

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОСТРИ ИНФЕКЦИИ НА ДОЛНИ ДИХАТЕЛНИ ПЪТИЩА. ОСОБЕНОСТИ НА ПНЕВМОНИЯТА ПРИ COVID-19.

Използвани съкращения

КТ – компютърна томография

ОРДС – остър респираторен дистрес синдром

ARDS – acute respiratory distress syndrome, остър респираторен дистрес

CRP – C-reactive protein

MRSA – метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus*

Задачата на това кратко изложение е да даде кратки препоръки за поведение при възрастни с пневмония при COVID-19, базирани на данни от достъпната медицинска литература. Инфекцията с новия коронавирус SARS-CoV-2 може да протече безсимптомно, като лека респираторна инфекция или като пневмония с различна тежест, която да доведе до остър респираторен дистрес синдром (ОРДС, ARDS) и в част от случаите, предимно тези с придружаващи хронични болести – до фатален край.

ПНЕВМОНИЯ

1. Въведение в понятието

Пневмонията представлява болест, при която се развива остра инфекция на белите дробове при пациенти. По своята същност пневмонията представлява остра инфекция на белодробния паренхим, която протича с:

- Поне два от следните симптома: температура, втрисане, остра кашлица (с/без отделяне на храчки) или хронична кашлица с промяна в цвета на храчките, плеврални болки и задух – с давност над 4 дни.
- Наличие на аускултаторни данни – крепитации или късни инспираторни пукания на ограничен участък, бронхиално дишане
- Нови инфилтративни промени в рентгенографията на гръдния кош, за които няма друго обяснение (например белодробен оток или инфаркт).

По време на епидемията, предизвикана от COVID-19, подобно тежките и продължителни грипни епидемии, възникват пневмонии, с тежко клинично протичане и с по-висока смъртност, от тази на грипа, изискващи хоспитализация и интензивно лечение. Причина за това тежко протичане са и вторичните бактериални инфекции по време на епидемията от COVID-19, които се развиват най-често при хора в напреднала възраст, имунокомпрометирани и коморбидни пациенти. Най-застрашени от тежко протичане с фатален край са по-възрастни пациенти с подлежащи хронични болести, напр. захарен диабет, сърдечни страдания, хронична белодробна патология, артериална хипертония и др.

Тежкото протичане може да се дължи както на специфичния бактериален причинител, напр. стафилококи, но и на честото развитие на ОРДС. Значение има и локалната резистентност към обичайните антибиотици. Особено проблемни могат да бъдат т.н. *methicillin*-резистентни *S. aureus* (MRSA).

2. Дефиниране на понятието пневмония при COVID-19

Инфекция на белодробния паренхим, причинена от вирус SARS-CoV-2, която протича с новопоявили се засенчвания на рентгенография на гръден кош при наличие на характерни симптоми (напр. висока температура, кашлица с или без експекторация, задух) и физикални данни (напр. бронхиално дишане, локализирани крепитации)¹.

3. Предразполагащи фактори за развитие на COVID-19 пневмония

Факторите, предразполагащи към развитие на SARS-CoV-2 пневмония не са добре проучени. Проучванията, които изследват клиничните характеристики на болните от COVID-19 установяват наличие на артериална хипертония и захарен диабет с по-висока честота²⁻⁸.

Табл. 1. Предразполагащи фактори за пневмония при COVID-19

	Zhang et al. n=140	Wang et al. n=138	Zhou et al. n=191	Xu et al. n=90	Zhao et al. n=19	Song et al. n=51	Li et al. n=83
Артериална хипертония, n (%)	42 (30%)	43 (31.2%)	58 (30%)	17 (19%)	2 (10.53%)	5 (10%)	5 (6.0%)
Захарен диабет, n (%)	17 (12.1%)	14 (10.1%)	36 (19%)	5 (6%)	N/A	3 (6%)	7 (7.8%)

4. Клинична характеристика на пневмония

*Клинична характеристика на пневмония*⁹

Клиничната характеристика на пневмонията е резултат на консолидацията на белодробен паренхим (лобул, сегмент, лоб и т.н.) от възпалителен инфилтрат. Тя съдържа следните елементи: (1) бронхо-белодробен синдром, (2) фебрилно-интоксикационен синдром, (3) рентгенологичен белодробен инфилтрат и (4) лабораторна констелация.

Необходимо е разграничаването на пневмонията от други състояния с подобни симптоми като белодробния тромбоемболизъм, сърдечна недостатъчност и др.

