

ՀՏԴ՝ 616.9:578

SARS-COV-2 ՎԱՐԱԿ. ԱՌՈՂՋԱԴԱՅԱԿԱՆ ՆՈՐ ՄԱՐՏԱՅՐԱՎԵՐ (ԱԿՆԱՐԿ)

Ղազարյան Ա.Գ.

ԵՊԲՀ, Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն

Ստացված է՝ 26.01.2022, գրախոսված է՝ 28.02.2022, ընդունված է՝ 19.04.2022

Բանալի բառեր՝ COVID-19, ախտածագում, ցիտոկինային հոդ, կլինիկա:

Նոր հազարամյակում շրջակա միջավայրի փոփոխության, կլիմայի տաքանալու, բնակչության խտության ավելանալու, ինչպես նաև բազմաթիվ տեխնոլոգիաների և անթրոպոգեն այլ գործոնների հետևանքով մարդկությունը բախվում է այնպիսի նորահայտ ինֆեկցիոն հիվանդությունների, ինչպիսին նոր կորոնավիրուսային վարակն է (COVID-19): Նրանով պայմանավորված համավարակն արդեն մտել է պատմության մեջ որպես միջազգային նշանակության արտակարգ իրավիճակ: Ներկայումս աշխարհում բժշկական հանրության ուշադրությունն ուղղված է COVID-19 վարակի ախտածագմանը, կլինիկական ընթացքին, բուժման և կանխարգելման արդի խնդիրներին: Հիվանդությունը գրանցվել է 222 երկրներում: Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) տվյալներով 2022թ. ապրիլ ամսվա դրությամբ աշխարհում COVID-19-ով հիվանդացել է ավելի քան 500 մլն. մարդ, որոնցից մոտ 6 մլն-ը մահացել է [65]:

Հոդվածի նպատակն է ամփոփել COVID-19-ի համաճարակաբանության, ախտածագման, կլինիկական ընթացքի և ախտորոշման վերաբերյալ բժշկագիտական ուսումնասիրությունների արդյունքները:

Կորոնավիրուսները լայնորեն տարածված են բնության մեջ և սուր շնչառական վիրուսային հիվանդությունների 12-25%-ն են կազմում [2]: Կորոնավիրուսները պատկանում են Coronaviridae ընտանիքին: Վիրուսի անվանումը կապված է նրա կառուցվածքի հետ. այն բաղկացած է սուպերկապսիդից և նուկլեոկապսիդից, սուպերկապսիդը արտաքինից պատված է գնդաստեղի նմանվող գլիկոպրոտեինային ելուններով (S սպիտակուց), որը վիրուսին տալիս է թագի տեսք: Նուկլեոկապսիդը պարույրած է, կազմված է

ՌՆԹ-ից և նուկլեոպրոտեինից: Ներկայումս հայտնի են մարդու համար ախտածին 7 կորոնավիրուսներ, որոնցից 4-ը (HCoV-229E, OC43, NL63, HKU1) սովորաբար առաջացնում է վերին շնչուղիների թեթև և միջին ծանրության ախտահարում: 2002-ին ի հայտ եկած SARS-CoV-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) ենթատեսակը, որի բնական ռեզերվուար են չղջիկները, աշխարհի 37 պետություններում ավելի քան 8000 մարդկանց շրջանում ատիպիկ թոքաբորբի զարգացման պատճառ է դարձել, որոնցից 774-ը՝ մահվան ելքով [5]:

Կորոնավիրուսների մյուս ենթատեսակը՝ MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), որի հիմնական ռեզերվուար են ուղտերը, առաջին անգամ հայտնաբերվել է 2012-ին Արաբական թերակղզում, գրանցվել է 2519 հիվանդության դեպք, որից 866-ը՝ մահվան ելքով [5,71]:

2019-ին Չինաստանի Հուբեյ նահանգի Ուհան քաղաքում անհայտ ծագման թոքաբորբով հիվանդների շրջանում ի հայտ եկած նոր կորոնավիրուսը՝ SARS-CoV-2, որի գենետիկ հաջորդականությունն առնվազն 70%-ով նման է SARS-CoV-1-ին, համավարակի զարգացման պատճառ դարձավ: ԱՀԿ-ն 2020թ. փետրվարի 11-ին նոր կորոնավիրուսով հարուցված հիվանդությանը տվեց պաշտոնական անվանում՝ COVID-19 [66]:

COVID-19-ի համավարակի ընթացքում վիրուսի մուտագիայի հետևանքով SARS-CoV-2-ի բազմաթիվ տարբերակներ են առաջացել [48]: Մուտագիան վիրուսի գենետիկ առանձնահատկությունն է, ընդ որում՝ ՌՆԹ պարունակող վիրուսները ՂՆԹ պարունակող վիրուսների համեմատությամբ ունեն մուտագիայի մեծ ունակություն [8,39]: ԱՀԿ-ի կողմից SARS-CoV-2-ի բազմաթիվ տարբերակներից մի քանիսը որակվել են որպես «անհանգստության տարբերակներ», որոնց դեպքում առկա են մեծ վարակելիություն, հիվանդության առավել ծանր ընթացք, հոսպիտալացման կամ մահաբերության մակարդակի մեծացում, պատվաստման արդյունավետության նվազում [13]:

Ալֆա տարբերակն ի հայտ է եկել 2020թ. դեկտեմբերին Մեծ Բրիտանիայում ի տարբերություն «վայրի» SARS-CoV-2-ի (Ուհան), բնորոշվում է

*** ՆԱՍԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ**
Ա.Գ. Ղազարյան
ԵՊԲՀ, Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն
Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոռյունի 2
Էլ. փոստ՝ arshak1979@yahoo.com
Հեռ.՝ (+374) 91 46 84 40

ավելի մեծ վարակելիությամբ: Ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններով ապացուցվել է, որ այն զուգորդվում է բարձր հոսպիտալացմամբ և մինչև 28 օրվա ընթացքում մահվան ելքի մեծ ռիսկով [15,49]:

SARS-CoV-2-ի բետա տարբերակը նույնպես ի հայտ է եկել 2020թ. դեկտեմբերին Չարավային Աֆրիկայում և ԱՅԿ-ի կողմից գնահատվել է որպես «անհանգստության տարբերակ» [59]: Այն ունի 50%-ով ավելի մեծ վարակելիություն, քան շրջանառող Նախորդ տարբերակները [61]: Առկա է հոսպիտալացման բարձր ռիսկ, սակայն մահաբերության ռիսկը առանձնապես մեծ չէ Նախորդ տարբերակներից [19]:

Գամմա տարբերակը հայտնաբերվել է Բրազիլիայում 2021թ. հունվարին, ունի մեծ վարակելիություն և հոսպիտալացման մեծ ռիսկ [18,19]:

2021թ. մայիսին Յնդկաստանում ի հայտ եկած դելտա տարբերակը վարակելիությամբ նման է ալֆա տարբերակին, իսկ տնային պայմաններում փոխանցման ռիսկն ավելի մեծ է, քան ալֆայի դեպքում [29]: Այն զուգորդվում է թթվածնաբուժմամբ, ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունք ընդունման և մահվան մեծ ռիսկով: Բացի դրանից, դելտա տարբերակի դեպքում դիտվել են վիրուսային բարձր ծանրաբեռնվածություն և երկարատևություն [50]:

2021թ. նոյեմբերին ի հայտ եկած օմիկրոն տարբերակը SARS-CoV-2-ի գենոմում 50-ից ավելի մուտացիաների արդյունք է, որից 32-ը՝ S սպիտակուցում [12]: Այն ունի բարձր վարակելիություն և արագ է տարածվում, կրկնավարակի հավանականությունը գրեթե 6 անգամ մեծ է, թթահյուսվածքում հարուցիչը տասնապատիկ դանդաղ է բազմանում, սինցիտիոմի առաջացումը քիչ բնորոշ է, որը վկայում է հիվանդության մեղմ ընթացքի մասին, հետևաբար օմիկրոն տարբերակի դեպքում առկա է հոսպիտալացման նվազ ռիսկ [17, 21, 63]:

Հիվանդության փոխանցման հիմնական ուղին օդակաթիլայինն է, ընդ որում՝ վարակման ռիսկը մեծանում է մոտ տարածության (մինչև 6 ոտք) և առնվազն 15 րոպե տևողությամբ կոնտակտի դեպքում [14]: Վարակման մյուս ուղին կենցաղ-կոնտակտայինն է տարբեր կոնտամինացված մակերեսների հետ շփման դեպքում [9]: Վարակի ուղղահայաց փոխանցումը COVID-19 դրական մայրերից գրանցվել է 6,3% նորածինների դեպքում [11]: Հնարավոր է նաև վարակի փոխանցման ֆեկալ-օրալ մեխանիզմը, ավելին՝ համակարգային վերանայման (systematic review) վերլուծությամբ ցույց է տրվել, որ COVID-19-ով հիվանդների 52%-ի դեպքում SARS-CoV-2-ը կղանքում հայտնաբերվում է և պահպանվում միջինը 12,5 օր ավելի, քան շնչա-

