

УДК 616.21/.24-036.11-036.65-022.6-036.22

А.С. Прилуцкий

## КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ 2019. ЧАСТЬ 1: ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАВИРУСА, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

*ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»*

**Резюме.** Возбудитель коронавирусной болезни 2019 был идентифицирован молекулярно-генетическими методами за 7–10 дней после возникновения вспышки. Охарактеризован геном ТОРС-КВ-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2). Имеются данные, что вирус возник в результате мутаций и рекомбинаций. В роли промежуточных хозяев предполагают несколько животных: змей, малайских ящеров — панголинов, черепах и др. По имеющимся сведениям основные механизмы передачи вируса: воздушно-капельный, контактно-бытовой и, возможно, фекально-оральный. Описан инкубационный период инфекции, который составляет до 14 дней. Охарактеризована динамика развития эпидемии коронавирусной инфекции, которая охватила более 50 стран мира.

**Ключевые слова:** коронавирусы, вирусы, геном, коронавирусная болезнь 2019, ТОРС, ТОРС-КВ-2, эпидемиология

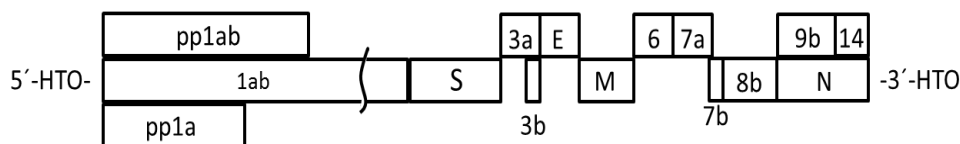
Возбудитель коронавирусной болезни 2019 (SARS-CoV-2), принадлежащий к семейству бетакоронавирусов, был выделен и идентифицирован учеными Китайской Народной Республики (КНР) примерно за 7–10 дней в процессе анализа начала вспышки пневмонии неизвестной этиологии в декабре 2019 года в городе Ухань, провинции Хубей. 11 февраля 2020 года ВОЗ официально назвала заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 [1], как коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19 или КОВИБ-19). В тот же день исследовательская группа по коронавирусам Международного комитета по таксономии вируса, названного предварительно 2019-nCoV, переименовала возбудитель как SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 или вызывающий тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2). Эпидемиологическими исследованиями было установлено, что случаи заражения большинства больных были связаны с оптовым рынком данного города [2, 3, 4, 5], который они посещали до заболевания, и где продавались различные морепродукты, а также торговали многими видами живых и убитых домашних и диких животных (домашней птицей, летучими мышами, сурками, змеями, лягушками, ежами, кроликами и др.). Город Ухань является круп-

ным транспортным узлом с населением более 11 миллионов человек. Китайские органы здравоохранения приняли оперативные противозидемические меры, включая интенсивный эпиднадзор, обеспечили проведение эпидемиологического расследование и закрытие рынка 1 января 2020 года [3, 6]. В это же время работа таких рынков была запрещена также по всей Китайской Народной Республике. При этом SARS-CoV, MERS-CoV, птичий грипп, грипп и другие распространенные респираторные вирусы как причины данной вспышки были исключены [3]. Данный коронавирус нового типа, был предварительно назван Всемирной организацией здравоохранения как новый коронавирус 2019 года (2019-nCoV) а затем переименован в вызывающий тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2 или ТОРС-КВ2). Все медики мира были восхищены работой ученых Китайской Народной Республики, которые уже 7–10 января 2020 года секвенировали геном нового коронавируса. Определение последовательности вирусной РНК позволило разработать методы обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) для выявления вирусной РНК в образцах от пациентов и потенциальных хозяев вируса. Вирус специфические последовательности были идентифицированы в образцах мокроты, крови, мазков из зева, слюны больных что позволило оперативно подтвердить причину данной вспышки [3, 4, 6].

Семейство коронавирусов включает 2 подсемейства. В подсемействе ортокоронавирусов выделяют 4 основных рода: альфа, бета, гамма и дельтакоронавирусы [7]. Первые два рода в первую очередь инфицируют млекопитающих, тогда как последние два преимущественно заражают птиц. Ранее, до возникновения вспышки пневмонии в конце 2019 года, шесть видов коронавирусов были идентифицированы как вызывающие заболевания человека. К ним относятся HCoV-NL63 и HCoV-229E принадлежащие к роду альфакоронавирусов а также HCoV-OC43, HCoVHKU1, SARS-

CoV, MERS-CoV (род бетакоронавирусов). Вышеуказанные первые 4 коронавируса вызывают острые респираторные инфекции у иммунокомпетентных лиц, а у лиц с иммунодефицитами могут обуславливать фатальные инфекции [8, 9, 10]. Вирус SARS-CoV в 2002–2003 годах обусловил вспышку тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS) в Гуандуне с 8098 заболевшими и коэффициентом смертности 9,6–10% [3, 6]. При этом была зарегистрирована широкая внутрибольничная передача SARS-CoV. Было выяснено, что основным резервуаром вируса были летучие мыши, а промежуточными хозяевами служили цветы (мангустоподобные животные) [11] и енотовидные собаки. В 2012 году на ближнем востоке возникла вспышка острых респираторных вирусных заболеваний по мере развития болезни переходящих в тяжелые формы вирусной пневмонии в некоторых случаях сопровождающейся почечной недостаточностью. Было выявлено, что этот синдром вызван бетакоронавирусом MERS-CoV- высоколетальным зоонозным патогеном, который был впервые выявлен у заболевших людей в королевстве Саудовская Аравия. Само заболевание получило название ближневосточного респираторного синдрома (MERS или БВРС). Следует отметить, что периодические спорадические случаи (или заболеваемость небольших групп людей, в том числе и внутрибольничные вспышки), обусловленные данным вирусом, регистрируются и по сей день. Так в период с 2012 по декабрь 2019 года лабораторно подтверждено 2465 случаев заражения MERS-CoV в 27 странах мира. В том числе зарегистрировано 850 смертей (34,4% смертность). Большинство из вышеуказанных случаев выявлены в Королевстве Саудовской Аравии (2073 случая). Смертность при этом в Королевстве (772 случая смерти) составила 37,2%. Значительное количество заболевших зарегистрированы также в Объединенных Арабских Эмиратах [12]. Было выяснено, что естественным резервуаром вируса являются летучие мыши, а промежуточными хозяевами служат верблюды — дромадеры.