5. Особености на клиничното протичане на пневмонията при COVID-19

Най-честите симптоми на COVID-19 са повишена **телесна температура, слабост, мускулни болки и кашлица – по-често суха и по-рядко влажна**. В началото, при представяне на лекаря, повишената температура може да липсва и да се появи малко по-късно, при постъпване в болница. Възможна е появата на **диария** и при поне в половината от пациентите прояви на **задух**, който може да бъде и малко по-късна проява в развитието на клиничната картина. По-редки симптоми са тези от горните дихателни пътища – **хрема, гърлобол, главоболие, продуктивна кашлица (с храчки), кръвохрак**. Последните могат да липсват в клиничната картина. Интересна находка е появата на загуба на обоняние (аносмия, anosmia) и вкус (дисгезия, dysgeusia), наблюдавана при не малка част от болните.

Епидемиологичната анамнеза за пътуване в чужбина дава диагностични импликации за SARS-CoV-2 пневмония¹⁰⁻¹³.

Случаите на COVID-19 с пневмония се класифицират като умерено-тежки, тежки и критични според тежестта на клиничната си изява¹:

1. Умерено-тежка COVID-19 – образни данни за пневмония с висока температура и респираторна симптоматика.

2. **Тежка COVID-19** – наличие на тахипнея (дихателна честота ≥ 30 /мин), хипоксемия (кислородна сатурация $\leq 93\%$ в покой) и отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$. При прогресия на образните промени в рамките на 24-48 часа с $>50\%$ случаите на пневмония се третират като тежки.

3. **Критична COVID-19** – наличие на дихателна недостатъчност, която налага механична вентилация, настъпва шок и се развива органна недостатъчност на други органи и системи.

Образните промени се виждат по-детайлно на компютър-томографско изследване; те са по-често двустранни и периферно разположени; в ранните стадий се наблюдават по-често промени тип „матово стъкло“, а в късните – консолидации^{2-5,14}.

Табл. 2. Характеристика на белодробните рентгенологични промени при COVID-19

	Zhang et al. n=140	Wu et al. n=80	Arentz et al. n=21	Wang et al. n=138	Zhou et al. n=191
Двустранни промени, n (%)	121 (89.6)	36 (45.00%)	11 (52.4%)	138 (100%)	143 (75%)

	Xu et al. n=90	Chen et al. n=99	Zhao et al. n=19	Song et al. n=51	Li et al. n=83
Двустранни промени, n (%)	53 (59%)	74 (75%)	15 (78.95%)	44 (86%)	79 (95.2%)

	Arentz et al. n=21	Zhou et al. n=191	Xu et al. n=90	Song et al. n=51	Li et al. n=83
Изменения тип „пчелна пита“ (GGO), n (%)	10 (47.6%)	136 (71%)	65 (72%)	39 (77%)	81 (97.6%)
Консолидации, n (%)	4 (19.0%)	112 (59%)	12 (13%)	28 (55%)	53 (63.9%)

Клиничната картина на COVID-19 пневмонията е по-бедна отколкото при класическата пневмония; най-често висока температура, която може да е само леко или умерено повишена¹⁵⁻¹⁶, и суха кашлица^{1,5-11,16,17}. Физикална находка може въобще да липсва⁷.

Провеждане на двукратен real-time PCR на назофарингеални проба и/или хрчка за наличие на РНК на SARS-CoV-2 за окончателно поставяне на етиологична диагноза е задължително¹.

Табл. 3. Честота на кашлица и повишена телесна температура при COVID-19

	Zhang et al. n=140	Wu et al.	Arentz et al.	Wang et al.	Young et al.
--	------------------------------	------------------	----------------------	--------------------	---------------------

		n=80	n=21	n=138	n=18
Висока температура, n (%)	110 (91.7)	63(78.75%)	11 (52.4)	136 (98.6)	13 (72)
Кашлица, n (%)	90 (75.0)	51(63.75%)	11 (47.6)	82 (59.4)	15 (83)

	Zhou et al. n=191	Tian et al. n=262	Xu et al. n=90	Chen et al. n=99	Zhao et al. n=19	Song et al. n=51	Li et al. n=83
Висока температура, n (%)	180 (94%)	215(82.1)	70 (78%)	82 (83%)	15 (78.95)	49 (96)	72 (86.7%)
Кашлица, n (%)	151 (79%)	120(45.8)	57 (63%)	81 (82%)	9 (47.37)	24 (47)	65 (78.3%)

6. Диагноза при COVID-19

UCSF COVID-19 ID Clinical Working Group от Калифорнийския Университет в Сан Франциско, предлага следния постъпателен подход към пациентите с COVID-19.

