

ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОДОЗНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИЛЕГОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Шаталов А.С.¹, Хомутова Е.Ю.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Хомутова Елена Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644111, г. Омск, ул. Березовая, 3, ogma.ray@rambler.ru

Резюме

В данной работе рассматривается актуальность применения однократного облучения легких в лечении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. Представлены клинические наблюдения, демонстрирующие перспективу в лечении данного заболевания. Пациенты с тяжелой пневмонией, которым была назначена LD-RT (низкодозная лучевая терапия) в дозе 0.5-1.5 Гр, показали более короткие сроки выздоровления и отсутствие осложнений. Данный метод лечения показал свою эффективность в ряде исследований разных стран, предвещая успех и экономическую выгоду при его дальнейшем использовании и изучении. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed, EMBASE, Web of Science и Google Scholar по ключевым словам: SARS-CoV-2, COVID-19, пандемия, коронавирусная пневмония, низкодозная лучевая терапия, цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром. Внимание было сосредоточено на полнотекстовых статьях, учитывая их общую доступность в условиях пандемии.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусная пневмония, низкодозная лучевая терапия, цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром.

Коронавирусы представляют самую большую группу из всех известных РНК-положительных вирусов. За прошедшие два десятилетия коронавирусы стали причиной эпидемических вспышек двух вирусных заболеваний: ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [3].

31 декабря 2019 года в Китае Всемирной организацией здравоохранения (WHO China Country Office) было объявлено о вспышке пневмонии в городе Ухань (Wuhan City), этиология которой неизвестна [34]. 3 января 2020 года у 44 пациентов были выявлены случаи нового заболевания [34]. Сообщалось, что первоначально все больные были связаны с местным рынком животных и морепродуктов Хуанань, находящегося в городе Ухань [32]. Однако со временем стало увеличиваться число зараженных, не имевших контакта с животными, вирус стал распространяться за пределы Китая, что указало на способность вируса распространяться от человека к человеку [14]. Проявления заболевания у данных пациентов возникли в период с 12 и по 29 декабря 2019 года. Инкубационный период длился от двух до четырнадцати суток, лихорадочный период — от десяти до четырнадцати суток [11]. 7 января 2020 года научные сотрудники Шанхайского клинического центра общественного здравоохранения и Школы общественного здравоохранения (Китай) смогли расшифровать геномную последовательность возбудителя данной пневмонии, коим является новый штамм коронавируса, получивший временное название 2019 Novel coronavirus (2019-nCoV) [37]. 11 февраля 2020 года группа исследователей из Международного комитета по изучению коронавирусов решила назвать новый штамм коронавируса SARS-CoV-2 [12]. Геном этого вируса на 96,2 % соответствует коронавирусу RaTG13, полученному из организма летучей мыши, и на 79,5 % идентичен с коронавирусом, который в 2003 году вызвал эпидемию атипичной пневмонии.

По данным секвенирования генома вируса и эволюционного анализа можно предположить, что естественным хозяином является летучая мышь, которая через промежуточных хозяев передает вирус человеку [19]. Ученые выяснили, что для проникновения в клетки человека SARS-CoV-2 использует такой же специфический рецептор, что и SARS-CoV — АПФ2 (ангиотензин-превращающий фермент 2), который сначала поражает преимущественно нижние дыхательные пути и связывается с АПФ2 на эпителиальных клетках альвеол [16, 18]. Пандемия бросила вызов различным специалистам здравоохранения и научному сообществу во всем мире, поскольку ранее коронавирусные инфекции у людей не вызывали такого глобального биологического риска. Способность к мутации у данных вирусов говорит о том, что их трансформация может вызвать катастрофические последствия [11, 22]. До настоящего времени используется патогенетическая и симптоматическая терапия новой коронавирусной инфекции с разной степенью эффективности, пока специфического лечения новой инфекции COVID-19 не найдено [5, 6]. Наличие множества схем различной лекарственной терапии с высокой степенью осложнений и недоказанной эффективностью побудило искать новые методы лечения, в том числе не только традиционные медикаментозные, но и с использованием дистанционного физического (лучевого) воздействия.

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [2]. У человека коронавирусная инфекция способна вызвать множество болезней — от легких форм ОРЗ (острое респираторное заболевание) до тяжелого острого респираторного синдрома, к тому же могут поражаться желудочно-кишечный тракт, печень и центральная нервная система, возможно развитие сепсиса и инфекционно-токсического шока [1, 9, 10]. Однако наиболее

частым клиническим проявлением нового заболевания являются внутрилегочные изменения по типу пневмонии [6, 38]. В процессе борьбы с вирусными инфекциями специфические и неспецифические иммунные реакции влияют и тесно взаимодействуют друг с другом [20, 31, 33]. Если по какой-либо причине организм не смог развить специфический иммунный ответ для элиминации вируса, организм будет непрерывно усиливать неспецифический воспалительный ответ, который может усугубить инфекцию и привести к увеличению площади повреждения тканей. Ишемическая гипоксия и некроз в конечном итоге вызовут неконтролируемую воспалительную реакцию, которая в свою очередь вызовет «цитокиновый шторм» [13, 15]. Синдром «цитокинового шторма» является потенциально смертельной системной воспалительной реакцией иммунной системы, при которой происходит неконтролируемая активация цитокинов и повреждение собственных тканей организма [20]. При COVID-19 цитокиновый шторм тесно связан с развитием и прогрессированием ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром). Уровень цитокинов в сыворотке крови значительно увеличиваются у пациентов с ОРДС. Иммунитет при этом полностью теряет способность делить белки на свои и чужие, атакует все подряд. В первую очередь под разрушение попадают белые клетки крови – нейтрофилы, они при распаде выделяют ферменты, повреждающие эритроциты и тромбоциты. Так возникают кровотечения и закупорки сосудов тромбами. Выделяющиеся активные вещества провоцируют падение давления и пропотевание жидкой части крови в ткани. Поэтому при коронавирусной инфекции развивается обширный легочной отек, лишаящий способности поглощать кислород из воздуха. На фоне кислородного голодания падает сократительная функция сердца. Идет нарушение работы легких, сердца, почек и печени, возникает полиорганная недостаточность, ее результат зачастую – смертельный исход

[20, 39]. Таким образом, коронавирусная инфекция нового типа вызывает у пациентов цитокиновый шторм, он в свою очередь приводит к ОРДС с возможным присоединением полиорганной недостаточности [39].

О позитивном действии радиации в малых дозах и радиационном гормезисе стали говорить на заре развития радиобиологии (в 1900–1940 гг.) [17, 36]. Детальный обзор таких работ, относящихся к этому и последующему периодам, в своих статьях приводит убежденный последователь идей радиационного гормезиса в России, радиобиолог и биофизик, академик А.М. Кузин [7, 8]. Он сформулировал и развил концепцию природного, естественного радиационного фона как перманентно воздействующего, постоянного физического фактора окружающей среды, необходимого для возникновения жизни человека, эволюции его жизнедеятельности [7, 8]. Под радиационным гормезисом принято понимать стимуляцию компенсаторно-приспособительных механизмов организма и адаптацию его функций к новым условиям при воздействии малых доз ионизирующего излучения на биологические объекты, в первую очередь, на человека [4]. Результатом такого воздействия является более успешная борьба со многими болезнями, усиление витальных функций организма, вплоть до увеличения продолжительности жизни [7, 8, 17, 36].

В начале XX века лечение пневмонии с помощью X-лучей (впоследствии рентгеновских лучей) было обычной медицинской практикой [21]. В пятнадцати исследованиях того времени (1905–1943гг.) сообщается, что примерно 700 случаев бактериальной (крупозной и бронхопневмонии), невосприимчивой к сульфаниламидам, интерстициальной и атипичной пневмонии эффективно лечились низкими дозами рентгеновского излучения [21].

В 2020 году ученые из отделения медицинской физики Онкологического Цен-

тра Джека Ади (Летбридж, Канада), проанализировав научную литературу, пришли к выводу, что низкие дозы лучевой терапии способны снижать смертность от пневмонии в среднем на 20% [25]. Подобно им в своих работах высказались ученые из США, сообщив о потенциальной пользе лучевой терапии в борьбе с острым респираторным дистресс-синдромом [24, 27]. Проводимые ранее в 1946 году испытания на животных показали, что острая фаза пневмонии может быть сокращена вдвое [23]. Ученые считают, что низкодозная лучевая терапия способна ослабить гиперактивацию цитокинов и избежать тяжелых последствий цитокинового шторма [24, 25, 27]. Почти одновременно группа ученых из Института рака Университета Эмори (США) решили опробовать данное лечение в действии [30]. Однократное облучение в дозе 1.5 Гр получили 10 пациентов, еще 10 пациентов участвовали в отдельных исследованиях и составляли контрольную группу. Шесть пациентов из контрольной группы получали направленную терапию против коронавирусной инфекции, другие четыре человека получали поддерживающую терапию. В терапию входили противовирусные препараты, гидроксихлорохин, азитромицин, системные глюкокортикостероиды. Средний возраст пациентов составлял 78 лет (от 43 до 104 лет) и 75 лет (от 44 до 99 лет). У пациентов, получивших однократное облучение в дозе 1.5 Гр, среднее время до клинического выздоровления составило 3 дня против 12 дней в контрольной группе. Среднее время госпитализации до выписки из больницы составило 12 дней и 20 дней для контрольной группы соответственно. Частота интубации на ИВЛ составила 10 % и 40 % и была короче для когорты пациентов, получивших экспериментальную лучевую терапию. Также у этих пациентов наблюдалось более быстрое улучшение рентгенологической картины [30]. Доктор Клэйтон Б. Хесс со своими коллегами из Института рака Университета Эмори

(США) были впечатлены обнадеживающими первыми результатами и не намерены останавливаться на достигнутом. В ближайшее время будет запущена третья фаза клинических исследований [35]. Подобное исследование провели ученые из отделения клинической онкологии, Больницы Имама Хоссейна, Университета медицинских наук Шахида Бехешти (Тегеран, Иран) [29]. Протокол лечения представлял собой дистанционное низкодозное облучение легких в дозе 0.5 Гр в сочетании со стандартными национальными рекомендациями по лечению COVID-19. Пятеро из сорока пациентов подписали форму согласия и вошли в исследование в период с мая 2020 года по июнь 2020 года. Почти все (33 из 35) пациенты, которые отказались получить низкую дозу облучения легких, были обеспокоены развитием радиационно-индуцированных злокачественных новообразований. Остальные два пациента пессимистично оценили потенциальную эффективность данной терапии. Возраст пациентов в группе исследования составлял от 60 до 84 лет (средний возраст 71,8 года). Все пациенты имели сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию у трех пациентов, ишемическую болезнь сердца в анамнезе у двух пациентов и хроническую сердечную недостаточность у одного пациента. На момент госпитализации средний балл по шкале Карновского и шкале комы Глазго составляли 60 (диапазон 50-80) и 15 (диапазон 10-15) соответственно. По результатам проводимой радиотерапии у четырех пациентов наблюдалось улучшение насыщения кислородом крови в течение одних суток после облучения, у пятого пациента состояние начало ухудшаться, и он умер на третий день. Один пациент на фоне улучшения самочувствия, добровольно, без объяснения причины, выбыл из исследования на третий день после облучения. Среднее время выписки для остальных трех пациентов составило шесть дней. Острая радиационно-индуцированная токсичность не регистрировалась. Следует отметить, что

ни один из пациентов в данном исследовании не получал дексаметазон, противовирусные препараты, гидроксихлорохин или макролиды. Группа исследователей из Ирана уверены, что, несмотря на небольшое количество испытуемых, результаты исследования демонстрируют успешность в применении низкодозной лучевой терапии в лечении пациентов с тяжелыми формами пневмонии при COVID-19 [29].

Еще один случай низкодозной лучевой терапии был описан в Clinica Delgado-AUNA (Лима, Перу) [28]. В научной публикации было сообщено о пациенте 64 лет мужского пола, который за 10 дней до госпитализации отметил недомогание, нарастающую головную боль, впоследствии повышение температуры тела и сухой кашель за 5 дней до госпитализации. После быстрого ухудшения состояния и появления выраженной одышки в покое пациент обратился в отделение неотложной помощи клиники, где с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) подтвердили наличие в организме инфекции COVID-19. Частота сердечных сокращений при обращении составляла 93 удара в минуту, частота дыхания 22 удара в минуту, температура тела 37,7 °С, артериальное давление 133/93 мм рт. ст., сатурация (SpO₂) 89 %. Кислородная поддерживающая терапия была начата с маски без ребризера 10 л/мин с немедленным улучшением SpO₂ до 99%. На мультиспиральной компьютерной томограмме (МСКТ) грудной клетки выявлены диффузно расположенные очаги по типу матового стекла (с площадью поражения более 75 процентов) и двусторонняя пневмония. Была диагностирована дыхательная недостаточность I степени. Проводилось лечение несколькими лекарственными препаратами, включая цефтриаксон 2 г внутривенно, гидроксихлорохин 400 мг перорально два раза в день в первый день, затем 200 мг перорально два раза в день в течение 10 дней, азитромицин 500 мг однократно, затем 250 мг перорально в течение 10 дней и

эноксапарин натрия 60 мг подкожно. Лихорадка сохранялась, максимальная температура - 39,3 °С. На второй день госпитализации одышка усилилась и продолжалась в покое. Кислородная терапия с маской без ребризера была увеличена до 15 л/мин, достигнув 85% SpO₂. Было начато эмпирическое лечение тоцилизумабом 600 мг внутривенно, а антибиотик был заменен на цефтазидим 2 г внутривенно два раза в день. В связи с дальнейшим ухудшением состояния и высокой вероятностью летального исхода была предложена лучевая терапия в качестве «compassionate treatment» (протокол, по которому проводят паллиативное лечение онкобольным с T4N2M2). Доза облучения составляла 1 Гр. Пациент был переведен в отделение интенсивной терапии. Использовалась высокопоточная оксигенотерапия с использованием назальной канюли со скоростью 50 л/мин. Медикаментозная терапия была усилена гидроксихлорохином 400 мг два раза в день и азитромицином 500 мг два раза в день, кроме того, была увеличена доза эноксапарина натрия (60 мг подкожно два раза в день). Через три дня после лучевой терапии (шестой день госпитализации) у пациента отмечалось улучшение респираторного паттерна и постоянный, хотя и уменьшающийся в интенсивности, кашель. Высокопоточная оксигенотерапия заменена на низкопоточную. Через семь дней после лечения пациент был выписан из отделения интенсивной терапии. Во время процесса не было обнаружено проявлений токсичности, связанной с лучевой терапией. Это первый зарегистрированный случай лечения коронавирусной инфекции с помощью лучевой терапии в Перу. Врачи и ученые, наблюдавшие этого пациента, уверены, что дозы ниже 1 Гр не должны вызывать особого беспокойства при краткосрочном или долгосрочном наблюдении [28].

Несмотря на кратковременный период научных исследований, у низкодозовой лучевой терапии больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 уже появились

оппоненты. Группа ведущих американских специалистов-радиологов опубликовала статью, в которой выразила опасение о потенциально возможном негативном воздействии лучевой терапии [26]. По их мнению, такой вид лечения в низких дозах, несомненно, уменьшит объем легочного воспаления при COVID-19, но также способен губительно воздействовать на В- и Т-клетки иммунной системы, необходимые для борьбы с инфекцией COVID-19. В статье высказано предупреждение о риске возникновения радиационных последствий после лечения в отдаленном периоде в виде онкологических заболеваний, которые могут возникнуть, несмотря на малую дозу облучения [26]. Но не представлены факты и объективно не подтверждены факторы предполагаемого негативного биологического влияния радиотерапии в малых дозах на больных с инфекцией COVID-19. По полученным данным очевидно, что низкодозная лучевая терапия показала высокую эффективность в борьбе с внутрилегочными поражениями (особенно с острым респираторным дистресс-синдромом), вызванными COVID-19. Не-

смотря на голоса оппонентов, высказывающихся о возникновении радиобиологических эффектов и небольшую количественную историю наблюдений, однократное облучение может быть использовано как вид монотерапии в период пандемии или в комбинации с лекарствами в последующем времени. При ознакомлении с результатами научных исследований возникла уверенность, что однократное облучение в дозе 0.5-1.5 Гр имеет большой потенциал также и в лечении пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией. Этот метод лечения экономически выгодный и доступен в большинстве медицинских учреждений. Несомненно, требуются дополнительные мультицентровые исследования и более продолжительное наблюдение. Следует продолжать изучать благотворное влияние лучевой терапии на больных с тяжелым течением болезни, стремиться понять механизм биологического радиационного воздействия на вирусную природу, объективно оценить риск вероятных негативных последствий, в динамике отслеживая этих пациентов в течение более длительного периода времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2020; 1: 7-21.
2. Всемирная Организация Здравоохранения. Европейское региональное бюро. 2020.
3. Горенков Д.В. и соавт. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β -коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2020; 1: 6-20.
4. Ивановский Ю.А. Радиационный гормезис. Благоприятны ли малые дозы ионизирующей радиации? Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук 2006; 6: 86-90.
5. Исаков В. Профилактика и терапия коронавирусной инфекции. Врач 2020; 2: 72-74.
6. Камкин Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные метод. рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. М.; 2020. с. 226.
7. Кузин А.М. Ведущие механизмы радиационного гормезиса. Известия РАН. Серия биология 1993; 34: 824-832.
8. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука; 1995. с.156.
9. Никифоров В.В. и соавт. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины 2020; 2 (52): 87-93.
10. Никифоров В.В. и соавт. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: ФГБУ ФНКЦ ФМБА; 2020. с. 48.
11. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии 2020; 1: 3-8.
12. Костинов М.П. и соавт. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение 2020; 2: 33-42.

13. Тюляндина Е.В., Писков Д.А. Цитокиновый шторм: Особенности патогенеза, роль в развитии вирусной инфекции. Литературный обзор. Устойчивое развитие науки и образования 2019; 1: 256-260.
14. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Эпидемиологическая обстановка и распространение COVID-19 в мире по состоянию на 08.00 (мск) от 28.02.2020 г.
15. Шипилов М.В. "Цитокиновый шторм" при гриппе: перспективы диагностики. Уральский медицинский журнал 2011; 7: 67-71.
16. Kuba K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nature medicine 2005; 8: 875-879.
17. Sequeira J.H. et al. A Discussion On Radiography, " X"-Ray Treatment, The High-Frequency Method, And Light Treatment. The British Medical Journal 1902; 2182: 1316-1319.
18. Li W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003; 6965: 450-454.
19. Zhou et al. P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 7798: 270-273.
20. Braciale T.J., Sun J., Kim T.S. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. Nature Reviews Immunology 2012; 4: 295-305.
21. Calabrese E.J., Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? The Yale journal of biology and medicine 2013; 4: 555-570.
22. Callaway E. The coronavirus is mutating- does it matter? Nature 2020; 7824: 174-177.
23. Dubin I.N., Baylin G.J., Gobble J.W.G. The effect of roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on pneumonia produced in white mice by swine influenza virus. The American journal of roentgenology and radium therapy 1946; 55: 478-481.
24. G.D. Wilson et al. Investigating low-dose thoracic radiation as a treatment for COVID-19 patients to prevent respiratory failure. Radiation Research 2020; 1: 1-8.
25. Kirkby C., Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? Radiotherapy and Oncology 2020; 147: 221.
26. Kirsch D.G. et al. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. Radiotherapy and Oncology 2020; 147: 217-220.
27. Dhawan G. et al. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). Radiotherapy and Oncology 2020; 147: 212-216.
28. Castillo R. et al. Low-dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia treatment: case report, procedure, and literature review. Strahlentherapie und Onkologie 2020; Available at: doi.org/10.1007/s00066-020-01675-z.
29. Ameri A. et al. Low-dose whole-lung irradiation for COVID-19 pneumonia: short course results. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2020; Available at: doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.026.
30. Hess C.B. et al. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020; Available at: doi.org/10.1101/2020.07.11.20147793.
31. Hamada H. et al. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection. The Journal of Immunology 2013; 1: 296-306.
32. Novel coronavirus – China. WHO 2020; Available at: www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en.
33. Zhou Y. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. National Science Review 2020; 7: 998-1002.
34. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news. 5 January 2020. WHO 2020; Available at: www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en.
35. Hess C.B. et al. Radiation Eliminates Storming Cytokines and Unchecked Edema as a 1-Day Treatment for COVID-19 (RESCUE 1-19): A Randomized Phase III Trial of Best Supportive Care versus Whole Lung Low-Dose Radiation Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. Emory Winship Cancer Institute 2020; Available at: www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/91/NCT04366791/Prot_SAP_000.pdf.
36. Russell E.J. The effect of radium on the growth of plants. Nature 1915; 2397: 147-148.
37. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3 2020; Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3.
38. Wu Y.C., Chen C.S., Chan Y.J. The outbreak of COVID-19: An overview. Journal of the Chinese Medical Association 2020; 3: 217.
39. Ye Q., Wang B., Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. Journal of Infection 2020; 80: 607-613.