Коронавирусы представляют собой оболочечные одноцепочечные + РНК-вирусы, способные к быстрой мутации и рекомбинации. Роды альфа и бета-коронавирусов в основном обнаруживаются у млекопитающих, таких как



**Рис. 1.** Геномная организация бетакоронавируса SARS-CoV-2

Примечание: 5',3' -НТО- нетранслируемые области; гены: S-шипа(spike); N-нуклеопротеина; М-мембраны; E-оболочки; 1ab,3a,3b,6,7a,7b,8b,9b,14- открытые рамки считывания.

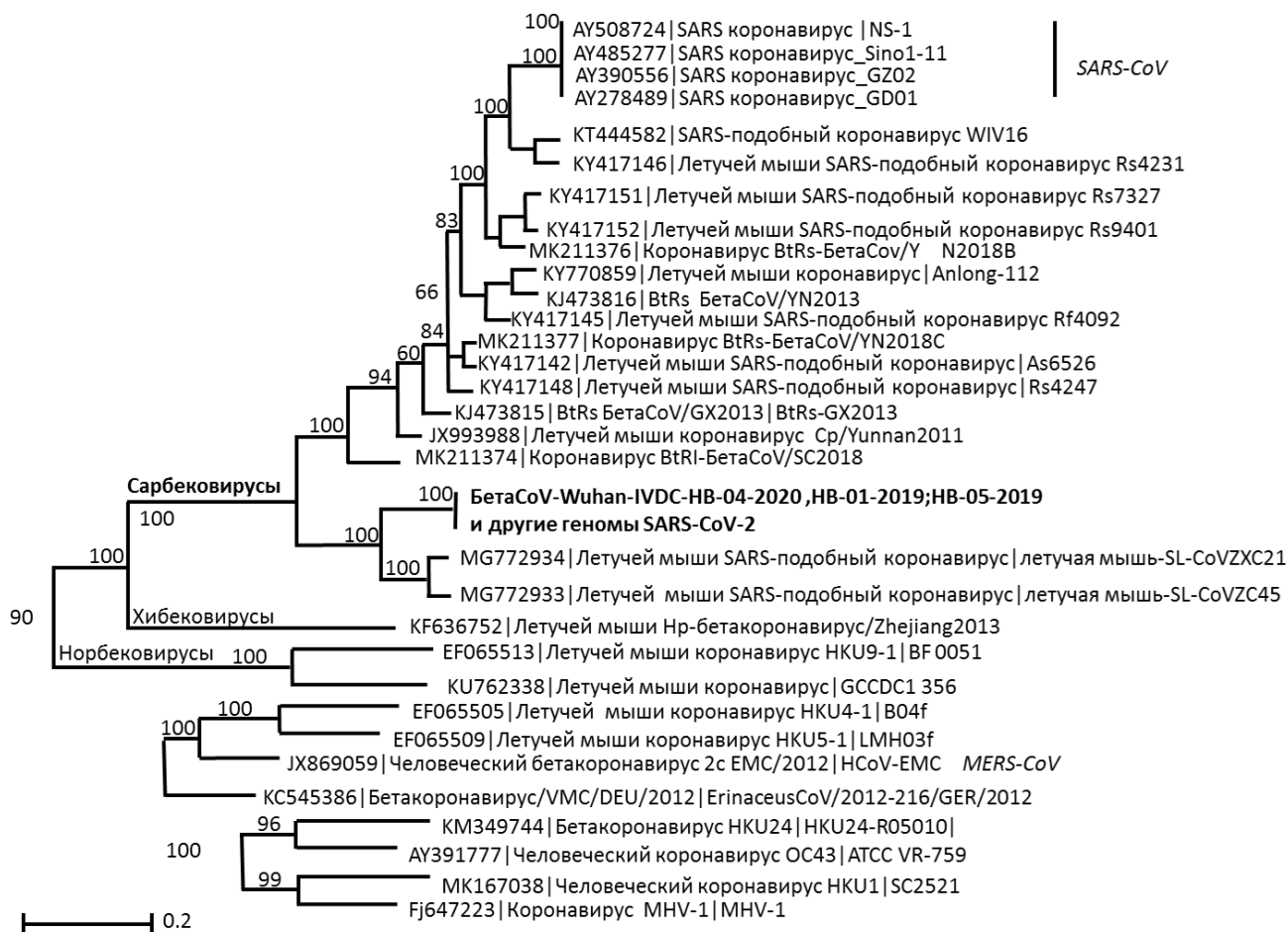
летучие мыши, грызуны, цвететты, люди. Гамма и дельтакоронавирусы в основном обнаруживаются у птиц. Коронавирусы имеют самые большие геномы среди РНК вирусов (от 25 до 32 тысяч нуклеотидов). Геном SARS-CoV-2 состоит из 29 881 нуклеотидов [13]. На электронных микрофотографиях частицы SARS-CoV-2 представлены в основном округлыми или овальными частицами диаметром от 60 до 140 нанометров [14]. Вирусные частицы имеют довольно характерные шипы, длиной около 9–12 нм и это придаёт вирионам вид солнечной короны. Именно эта характерная особенность и послужила основой для названия семейства этих вирусов — коронавирусами. Филогенетический анализ фрагментов различных генов вируса SARS-CoV-2 и анализ полного генома данного вируса, выделенного от ряда пациентов, показал (Рис.1), что этот вирус представляет собой новый бета-коронавирус (подсемейство Ортокоронавирусов), принадлежащий к линии В или подроду сарбековирусов, который также включает коронавирус SARS человека. Геномы проанализированных вирусных штаммов являются филогенетически наиболее близкими к коронавирусам, связанным с заболеванием подобным SARS у летучих мышей (*Rhinolophus sinicus*), впервые выделенных от них в Чжоушане, провинция Чжэцзян, Китай, в период с 2015 по 2017 год. Установлено, что полный геном вируса SARS-CoV-2 имеет примерно 89% идентичности нуклеотидов с bat-SL-CoVZC45, что делает его новым видом. Более того геном белка spike этого вируса имеет 84–88% нуклеотидную идентичность с коронавирусом bat-SL-CoVZC45 и 78-79% нуклеотидную идентичность с коронавирусом SARS человека и 50% с MERS-Cov [15, 16]. Следует отметить, что филогенетический анализ геномов коронавирусов проведенный в работах с использованием других изолятов выделенных от других больных показал, в общем, аналогичные результаты [17–20]. Молекулярный анализ имеющихся вирусов также установил, что общий предок вируса SARS-CoV-2 появился примерно в конце сентября — начале декабря (в среднем в