Табл. 4. Постъпателен метод за диагноза и поведение при пациенти с COVID-19

(UCSF COVID-19 ID Clinical Working Group)	
Подозирай COVID-19 при всеки случай на: - Повишена телесна температура - Кашлица - Задух - Контакт с вирусоносител или завръщане от епидемиологична зона.	Клинични белези и симптоми: - Повишена телесна температура се намира при >75% от пациентите, но при около 50% от случаите тя липсва. - Кашлица имат 60-80% от пациентите, суха или влажна. - Задух имат 20-40% - Симптоми от горни ДП (гърлобол, дразнене в гърлото, хрема) имат <15%. - Диария, гадене, повръщане при <10%
Изследвай следните лабораторни показатели: ПКК, диференциално броене, биохимични показатели, чернодробни показатели, прокацитонин.	Данни от лабораторните показатели и биомаркери: - Левкопения при 30-45%, при средно число на левкоцити 4.7. - Левкоцитоза при <5%. - Лимфопения при 33-55%. - Тромбоцитите са обичайно в норма, с

Особено подозрителни за COVID-19: левкопения, лимфопения.	леко снижение при ~35% от пациентите. • Увеличение на чернодробните ензими (АЛАТ/АСАТ) в 4-22% от пациентите. • CRP увеличено при 61-86%. • ЛДХ е увеличена при 27-75%. • Прокалцитонин е увеличен ≥ 0.5 при около 5.5% от случаите (при 14% от тежките случаи и при 24% от постъпилите в интензивен сектор).
Микробиология: • Изключи грипен вирус и панел от за обичайните сезонни респираторни вируси. • Хемокултура и посевка от храчка. Особено подозрителни за COVID-19: Липсват други патогени при направените изследвания.	Микробиология: • До този момент липсват достатъчно данни за придружаващите вирусни и бактериални инфекции, но наличните данни показват ниско ниво на последните. • Установяването на друг инфекциозен или бактериален причинител прави инфекция с SARS-CoV-2 по-малко вероятна. • Изолирането на друг вирус, като грипен вирус, прави инфекцията по-малко вероятна, изключая риновирусите, които са чест придружаващ патоген. • Бактериалните инфекции стават по-чести при по-тежко болните и тяхното доказване не изключва инфекция с SARS-CoV-2.
Образна диагноза: • Рентгенография на бял дроб при всички пациенти. • Ако рентгенографията е негативна, направи КТ на бял дроб, за да изключите пневмония или друга, алтернативна диагноза. Особено подозрителни за COVID-19: Двустранни, периферни инфилтрати тип „матово стъкло”.	Образна диагноза: • Рентгенографията на бял дроб е с изменения при 60% от случаите (при 77% от тежките). • КТ на бял дроб е патологична при 86% от случаите (при 95% от тежките). • Едностранныте изменения се срещат при 14-25% от болните в началото на болестта и при по-леко протичане. • Най-честите изменения са инфилтратите тип „матово стъкло” и разнокалибрени и разнообразни по вид паренхимни уплътнения (консолидации) при >50% от случаите, периферното разпределение при >50% от тях. • Нодули, кисти и плеврални изливи в <10% от болните.

Диагностичният подход изисква компетентност от страна на лекаря и съдействие от страна на пациента. За поставяне на диагнозата не е достатъчно само наличие на новопоявил се на рентгенографията инфилтрат, но същият да се разглежда в контекста на клинична симптоматика (кашлица, фебрилитет, гръдна болка, диспнея). При една част от пациентите, особено тези в напреднала възраст, може да липсва фебрилно-интоксикационен синдром, забележими респираторни симптоми и левкоцитоза. Важно е да се отграничи новопоявеният се

инфилтрат от вече съществуващ инфилтрат в резултат на хронични белодробни болести, белодробен оток, белодробен карцином и други редки състояния, засягащи белия дроб.

Маркери за по-тежко протичане на COVID-19 освен лимфоцитопения, са повишени нива на интерлевкин-6 (IL-6), биомаркер за възпаление и хронична болест, високи нива на тропонин I (маркер за сърдечна увреда), неутрофилия (повишено число левкоцити), високи нива на лактатдехидрогеназата (ЛДХ), повишени стойности на Д-димер. Повишените нива на CRP и прокалцитонин насочват към бактериална суперинфекция¹⁰.