ռական նմուշում [62]: Համաճարակաբանական հետազոտություններում ցույց է տրվել, որ վարակված հիվանդների շրջանում վիրուսի արտազատումն օրգանիզմից սկսվում է կլինիկական նշանների ի հայտ գալուց 2-3 օր առաջ, իսկ վիրուսի քանակությունն առավելագույնի է հասնում հիվանդության առաջին օրերին [29]: Ընկանից վիրուսի արտազատումը շատ է հիվանդության առաջին շաբաթում, երբ կլինիկական նշանները թույլ են արտահայտված [67]: Ընդ որում՝ կոհորտային հետազոտություններով ապացուցվել է, որ SARS-CoV-2-ի վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը քթըմպանային քսուքում չի զուգորդվում հոսպիտալային մահաբերության կամ ծանր COVID-19-ի հետ [40]: Հարկ է նշել, որ որոշ հիվանդների մոտ կլինիկական վատացումն ի հայտ է գալիս հիվանդության երկրորդ շաբաթում, երբ վիրուսի քանակը պակասում է, որը վկայում է հիվանդության ախտածագման իմունային միջնորդված դերի մասին [51]: Հետազոտություններով ապացուցվել է, որ SARS-CoV-2 վարակով հիվանդների 20-30%-ը կարող է լինել անախտանիշ, ընդ որում՝ անախտանիշ հիվանդների հետ շփումից հետո վարակի փոխանցման ռիսկն ավելի քիչ չէ, քան կլինիկական նշաններ ունեցողների հետ շփման դեպքում [10]: Չնայած վիրուսային ՌՆԹ-ն կարող է հայտնաբերվել ըմպանից վերցված քսուքում կլինիկական նշանների ի հայտ գալուց հետո ընդհուպ 6 շաբաթվա ընթացքում, այնուամենայնիվ մի քանի հետազոտություններ վկայում են, որ վիրուսային կուլտուրան կլինիկական նշանների ի հայտ գալուց 8 օր հետո գերազանցապես բացասական է [28, 57, 67]:

COVID-19-ի վաղ փուլում SARS-CoV-2-ը S սպիտակուցի միջոցով կապվում է քթըմպանի, բրոնխների և ավելոների էպիթելային բջիջների մակերեսին տեղակայված անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ-2 (ԱՓՖ-2) ընկալիչների հետ: Բացի ավելոների էպիթելային բջիջներից, ԱՓՖ-2 ընկալիչներ պարունակվում են նաև տարբեր օրգանների երակային և զարկերակային էնդոթելային բջիջներում, որով էլ բացատրվում են վիրուսի պանտրոպիզմը և COVID-19-ի արտաթթային ախտահարումները [7, 24, 25]: Ապացուցված է նաև ԱՓՖ-2 ընկալիչների առկայությունը խոլանգիոցիտներում, գաստրոինտեստինալ էպիթելային բջիջներում, կարդիոմիոցիտներում, պանկրեատիկ բջիջներում, երիկամների պրոքսիմալ խողովակներում, կոլոնոցիտներում: Վերոնձյալ բջիջների մակերեսին տեղակայված տրանսմեմբրանային պրոտեազա ֆերմենտի (TMPRSS2) ազդեցությամբ ԱՓՖ-2 ընկալիչը ճեղքվում է, իսկ S սպիտակուցը՝ ակտիվանում, որը հանգեցնում է վիրուսի թափանցմանը բջիջ մեջ

[30]: SARS-CoV-2-ի ակտիվ ռեպլիկացիան նշանակալի նվազեցնում է շնչուղիների գլանաձև էպիթելի պաշտպանական ֆունկցիան (լորձագոյացումը), որը նպաստում է վիրուսի թափանցմանը ստորադիր հյուսվածք [2]:

Վիրուսի արագ ռեպլիկացիան հանգեցնում է նրա ցիտոպաթիկ ազդեցության ուժգնացման՝ առաջացնելով բջի նախաբորբոքային ծրագրավորված մահ (ափրոպտոզ), որը հանգեցնում է իմունբորբոքային պրոցեսի բուռն զարգացման և ցիտոկինային «հողմի» առաջացման [4]: Ցիտոկինային «հողմը» օրգանիզմի համակարգային բորբոքային ռեակցիայի տեսակ է, որը բնութագրվում է բորբոքային օջախում դրական հետադարձ կապի մեխանիզմով ցիտոկինների առատ սինթեզով [6]: COVID-19 վարակի դեպքում նախաբորբոքային ցիտոկինների մակարդակի արագ բարձրացումն ահագանգ է հիվանդության ծանր ընթացքի կամ կրիտիկական ձևի զարգացման մասին [2, 4, 5]: Ընդ որում՝ ցիտոկինային «հողմի» ֆենոմենն առավել հաճախ դիտվում է այն հիվանդների շրջանում, որոնք ունեն որևէ բրոնխիալ հիվանդություն: Ցիտոկինային «հողմի» ախտորոշիչ մարկերներ են ԻԼ-6 (ինտերլեյկին 6), ԻԼ-10 (ինտերլեյկին 10), ՈւԼՊ- (ոռուցքի նեկրոզի գործոն) և Ֆերիտինի մակարդակի բարձրացումը [1, 2, 4, 5, 56]: Ավելին՝ լոգիստիկ ռեգրեսիայի վերլուծությամբ պարզվել է, որ ԻԼ-6-ը և ԻԼ-10-ը կարող են համարվել հիվանդության ծանրության պրեդիկտիվ ցուցանիշներ [26]: Ուշագրավ է նաև ՈւԼՊ-ի և CRP-ի (C ռեակտիվ սպիտակուց) միջև վիճակագրորեն հավաստի դրական կորելյացիոն կապի առկայությունը [3]:

Բացի էպիթելային բջիջներից, SARS-CoV-2-ն ախտահարում է նաև թոքափայտաբանական մազանոթների էնդոթելային բջիջները՝ հանգեցնելով բորբոքային օջախում մոնոցիտների և նեյտրոֆիլների շատացման: Դիսհեմոստազի հետազոտություններով ցույց է տրվել, որ էնդոթելի բորբոքմանը զուգընթաց զարգանում է ավելելային պատի դիֆուզ հաստացում մոնոնուկլեար բջիջներով և մակրոֆագերով: Չարգանում են ինտերստիցիալ բորբոքային ինֆիլտրացիա և այտուց, որը համակարգային շերտագրությամբ ունենում է «անթափանց ապակու» պատկեր: Ինտերստիցիալ այտուցին հաջորդում է հիալինային թաղանթի ձևավորումը, որը համընկնում է վաղ սուր շնչառական դիսթրես համախտանիշին [68]: COVID-19-ի ծանր ընթացքի դեպքում կարող են դիտվել կոագուլյացիայի սրընթաց ակտիվացում և մակարդան գործոնների սպառում, միկրոթրոմբոզների առաջացում, որը թրոմբոտիկ բարդությունների, այդ թվում՝ խո-

րանիստ երակների թրոմբոզի, թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիայի, վերջույթների իշեմիայի, միոկարդի ինֆարկտի և այլնի զարգացման պատճառ է դառնում [35, 58, 60]: Չինաստանի Ուհան քաղաքի զեկույցում նշվում է, որ 183 մահվան դեպքերից 71%-ը համապատասխանել է տարածուն ներանոթային մակարդան չափանիշներին [58]:

Բազմաթիվ համաճարակաբանական հետազոտություններ փաստում են, որ COVID-19-ի դեպքում գաղտնի շրջանը միջինը 5 (2-7) օր է [23, 38, 52]: Կլինիկական դրսևորումները բազմազան են՝ բացարձակ անախտանիշ ընթացքից մինչև բազմաօրգանային անբավարարություն: Տենդը, հազը և թուլությունն առավել հաճախադեպ կլինիկական նշաններն են [34]: Յոսպիտալացված հիվանդների շրջանում հիմնական կլինիկական դրսևորումներն են տենդը՝ 90%, չոր հազը՝ 60-86%, շնչառության դժվարացումը՝ 53-80%, թուլությունը՝ 38%, սրտխառնոցը, փսխումը կամ լուծը՝ 15-39%, մկանացավերը՝ 15-44% [16, 20, 22, 23, 31, 45, 53]: Յատկանշական է, որ SARS-CoV-2-ի որոշ տարբերակների դեպքում կարող են դիտվել տարբեր կլինիկական նշաններ: Այսպես, օրինակ՝ SARS-CoV-2-ի դելտա տարբերակի դեպքում տենդը, փսխումները և լուծն ավելի հաճախ են դիտվում, իսկ օմիկրոնի դեպքում գերակշռում է կատառալ համախտանիշը (ռինորեա, ըմպանում քերոցի զգացում) [33, 37]: COVID-19-ով հոսպիտալացված հիվանդների շրջանում առավել հաճախ նյարդաբանական ախտանիշներից են հոտառության խանգարումը՝ 19%, մկանացավը՝ 20%, համի զգացողության խանգարումը՝ 21%, գլխացավը՝ 13%, շփոթվածությունը կամ դելիրիումը՝ 11% և գլխապտույտը՝ 7% [47]: Յոսպիտալացված հիվանդների 75%-ի մոտ զարգանում է թոքաբորբ, 15%-ի մոտ՝ սուր շնչառական դիսթրես համախտանիշ: COVID-19-ի բարդությունները ներառում են սրտի, ուղեղի, թոքերի, լյարդի, երիկամների գործունեության, ինչպես նաև մակարդան համակարգի խանգարումներ [54]: Ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումները և էնցեֆալիտը զարգանում են ծանր ձևերի դեպքում և կազմում են մինչև 8% [27, 44]: Յոսպիտալացված հիվանդների 10-25%-ի մոտ դիտվում են երակային և զարկերակային թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ [41, 46]: Առավել հաճախ զարգանում է թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիա՝ 5-19%, որի զարգացման ռիսկը փոխկապակցված է արական սեռի, ճարպակալման, պարենխիմային օրգանների ծանր ախտահարման, թոքերի արիեստական օդափոխության, ինչպես նաև D-դիմերի և լեյկոցիտների բարձր մակարդակի հետ [42]: Լյարդի վնասման հաճախականությունը

COVID-19-ով հիվանդների շրջանում արձանագրվում է 14,8-53% դեպքերում, բնորոշվում է ԱՏՏ-ի (ալանի-նամինոտրանսֆերազա), ԱՍՏ-ի (ասպարտատամինոտրանսֆերազա) մակարդակի բարձրացումով, ավելի արտահայտված է հիվանդության երկրորդ շաբաթվա ընթացքում և կարող է պայմանավորված լինել ինչպես համակարգային բորբոքային պատասխանով, այնպես էլ տարբեր ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի և հակավիրուսային պրեպարատների ազդեցությամբ [69, 70]: Հատկանշական է, որ թոքերի բրոնխիալ հիվանդությունները, զարկերակային հիպերտենզիան, շաքարային դիաբետը, ճարպակալումը, կարդիովասկուլյար հիվանդությունները, ծերունական տարիքը և արական սեռը COVID-19-ով հիվանդների դեպքում զուգորդվում են բարձր մահաբերությամբ [43, 45]:

COVID-19-ով հիվանդների շրջանում հիմնական նկարագրված լաբորատոր փոփոխություններն են հեմոգրամայում լիմֆոպենիան՝ 55,9%, հեմոգլոբինի նվազումը՝ 29%, թրոմբոցիտոպենիան՝ 17,3%, էոզինոֆիլների նվազումը՝ 59%, ԷՆԱ-ի (երիթրոցիտների նստեցման արագություն) բարձրացումը՝ 73%, իսկ կենսաքիմիական ցուցանիշներից՝ ԱՍՏ-ի բարձրացումը՝ 53,3%, ԼԴՀ-ի (լակտատդեհիդրոգենազա) բարձրացումը՝ 40,8%, ֆերիտինի բարձրացումը՝ 63%, պրոթրոմբինային ժամանակի ավելացումը՝ 35,5% և ալբումինի նվազումը՝ 38,4%: ԻԼ-6-ի շատացում դիտվել է 52%-ի, CRP-ի շատացում՝ 61,9%-ի դեպքում [32]:

Ըստ ԱՀԿ ուղեցույցերի՝ COVID-19-ի ախտորոշման ստանդարտ է շնչուղիներից կամ արյան նմուշից տվյալ

ժամանակում հետադարձ տրանսկրիպցիոն (rRT) պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի մեթոդով (ՊՇՌ) SARS-CoV-2-ի ՌՆԹ-ի հայտնաբերումը: Անհրաժեշտ է նշել, որ ՊՇՌ թեստավորման զգայունությունը պայմանավորված է հիվանդության վաղեմությամբ: Մոդելավորող ուսումնասիրությամբ ցույց է տրվել, որ SARS-CoV-2-ով վարակվելուց 4 օր անց ՊՇՌ զգայունությունը կազմել է 33%, հիվանդության առաջին օրը՝ 62%, իսկ հիվանդության 3-րդ օրը՝ 80% [36, 55, 64]: ՊՇՌ հետազոտության կեղծ բացասական արդյունքների վրա ազդող գործոններն են նմուշառման տեխնիկան, հիվանդության վաղեմությունը և նմուշի աղբյուրը: Զթից և ըմպանից ստացված նմուշների ՊՇՌ հետազոտության զգայունությունը կազմում է համապատասխանաբար 63% և 32%, խորխի ՊՇՌ զգայունությունը՝ 72%, իսկ բրոնխալվեոլային լավաժի արդյունքում ստացված հեղուկի ՊՇՌ զգայունությունը՝ 93% [64]:

Այսպիսով, COVID-19-ը՝ որպես առողջապահական մարտահրավեր, բազմահամակարգային հիվանդություն է, որի ախտաֆիզիոլոգիական և կլինիկական դրսևորումների համապարփակ և շարունակական ուսումնասիրությունը ժամանակի հրամայականն է: Հետազոտողների և գիտնականների ջանքերով հայտնաբերվել են COVID-19-ի հետագա հիմնարար հետազոտությունների կարևորագույն ուղղությունները, որոնք ներառում են իմունաախտաբանական դի-նամիկ փոփոխությունները, հարուցչի արտաթոքային տարածման մեխանիզմը, հիվանդության հեռահար հետևանքները և մի շարք այլ ասպեկտներ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020, 30(3), с. 7-13
2. Ильченко Л.Ю. COVID-19 и поражение печени //Архив внутренней медицины. 2020, 10(3), с. 188-197
3. Муркамилов И.Т. Цитокиновый статус при новой коронавирусной болезни (COVID-19). Вестник КРСУ, 2020, т. 20, N 9, с. 55-65
4. Наносов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни (COVID-19): фокус на интерлейкин-6// Научно-практическая ревматология, 2020, 58(3), с. 245-261
5. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Булова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты //Архив внутренней медицины, 2020, 10(2), с. 87-93
6. Туляндина Е.В., Писков Д.А. Цитокиновый шторм: особенности патогенеза, роль в развитии вирусной инфекции//Устойчивое развитие науки и образования, 2019, N 1, с. 256-260
7. Ackermann M.,VerledenS.E,Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19.// N.Engl. J. Med.-2020.-Jul 9;383(2).-p.120-128
8. Almubaid Z., Al-Mubaid H. Analysis and comparison of genetic variants and mutations of the novel coronavirus SARS-CoV-2//Gene Rep.-Published online, 2021;23:101064
9. Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19 //AMA, 2020;323(18).-p.1837-1838
10. Buitrago-Garcia D., Egli-GanyD., Counotte M.J. et al. Occurance and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis //PLoSMed., Published online. 2020 Sep. 22, 17(9), e1003346
11. Bwire M.G., Njiro B.J., Mwakawanga D.L. et al. Possible vertical transmission and antibodies against SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19: A living systematic review. //J. Med. Virol., 2021, 93, p. 1361-1369
12. Callaway E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert//Nature, 2021 Dec, 600:21
13. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
14. Chu D.K., Akl E.A., Duda S. et al: COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and

- COVID-19: a systematic review and meta-analysis// *Lancet*, 2020, 395(10242), p. 1973-1987
15. Davies N.G., Abbott S., Barnard R.C., Jarvis C.I., Kucharski A.J., Munday J.D. et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England//*Science*, Published online 2021, 372, eabg 3055
 16. Docherty A.B., Harrison .E.M., Green C.A. et al. ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study//*BMJ*. Published online, 2020, 369, m 1985
 17. Ferguson N., Ghani A., Cori A. et al. Growth, population distribution and immune escape of the Omicron in England//*Imperial College London*, 2021, <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-49-Omicron/>
 18. Fujino T., Nomoto H., Kutsuna S., Ujije M., Suzuki T., Sato R. et al. Novel SARS-CoV-2 variant in travelers from Brazil to Japan//*Emerg. Infect. Dis.*, 2021, 27, p. 1243-1245
 19. Funk T., Pharris A., Spiteri G., Bundle N., Melidou A., Carr M. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7 B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021//*Euro Surveill.*-2021.-26:2100348
 20. Garg S., Kim L., Whitaker M., et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019–COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020//*MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2020, 69(15).-p.458-464
 21. Grabowski F., Kocha czyk M., Lipniacki T. The Spread of SARS-CoV-2 Variant Omicron with a Doubling Time of 2.0–3.3 Days Can Be Explained by Immune Evasion//*Viruses*, 2022, 14(2), p. 294
 22. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy//*JAMA*, 2020, 323(16), p. 1574-1581
 23. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China//*N. Engl. J. Med.*, 2020, 382(18), p. 1708-1720
 24. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extra-pulmonary manifestations of COVID-19. //*Nat. Med.*, 2020, Jul. 26(7), p. 1017-1032
 25. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis//*J. Pathol.*, 2004, 203(2), p. 631-637
 26. Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. //*Emerg. Microbes Infect.*, 2020, Dec 9(1), p. 1123-1130
 27. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection//*N. Engl. J. Med.*, 2020, 382(23), p. 2268-2270
 28. He X., Lau E.H.Y., Wu P. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19//*Nat. Med.*, 2020, 26(5), p. 672-67
 29. Hester A., Vusirikala A., Flannagan J. et al. Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2): national case-control study. //*The Lancet Regional Health - Europe*. Published online 2022;12:100252
 30. Hoffmann M., Kleine-Wber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor//*Cell*, 2020, 181(2), p. 271-280
 31. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China//*Lancet*, 2020, 395(10223), p. 497-506
 32. Israfil S.M.H., Sarker M.M.R. Rashid P.T., Talukder A.A., Kawsar K.A., Khan F. et al. Clinical characteristics and challenges of COVID-19: An update from the global perspective//*Front Public Health*, Published online 2021 Jan 11
 33. Jansen L., Tegomoh B., Langet K. et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. //*MMWR.*-2021 Dec 31.-70(5152).-p.1782-1784
 34. Jieyan Z., Pan J., Jielong P. et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis//*J. Med. Virol.*, 2020, Oct;92(10), p. 1902-1914
 35. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., Van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19//*Thromb Res.*, 2020, 191, p. 145-147
 36. Kucirka L.M., Lauer S.A., Laeyendecker O., Boon D., Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure//*Ann. Intern. Med.*, 2020 Aug 18, 173(4), p. 262-267
 37. Lang K. Delta Variant has 235% Higher Risk of ICU Admission than Original Virus//*Medical News Today*, Oct 8, 2021
 38. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application// *Ann. Intern. Med.*, 2020, 172(9), p. 577-582
 39. Lauring A.S., Hodcroft E.B. Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?//*JAMA*, 2021, 325(6), p. 529-531
 40. Le Borgne P., Solis M., Severac F. et al. SARS-CoV-2 viral load in nasopharyngeal swabs in the emergency department does not predict COVID-19 severity and mortality//*Acad. Emerg. Med.*, 2021 Mar; 28(3), p. 306-313
 41. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19//*Lancet Haematol.*, 2020, 7(6), e438-e440
 42. Li yan Cui, Wen-wen Cheng, Zhi-Wei Mou et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis//*Int. J. of Inf. Dis.*, 2021, p. 154-163
 43. Lvliang L., Wenyu Zh., Ziwei B. et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS and MERS: A systematic review and meta-analysis// *J. of Infectology*, 2020 Oct, 81(4), e18-e25
 44. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China//*JAMA Neurol.*, 2020, 77(6), p. 1-9
 45. Mao R., Qiu Y., He J.S., et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis//*Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2020, 5(7), p. 667-678
 46. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.*, 2020 Aug 18(8), p. 1995-2002
 47. Misra S., Kolappa K., Prasad M. et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: A Systematic review and meta-analysis//*Neurology*, 2021 Dec7;97(23), e2269-e2281
 48. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group. NERVTAG paper on COVID-19 variant of concern B.1.1.7. [accessed on 2021 September 15]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961037/NERVTAG_note_on_B.1.1.7_severity_for_SAGE_77__1_.pdf
 49. Nyberg T., Twohig K.A., Harris R.J. et al. Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis //*BMJ*, Published online 2021, Jun 15, 373:n1412
 50. Ong S.W.X., Chiew C.J., Ang L.W., Mak T.M., Cui L., Toh M.P.H.S. et al. Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta)//*Clin. Infect. Dis.*, Published online, 2020 Aug 23, ciab 721
 51. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study//*Lancet*, 2003, 361, p. 1767-1772
 52. Qun Li, Xuhua G., Peng W. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *N. Engl. J. Med.*, 2020, Mar 26;382(13), p. 1199-1207
 53. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area // *JAMA*, 2020, 323(20), p. 2052-2059
 54. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E. et al. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis//*Travel Med. Infect. Dis.*, Published online 2020, 34, 101623
 55. Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2//*JAMA*, 2020 Jun 9;323(22), p. 2249-2251
 56. Song P., Wei L., Jianqin X. et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2//*Clin. Chim. Acta*, 2020 Oct., 509, p. 280-287
 57. Sun J., Xiao J., Sun R. et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids//*Emerg. Infect. Dis.*, 2020 Aug, 26(8), p. 1834-1838

58. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia //J. Thromb. Haemost., 2020, 18(4), p. 844-847
59. Tegally H., Wilkinson E., Giovanetti M., Iranzadeh A., Fonseca V., Giandhari J. et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa//Nature, 2021, 592, p. 438-443
60. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19//J. Thromb. Haemost., 2020, 18(5), p. 1023-1026
61. UK Centre for Mathematical Modelling of Infectious Diseases. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARSCoV-2 variant 501 Y. V2. https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sanovelvariant/2021_01_11_Transmissibility_and_severity_of_501Y_V2_in_SA.pdf
62. Van Doorn A.S., Meijer B., Frampton C.M.A. et al. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission//Aliment Pharmacol. Ther., 2020, Oct;52(8), p. 1276-1288
63. Vogel G., Kupferschmidt K. Early lab studies shed light on Omicron's behavior// Science, 2021, 374, p. 1543-1544
64. Wang W., Xu Y., Gao R., et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens//JAMA, 2020, 323(18), p. 1843-1844
65. WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
66. WHO. Clinical guidelines for the management of patients with severe acute respiratory infections with suspected infection with a new coronavirus (2019-nCoV)//Temporary recommendations. Publication Date, January 25, 2020 (electronic resource)
67. Wolfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19//Nature, 2020, 581(7809), p. 465-469
68. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome//Lancet Respir. Med., 2020, 8(4), p. 420-422
69. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections //Liver Int., 2020, 40, p. 998-1004
70. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P. Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir. Med., 2020, 8, p. 420-422
71. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia//N. Engl. J. Med., 2012, 367, p. 1814-1820

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИЯ SARS-COV-2: НОВЫЙ ВЫЗОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

Казарян А.Г.

ЕГМУ, кафедра инфекционных болезней

Ключевые слова: COVID-19, патогенез, цитокиновый шторм, клиника.

В обзоре представлены обобщенные данные по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клинике и диагностике COVID-19. Пандемия, обусловленная COVID-19, уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного масштаба. Мутация вируса в период продолжающейся пандемии привела к образованию многих вариантов SARS-CoV-2. Одни из них имеют высокий риск заражения или вызывают более тяжелое течение заболевания с высоким процентом госпитализации и смертности, другие приводят к снижению эффективности вакцинации, поэтому ВОЗ квалифицирует их как «варианты беспокойства». Стремительная реплика-

ция вируса приводит к усилению ее цитопатического воздействия на клетки, вызывая пироптоз, что, в свою очередь, вызывает развитие цитокинового «шторма» вследствие бурного развития иммуновоспалительного процесса. Установлено, что тяжелые формы COVID-19 связаны с полиорганный недостаточностью в результате развития цитокинового «шторма», диагностическими маркерами которого являются ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-, повышение уровня ферритина и т.д. COVID-19 – это проблема не только медицинского плана, но и социально-экономическая, что предполагает объединение усилий мирового научного потенциала к поиску и разработке новейших методов лечения и профилактики заболевания.

SUMMARY

SARS-COV-2: A NEW HEALTH CHALLENGE

Ghazaryan A.G.

YSMU, Department of Infectious Diseases

Keywords: COVID-19, pathogenesis, cytokine storm, clinic.

The article presents summary data on the aetiology, epidemiology, pathogenesis, clinical signs and diagnosis of COVID-19 infection. COVID-19 has already gone down in history as an international emergency. Due to the mutation of the virus, many variants of SARS-CoV-2 have emerged during the pandemic, some of which are highly contagious, more severe, with higher hospitalization or mortality rates, reduced vaccine efficiencies, and have therefore been classified by the WHO as “variants of concern”. The rapid replication of the virus leads to an increase in its cytopathic effect on cells, causing pyroptosis, which, in

turn, causes the development of a cytokine “storm” due to the rapid development of the immunoinflammatory process. It has been established that severe forms of COVID-19 are associated with multiple organ failure as a result of the development of a cytokine “storm”, the diagnostic markers of which are IL-6, IL-10, TNF-, increased levels of ferritin, etc. COVID-19 is not only a health problem, but also a socio-economic issue, as it presupposes the international scientific potential for the continuous development of the latest methods of treatment and prevention of the disease.