ноябре) 2019 года [18, 21]. Высказано предположение, что вирус SARS-CoV-2 по-видимому, является рекомбинантным коронавирусом между коронавирусами, вызывающими SARS подобные заболевания у летучих мышей и неизвестным коронавирусом. При этом проведенный авторами сравнительный анализ геномов позволил предположить, что змеи могут являться наиболее вероятным резервуаром диких животных обеспечивших источник генов для рекомбинации [5]. Взятые вместе результаты исследований показывают, что гомологичная рекомбинация в области генов кодирующих шипы — гликопротеины вируса может способствовать межвидовой передаче его от змеи к человеку. Вместе с тем данная работа достаточно спорна, так как авторы не представили доказательств циркуляции данного вируса среди змей [22] и до сих пор эти предположения не подтверждены. Недавние исследования ученых Китая свидетельствуют, что панголин (животное относящееся к тому же отряду как и броненосцы, муравьеды) может являться потенциальным животным — хозяином для нового коронавируса [23]. Авторами представлены геномные и эволюционные доказательства появления SARS-CoV-2 подобного коронавируса (названного Pangolin-CoV) выделенного у мертвых малайских ящеров — панголинов. Вирус Pangolin-CoV на 91,02% и 90,55% соответственно идентичен на уровне всего генома SARS-CoV-2 и BatCoV RaTG13. Tao Zhang и соавт. (2020) считают, что Pangolin-CoV является самым близким общим предком SARS-CoV-2 и RaTG13. Белок S1 Pangolin-CoV гораздо более тесно связан с SARS-CoV-2 чем RaTG13. Пять ключевых аминокислотных остатков шипа, вовлеченных во взаимодействие с рецептором АПФ2 на клетках человека, полностью согласуются между Pangolin-CoV и SARS-CoV-2, тогда как в RaTG13 имеются четыре аминокислотные мутации. Это указывает на то, что Pangolin-CoV обладает патогенным потенциалом, аналогичным SARS-CoV-2, и полезен для отслеживания происхождения вероятного промежуточного хозяина этого вируса. Следует отметить большое подобие рецептор связывающего домена шипа SARS-CoV-2 с аналогичным доменом, выделенным и от коронавируса черепах [24]. Поэтому и черепахи могут являться одним из промежуточных хозяев вируса. При этом необходимо учесть, что панголинами на рынке торговали полулегально, в то время когда в качестве закусок черепахи (*C. picta bellii*, *C. mydas*, and *P. sinensis*) используются в КНР намного шире и легально [24]. Следует отметить, что обнаружение живот-

ных — источников и промежуточных хозяев может иметь ключевое значение для контроля над источниками инфекции. История изучения коронавирусов показывает, что летучие мыши инфицированы наибольшим количеством этих вирусов [25]. При этом в настоящее время считается, что в большинстве случаев вирусы должны адаптироваться сначала к промежуточным хозяевам — животным млекопитающим, чтобы потом распространяться среди людей после благоприятных мутаций и/или рекомбинаций. Конечно же, работы в области установления животных хозяев вируса продолжаются. В общем, на сегодняшний день наиболее признанным считается мнение, что естественным резервуаром вируса SARS-CoV-2 являются летучие мыши. Исследования подтверждают теорию, что цепь адаптации и передачи данного вируса людям началась от летучих мышей. Одна из работ, в которой проанализированы последовательности более 40 геномов коронавирусов, выделенных от позвоночных (собак, кошек и др.), на роль второго хозяина вируса предлагает, помимо уже вышеуказанных в предыдущих работах животных, норку [26]. В общем, на сегодняшний день роль промежуточных хозяев окончательно не определена и отводится одному из видов животных продававшихся на рынке.

Геном SARS-CoV-2 состоит из 5'-3' — не-транслируемых областей (Рис.2). Рядом с 5' концом примерно 2 трети генома вируса занимает область 1a/b кодирующая, частично перекрываясь, большие репликазные полипротеины pp1a и pp1ab. Данные полипротеины протеолитически расщепляясь образуют 16 неструктурных белков (папаин, химотрипсин — подобные протеазы, РНК полимеразу, геликазу и др.) необходимых для репликации вируса. Ближе к 3' — концу находятся гены структурных белков, которые включают гены оболочки, мембраны, шипов (spike) и нуклеопротеина. 8 вспомогательных белков вируса SARS-CoV-2 кодируются в этих областях -3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8 и 9b, orf14 генома [13].