Мултивариабилен анализ за оценка на преживяемостта още в ранните стадии на болестта при прием в болница, показва, че шанса за смърт се повишава с нарастване на възрастта (odds ratio 1.10 за всяка година), SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment score) по-рано наричан "Sepsis-related organ failure assessment score") и повишаване нивото на D-dimer над 1 µg/mL¹¹:

При хоспитализирани пациенти, макар и ограничени, клиничните данни (опит на колегите от гр. Ухан) показват че¹¹:

- хипоксемия развиват~50% от пациентите
- ОРДС 17-29%

За всички пациенти в интензивните отделения се налага:

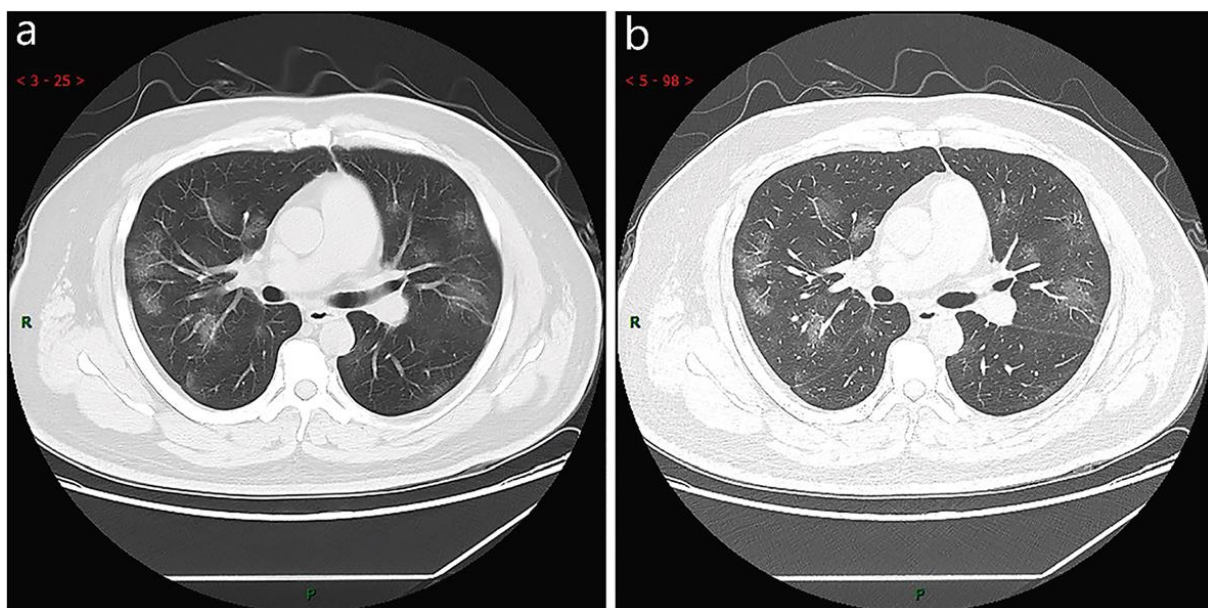
- Неинвазивна вентилация при 42%
- Механична инвазивна вентилация при 47%
- Висок поток на O₂ (кислорода) при 11%
- ЕСМО при 2-5%

При пациенти, които изискват интензивно лечение, се повишава и нивото на прокалцитонина, което се свързва с лоша прогноза. Същото касае и тромбоцитопенията и лимфопенията^{18,19}.

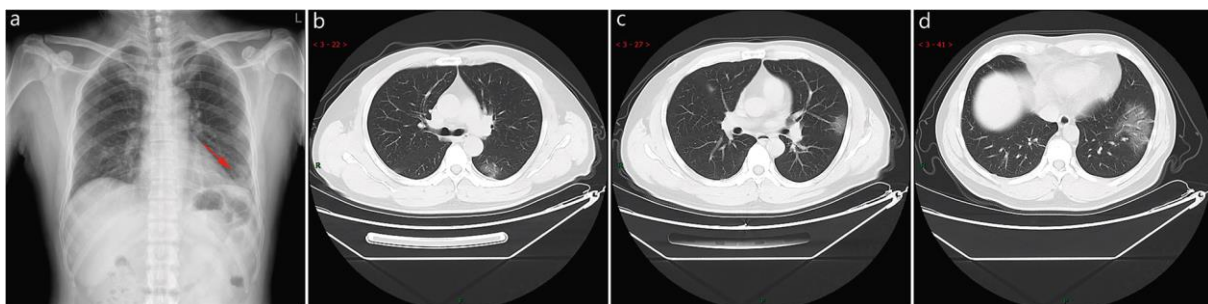
7. Рентгенологични промени при COVID-19

Най-честата рентгенологична находка на КТ на бял дроб при пациентите с COVID-19 са измененията тип „матово стъкло“¹⁷. При пациентите с по-леко протичане обичайно не се откриват рентгенологични промени на конвенционалната задно-предна рентгенография на белия дроб, а при близо 18% от пациентите, промени не се регистрират и на КТ на бял дроб^{10,17}. При тези с по-тежко протичане на КТ на бял дроб се регистрират:

