–0001–6091–1381

Савин С. З. SPIN: 8241–1541, ORCID ID: 0000–0003–3051–0231

Corresponding author: Levkova Elena A. – MD, Professor of the Department of Allergology and immunology, Peoples' friendship University of Russia; 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6. E-mail: elenaalevkova@gmail.com.

Levkova E.A. ORCID ID: 0000–0002–7633–4678

Sepiashvili R. I. ORCID ID: 0000–0001–6091–1381

Savin S. Z. ORCID ID: 0000–0003–3051–0231