На 29 февраля 2020 года в мире зарегистрировано более 83000 больных (Таблица 1). При этом основное количество заболевших выявлено в Китайской Народной Республике (79349 случаев). Следует отметить, что если большинство заболевших в Ухане в начале эпидемии (1 фаза — до конца декабря 2019 года) посещали рынок данного города и имели контакт с животными, продаваемыми там то следующая волна заболевших (2 фаза — до конца января 2020 года) уже была в значительно меньшей степени связана с данными



**Рис. 2.** Филогенетический анализ SARS-CoV-2 и других геномов бетакоронавирусов субсемейства ортокоронавирусов [14]

факторами [15]. Правда следует указать, что повторный анализ эпидемической кривой первоначальной группы заболевших лиц в декабре 2019 года указывает на более значительное количество лиц, заразившихся от заболевших людей [27]. Возможно, что сильный акцент, на передачу вируса SARS-CoV-2 от животного человеку был результатом определенной предвзятости. Кроме того, и возбудители должны были быть идентифицированы у животных — хозяев, продаваемых на рынке [27]. Следует отметить, что закрытие Южно-Китайского рынка морепродуктов и рынков торговли дикими животными в большинстве регионов Китая также способствовали тому, что в настоящее время животные перестали быть ведущими источниками инфекции. При этом основными источниками распространения инфекции стали инфицированные вирусом люди. Так у родственников пациентов, которые заболели уже во вторую очередь, не было контактов с животными или посещения оптового рынка морепродуктов, и они могли заразиться инфекцией в больнице или по месту жительства [15]. При анализе 1099 случаев заболевания [28] было установлено, что толь-

ко у 1,18% пациентов зарегистрированы контакты с дикими животными, а остальные имели в анамнезе недавние поездки в Ухань или контакты с жителями Уханя (соответственно 31,3% и 71,8%). Примечательно, что были отмечены случаи, когда заболевшие заразились в связи с выделением вируса асимптотическими лицами [15, 29]. Следует указать, что передача заболевания от вирусовыделителя SARS-CoV-2, не имеющего никаких клинических симптомов болезни, была описана и в Германии [30]. Следует подчеркнуть, что человек с латентной инфекцией не имеет симптомов, но способен к передаче данной инфекции [31] и это создает серьезные трудности для диагностики и изоляции таких лиц. В связи с этим, а также как правило, с более высокой мобильностью, такие источники инфекции могут легко вызывать новые случаи инфицирования, что затрудняет контроль распространения вируса [8, 9, 32, 33]. Уже имеются исследования, подтверждающие клинические наблюдения, что асимптотические больные могут выделять вирус SARS-CoV-2, причем в количествах подобных больным с клиническими симптомами [34]. В дополнение к

Таблица 1. Распространение вируса SARS-CoV-2 на 29.02.2020 года.

Страны	Зарегистрированных случаев:				Интервал*	Примечание
	в течении дня:		всего:			
	N	умершие	N	умершие		
Китай (материковый)	435	47	79349	2838	0	Эпицентр заражения
Гонконг	1	0	94	2	0	Китай включает эти случаи в свою статистику
Макао	0	0	10	0	24	
Япония	20	1	230	5	0	Не считая 705 инфицированных лиц на круизном судне
Сингапур	2	0	98	0	0	1-й случай за пределами Китая
Таиланд	2	0	42	0	0	
Корея	813	4	3150	17	0	Первая мощная вспышка в Европе
Италия	238	4	888	21	0	
Испания	7	0	32	0	0	
Англия	4	0	20	0	0	
Иран	143	8	388	34	0	
Кувейт	2	0	45	0	0	
Бахрейн	5	0	38	0	0	
Малайзия	0	0	24	0	1	
Германия	31	0	57	0	0	
Вьетнам	0	0	16	0	16	
Австралия	1	0	24	0	0	
США	3	0	62	0	0	
Франция	19	0	57	2	0	1-е заражение и смерть в Европе
Всего	1487	60	83623	2898	-	-

Примечание: зарегистрированные случаи подтверждены специфическими лабораторными исследованиями; \* — дни после последнего зарегистрированного случая

этому, есть наблюдения, показывающие, что пациенты в инкубационном периоде также могут иметь инфекционность, таким образом, передавая новый коронавирус другим лицам [6, 15]. Следует отметить, что молекулярными методами показано выделение вируса у двух человек, которые были под активным наблюдением в связи с ранее установленными контактами с SARS CoV-2 инфицированными пациентами за день до начала симптомов болезни [35]. Идентификация пациентов имеющих вирусывыделение при отсутствии симптомов или с наличием минимальной выраженности их является сложной задачей и требует сбора обстоятельного эпидемиологического анамнеза, ориентированности, целенаправленности и знаний врача, остороженности и активного обращения пациента. Другие исследования показали, что вирус может быть обнаружен у пациентов во время выздоровления, что указывает на то, что они также в этот период могут быть инфекционно опасными для окружающих [30]. Вместе с тем степень инфекционности пациентов в инкубационном периоде и в периоде выздоровления еще предстоит уточнить. Мы также не знаем,

являются ли пациенты с легкими (инфекцией верхних дыхательных путей) симптомами менее или более заразными, чем пациенты с коронавирусной болезнью 2019, протекающей с развитием пневмонии различной степени тяжести и т.д. [36]. Однако имеющиеся уже предварительные данные о более высоком выделении вируса ( $1,34 \times 10^{11}$  копий/мл) у пациента с тяжелым течением болезни (летальный исход) на 8 день после начала симптомов [35] дают нам определенные ориентиры. Необходимо указать, что динамика увеличения случаев заболеваемости (3 фаза — широко-масштабного распространения эпидемии) а также эпидемиологические характеристики вспышки также показывают на возможность передачи инфекции от человека человеку разнообразными путями: воздушно-капельным, контактным [15, 37–39]. Считают, что ведущим является воздушно-капельный механизм передачи [15, 38]. Не исключается и аэрозольный механизм. Заражение медицинских работников при уходе за инфицированными пациентами и первые случаи смерти среди них задокументированы [40, 41]. Следует учесть, что вирус обнаруживается также