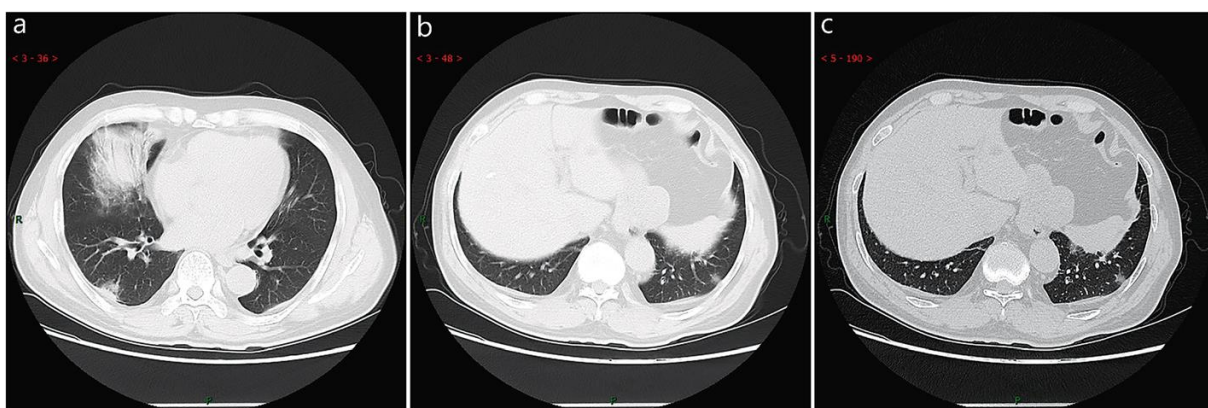
- двустранни, нееднородни, сегментни или субсегментни инфилтрати тип „матово стъкло“, наречени „paving stone-like“ с фини-мрежести или от типа „пчелна пита“ малки задебеления на интерлобуларните септи (фигури 1 и 2).
- Двустранни, разнокалибрени, малки или големи, предимно в долните лобове, зони на консолидация (уплътнения), с фини-мрежести или от типа „пчелна пита“ малки задебеления на интерлобуларните септи (фигура 3). Тези изменения са по-чести при възрастни пациенти и такива с по-тежко протичане.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

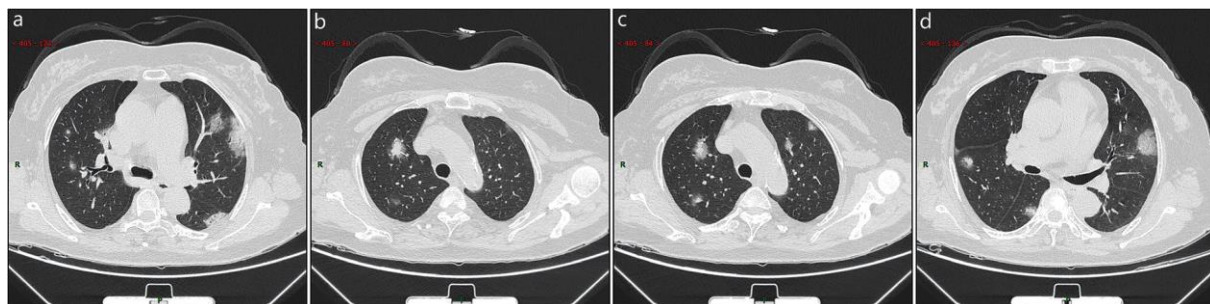
По-редки и атипични находки на КТ на белия дроб са:

- Единични или множествени, нееднородни, субплеврални, фини-мрежести или от типа „пчелна пита“ малки задебеления на интерлобуларните септи, задебеления на бронхиалните стени и удебелени нишковидни засенчвания. Възможно е наличието и на различни по форма, разнокалибрени и нееднородни уплътнения, с малки плеврални изливи и уголемени медиастинални лимфни възли (фигура 4). Тези изменения са предимно при възрастни пациенти.
- Единични или множествени солидни нодули или консолидирани нодули, в центъра на лобула, обкръжени от инфилтрати тип „матово стъкло“ (фигура 5).
- При една част от заразените, в най-ранния стадий на безсимптомно протичане, в рамките на 2-3 седмици от експозицията на контаминирана с вируси среда, може да се наблюдават единични или разхвърляни огнищни изменения тип „матово стъкло“, централобуларни нодули, обградени от разнородни инфилтрати тип „матово стъкло“, разнородни уплътнения (консолидации) с въздушна бронхограма, доминиращо в субплевраните пространства в средните и долни белодробни полета (фигура 6)
- В т.н. „ранен стадий“, в рамките на 1-3 дни от началото на симптомите, може да се регистрират начални инфилтрати в белия дроб. Те са израз на разширение и конгестия на капилярите в алвеоларните септи, ексудати в алвеоларното пространство и интерлобуларен интерстициален едем. Инфилтратите са най-често единични или множествени разхвърляни по типа „матово стъкло“ и фини-мрежести или от типа „пчелна пита“ задебеления на интерлобуларните септи (фигура 7)¹⁰.

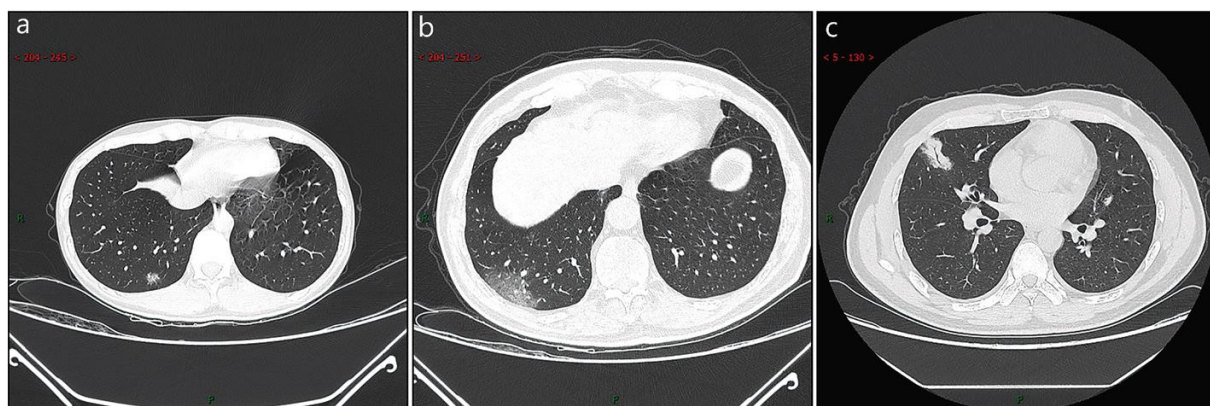
Пикът на рентгенологичните прояви е около 10 ден от началната им проява, а тяхното изчезване (резорбция) започва след 14 ден.



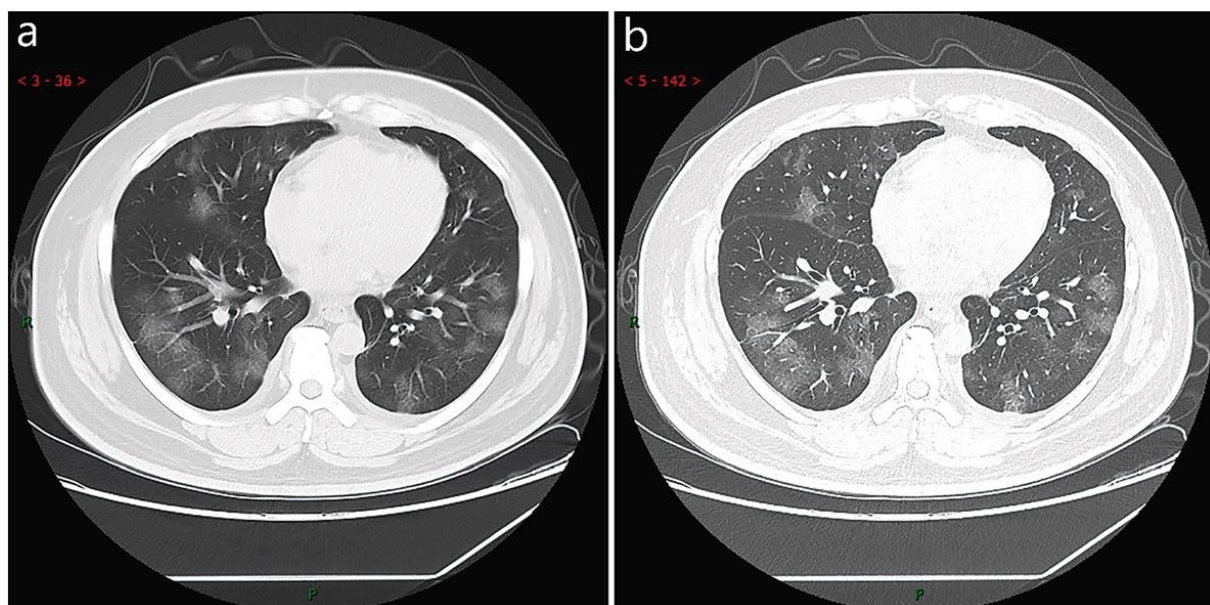
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

