

ARTICOL DE SINTEZĂ

Aspecte fiziologice, fiziopatologice și clinice în COVID-19

Gheorghe Plăcintă^{1*}, Dan Croitoru¹*¹Catedra de boli infecțioase, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 13.07.2020

Data acceptării spre publicare: 20.08.2020

Autor corespondent:*Gheorghe Plăcintă, dr. hab. șt. med., conf. univ.**Catedra de boli infecțioase**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 163, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004**e-mail: gheorghe.placinta@usmf.md***Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat**

Există numeroase lacune în înțelegerea particularităților de evoluție a bolii COVID-19.

Ipoteza de cercetare

Publicațiile care abordează evoluția bolii sunt binevenite pentru optimizarea managementului COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul însumează o sinteză a articolelor recent publicate referitoare la interrelația dintre SARS-CoV-2 și organismul uman.

Rezumat

Introducere. Sindromul respirator acut sever (SARS) determinat de SARS-CoV-2 continuă evoluția sa pandemică în ascensiune, necătând la tot efortul global depus în aceste 10 luni de la debutul infecției.

Material și metode. Sintează narativă în baza la 60 de articole relevante, selectate în urma rezultatelor date de motoarele de căutare din baza de date Pub Med.

Rezultate. În articolul prezentat este arătat spectrul schimbărilor în organismul uman determinat de SARS-Cov-2, sunt elucidate mecanismele fiziologice, patofiziologice și imunologice care stau la baza apariției diverselor manifestări clinice, de laborator și imagistice. Cunoașterea în ansamblu ale acestor perturbări vor permite o aprofundare în înțelegerea mecanismelor patoimune, complexitatea în abordarea fiecărui caz, aplicarea terapiei personalizate.

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, mecanismele patoimuno-fiziologice, manifestări clinice.

REVIEW ARTICLE

Physiological, pathophysiological and clinical aspects in COVID-19

Gheorghe Placinta^{1*}, Dan Croitoru¹*¹Chair of infectious diseases, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 13.07.2020

Accepted for publication on: 20.08.2020

Corresponding author:*Gheorghe Placinta, PhD, assoc. prof.**Chair of infectious diseases**Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy**165, Ștefan cel Mare si Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004**e-mail: gheorghe.placinta@usmf.md***What is not known yet, about the topic**

There are many gaps in understanding the evolutionary features of COVID-19 disease.

Research hypothesis

Publications addressing the evolution of the disease are welcome to optimize the management of COVID-19.

Article's added novelty on this scientific topic

The article summarizes the recently published articles on the interrelationship between SARS-CoV-2 and the human body.

Abstract

Introduction. Severe acute respiratory syndrome (SARS) caused by SARS-CoV-2 continues its rising pandemic evolution, notwithstanding all the global effort made in these 10 months since the onset of the infection.

Material and methods. Narrative synthesis based on 60 relevant articles, selected from the results given by the search engines from the Pub Med database.

Results. The presented article shows the spectrum of changes in the human body caused by SARS-CoV-2, elucidates the physiological, pathophysiological and immunological mechanisms that underlie the occurrence of various clinical, laboratory and imaging manifestations. Overall knowledge of these disorders will allow a deepening in understanding the pathological mechanisms, the complexity in approaching each case, the application of personalized therapy.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, patho-immuno-physiological mechanisms, clinical manifestations.

Introducere

Coronavirusul care determină sindromul acut respirator sever 2 (SARS-CoV-2) face parte din Superregatul *Virus*, Regatul *Orthocoronavirinae*, Filul *Pisuviricota*, Clasa *Pisoniviricetes*

Ordinul *Nidovirales*, Subordinul *Coronavirinae*, Familia *Coronaviridae*, Subfamilia *Orthocoronavirinae*, Genul *Beta-coronavirus*, Subgenul *Sarbecovirus* și specia coronavirusilor SARS-relatați [1]. Este cunoscut faptul că, coronavirusurile au un potențial de recombinare genetică crescut [2], ținând cont de similaritatea genomică crescută dintre SARS-CoV-2 și Bat-CoV (RAT13), se consideră că lilieci sunt gazdele intermediare de bază. Alte animale precum pangolinii, șerpii, păsările și rozătoarele sunt doar speculați a fi gazde intermediare, fără a avea o dovadă clară la momentul de față [3]. Boala cauzată de SARS-CoV-2 se numește COVID-19 și are manifestări clinice similare cu majoritatea bolilor infecțioase respiratorii care sunt întâlnite în practica clinică. Pacienții ce au suspiciuni pentru COVID-19, după ce se utilizează metodele de inspecție clinică, necesită confirmare pentru identificarea acizilor nucleici și la necesitate metodele de imagistică medicală [4].

La data de 11 martie, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a concluzionat faptul că lumea se confruntă cu o pandemie cu SARS-CoV-2 [5]. Din cauza la resurse insuficiente în sistemul medical, unele state nu își pot permite din punct de vedere financiar proceduri electiv precum intervențiile chirurgicale [6]. În conformitate cu decizia nr. 55 de la 17.03.2020, a fost declarată starea de urgență începând cu 17.03.2020. Pentru a preveni răspândirea SARS-CoV-2, Guvernul Republicii Moldova a declarat o serie de măsuri pentru a atenua răspândirea SARS-CoV-2 în masele populaționale [7]. De rând cu impactul asupra la sănătatea fizică, izolarea socială care rezultă din cauza carantinei poate duce la consecințe psihologice precum tulburarea de stres post-traumatic, confuzie și furie. Aceste manifestări sunt cauzate de circumstanțele sociale inadecvate care le putem observa în timpul izolării sociale, fără a dispune de informație care vizează populația Republicii Moldova [8], în același timp, importanța măsurilor ce asigură izolarea socială a fost luată în considerare la nivel mondial [9]. Ținând cont de faptul că la data de 10.10.2020, la nivel mondial, peste 37 mln. persoane erau infectate cu SARS-CoV-2, peste 1 mln. au decedat și aproximativ 28 mln. au supraviețuit după infectarea cu SARS-CoV-2, putem concluziona că această pandemie este una din cele mai mari biopepicole din în ultimele decenii, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) [10]. În Republica Moldova ne confruntăm în continuu cu o pandemie, la data de 10.10.2020 au fost infectate peste 62 mii persoane conform datelor prezentate de Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din Republica Moldova [11]. Activitatea de cercetare care vizează noul coronavirus, SARS-CoV-2 și boala infecțioasă COVID-19 rămâne a fi și la momentul de față o sarcină importantă. Începând cu momentul eruperii epidemiei în orașul Wuhan, provincia Hubei nu existau date științifice cu privire la această specie, inclusiv originea sa și gazdele intermediare. A fost observat că noi metode de prevenire, protecție și tratament sunt implementate în diferite sisteme medicale din lume. Aspectele fiziologice ale

Introduction

The coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is part of the *Virus* superkingdom, *Riboviria* clade, *Orthornavirae* kingdom, *Pisuviricota* phylum, *Pisoniviricetes* class, *Nidovirales* order, *Cornidovirineae* suborder, *Coronaviridae* family, *Orthocoronavirinae* subfamily, *Betacoronavirus* genus, *Sarbecovirus* subgenus and SARS-related coronavirus species [1]. It is known that coronaviruses have an increased potential of genetic recombination [2], taking into account the high genomic similarity between SARS-CoV-2 and BatCoV (RATG13), it is considered that bats are the main intermediate hosts. Other animals like pangolins, snakes, birds, palm civets and rodents are only speculated to be intermediate hosts, without having a clear evidence at the moment [3]. The disease caused by SARS-CoV-2 is called COVID-19 and has similar clinical manifestations with most of the infectious respiratory diseases that are encountered in the routine clinical practice. In patients with a suspicion for COVID-19 the clinical inspection involves the assessment of the clinical signs and is confirmed after using the chest diagnostic imaging and nucleic acid tests [4].

On the 11th march, the World Health Organization (WHO) concluded that the world is facing a pandemic with SARS-CoV-2 [5]. Due to the insufficient resources in the medical system, some countries cannot afford elective procedures like surgical interventions [6]. In conformity with the decision nr. 55 from 17.03.2020, an emergency state was declared starting with 17.03.2020, in order to prevent the spread of the SARS-CoV-2, the government of the Republic of Moldova declared a series of measures in order to prevent the events in which the virus can spread through populational masses [7]. Along with an impact on the physical health, the quarantine may lead to psychological consequences like post-traumatic stress disorder, confusion and anger. They are caused by the inadequate social circumstances that we observe during the quarantine, without having intel regarding the population from the Republic of Moldova [8], but at the same time the importance of the quarantine measures was regarded worldwide [9]. Taking into account the fact that on the 10.10.2020, worldwide, more than 37 mln people have been infected with SARS-CoV-2, more than 1 mln. had a lethal outcome and more than 28 mln survived the infection we may conclude that this pandemic is one of the greatest biological threats that was seen in the past decade according to the World Health Organization [10]. In the Republic of Moldova it remains an unsolved problem, overall there were more than 62000 infected patients on the 10.10.2020 according to the Ministry of Health, Employment and Social Protection from the Republic of Moldova [11]. The research activity regarding the novel coronavirus, SARS-CoV-2 and COVID-19 remains an important task to accomplish. Returning to the onset of the pandemic, many things were unclear and remained to be discussed along with the origins of this virus. It was regarded that new methods of prevention, protection and treatment are being implemented in different medical systems around the world. The physiological aspects of the immune response in the host's organism during

răspunsului imun în organismul gazdei în timpul unei infecții cu SARS-CoV-2 sunt foarte importante pentru a înțelege semnificația investigațiilor clinice, mecanismelor fiziopatologice ale invaziei și răspândirea virusului, trebuie să fie luate în considerație pentru a asigura o analiză eficientă a opțiunilor de management clinic. Aspectele clinice care au fost cercetate la momentul de față reprezintă o informație foarte valoroasă, cercetarea științifică a aspectelor bolii infecțioase respective rămâne a fi o prioritate majoră.

Aspecte fiziopatologice și clinice

Calea preponderentă de transmitere pentru SARS-CoV-2 este transmiterea aerogenă prin picături cu particulele respiratorii de diametru 5-10 μm , uzual diametrul lor are lungimea de 5 μm . Căile de transmitere prin contactul direct și contactul aerian (prin aerosoli) trebuie să fie considerate principala cauză de generare a aerosolilor în condiții clinice și este condiționată de procedurile ce vor expune căile respiratorii superioare la mediul extern (intubația, ventilația prin mască) [12], [13]. Virusul poate invada sistemul nervos central prin butonii terminali ai nervilor olfactivi ce pătrund prin *lamina cribrosa ossis ethmoidalis* [14] și pneumocitele de tip II din cadrul alveolelor pulmonare – fiind principala cale de invazie a viitoarei gazde [15]. La momentul de față o importanță majoră pentru amorsarea SARS-CoV-2 este atribuit proteazelor TMPRSS2 și TMPRSS4 [16]. Virusul pătrunde în celule prin intermediul receptorului pentru enzima de conversie a angiotensiei II [17]. Glicoproteina spike este clivată de către serin proteaza transmembranară 2 (TMPRSS2) dispusă pe suprafața capsidului virale și servește drept substrat pentru receptorul ACE2 [15]. Este compusă din 2 subunități – S1 și S2, ce sunt separate după hidroliză. Subunitatea S2 permite fuziunea membranelor virale și ale celulelor gazdei cu endocitoza ulterioară [18]. Receptorul ACE2 este localizat pe suprafața celulelor din cadrul alveolelor pulmonare, celulelor endoteliale, enterocitelor și epitelului renal [19]. Glicoproteina spike poate fi clivată de către furină și o serie de catepsine [15]. CD147 (Basigin/EMMPRIN) este un receptor alternativ de care se poate atașa glicoproteina virală CD147-spike pentru a invada celulele gazdei de rând cu izoforma sa CD147 Ig₀-Ig₁-Ig₂ [18], acest receptor este prezent preponderent pe suprafața celulelor hematopoietice, eritrocitelor, celulelor epiteliale și neuronilor [19]. Căile principale de pătrundere a virusului respectiv au fost expuse mai sus, însă cea mai mare doză virală a fost identificată în celulele tractului respirator superior [15]. Creșterea graduală a TMPRSS4 și activitatea sa a fost observată la persoanele ce practică tabacismul sub formă inhalatorie însă la momentul de față nu există dovezi cu privire la faptul că deprinderea respectivă va determina o manifestare mai severă a COVID-19 [16].

În cadrul COVID-19 avem o patogenitate complexă și crescută comparativ cu alte infecții. Răspunsul imun este caracterizat de hiperactivarea limfocitelor T (CD4+, CD8+). O creștere din punct de vedere absolut a limfocitelor T naive și o descreștere a celulelor specializate a fost observată în perioada latentă. Numărul limfocitelor NK și limfocitelor B este afectat. Alte leucocite arată doar o creștere semnificativă din punct de vedere relativ datorită la faptul că numărul celorlalte limfocite se modifică, unica excepție fiind reprezentată de către polimorfo-

an infection with SARS-CoV-2 are very important in order to understand the significance of the clinical investigations, the pathophysiological mechanisms of invasion and virus spread must be regarded in order to be able to appropriately analyze the options for clinical management. The clinical aspects that were studied at the moment represent a very valuable information, we see a continuous process of research that is oriented towards the aspects of a COVID-19 infection.

Physiopathological and clinical aspects

The main route of viral transmission for SARS-CoV-2 is via the oral-droplet way, the respiratory particles must have an diameter smaller than 10 μm , but usually they have a diameter of 5 μm . The direct contact and airborne (via aerosols) ways of transmission must also be regarded in some cases, the main causes of aerosol generation, in a clinical setting, are the procedures that expose the upper airways to the environment (intubation, mask ventilation) [12], [13]. The virus can invade the central nervous system through the terminal endings of the olfactory filia that pass through the lamina cribrosa of the ethmoid bone [14] and the type II pneumocytes that are found in the pulmonary alveoli, this being the main route of host invasion [15]. There are 2 main proteases that are responsible for the SARS-CoV-2 priming: TMPRSS2 and TMPRSS4 [16]. The virus enters the cells via the angiotensin converting enzyme receptor 2 (ACE2) and uses the transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) to cleave [17] the spike glycoprotein that is located on the capsid surface and serves as a substrate for the ACE2 receptor [15]. It is composed from 2 subunits – S1 and S2 that are separated after hydrolysis. The S2 subunit allows the fusion of the viral and host cell membranes, afterwards the endocytosis occurs [18]. The ACE2 receptor is located on the surface of the cells from the pulmonary alveoli, endothelial cells, enterocytes and the kidney epithelium [19]. The spike glycoprotein can also be cleaved by furin and a series of cathepsins [15]. CD147 (Basigin / EMMPRIN), that is an alternative receptor, is targeted by the CD147-spike viral glycoprotein in order to invade the host cell, along with its isoform CD147 Ig₀-Ig₁-Ig₂ [18], this receptor is mainly present on the surface of the hematopoietic cells, erythrocytes, epithelial cells and neurons [19]. The main cell entry pathways of this virus were exposed above, but the highest viral load is found in the cells of the upper respiratory tract [15]. A raise in the TMPRSS4 concentrations and activity was observed in smokers, though there is no strong evidence that it may increase the severity of COVID-19 [16].

In COVID-19 we have an increased and complex pathogenicity. The immune response is characterized by a hyper activation of the T lymphocytes (CD4+, CD8+). An increase in the count of the naive T lymphocytes and a decrease in the count of the specialized cells at the initial stages is observed. The count of the NK lymphocytes and B lymphocytes is also affected. Other leucocytes show only relative significant changes due to the fact that the count of the lymphocytes was changing, the only exception being represented by eosinophils which are decreasing in count. The antibody response is characteristic for the viral infections, with an increase in the number of the

nucleatele eozinofile, la care vom observa o scădere din punct de vedere absolut. Răspunsul imun este caracteristic pentru infecțiile virale, titrul anticorpilor IgM fiind crescut în timpul perioadei acute, iar titrul anticorpilor IgG în timpul perioadei de convalescență [18].

Chemokinele și citokinele caracteristice care se acumulează în pacienții severi cu COVID-19 sunt factorul de necroză tumorală α (FNT- α), interleukina-1A (IL-1A), interleukina 1B (IL-1B), interleukina-6 (IL-6), interleukina-7 (IL-7), interleukina-8 (IL-8), interleukina-9 (IL-9), interleukina 10 (IL-10), proteina chemoatractantă a monocitelor 1 (PCM-1), proteina macrofagală a inflamației 1 α (PMI-1 α), chemokina 10 a motifului CXC (CXCL10), factorul de stimulare colonial granulocitar-macrofagal (FSC-GM), factorul de stimulare colonial granulocitar (FSC-G), interferonul γ (IFN- γ), factorul de creștere fibroblastic (FCF), proteina indusă de către interferonul γ (IP10), factorul de creștere plachetar (FCP) și factorul de creștere vascular endotelial (FCVE). Trebuie de menționat că doar o parte din factorii respectivi sunt semnificativi în practica clinică [15]. Activarea căii inflamatorice NLRP3 va induce eliberarea citokinelor proinflamatorii interleukina-1 β (IL-1 β) și interleukina-18 (IL-18) [18], ele fiind implicate în căile piropotozei [20], fapt care argumentează leziunile ce survin în urma furtunii citokinice.

Interleukina-6 este foarte semnificativă în practica clinică pentru aprecierea pacienților cu COVID-19 [19]. Apoptoza și necrozarea pneumocitelor de tip II de rând cu activarea macrofagelor alveolare reprezintă mecanismul principal pentru debutul pneumoniei și sindromului de stres respiratoric acut (SDRA) la pacienții infectați cu SARS-CoV-2. Piropotoza și necropotoza va determina eliberarea de damage associated molecular patterns (DAMPs), ce vor induce manifestarea sindromului de răspuns inflamator sistemic (SRIS) [15], de asemenea ele joacă un rol primordial în căile inflamatorice [21]. Mutațiile în genele NLRP1, NLRP3, CASP1, MEFV pot crește riscul de a dezvolta o boală severă [22].

Inflamația indusă de către răspunsul gazdei la pătrunderea virusului este inițiată prin intermediul căii NF- κ B. O serie de proteine virale pot interfera în căile de expresie genetică, în calea interferonică pot acționa proteina navetei nucleare 13 (Nsp13), proteina navetei nucleare 15 (Nsp15) și proteina cadrului de lectură deschisă 9b (Orf9b). În calea NF- κ B interferează proteina navetei nucleare 13 (Nsp13) și proteina cadrului de lectură deschisă 9c (Orf9c) [18]. Interferonul (IFN) influențează expresia genetică a receptorului ACE2 prin intermediul căii JAK-STAT iar pătrunderea invazivă a virusului SARS-CoV-2 poate duce la diminuarea numărului lor [23].

Diferite căi de semnalare imună ca RIG-I, MDA5 și TLR3 sunt implicate în recunoașterea antigenelor SARS-CoV-2. A fost observat că polimorfismele și mutațiile în genele HLA, ce codifică pentru antigenii complexului major de histocompatibilitate (CMH) pot influența susceptibilitatea la o infecție cu SARS-CoV-2 [24]. Concentrația de chemokine și citokine crescută va determina apariția furtunii citokinice, dacă în organismul pacientului cu COVID-19 se va manifesta furtuna citokinică atunci sindromul de disfuncție multiplă a organelor poate apărea datorită leziunilor care vizează țesuturile intacte

IgM antibodies during the acute phase and an increase in the IgG antibodies in later stages [18].

The characteristic chemokines/cytokines that accumulate in the severe COVID-19 patients are TNF- α , IL-1 (IL-1RA and IL-1B), IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein 1 α (MIP1A) C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), IFN- γ , fibroblast growth factor (FGF), interferon- γ -inducible protein (IP10), platelet-derived growth factor (PDGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF), we must mention that only a part of them are significant in the clinical practice [15]. The activation of the NLRP3 inflammasome pathway, will induce the release of the proinflammatory cytokines interleukin 1 β (IL-1 β) and interleukin-18 (IL-18) [18], they are involved in the pyroptosis pathways [20].

We must mention that interleukin-6 (IL-6) is very significant in the clinical practice, when we have to deal with COVID-19 [19]. The quantitative loss of the type II pneumocytes and the activation of the alveolar macrophages represents the underlying mechanism for the pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) onset in the patients infected with SARS-CoV-2. Pyroptosis and necroptosis leads to the release into the circulation of the damage associated molecular patterns (DAMPs), that may induce the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [15], also they play a key role in the inflammasome related pathways [21]. Mutations in the NLRP1, NLRP3, CASP1, MEFV genes may increase the risk of developing a severe disease [22].

The virus induced inflammation is initiated through the activation of the NF- κ B pathway. A series of viral proteins can target the pathways of genetic expression, the interferon (IFN) pathway is targeted by the Nsp13, Nsp15 and Orf9b. The NF- κ B pathway is targeted by Nsp13 and Orf9c proteins [18]. It must be mentioned that IFN influences the ACE2 receptor genetic expression through the JAK-STAT pathway, thus the invasion of SARS-CoV-2 can diminish their number [23].

Different immune signaling pathways like RIG-I, MDA5 and TLR3 are involved in the recognition of SARS-CoV-2. It was noted that the polymorphisms and mutations in the HLA genes, that codify for the major histocompatibility complex (MHC) antigens, can influence the susceptibility to an infection with SARS-CoV-2 [24]. The concentration of the chemokines and cytokines influences their global effect on the host's organism, if a cytokine storm emerges in a patient with COVID-19, then multiple organ failure (MOF) may occur due to the lesions that regard the healthy tissues. The elderly age category seems to be affected by the cytokine storm in an increased pattern, due to an increase in the number of the regulatory T lymphocytes and a decrease in the count of the CD8+ lymphocytes [25].

The endothelial cells contribute to the recruitment of the circulating polymorphonucleated neutrophils by upregulating chemokines like CCL5, CXCL1, MCP1, IL-8 and the expression of the membranary proteins ICAM1, VCAM1, P-selectin. They also may contribute to the development of the coagulopathies because they promote the platelet adhesion and decrease

te. Categoria de pacienți cu vârsta înaintată este afectată de către furtuna citokinică într-o manieră crescută, datorită unei creșteri a numărului de limfocite T reglatoare și o descreștere în numărul de limfocite CD8+ [25].

Celulele endoteliale contribuie la recrutarea de polimorfonucleate neutrofile prin upregularea chemokinelor CCL5, CXCL1, MCP1 α , IL-8 și expresia de molecule de adeziune intercelulară 1 (ICAM1), moleculelor de adeziune vasculară 1 (MAV1), P-selectină. De asemenea ele contribuie la dezvoltarea coagulopatiilor datorită la faptul că promovează adeziunea plachetară și descreșc activitatea trombomodulinei și proteinei C reactive, trebuie să menționăm că ele conțin vezicule cu factorul von Willebrand (vWF) dar contribuția lor în timpul dezvoltării coagulopatiilor este sub semn de întrebare. În COVID-19 complexe de plachete sanguine-polimorfonucleate neutrofile se pot forma în circulația alveolară și induce imunotromboza care rezultă într-o condiție similară la coagularea intravasculară diseminată (CID) [15].

Cristale critice de culoare albastru-verde au fost identificate în citoplasmele polimorfonucleatelor neutrofile și monocitelor într-un număr redus de pacienți cu COVID-19, ele pot fi predictive pentru urmări letale [26]. Invazia virală a glandei tiroide poate cauza tiroidită virală subacută cu tirotoxicoză ulterioară, poate fi abordată clinic prin identificarea unei concentrații crescute de proteină C-reactivă ce sugerează posibilitatea unei asemenea condiții însă alte procese inflamatorii pot fi de asemenea prezente în organismul uman [27].

Conform unei meta-analize, manifestările clinice uzuale în COVID-19 sunt febra, tusea seacă, mialgia/astenia, expectorațiile și dispneea. Cele ne uzuale sunt reprezentate de către cefalee, vertij, diaree, greață/vomă [28], anosmie, ageuzie și alte acuze relatate la sistemul nervos central și periferic [14]. Febra reprezintă cel mai prevalent simptom [29]. Conform unui reviu sistematic ce vizează metoda de diagnostic clinic imagistic a tomografiei computerizate, cel mai des în pacienții cu COVID-19 leziunile pulmonare afectează ambii plămâni cu o prevalență crescută în regiunile periferice și opacități de sticlă mată (OSM), pot fi identificate des de rând cu consolidările pulmonare, mai puțin probabil putem identifica bronhोगrame aeriice, opacități liniare, semnul «crazy paving» și îngroșări interlobulare septale [30]. S-a identificat o corelație slabă între semnele identificate pe tomografia computerizată a cavității toracice și testele pozitive ale RT-PCR la pacienții cu COVID-19, însă există o corelație slabă între ele cu o incidență izolată crescută [31].

Sistemul respirator este afectat cu o severitate crescută la pacienții cu COVID-19. Inima, rinichii, sistemul gastrointestinal (inclusiv ficatul) și sistemul nervos central pot fi afectate. Nu în ultimul rând o totalitate de manifestări dermatologice pot fi observate [32]. Altă meta-analiză care vizează biomarkerii în COVID-19 afirmă că alanin-aminotransferaza (ALAT), aspartat-aminotransferaza (ASAT), bilirubina totală, azotul uremic sanguin, creatinina, creatinin-kinaza (CK), mioglobina, creatin-kinaza MB (CK MB) și troponina cardiacă pot avea concentrații crescute. Biomarkerii inflamatori care au fost observați sunt reprezentați de către proteina C reactivă, fe-

the activity of thrombomodulin and protein C, we have to note that they also contain vesicles with the von Willebrand factor (vWF) but their contribution during the development of the coagulopathies is questionable. In COVID-19, platelet-neutrophil complexes may form in the alveolar circulation and further induce immuno-thrombosis that results in a condition similar to disseminated intravascular coagulation (DIC) [15].

Critical blue-green crystals were identified in the cytoplasm of the polymorphonucleated neutrophils and monocytes of a reduced number of patients with COVID-19, they may be predictive for a lethal outcome [26]. The viral invasion of the thyroid gland may cause viral-induced subacute thyroiditis with subsequent thyrotoxicosis, clinically assessed due to an increased concentration of C-reactive protein (CRP) that suggests the possibility of such a condition, but other inflammatory processes may be present in the body as well [27].

According to a meta-analysis, the usual clinical manifestations in COVID-19 are: fever, dry cough, myalgia/fatigue, expectorations and dyspnea. The unusual ones are represented by headache, dizziness, diarrhea, nausea, vomiting [28], anosmia, ageusia and other ones that are related to the central and peripheral nervous system [14]. Fever is the most prevalent symptom [29]. According to a systematic review of the computer tomography findings, most often in the patients with COVID-19, the pulmonary lesions affect both lungs and are most likely peripheral, the ground glass opacities (GGO) are also seen often along/with consolidations, less likely we can identify air bronchograms, linear opacities, crazy-paving patterns and interlobular septal thickenings [30]. According to a study that revised the correlation between chest computer tomography (CT) signs and positive RT-PCR test in the patients with COVID-19, there is a weak correlation between them but a high isolated incidence [31].

Though the respiratory system is the most affected one in the patients with COVID-19, the heart, kidneys, gastrointestinal system (including the liver) and the central nervous system may be affected. Not lastly, a totality of dermatological findings may be observed [32]. Another meta-analysis regarding the biomarkers in COVID-19 states that alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, creatinine-kinase (CK), myoglobin, creatine-kinase MB (CK MB) and cardiac troponin I can be increased. The inflammatory biomarkers that were regarded are represented by C-reactive protein (CRP), serum ferritin, procalcitonin, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 and the erythrocyte sedimentation rate (ESR). The prothrombin time, D-dimer and fibrinogen levels are raised [33] [34] along with the VIIIth coagulation factor. A decrease in the protein S levels is observed [35]. The most significant biomarkers that varied are: white blood cells count (WBCC), total bilirubin, creatine kinase, serum ferritin, interleukin 6 (IL-6) – that have an increased serum level along with a decrease in the lymphocyte count and platelet count. It has to be regarded that these changes are not characteristic for all COVID-19 patients [33].

Interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) were proven to be correlated with the severity of COVID-19 [36]. Along with the biomarkers, predictive scores like Sequential

ritina serică, procalcitonină, interleukina 2R (IL-2R), interleukina 6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), interleukina 10 (IL-10). De rând cu biomarkerii enumerați mai sus, rata sedimentării eritrocitare (ESR) poate fi predictivă. Timpul protrombinic, nivelul de D-dimerii și fibrinogen este crescut [33] [34] de rând cu factorul de coagulare VIII. Scăderea concentrației de proteină S a fost observată [35]. Cei mai semnificativi biomarkeri care variază sunt: numărul de leucocite, bilirubina totală, creatin-kinaza, feritina serică, interleukina 6 (IL-6), având un nivel seric crescut de rând cu o scădere în numărul de limfocite și plachete sanguine. Nu sunt utili pentru toți pacienții cu COVID-19 [33].

A fost demonstrat faptul că nivelul IL-6 și CRP are o corelație directă cu severitatea în COVID-19 [36]. De rând cu biomarkerii, scorurile predictive precum Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) pot să fie utilizate pentru a prezice riscurile în această boală infecțioasă [37]. Trombocitopenia a fost asociată cu un risc crescut de manifestare a unei boli severe și o creștere a mortalității în pacienții cu COVID-19 [38]. Concentrația de D-dimeri a fost corelată cu dezvoltarea trombozei conform unui studiu [35]. Pacienții infectați cu SARS-CoV-2 ce prezintă leziuni cardiace au o creștere graduală în concentrația troponinelor cardiace serice, în special troponina cardiacă I, ce are o concentrație relativ crescută într-o proporție mică de pacienți cu forma slabă sau moderată în timp ce formele severe au o creștere semnificativă a concentrațiilor de troponină cardiacă I [39].

Diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, bronhopatia pulmonară obstructivă cronică, bolile cardiovasculare și cerebrovasculare au fost demonstrate a fi factori de risc majori pentru pacienții cu COVID-19 [40], primele două comorbidiități sunt cele mai prevalente în pacienții infectați cu SARS-CoV-2 [29]. Cauza pericolului acestor condiții rezidă din faptul că aceste sisteme de organe sunt atacate de către proteaze și specii reactive de oxigen care sunt secretate în timpul răspunsului imun [32]. Altă meta-analiză a identificat un grup larg de factori de risc de rând cu vârsta avansată (>65 ani) și deprinderi de tabacism inhalatoriu pe lângă cele care au fost enumerate mai sus [41]. A fost observat că genul masculin are urmări mai severe comparativ cu genul feminin [42]. Procalcitonina serică a fost asociată cu șanse crescute de a dezvolta un COVID-19 sever [43].

O meta-analiză menționează că prevalența unor infecții recurente cu SARS-CoV-2 a fost aproximativ de 16% la nivel global, cu o heterogenitate graduală dependentă de regiunea geografică. Proporția pacienților cu comorbidiități ce au avut un COVID-19 recurent a fost de 43%. [1]. Conform altei opinii, majoritatea pacienților recurenți pot fi confundați cu cei care au avut un test fals-negativ în timpul perioadei prodromale [2]. Într-un studiu de caz, o pacientă cu febră recurentă și cu suspecție pentru infecție microbială a fost diagnosticată cu boala COVID-19 [3], acest caz demonstrează că pacienții infectați cu SARS-CoV-2 pot avea răspunsuri fiziologice atipice pentru această infecție. Intervalul de timp pentru persistența în plasmă a ARN-ului SARS-CoV-2 este incert la momentul de față [1], [4].

Organ Failure Assessment score (SOFA) can be used in order to predict the risks in this infectious disease [37]. Thrombocytopenia was associated with an increased risk of severe disease and mortality in patients with COVID-19 [38]. The concentration of D-dimers was correlated with the occurrence of thrombosis events according to a study [35]. The COVID-19 patients that have cardiac lesions are observed to have an increase in the concentration of serum cardiac troponins, especially cTnI that is slightly increased in a small proportion of patients with mild and moderate forms. The severe forms have a significant increase in cTnI concentration [39].

Diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cerebrovascular diseases and cardiovascular diseases were proven to represent major risk factors in patients with COVID-19 [40], the first two being the most prevalent in patients infected with SARS-CoV-2 [29]. The reason of the dangers that these conditions pose relies on the fact that these organ systems are the targets for the proteases / antiproteases system and reactive oxygen species that are secreted during the immune response [32]. Another meta-analysis identified the broad risk factor group of respiratory diseases along with advanced age (>65 years) and smoking habits besides the ones that were enlisted above [41]. It was regarded that the male gender has a more severe outcome compared to the female gender [42]. Serum procalcitonin was associated with increased odds of developing a severe COVID-19 [43].

A meta-analysis states that the prevalence of a recurrent infection with SARS-CoV-2 was approximately 16% at a global scale with gradual heterogeneity depending on the geographic region. The proportion of patients with comorbidities that had recurrent COVID-19 was of 43%. We must not forget about false negative test reports [1]. According to another opinion most of the recurrent patients may be confounded with those that have false-positive tests during the prodromal stage of the disease [2]. In a case report a patient with recurrent fever and suspected microbial infection was diagnosed with COVID-19 [3], this indicates to the fact that in particular patients infected with SARS-CoV-2 there may exist atypical physiological responses to the infection. The time interval for the persistence of SARS-CoV-2 RNA in the plasma is uncertain at the moment [1], [4].

Hydroxychloroquine (HCQ) was proven to be effective in the prevention of the progression of lung lesions, without having an impact on the viral cure according to a meta-analysis [44]. The studies made on the effects of corticosteroids in COVID-19 are very inconclusive, severe patients require this class of drugs more often but at the same time it increases the mortality rate [45]. An alternative to corticosteroids may be represented by Chinese medical herbs [46], they are proven to have similar effects with corticosteroids, in the treatment of SARS-COVID, according to a Cochrane Library Review [47]. A double-blind placebo-controlled multicenter trial provided evidence that remdesivir doesn't provide significant therapeutic effects [48]. Lopinavir / ritonavir was proven to slightly reduce the mortality among the patients with COVID-19, but no data regarding other clinical aspects was presented in the

Hidroxiclороchina a fost demonstrată a fi eficientă în prevenirea progresiei de leziuni pulmonare fără a avea un impact asupra la tratamentul antiviral conform unei meta-analize [44]. Studiile efectuate asupra la efectele corticosteroizilor în pacienții cu COVID-19 sunt foarte incerte la momentul de față, pacienții severi necesită această clasă de medicamente într-o incidență crescută însă în același timp ele cresc rata mortalității [45]. O alternativă pentru corticosteroizi este reprezentată de către ierburile medicale chinezești [46], a fost demonstrat faptul că ele au efecte similare cu corticosteroizii în compensarea modificărilor fiziopatologice în timpul tratamentului infecției cu SARS-COVID conform unui reviu din baza de date a Cochrane Library [47]. Un studiu controlat cu utilizarea unui grup placebo, dublu-orb, multicentric a adus dovezi la faptul că remdesivir nu are efecte terapeutice semnificative [48]. Lopinavir/ritonavir reduce mortalitatea în rândurile pacienților cu COVID-19, în studiul respectiv nu au fost oferite date cu referire la alte aspecte clinice [49]. Nu am identificat studii semnificative ce vizează eficiența la tocilizumab, sarilumab și ribavirin însă la momentul de față ele sunt propuse în calitate de agenți terapeutici potențiali [50]. Multe vaccine potențiale sunt considerate pentru COVID-19, însă doar o mică parte din ele parcurg etapele de testare clinică [51]. Conform datelor identificate în literatură, eficiența plasmei convalescente este incertă la momentul de față [52], [53] însă în unele țări ea reprezintă metoda cea mai prevalentă de tratament conform literaturii științifice [54]. Terapia cu celule stem în pacienții cu COVID-19 nu a fost demonstrată a fi eligibilă la momentul de față pentru practica clinică [55].

Conform unui reviu al literaturii, echipamentul de protecție complet nu este demonstrat a fi foarte eficient, din punct de vedere statistic, pentru a preveni infecția cu SARS-CoV-2, însă nu trebuie să uităm despre faptul că în anumite circumstanțe unii individuali pot să fie protejați de acest echipament și nu trebuie ignorată necesitatea sa în practica clinică. Respiratoarele purificatoare de aer au fost demonstrate a fi mai eficiente comparativ cu alte utilaje sau piese ale uniformei clinice, pentru a preveni infectarea pe calea aeriană sau nazală [56]. Sunt și alte opțiuni: măști chirurgicale fluideo-rezistente, piesele faciale FFP2, FFP3, N95 etc. [12]. De rând cu echipamentul de protecție și respiratoare/măști, echipamentul de protecție personal conține mănuși și ochelari/viziere [57]. O meta-analiză afirmă că nu există diferențe semnificative pentru riscul de infectare în personalul medical care utilizează respiratoare N95 și măști medicale simple, însă nu putem fi de acord în totalitate [58]. A fost demonstrat faptul că personalul medical care utilizează echipamentul de protecție personală acuză cefalee sau o exacerbație manifestă a cefaleei [59]. Dezinfectantele produse în baza alcoolilor au fost demonstrate a fi mai eficiente însă nu cauzează dermatita iritantă de contact la fel de des precum cele ce nu sunt produse în bază de alcool, dacă vorbim despre igiena mâinilor orientată spre prevenirea COVID-19 [60].

same systematic review [49]. We haven't identified significant studies regarding the efficiency of tocilizumab, sarilumab and ribavirin, as they are proposed right now as potential therapeutic agents [50]. Many potential vaccines are regarded for COVID-19, but only a few of them are undergoing clinical testing [51]. According to the literature data, the efficiency of the convalescent plasma is uncertain at the moment [52], [53] though in some countries it represents the leading treatment method [54]. The stem cell therapy in the patients with COVID-19 is not proven to be eligible at the moment in the clinical practice [55].

According to a review, full-body coverage is not proven to be very effective, from a statistical point of view, in order to prevent the infection with SARS-CoV-2, but we must regard that individuals may be protected in some circumstances by this equipment and must not ignore it's necessity in the clinical practice. Air-purifying respirators are proven to be the most reliable face coverings in order to prevent the oral or nasal transmission [56], but there are other options: fluid resistant surgical facemasks, face pieces FFP2, FFP3, N95 and many other [12]. Along with the full body coverage and respirators / masks, the personal protective equipment (PPE) contains gloves and goggles / face shields [57]. Though a meta-analysis claims that there is no difference between the risk for infection in the medical personnel that wears N95 respirators and simple medical masks, we cannot fully agree [58]. It was proven that the medical personnel that wears the personal protective equipment (PPE) may develop headaches de novo or have a manifested exacerbation of their pre-existing headache disorders [59]. Alcohol-based sanitizers are proven to be more effective and don't cause irritant contact dermatitis as often as non-alcohol based ones, when talking about the hand hygiene that is oriented towards the prevention of COVID-19 [60].

Conclusions

At the moment the knowledge and understanding of the physiological and pathophysiological aspects in COVID-19 is having a steady progress. We have to notice that we have a complete clinical picture regarding this infectious disease, though the presence of comorbidities may make the progression and clinical manifestation of the disease unpredictable. We don't have a full understanding, at the moment, of the atypical clinical manifestations in COVID-19. There are numerous clinical trials that are oriented towards the assessment of the efficiency of different treatment options in the patients with this infectious disease, though some of them are not proven to be effective.

Authors' contributions

Both authors contributed equally to the work done. Both authors have read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Concluzii

Cunoștințele și comprehensibilitatea aspectelor fiziologice și fiziopatologice în COVID-19 are un progres stabil. Trebuie să atenționăm asupra faptului că avem un tablou clinic complet când vine vorba despre această boală infecțioasă însă prezența comorbidităților poate determina o progresie și manifestare clinică imprevizibilă. La momentul de față nu înțelegem complet manifestările clinice atipice în COVID-19. Numeroase studii clinice sunt orientate spre evaluarea eficienței în diferite opțiuni de tratament pentru pacienții cu această boală infecțioasă, însă unele din ele au fost demonstrate a fi ineficiente.

Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit egal la elaborarea și scrierea articolului. Versiunea finală a articolului a fost citită și aprobată de ambii autori.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Taxonomy Browser. National Center for Biotechnology Information.
2. Boni M. *et al.* Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat. Microbiol.*, 2019. doi: 10.1038/s41564-020-0771-4.
3. Yuan S. *et al.* Analysis of possible intermediate hosts of the new coronavirus SARS-CoV-2. *Front. Vet. Sci.*, 2020; 7: 1-5. doi: 10.3389/fvets.2020.00379.
4. Udugama B. *et al.* Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS Nano*, 2020; 14 (4): 3822-3835. doi: 10.1021/acsnano.0c02624.
5. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11.03.2020.
6. La Corte E. Letter to the Editor: COVID-19 and the neurosurgical treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: shall we continue to postpone 'non-emergent' surgical Procedures?," *World Neurosurg.*, 2020; p. 1-2. doi: 10.1016/j.wneu.2020.06.242.
7. Parlamentul R. Moldova. Hotărâre Nr. 55 din 17.03.2020 privind declararea stării de urgență.
8. Efficacy of therapist guided e-therapy vs self-help therapy on psychological distress among individuals in Oman during COVID-19 pandemic. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020.
9. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020.
10. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard.
11. Ministry of Health, Employment and Social Protection of the Republic of Moldova.
12. Cook T. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic – a narrative review. *Anaesthesia*, 2020; 75 (7): 920-928. doi: 10.1111/anae.15071.
13. Franco C. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU non-invasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur. Respir. J.*, 2020, doi: 10.1183/13993003.02130-2020.
14. Payus A. *et al.* SARS-CoV-2 infection of the nervous system: a review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease (COVID-19), 2020; 20 (3): 283-292.
15. Gerwyn M. *et al.* The pathophysiology of SARS-CoV-2: A suggested model and therapeutic approach. *Life Sci.*, 2020. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118166.
16. Voinsky I., Gurwitz D. Smoking and COVID-19: similar bronchial ACE2 and TMPRSS2 expression and higher TMPRSS4 expression in current versus never smokers. *Drug Dev. Res.*, 2020. doi: 10.1002/ddr.21729.
17. Hoffmann M. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; 181: 271-280.
18. Ahmet K. *et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19.
19. Gubernatorova E., Gorshkova E. *et al.* IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Elsevier*, 2020; 53: 13-24.
20. Bergsbaken T. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol.*, 2010; 7 (2): 99-109. doi: 10.1038/nrmicro2070.
21. Sharma T., Kanneganti T. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol*, 2016; 216 (6): 617-629. doi: 10.1083/jcb.201602089.
22. Carter-Timofte M. *et al.* Deciphering the role of host genetics in susceptibility to severe. *Front. Immunol.*, 2020; 11: 1-14. doi: 10.3389/fimmu.2020.01606.
23. Lee H. Activation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 by cytokines through pan JAK-STAT enhancers. *SSRN*, 2020.
24. Nguyen A. *et al.* Human Leukocyte Antigen susceptibility map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J. Virol.*, 2020; 94 (13): 1-12.
25. Bhaskar S. *et al.* Cytokine storm in COVID-19 Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper," *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 1648, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01648.
26. Dienstmann D., Comar S. *et al.* Critical blue-green inclusions in neutrophil and monocyte cytoplasm in a healthy patient affected by COVID-19. *Hematol. Transfus. Cell Ther.*, 2020, doi: 10.1016/j.htct.2020.06.008.
27. Policlinico O. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020; 66 (20): 2019-2021. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7.
28. Li L., Huang T., Wang Y. *et al.* COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2020; 1-7. doi: 10.1002/jmv.25757.

29. Hu Y. *et al.* Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Virol.*, 2020; 127: 104371.
30. Sun Z., Zhang N., Li Y., Xu X. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. *Quant Imaging Med Surg*, 2020; 10 (5): 1058-1079. doi: 10.21037/qims-20-564.
31. Ai T. *et al.* Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 2020; 296 (2): E32-E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
32. Garg S., Garg M. *et al.* Unraveling the mystery of Covid-19 Cytokine storm: from skin to organ systems. *Dermatol Ther*, doi: 10.1111/dth.13859.
33. Henry B., Helena M., De Oliveira S., Benoit S. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 2020; 58 (7): 1021-1028.
34. Conway E. *et al.* Is the COVID-19 thrombotic catastrophe complement-connected? *J. Thromb. Haemost.*, doi: 10.1111/jth.15050.
35. Mar R. *et al.* COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation system. doi: 10.1111/ejh.13501.
36. Liu F. *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.*, 2020; vol. 127.
37. Liu S., Yao N., Qiu Y. Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease. *Am J Emerg Med*, 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.019.
38. Lippi G., Plebani M., Michael B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Elsevier*, 2020; 506: 145-148.
39. Lippi G., Lavie C. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2020; 63: 390-391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
40. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*, 2020; 12 (7): 6049-6057.
41. Zheng Z. *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020; 81: 16-25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
42. Galbadage T. *et al.* Systematic review and meta-analysis of sex-specific COVID-19 clinical outcomes. *Front. Med.*, 2020; 7: 1-15. doi: 10.3389/fmed.2020.00348.
43. Lippi G. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 505: 190-191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
44. Sarma P. *et al.* Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2020; pp. 1-10. doi: 10.1002/jmv.25898.
45. Yang J., Liu J. *et al.* The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020.
46. Yang Y., Islam S., Wang J. *et al.* Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. *Int. J. Biol. Sci.*, 2020. doi: 10.7150/ijbs.45538.
47. Liu X., Zhang M., He L., Li Y. Chinese herbs combined with Western medicine for severe acute respiratory syndrome (SARS) (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012. doi: 10.1002/14651858.cd004882.pub3.
48. Wang C., Zhang D., Du G. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. *Lancet*, 2020; 395: 1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
49. Verdugo-Paiva F., Izcovich A., Ragusa M. Lopinavir-ritonavir for COVID-19: a living systematic review. *Medwave*, 2020; 20 (6). doi: 10.5867/medwave.2020.06.7966.
50. Lu C., Chen M., Chang Y. Potential therapeutic agents against COVID-19: what we know so far. *J Chin Med Assoc*, 2020; 83 (6): 534-536. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318.
51. Wang J., Peng Y., Xu H., Cui Z., Williams R. The COVID-19 Vaccine race: challenges and opportunities in vaccine formulation. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2020; 21 (6): 225. doi: 10.1208/s12249-020-01744-7.
52. Roback J., Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19. *Blood*, 2020; 136 (6): 654-655. doi: 10.1182/blood.2020007714.
53. Mucha S. Convalescent plasma for COVID-19 close contacts. *Cleve Clin J Med*, 2020; pp. 1-5. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc056.
54. Klein S. *et al.* Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population. *J. Clin Invest.*, 2020. doi: 10.1172/JCI142004.
55. Choudhery M. Stem cell therapy for COVID-19: possibilities and challenges. *Cell Biol Int.*, 2020. doi: 10.1002/cbin.11440.
56. Verbeek J. *et al.* Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020. doi: 10.1002/14651858.cd011621.pub5.
57. Ortega R., Gonzalez M., Nozari A. Personal Protective Equipment and COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 105: 1-3. doi: 10.1056/NEJMvcm2014809.
58. Bartoszko J., Abdul M., Farooqi M. *et al.* Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Influ. Other Respir Viruses*, 2020; 14 (4): 365-373. doi: 10.1111/irv.12745.
59. Jonathan J., Bharatendu C., Goh Y. *et al.* Headaches associated with personal protective equipment - a cross-sectional study among frontline healthcare workers during COVID-19. *Headache*, 2020; pp. 864-877. doi: 10.1111/head.13811.
60. Gupta M., Lipner S. Hand hygiene in preventing COVID-19 transmission. *Cutis*, 2020; 105 (5): 233-234.