и в фекалиях [42–44] и возможность фекально-оральной передачи инфекции не исключается, а, скорее всего, имеется. Данный механизм передачи очень вероятен, особенно если учесть высокую экспрессию молекул АПФ2 на энтероцитах [45] и большие количества вируса (превосходящие аналогичный показатель в крови), обнаруженные в анальных соскобах у отдельных больных [44, 46]. В других исследованиях выделение вируса было обнаружено у заболевших в 53% образцов кала (0–11 день после начала симптомов), хотя и в меньших количествах ( $1,21 \times 10^5$  копий/мл), чем в мазках из ротоглотки и мокроте [35]. Немаловажно, что высокая экспрессия молекулы АПФ2 обнаружена на эпителиальных клетках ротовой полости человека [47]. Тем не менее, еще до конца не ясно, может ли употребление продуктов, зараженных вирусом, вызвать инфекцию. При этом следует учесть обнаруженные особенности оболочки вируса, которые, как предполагают авторы, свидетельствуют о большей устойчивости вируса во внешней среде, что способствует возможности передачи SARS-Cov-2 не только респираторным, но и фекально-оральным путем [48]. Полученные результаты недавних работ свидетельствуют о довольно длительном периоде выделения SARS-Cov-2 и обнаружения его в образцах мазков и мокроты с пиком выделения (примерно от  $10^4$  до  $10^7$  копий/мл) примерно на 5–6 день после возникновения симптомов. При этом уровень вируса в мокроте, как правило, превышал уровень его в мазках из ротоглотки [35], а между парными образцами наблюдалась высокая степень корреляции. Вирус постоянно обнаруживается в крови. Поэтому теоретически существует риск передачи коронавируса при переливании продуктов крови. Поскольку среди случаев COVID-19 обнаруживается все больше и больше лиц с бессимптомной инфекцией, обеспечение безопасности реципиентов крови в отношении коронавирусов SARS, MERS, SARS-CoV-2 является актуальным, особенно в эндемичных районах [49].

Из-за незрелости иммунной функции новорожденные могут быть особенно восприимчивы к SARS-CoV-2 [50]. Авторами подчеркивается возможность вертикальной передачи данного вируса. На сегодняшний день подтверждены 2 случая болезни, зарегистрированные у новорожденных [51], однако утверждать, что возникновение инфекции произошло путем передачи инфекции от матери — плоду очень сложно. Существует даже мнение, что передача такого рода может быть ограничена [51]. При этом исходя из общно-

сти патогенеза коронавирусной болезни 2019 с SARS-CoV следует учесть данные о низком риске передачи инфекции от матери ребенку при последнем заболевании. При наблюдении за девятью беременными (у всех кесарево сечение в третьем триместре) никаких доказательств внутриутробной инфекции, вызванной вертикальной передачей вируса обнаружено не было [52]. Вместе с тем следует учесть ограниченность числа наблюдений и инфицирование женщин в 3 триместре беременности, когда передача различных инфекций существенно уменьшается. Несомненно, нужны дополнительные исследования для уточнения риска данного механизма передачи. Анализ клинического состояния женщин показал, что течение коронавирусной болезни 2019 существенно не отличалось от течения её у взрослых не беременных женщин [52]. Наблюдалась типичные для болезни симптомы и характерные изменения лабораторных анализов. Вертикальная передача SARS-CoV-2 не была подтверждена пока и во втором исследовании [53]. Вместе с тем авторами было убедительно показано, что коронавирусная болезнь 2019 у беременных может оказывать неблагоприятное воздействие на новорожденных, вызывая дистресс плода, преждевременные роды, респираторный дистресс синдром, тромбоцитопению, нарушение функции печени, и даже смерть. Учитывая, что беременные женщины подвержены респираторным инфекциям и развитию тяжелой пневмонии, а также имеют изменения иммунной реактивности, они могут быть более восприимчивыми к инфекции COVID-19, чем население в целом, особенно при наличии у них хронических заболеваний или осложнений. Следовательно, беременных женщин и новорожденных следует рассматривать в качестве ключевых групп риска в стратегиях, направленных на профилактику и лечение инфекции COVID-19, что и декларируется в ряде документов [50,51].

При анализе эпидемии SARS-Cov-2 специалистами ВОЗ установлено, что базовое репродуктивное число (то есть среднее количество заражаемых лиц от одного больного) колеблется от 1,4 до 2,5, что меньше аналогичных показателей при ОРВИ (от 2 до 5). Однако следует учитывать, что это число может возрасти, если эпидемия не будет контролироваться карантинном и изоляцией [18]. Следует отметить имеющуюся существенную вариацию данного показателя интенсивности передачи инфекции в проведенных исследованиях, что, по-видимому, зависит от многих факторов. Данные факторы прежде всего включают период

оценки распространения инфекции, эффективность и быстроту имеющейся диагностики, контроля заболевания, методологические различия оценки показателей и др. Необходимо указать, что на начало вспышки базовое репродуктивное число было оценено на уровне 2,2 (с 95% доверительным интервалом от 1,4 до 3,9) [54]. В период интенсивного распространения инфекции на начало февраля 2020 года репродуктивное число составило 2,8–3,3 в Китае и 3,2–3,9 в других странах [55]. Вместе с тем в другой работе интенсивность передачи инфекции от отдельных лиц, прибывших из Китая (примерно в тот же период времени) была намного меньшей с коэффициентом 0,41 (0,27–0,55). При этом было указано, что если среднее время от появления симптомов до госпитализации можно будет уменьшить вдвое, то вероятность того, что новый случай приведет к передаче инфекции, может быть существенно уменьшена — 0,012 (0–0,99). Это подчеркивает важность эпиднадзора в странах всего мира для обеспечения того, чтобы продолжающаяся вспышка не стала глобальной пандемией [56]. Вышеуказанные данные, в общем, подтверждаются расчетами Shen M. et al. (2020), показавшими, что однодневное сокращение длительности периода от начала болезни (появления симптомов) до изоляции больного может уменьшить пик заболеваемости на 72–84% [57].

Следует отметить, что число регистрируемых случаев продолжает расти, в том числе случаев тяжелого течения и смертей [38]. Правда в последние дни динамика увеличения заболевших в КНР существенно замедлилась. Вместе с тем отмечено увеличение случаев SARS-CoV-2 регистрируемых за день в мире (Табл.1).

При проведении моделирования белка шипа вируса SARS-CoV-2 был сделан вывод, что молекула ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) является рецептором этого вируса [45, 58]. Известно, что данная молекула является рецептором для коронавируса SARS. Согласно данной модели, сила взаимодействия между молекулой шипа (S молекулой) SARS-CoV-2 и АПФ2 выше порога, необходимого для возникновения вирусной инфекции, хотя и слабее чем между SARS. Обнаружено, что 2,5% до 5,6% неиммунных клеток слизистой носа, полости рта, легких и эпителиальных клеток толстой кишки имеют экспрессию АПФ2 [59] с тенденцией к коэкспрессии с молекулой HLA-DRB1. При этом на сегодняшний день имеются данные, показывающие что азиатские доноры имеют примерно в пять раз больше клеток, экспрес-

сирующих АПФ2, чем доноры кавказоиды и афроамериканцы [60]. С вышеуказанными данными согласуется также выявленное непропорционально высокое число зараженных вирусом лиц азиатской (монголоидной) расы в таком интернациональном центре как Шанхай [61]. Эти результаты указывают на возможную повышенную восприимчивость азиатского населения к вирусу SARS-CoV-2, хотя, конечно же, требуют большей доказательной базы для формулирования окончательных выводов. Также имеются данные, что мужчины имеют более высокий уровень экспрессии АПФ2 на альвеолярных клетках, чем женщины [60]. Проведенные исследования показывают высокую экспрессию АПФ2 широким перечнем клеток организма человека (клетки проксимальных канальцев почек, эритроциты и др.) и характеризуют возможные патогенетические механизмы развития поражений при инфекции SARS-CoV-2 за пределами легких [45, 62]. Вероятно особенностями экспрессии АПФ2 клетками печени и объясняется повреждение их и повышение уровня АЛТ, АСТ и других ферментов, коррелирующее с тяжестью течения коронавирусной болезни 2019 [63].

Эпидемиологическими исследованиями, проведенными в начале вспышки, установлено, что средний инкубационный период инфекции составляет 5,2 дня (95% доверительный интервал от 4,1 до 7,0). При этом 95 процентиль данного показателя равнялся 12,5 дней [54]. В другом исследовании, при подсчете времени прошедшего от отъезда из очага инфекции до появления симптомов болезни, на ранней стадии вспышки средний инкубационный период составил 6,4 дня (95% вероятный интервал от 5,6 до 7,7 дней). Соответственно 2,5 и 97,5 процентиля колебания длительности этого периода равнялись соответственно 2,1 и 11,1 дня [64]. Имеются данные и о более коротком среднем времени инкубационного периода (3 дня) с вариацией его от 0 до 24 дней [28]. Эти данные будут, конечно же, уточняться по мере получения новых результатов. На основании комплекса данных, а также с учетом имеющейся информации о других болезнях вызванных коронавирусами, таких как MERS и SARS, указывается, что инкубационный период SARS-CoV-2 может составлять до 14 дней. В большинство случаев он длится от 3 до 7 дней [65]. В связи с этим в настоящее время ВОЗ рекомендует наблюдать за контактировавшими с заболевшими лицами SARS-CoV-2 в течение 14 дней.

Aleksandr Prilutskii

**CORONAVIRUS DISEASE 2019. PART 1: CORONAVIRUS CHARACTERISTIC, EPIDEMIOLOGICAL FEATURES**

**Resume.** *The causative agent of coronavirus disease 2019 was identified by molecular genetic methods 7–10 days after the outbreak. The severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2) genome is characterized. There is evidence that the virus arose as a result of mutations and recombinations. In the role of intermediate hosts several animals are suggested: snakes, Malay Pangolins, turtles. According to available information, the main mechanisms of the virus transmission are airborne, contact-household and, possibly, fecal-oral. The incubation period of the infection, which is up to 14 days, is described. The dynamics of the coronavirus epidemic, which has covered more than 50 countries of the world, is characterized.*

**Key words:** coronavirus, viruses, genome, coronavirus disease 2019, SARS, SARS-CoV-2, COVID-2019, epidemiology

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Understanding of COVID-19 based on current evidence / P.Sun, X.Lu, C.Xu, W.Sun et al. // *J Med Virol.*-Feb 25.-2020. doi: 10.1002/jmv.25722. [Epub ahead of print]
2. Where did SARS-CoV-2 come from? / S.L.Zhai, W.K.Weil, D.H.Lv, Z.H.Xu // *Vet Rec.*-Feb 29.-2020.Vol.186(№8).P.254. doi:10.1136/vr.m740.
3. The continuing 2019nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China / D.S.Hui, E.Azhar, T.A.Madani, F.Ntoumi et al. // *Int J Infect Dis.*-Feb.-2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009. Epub .-Jan 14.-2020.
4. Lu H.Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle / H.Lu, C.W.Stratton, Y.W. Tang // *J Med Virol.*-Apr.-2020. Vol.92(№4).P.401-402. doi: 10.1002/jmv.25678. Epub – Feb 12.-2020.
5. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human / W.Ji, W.Wang, X.Zhao et al. // *J Med Virol.*-2020.doi: 10.1002/jmv.25682. [Epub ahead of print]
6. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C.Huang, Y.Wang, X.Li, L.Ren et al. // *Lancet.*-Feb 15.-2020.Vol.395(№10223).P.497-506. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
7. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins / F.Li // *Annu Rev Virol.*-Sep 29.-2016. Vol.3(№1).P.237-261. Epub –Aug 25.-2016.
8. Pillaiyar T. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses / T.Pillaiyar, S.Meenakshisundaram, M.Manickam // *Drug Discov Today.*-Jan 29.-2020. doi: 10.1016/j.drudis.2020.01.015. [Epub ahead of print]
9. Kanwar A. Human Coronavirus HKU1 Infection Among Adults in Cleveland, Ohio / A.Kanwar, S.Selvaraju, F.Esper // *Open Forum Infect Dis.*-Mar 25.-2017.Vol.4(№2) doi: 10.1093/ofid/ofx052.
10. Fatal human coronavirus 229E (HCoV 229E) and RSV-Related pneumonia in an AIDS patient from Colombia / W.E. Villamil-Gómez, A.Sánchez, L.Gelis, L.A. Silvera et al. // *Travel Med Infect Dis.*-Feb 5.-2020. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101573.
11. Hui D. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features / D. Hui, A. Zumla // *Infect Dis Clin North Am.*-2019.-Vol.33(№4).-P.869–889.
12. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options / A.Zumla, J.F.Chan, E.I.Azhar, D.S.Hui et al. // *Nat Rev Drug Discov.*-May.-2016. Vol.15(№5).P.327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37. Epub –Feb 12.-2016.
13. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China / A.Wu, Y.Peng, B.Huang, X.Ding et al. // *Cell Host Microbe.*-Feb7.-2020. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001. [Epub ahead of print]
14. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N.Zhu, D.Zhang, W.Wang, X.Li X et al. // *N Engl J Med.*Feb-20.-2020.Vol.382(№8).P.727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24.
15. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J.F. Chan, S.Yuan, K.H. Kok et al. // *Lancet.*-2020. -Vol.395(№10223).P.514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. Epub 2020.
16. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R.Lu, X.Zhao, J.Li et al. // *Lancet.*-Jan 30.-2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. [Epub ahead of print]
17. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution / D.Benvenuto, M.Giovannetti, A.Ciccozzi et al. // *J Med Virol.*-2020. doi: 10.1002/jmv.25688. [Epub ahead of print]
18. The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis / D.Benvenuto, M.Giovanetti, M.Salemi et al. // *Pathog Glob Health.*-2020. – Vol 12. - P. 1-4. doi: 10.1080/20477724.2020.1725339. [Epub ahead of print]
19. Ceraolo C. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus / C.Ceraolo, F.M. Giorgi // *J Med Virol.*-2020. doi: 10.1002/jmv.25700. [Epub ahead of print]
20. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan / Jasper Fuk-Woo Chan, K.H Kok, Z.Zhu et al. // *Emerging Microbes & Infections.*-2020.-Vol. 9.
21. Potential of large “first generation” human-to-human transmission of 2019-nCoV / X.Li, J.Zai, X.Wang, Y.Li // *J Med Virol.*-2020. doi: 10.1002/jmv.25693. [Epub ahead of print]
22. Callaway E. Why snakes probably aren't spreading the new China virus: one genetic analysis suggests reptilian reservoir — but researchers doubt that the coronavirus could have originated in animals other than birds or mammals / E.Callaway, D.Cyranoski // *Nature: Nature Publishing Group.*-2020. doi:10.1038/d41586-020-00180-8.
23. Zhang T., Wu Q., Zhang Z. Pangolin homology associated with 2019-nCoV.bioRxiv [Preprint].-Feb 20.-2020.Avaliable from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.950253>. [Data of application 01.03.2020].
24. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 / Z.Liu, X.Xiao, X.Weil, J.Li et al. // *J Med Virol.*-Feb 26.-2020. doi: 10.1002/jmv.25726. [Epub ahead of print]
25. Paules C.I. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold / C.I Paules, H.D Marston, A.Fauci // *Jama.*-2020. doi: 10.1001/jama.2020.0757[published Online First: 2020/01/24]
26. Host and infectivity prediction of Wuhan 2019 novel coronavirus using deep learning algorithm / Q.Guo, M.Li, C.Wang, P.Wang, Z.Fang, J.Tan et al. // *bioRxiv.* -Jan 25.-2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.21.914044>
27. Nishiura H. Initial Cluster of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections in Wuhan, China, Is Consistent with Substantial Human-to-Human Transmission / H.Nishiura, N.M.Linton, A.R.Akhmetzhanov // *J Clin Med.*-Feb 11.-2020.-Vol.9(№2). doi: 10.3390/jcm9020488.
28. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K., Chen R.,



- Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. medRxiv [Preprint].-09 Feb.-2020. Available from: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974> [Date of application :26.02.2020]
29. Guangbo L. Woman asymptomatic since returning to Anyang from Wuhan / L.Guangbo // Sina.-Jan 28.-2020. <https://news.sina.com.cn/s/2020-01-28/doc-iihnzakh6756480.shtml>. [Date of application : 27.02.2020]
  30. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany / C.Rothe, M.Schunk, P.Sothmann et al. // The New England journal of medicine.-January 30.-2020. doi: 10.1056/NEJMc2001468 [published Online First: 2020/02/01]
  31. Information Office of the State Council. Information office to hold press conference on joint preventing and controlling the epidemic of novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia Based on currently epidemiological survey, the latency period is generally from 3 to 7 days, with a maximum of 14 days. Unlike SARS-CoV, 2019-nCoV is contagious during the latency period. Available from: <http://www.scio.gov.cn/xwfbh/xwfbh/wqfbh/42311/42478/index.htm>. [Data of application 29.02.2020]
  32. Mahase E. China coronavirus: mild but infectious cases may make it hard to control outbreak, report warns / E.Mahase // BMJ (Clinical research ed).-Jan 28.-2020. doi: 10.1136/bmj.m325 [published Online First: 2020/01/30]
  33. Wang F.S. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? / F.S.Wang, C.Zhang // Lancet (London, England).-2020. -Vol.395(Nº10222). P.391-93. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30300-7 [published Online First: 2020/02/10]
  34. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients / L.Zou, F.Ruan, M.Huang, L.Liang et al. // N Engl J Med.-Feb 19.-2020. doi: 10.1056/NEJMc2001737. [Epub ahead of print]
  35. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples / Y.Pan, D.Zhang, P.Yang et al. // Lancet Infect Dis.-Feb 24.-2020. Feb 24. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4. [Epub ahead of print]
  36. The First Case of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Imported into Korea from Wuhan, China: Implication for Infection Prevention and Control Measures / J.Y.Kim, P.G.Choe, Y.Oh et al. // J Korean Med Sci.-Feb 10.-2020.-Vol.35(Nº5). doi: 10.3346/jkms.2020.35.e61.
  37. Wu Y.C. Overview of The 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): The Pathogen of Severe Specific Contagious Pneumonia (SSCP) / Y.C Wu, C.S Chen, Y.J.Chan // J Chin Med Assoc.-2020. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270. [Epub ahead of print].
  38. Guan W. The progress of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) event in China / W.Guan, J.Xian // J Med Virol.-2020. doi: 10.1002/jmv.25705. [Epub ahead of print]
  39. Wax R.S. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients / R.S.Wax, M.D.Christian // Can J Anaesth.-Feb 12.-2020. doi: 10.1007/s12630-020-01591-x. [Epub ahead of print].
  40. Brest M. Wuhan doctor treating coronavirus patients dies after contracting disease / M.Brest // Washington Examiner. Available from URL: <https://www.washingtonexaminer.com/news/wuhan-doctor-treating-coronavirus-patients-dies-after-contracting-disease> (Data of application 28.02.2020)
  41. Buckley C. Chinese Doctor, Silenced After Warning of Outbreak, Dies From Coronavirus / C.Buckley // The New York Times. Available from URL: <https://www.nytimes.com/2020/02/06/world/asia/chinese-doctor-li-wenliang-coronavirus.html> (Data of application 28.02.2020)
  42. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States / M.L.Holshue, C. De Bolt, S.Lindquist et al. // The New England journal of medicine.-2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001191 [published Online First: 2020/02/01]
  43. What is fecal-oral transmission? An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) / Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association // Chinese Journal of Epidemiology.-2020.-Vol.41(Nº2).-P.139-144.
  44. Gao Q.Y. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract / Q.Y. Gao, Y.X. Chen, J.Y. Fang // J Dig Dis.-Feb 25.-2020. doi: 10.1111/1751-2980.12851. [Epub ahead of print]
  45. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV / Y.Chen, Y.Guo, Y.Pan, Z.J Zhao // Biochem Biophys Res Commun.-Feb 17.-2020. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071. [Epub ahead of print]
  46. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity / W.Chen, Y.Lan, X.Yuan, X.Deng et al. // Emerg Microbes Infect.-Dec.-2020. Vol.9(Nº1). P.469-473. doi: 10.1080/22221751.2020.1732837.
  47. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H.Xu, L.Zhong, J.Deng, J.Peng et al. // Int J Oral Sci.-Feb 24.-2020. Vol.12(Nº1) doi: 10.1038/s41368-020-0074-x
  48. Rigidity of the Outer Shell Predicted by a Protein Intrinsic Disorder Model Sheds Light on the COVID-19 (Wuhan-SARS-CoV-2) Infectivity / G.K.Goh, A.K.Dunker, J.A.Foster, V.N.Uversky // Biomolecules.-Feb 19.-2020. Vol.10(Nº2). doi: 10.3390/biom10020331.
  49. Chang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety / L.Chang, Y.Yan, L.Wang // Transfus Med Rev.-Feb 21.-2020. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003. [Epub ahead of print]
  50. Perinatal and neonatal management plan for prevention and control of 2019 novel coronavirus infection (1st Edition) / Working Group for the Prevention and Control of Neonatal 2019-nCoV Infection in the Perinatal Period of the Editorial Committee of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics // Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi.-2020.-Vol.22(Nº2).-P.87-90.
  51. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? / J.Qiao // Lancet.-Feb 12.-2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
  52. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records / H.Chen, J.Guo, C.Wang, F.Luo et al. // Lancet.-Feb 12.-2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
  53. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia / H.Zhu, L.Wang, C.Fang, S.Peng et al. // Transl Pediatr.-Feb.-2020. Vol.9(Nº1). P.51-60 doi: <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
  54. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q.Li, X.Guan, P.Wu et al. // N Eng J Med.-2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. [Epub ahead of print]
  55. Preliminary prediction of the basic reproduction number of the Wuhan novel coronavirus 2019-nCoV / T.Zhou, Q.Liu, Z.Yang et al. // J Evid Based Med.-2020. doi: 10.1111/jebm.12376. [Epub ahead of print]
  56. Thompson R.N. Novel Coronavirus Outbreak in Wuhan, China, 2020: Intense Surveillance Is Vital for Preventing Sustained Transmission in New Locations / R.N Thompson // J Clin Med.-2020.-Vol.9(Nº2). doi: 10.3390/jcm9020498
  57. Shen M., Peng Z., Xiao Y., & Zhang L. Modelling the epidemic trend of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. bioRxiv [Preprint].-Jan 25.-2020. Available from:

- <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.23.916726v1.full> [Data of application:28.02.2020]
58. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission / X.Xu , P.Chen , J.Wang et al. // *SciChina Life Sci.*-2020.doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
59. Chao W. and Min Z.Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, has significant expression in the nasal, mouth, lung and colon tissues, and tends to be co-expressed with HLA-DRB1 in the four tissues.Preprints (www.preprints.org) [Preprint].-17 February.-2020. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0247/v1>[Date of application :26.02.2020]
60. Zhao Y.,Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y.,Zuo W.Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV.BioRxiv [Preprint].- 26 January. -2020.Avaliable from: <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985> [Date of application :26.02.2020]
61. Cheng Z.J.2019 Novel coronavirus: where we are and what we know / Z.J. Cheng, J.Shan // *Infection.*-Feb 18.-2020. doi: 10.1007/s15010-020-01401-y. [Epub ahead of print]
62. Yanyan Z., Miaomiao J., Liang G., Xiaoyun H. Single cell analysis of ACE2 expression reveals the potential targets for 2019-nCoV.Preprints (www.preprints.org) [Preprint]. -February 16.-2020. Available from: doi:10.20944/preprints202002.0221.v1. [Date of application :26.02.2020]
63. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia / G.W.Guan , L.Gao , J.W.Wang et al. // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.*-Feb 20.-2020.-Vol.28(№2) doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.002. [Epub ahead of print]
64. Backer J.A. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020 / J.A.Backer, D.Klinkenberg, J.Wallinga // *Euro Surveill.*-Feb 25.-2020.Vol.25(№5). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062.
65. Recommendations for general surgery clinical practice in novel coronavirus pneumonia situation / K.X. Tao, B.X.Zhang, P.Zhang et al. // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.*-2020.-Vol 8(0). doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2020.0001. [Epub ahead of print].