Рентгенологичните промени при COVID-19 са разгледани подробно в главата „Поведение в структурите по образна диагностика в условията на COVID-19“.

8. Лечебен подход при пневмония причинена от COVID-19

В този момент всички терапевтични стратегии и средства са само с подпомагаща поведението роля. Липсват и доказано ефективни антивирусни препарати и ваксини. Най-важното в „терапията“ е спазване на превантивните хигиенни мерки, които ограничават разпространението на инфекцията.

Пациентите с леко изразени симптоми е добре да си останат у дома. Медицинска помощ да потърсят само онези, които по-изразени симптоми и с по-голяма продължителност и възходяща динамика – нарастване по интензивност.

Липсват сериозни доказателства от рандомизирани клинични проучвания, които да доказват категоричен ефект от прилаганите емпирично медикаменти и

терапевтични стратегии. Всички медикаменти, показали ефект при COVID-19 се базират на емпирични данни и затова при наличност, тяхното използване е ограничено само в болнични условия по установен от МЗ ред. В публикации на научни екипи, въввлечени в намирането на терапевтично решение на засегнатите от новия коронавирус, се споменават някои лечебни средства, които са в процес на проучване и се предполага наличие на терапевтичен ефект. Такива са α -интерферон и група други интерферони (IFN-2a, IFN-2b or IFN-1a), резохин, антивирусни медикаменти като лопинавир, ритонавир, ремдесивир, блокери на вирусни ензими, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и блокери на ангиотензиновите рецептори... В процес на проучване са няколко антивирусни препарата, между които и някои от споменатите по-горе: лопинавир и ритонавир самостоятелно и в комбинация, оселтамивир, ремдесивир, хлорокин, рибавирин, камрелизумаб и тимозин, токилизумаб... Това, което се знае, че по-ранното лечение с антивирусни средства е с по-изразен ефект. Още не е доказан ефект от комбинирано приложение на антивирусни средства.

Що се отнася до *антимикробната терапия* с антибиотици, те трябва да се прилагат при доказана или подозирана бактериална инфекция, в подходяща доза и покриване на всички възможни патогени, до получаване на резултат от микробиологичните проби. При подозрение за наличие на бактериална суперинфекция, да се следват локалните препоръки за емпиричен избор на антибиотик, ако липсва информация за изолиран конкретен бактериален причинител или тази информация се бави.

Кортикостероидите са спорни. В началото, при бързо прогресиращ процес или последващо тежко протичане може да се прилага метилпреднизолон в дневни дози 40-80 мг/ден. Общата денонощна доза е желателно да не надхвърля 2 мг/кг тегло.

Използват се и медикаменти за третиране на различни органни нарушения, които могат да се появят по време на болестта.

Да не се използват *антипиретици* при телесна температура, която не надвишава 38°! Могат да се използват обичайни антипиретици – най-често парацетамол и ибупрофен.

Има данни от т.н. CITRIS-ALI trial, мултицентрово проучване, че витамин С може да редуцира показателите на смъртност. Безопасна доза би била интравенозната в режим на 1.5 гр. аскорбинова киселина четирикратно през 6 часа²⁰.

При повечето хоспитализирани пациенти се подава и *кислород* през назална канюла, при начални нива 5 л/мин, с таргетни нива на кислородната сатурация при възрастни и деца над 90%, при бременни над 92%, а при деца с тежко протичане над 94%².

Китайски колеги съобщават за добър ефект на *dipyridamole* (антистенокардин) при инфектирани болни за редуциране на вирусната репликация, подтискане на коагулационна активност и стимулиране на имунната защита, но това твърдение изисква в бъдеще научна обосновка с клинични проучвания⁵.

Предстои да научим и резултатите от клиничното проучване SOLIDARITY (WHO), което има 5 терапевтични рамена, в които са включени някои от успешните емпирични медикаменти и схеми, използвани от колегите, които се сблъскаха с епидемията преди нас. Тече и проучването DISCOVERY (INSERM), което проследява и антивирусния ефект на Remdesivir.

По изработване на нова ваксина работят в САЩ, Канада и Германия. Навлизането ѝ в практиката няма да стане скоро, защото изисква време за преминаване през всички фази на клинично проучване.

Специфичната антивирусна терапия на пациентите с COVID-19 е представена в глава „Фармакотерапевтичен алгоритъм за противовирусно лечение при COVID-19”

Табл. 5. Терапевтични подходи при COVID-19

	Wu et al. n=80	Wang et al. n=138	Zhou et al. n=191	Chen et al. n=99
Антибиотична терапия	73 (91.25%)	N/A	181 (95%)	70 (71%)
Противовирусна терапия	80 (100.00%)	124 (89.9)	41 (21%)	75 (76%)
Кортикотерапия	N/A	62 (44.9)	57 (30%)	19 (19%)

	Wu et al. n=80	Arentz et al. n=21	Wang et al. n=138	Zhou et al. n=191	Chen et al. n=99
Кислородотерапия	N/A	N/A	106 (76.81)	N/A	75 (76%)
НФОТ	N/A	1 (4.8)	N/A	41 (21%)	N/A
Неинвазивна вентилация	35 (43.75%)	4 (19.0)	15 (10.9)	26 (14%)	13 (13%)
Инвазивна механична вентилация	0 (0.00%)	15 (71.0)	17 (12.32)	32 (17%)	4 (4%)
ЕСМО	0 (0.00%)	N/A	4 (2.9)	3 (2%)	3 (3%)

9. Усложнения при пневмония причинена от COVID-19

При около 5-6 % от всички пациенти се развива т.н. „критична COVID-19” с развитие на дихателна недостатъчност, която налага механична вентилация, шок и недостатъчност на други органи и системи¹⁹. При тази форма на COVID-19, определяща нивото на общата смъртност е ОРДС (ARDS).

Табл. 6. Честота на ARDS при COVID-19

	Arentz et al. n=21	Wang et al. n=138	Zhou et al. n=191	Xu et al. n=90
ARDS	12 (57.1%)	27 (19.6%)	59 (31%)	16 (17%)

Клиничните прояви и терапевтичното поведение при ARDS като усложнение на COVID-19 са разгледани подробно в главата „Лечение на пациенти с COVID-19 в интензивните отделения“.

Използвана литература

1. National Health Commission (NHC) & State Administration of Traditional Chinese Medicine (Trial Version 7). Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. (<http://busan.china-consulate.org/chn/zt/4/P020200310548447287942.pdf>)
2. Li K, Wu J, Wu F, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. Investigative Radiology, Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/RLI.0000000000000672
3. Zhao D, Yao F, Wang L, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias, Clinical Infectious Diseases, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa247>
4. Zhang JJ, Dong X, Cao Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020; 00:1–12. doi: 10.1111/all.14238. [Epub ahead of print]
5. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology* 2020; 295:210–217; <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274>
6. Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04735-9>.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [Epub ahead of print]
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
9. Костов К. Клинична характеристика. От: Пневмонии, придобити в обществото. Актуални насоки за поведение при възрастни. Становище на работна група. БДББ, 2007 г.
10. Jinetal. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research* (2020) 7:4
11. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. www.thelancet.com. Published on line March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
12. W. Guan, Z. Ni, YuHu, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, February 28, 2020, (at NEJM.org.)

13. Xiaoyan Liu, Zhe Li, Shuai Liu, et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with 1 coagulation dysfunction.
14. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study, *Clinical Infectious Diseases*, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>
15. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19. doi: 10.1001/jama.2020.4326. [Epub ahead of print]
16. Young B, Ong S, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. Published online March 03, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204
17. W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, February 28, 2020, (at NEJM.org.)
18. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. W. Guan, Z. Ni. Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu.
19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu, H. Shan, C. Lei, D.S.C. Hui, B. Du, L. Li, G. Zeng, K.-Y. Yuen, R. Chen.
20. Ari Moskowitz, Tuyen Yankama, Andersen LW, et al. Ascorbic Acid, Corticosteroids and Thiamine in Sepsis (ACTS) protocol and statistical analysis plan: a prospective, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial.