

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ В НОВЫХ ШТАММАХ SARS-COV-2 НА ПАТОГЕННОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ COVID-19

IMPACT OF MUTATIONS IN NEW SARS-COV-2 STRAINS ON THE PATHOGENICITY AND SPREAD OF COVID-19

М. Chertkoeva

Summary. In 2020, the world is facing a global Covid-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus. During this time, the virus has undergone many mutations, leading to the appearance of various strains. COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus has become a global pandemic, it is extremely important to study the pathological changes caused by this virus. A comparative analysis of the literature has shown that clinical and morphological changes in internal organs in COVID-19 have some similarities and differences in Russia and abroad. According to research data, pathological changes in the lungs are the main sign of COVID-19 in both cases. Characteristic morphological changes in the lungs include diffuse damage to alveolar structures, the formation of hyaline membranes, fibrosis and thrombosis of small vessels. Thus, the new coronavirus infection is characterized by high transmissibility, rapid transmission of the virus from one patient to those in contact with him. In this regard, the rate of increase in incidence remains the subject of special attention and research aimed at identifying factors, including the impact of mutations in new strains of SARS-CoV-2, that may influence the pathogenicity and spread of Covid-19. Several years after the global SARS epidemic, the current SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic has served as a reminder of how new pathogens can quickly emerge and spread through populations and ultimately cause serious public health crises. Prevention and surveillance programs play a key role in controlling infections of all kinds.

Keywords: respiratory viral infection, pathogenicity, SARS-CoV-2, virology, microbiology.

Черткоева Майя Гивиевна

Доцент, Северо-Осетинская государственная
медицинская академия
dosticmai@yandex.ru

Аннотация. В 2020 году мир столкнулся с глобальной пандемией Covid-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В течение этого времени вирус претерпел множество мутаций, приводящих к появлению различных штаммов. COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, стало глобальной пандемией, исключительно важно изучить патологические изменения, вызванные этим вирусом. Сравнительный анализ литературы показал, что клинические и морфологические изменения внутренних органов при COVID-19 имеют некоторые сходства и различия в России и за рубежом. Согласно данным исследований, патологические изменения в легких являются основным признаком COVID-19 в обоих случаях. Характерные морфологические изменения в легких включают диффузное повреждение альвеолярных структур, образование гиалиновых мембран, фиброз и тромбоз малых сосудов. Таким образом, для новой коронавирусной инфекции характерна высокая трансmissивность, быстрая передача вируса от одного заболевшего к контактирующим с ним лицам. В связи с этим темпы роста заболеваемости остаются объектом особого внимания и исследований, направленных на выявление факторов, включая влияние мутаций в новых штаммах SARS-CoV-2, которые могут влиять на патогенность и распространение Covid-19. Спустя несколько лет после глобальной эпидемии атипичной пневмонии нынешняя пандемия SARS-CoV-2/COVID-19 послужила напоминанием о том, как новые патогены могут быстро появляться и распространяться среди населения и в конечном итоге вызывать серьезные кризисы в области общественного здравоохранения. Программы профилактики и эпиднадзора играют ключевую роль в сдерживании любого рода инфекций.

Ключевые слова: респираторная вирусная инфекция, патогенность, SARS-CoV-2, вирусология, микробиология.

Введение

В 2020 году мир столкнулся с глобальной пандемией COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В течение этого времени вирус претерпел множество мутаций, приводящих к появлению различных штаммов. COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, стало глобальной пандемией, исключительно важно изучить патологические изменения, вызванные этим вирусом. Клинико-морфологический анализ внутренних органов играет ключевую роль в понимании патогенеза и влияния COVID-19 на различные системы организма. В данном обзоре мы рассмотрим последние исследования, посвященные клинико-морфологическому анализу изменений внутренних органов при COVID-19 и влияние

мутаций в новых штаммах SARS-CoV-2 на патогенность и распространение COVID-19.

Патологические изменения в легких: Исследования показывают, что COVID-19 вызывает развитие различных патологических изменений в легких, включая диффузный альвеолярный повреждения (DAD), фиброз, организацию и тромбоз сосудов [1]. Клинико-морфологический анализ выявил наличие гиалиновых мембран и гиалиновых тромбов, заполнение альвеолярных полостей эритроцитами и фибрином, а также повреждение эпителиальных клеток. Особое внимание следует обратить на вовлечение капиллярной сети и тромбоз сосудов, что может объяснить развитие острой респираторной недостаточности у пациентов с COVID-19 [2].

Влияние на сердце: Иммунологические и воспалительные процессы, вызванные COVID-19, могут приводить к сердечным осложнениям. Клинико-морфологический анализ сердца у пациентов с COVID-19 выявил наличие воспаления миокарда, интерстициального отека, нарушения микроциркуляции и даже некроза миокарда. Эти изменения могут быть связаны с развитием миокардита и дилатационной кардиомиопатии [3,4,5].

Поражение почек: COVID-19 может вызывать различные почечные осложнения, включая острый повреждение почек и развитие ацидоза.

Клинико-морфологический анализ показывает, что у пациентов с COVID-19 наблюдается повреждение почечных клубочков, воспаление интерстициальной ткани, отек и некроз эпителиальных клеток. Также отмечается образование тромбов в почечных сосудах. Эти изменения свидетельствуют о развитии острой почечной недостаточности и требуют специфического вмешательства и лечения [6,7].

Воздействие на печень: Исследования показывают, что COVID-19 может вызывать различные патологические изменения в печени. Клинико-морфологический анализ выявляет воспаление портальных и центральных вен, деструкцию гепатоцитов и наличие инфильтрации иммунных клеток в паренхиме печени. Эти изменения указывают на развитие гепатита и некроза печеночных клеток у пациентов с COVID-19 [8, 9].

Влияние на нервную систему: Некоторые пациенты с COVID-19 испытывают неврологические симптомы, исследования показывают наличие патологических изменений в нервной системе. Клинико-морфологический анализ выявляет наличие воспаления, глиальной активации, дегенерации нейронов и демиелинизации в различных областях головного мозга. Эти изменения могут объяснить неврологические симптомы и осложнения у пациентов с COVID-19 [10,11,12].

Сравнительный анализ литературы показал, что клинические и морфологические изменения внутренних органов при COVID-19 имеют некоторые сходства и различия в России и за рубежом. Согласно данным исследований, патологические изменения в легких являются основным признаком COVID-19 в обоих случаях. Характерные морфологические изменения в легких включают диффузное повреждение альвеолярных структур, образование гиалиновых мембран, фиброз и тромбоз малых сосудов [13].

Анализ случаев заболеваемости коронавирусом инфекциями, гриппом и атипичной пневмонией беременных женщин и исхода этих беременностей, происшедших при предыдущих эпидемиях, позволяет сделать

некоторые предположения о вероятных осложнениях, которые может вызвать заражение беременной женщины новой коронавирусной инфекцией (Zaigham M., Andersson O., 2020). Так, при эпидемии атипичной пневмонии в 2002 году, вызванной вирусом SARS-Cov, наблюдалось значительное количество осложнений течения беременности у зараженных пациенток, увеличение частоты преждевременных родов и самопроизвольных абортов на фоне заболевания. По данным S.Wong, K.Chow et al., в 2020 году более половины беременных женщин, зараженных SARS-Cov и имеющих симптомы тяжелого течения ОРВИ, нуждались в интенсивной терапии, около трети всех пациенток — в проведении ИВЛ. Уровень смертности беременных женщин в период эпидемии достиг 25 % (Yan J., Guo J., Fan C. et al., 2020). При этом течение ОРВИ было значительно тяжелее у беременных женщин, чем у небеременных.

В период эпидемии 2012 года на Ближнем Востоке, вызванной коронавирусом MERS-Cov, наблюдалось увеличение количества летальных исходов, и было установлено, что указанный вирус вызывает быстрое формирование дыхательной недостаточности по сравнению с SARS-Cov. Однако и в том, и в другом случае эпидемии данные о вертикальном способе передачи вируса от зараженной матери плоду зафиксированы не были (Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al., 2020).

На данный момент представлен ряд исследований, связанных с изучением влияния новой коронавирусной инфекции на течение беременности. Одни из первых исследований были проведены в Китае, в них приняли участие 69 беременных пациенток, зараженных вирусом SARS-Cov-2 преимущественно в третьем триместре беременности. В большинстве случаев наблюдались легкие или умеренные симптомы течения ОРВИ, только трое из всего числа зараженных женщин потребовалась интенсивная терапия (Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al., 2020; Woodworth K. R., Olsen E. O., Neelam V. et al., 2020).

В исследовании, проведенном специалистами из Китая и Всемирной организации здравоохранения в 2019 году, приняли участие 147 беременных пациенток. Среди них было 64 женщины с подтвержденным заражением вирусом Covid-19, 82 женщины — с подозрением на заражение и одна пациентка — с бессимптомным течением болезни. В результате исследования было установлено, что только в 8 % случаев заболевание протекало в тяжелой форме, у 1 % наблюдалось критически тяжелое состояние, сопровождающееся полиорганной недостаточностью. В большинстве же случаев (91 %) наблюдалось легкое или умеренное течение заболевания без формирования тяжелой формы течения инфекции. При этом был сделан вывод о том, что достаточно большое количество беременных женщин, у которых заболевание могло протекать в легкой или бессимптомной

форме, могли быть не включены в проводимое исследование (Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al., 2020).

Во время беременности возникает естественное состояние иммунологической толерантности, создающее предрасположенность к респираторным вирусным инфекциям. В связи с физиологическими изменениями в иммунной и сердечно-легочной системе у беременных женщин повышена вероятность тяжелого течения респираторных вирусных инфекций. Несмотря на окончание пандемии, объявленной Всемирной организацией здравоохранения, остаются вполне обоснованными исследования, посвященные влиянию вируса COVID-19 на течение беременности, учитывая вполне ожидаемые в будущем эпидемии вирусных заболеваний.

Таким образом, сбор информации о течении COVID-19 на фоне беременности, влиянии заболевания на мать и плод, эффективности и побочном воздействии назначаемого при COVID-19 лечения, является безусловно актуальным, т. к. до сегодняшнего дня рекомендации по ведению беременных с COVID-19 имеют недостаточно высокий уровень доказательности. Поиск эффективных методов профилактики гестационных и перинатальных осложнений при НКИ COVID-19 должен способствовать совершенствованию принципов ведения беременности у заболевших женщин.

Однако некоторые различия в клинических и морфологических особенностях замечены между исследованиями, проведенными в России и за рубежом. Например, исследования, проведенные в России, указывают на высокую частоту вовлечения сердца при COVID-19. Отмечается наличие морфологических изменений в миокарде, таких как нарушения цитоплазматических структур и фиброзные изменения, что может объяснять развитие кардиомиопатии у некоторых пациентов.

В других исследованиях, проведенных за рубежом, установлено, что COVID-19 может вызывать сосудистые изменения в различных органах, включая легкие, сердце, почки и печень. Наблюдаются микротромбозы и воспалительные изменения в сосудах, что может приводить к нарушению кровообращения и органной недостаточности [14].

Также было отмечено, что у некоторых пациентов с COVID-19 наблюдаются повреждения почек, выраженные в виде гломерулонефрита и тубулоинтерстициального поражения. Это может быть связано с прямым воздействием вируса на почечные клетки и/или иммунологическими реакциями.

Следует отметить, что данные о клинических и морфологических изменениях при COVID-19 постоянно обновляются, и дальнейшие исследования необходимы для полного понимания патогенеза этой инфекции.

Коронавирус SARS-Cov вызвал вспышку заболевания ОРВИ, сопровождаемую тяжелым острым респираторным синдромом в Китае в 2002 году. Коронавирус MERS-Cov стал причиной вспышки тяжелых ОРВИ на Ближнем Востоке в 2012 году [15,16]. Нынешняя вспышка заболевания новой коронавирусной инфекцией, вызванная коронавирусом SARS-Cov-2 возникла в Китае в 2019 году и к настоящему моменту получила широкое распространение по всему миру, не смотря на предпринимаемые повсеместно меры защиты населения разных стран.

Таблица 1.

Эпидемиологическое сравнение респираторных вирусных инфекций

Заболевание	Грипп	SARS	MERS	COVID-19
Безвредный патоген	Вирус гриппа	SARS-Cov	MERS-Cov	SARS-Cov-2
Базовое репродуктивное число	1.3	3	0.3–0.8	2.0–2.5
Показатель летальности	0.05–0.1%	9.6–11 %	34.4 %	3.4%
Время инкубации	1–4 дня	2–7 дней	6 дней	4–14 дней
Частота госпитализации	2 %	В большинстве случаев	В большинстве случаев	19%
Ежегодное заражение	1 млрд чел.	8098 (2003 г.)	420	продолжается
Ежегодная смертность	Более 100 000 чел.	Нет с 2003 г.	Нет с 2014 г.	продолжается

Инкубационный период заболевания находится в диапазоне 1–14 дней и в среднем составляет 5 дней. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, контактным и воздушно-пылевым путями. Тяжесть течения заболевания и выраженность ведущих симптомов варьируется от бессимптомного течения до тяжелой дыхательной недостаточности.

Уже известно, что вирус SARS-Cov-2 содержит четыре ключевых структурных белка: нуклеокапсидный (N), спайковый (S), малый мембранный белок (SM), мембранный гликопротеин (M). Спайковый белок включает две единицы (S1 и S2), в целом этот белок необходим вирусу для слияния с клеткой-хозяином путем взаимодействия с рецептор-связывающим донором. S1 определяет клеточный тропизм, S2 опосредует слияние вирус-клеточной мембраны. После слияния вирусная РНК высвобождается в цитоплазму клетки, где и происходит репликация вируса. Вновь образованные зародыши вируса сливаются с плазматической мембраной через вирион содержащие пузырьки для последующего высвобождения вируса [17,18].

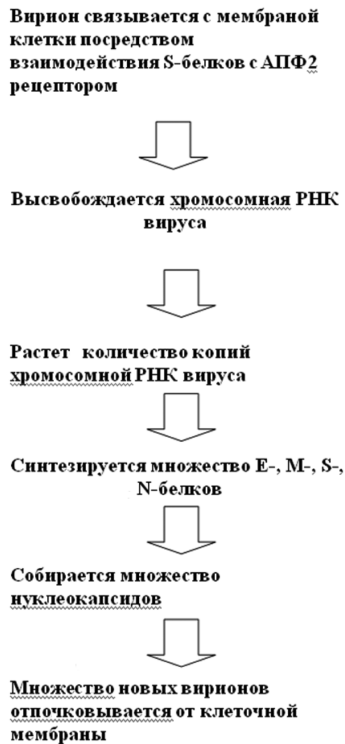


Рис. 1. Предполагаемый репродуктивный цикл вируса SARS-Cov-2

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является основным рецептором SARS-Cov-2 и провоцирует возникновение острых респираторных симптомов. По изученным данным рецептор АПФ 2 типа расположен на поверхности клеток различных органов человека, в первую очередь органов дыхания, пищевода, сердца, головного мозга (гипоталамуса и гипофиза), надпочечников, мочевого пузыря, а также эндотелия и макрофагов. Поэтому органами мишенями при поражении организма вирусом SARS-Cov-2 являются легкие, т.к. происходит поражение альвеолярных клеток 2 типа и на этом фоне развитие диффузного альвеолярного повреждения. В ряде случаев вирус поражает клетки эпителия желудка и кишечника, что провоцирует развитие катарального гастроэнтероколита и вызывает появление таких симптомов как рвота или диарея.

Основные симптомы заболевания соответствуют клиническим симптомам острой респираторной вирусной инфекции и чаще всего включают: повышение температуры тела, лихорадку, сухой кашель или кашель с небольшим количеством мокроты, появление выраженной астении и повышенную утомляемость, одышку. Зачастую также отмечаются снижение или полное исчезновение обонятельной (гипосмия и anosmia) и вкусовой (гипогизия и агизия) чувствительности, насморк, боль в горле, конъюнктивит. Реже проявляются такие симптомы как миалгия, головная боль, диарея, рвота, тахикардия, спутанность сознания. Значительная часть заболевших новой коронавирусной инфекцией переносят заболевание

бессимптомно. Факторами, отягчающими протекание инфекционного заболевания, являются возраст пациента (чаще тяжелая форма течения болезни наблюдается у людей старше 60 лет), а также у пациентов, имеющих такие хронические заболевания как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, почечная дисфункция и сахарный диабет. При этом подтвержденных данных о более тяжелом течении заболевания Covid-19 беременными женщинами по сравнению с небеременными инфицированными нет.

Таксономия и происхождение коронавирусов. Коронавирусы (coronaviruses, CoVs) представляют собой сферические частицы размером 80-120 нм в диаметре. Они содержат позитивно-смысловую (positive-sense) одноцепочечную РНК (single-stranded RNA, ssRNA) протяженностью 27-32 т.п.н. [10], образующую нуклеокапсид. Нуклеокапсид окружен белковой мембраной и липосодержащей внешней оболочкой, от которой отходят булавовидные шиповидные отростки (спайки, spikes), предназначенные для взаимодействия с трансмембранными рецепторами клеток-мишеней. В 1960-х гг. первые обнаруженные коронавирусы относили к ортомиксо- и пара-миксовирусам на основании сходства их размера и общности выделения от пациентов с инфекциями дыхательных путей [12]. До начала 1980-х гг. оболочечные вирусы относили к коронавирусам по характерной морфологии, выявляемой электронно-микроскопическим исследованием — далеко отстоящими друг от друга шиповидными отростками, образующими вокруг вирусных частиц «корону» [15]

Выводы

Таким образом, для новой коронавирусной инфекции характерна высокая трансмиссивность, быстрая передача вируса от одного заболевшего к контактирующим с ним лицам. В связи с этим темпы роста заболеваемости. Спустя несколько лет после глобальной эпидемии атипичной пневмонии нынешняя пандемия SARS-CoV-2/COVID-19 послужила напоминанием о том, как новые патогены могут быстро появляться и распространяться среди населения и в конечном итоге вызывать серьезные кризисы в области общественного здравоохранения. Программы профилактики и эпиднадзора играют ключевую роль в сдерживании любого рода инфекций. Профилактическая вакцинация — это самый безопасный и экономически эффективный способ предотвратить заболевание и смерть от COVID-19, а также лучший вариант борьбы с ожидаемыми будущими вариантами. Ежегодно вирусологи осуществляют эпиднадзор за циркулирующими штаммами вируса гриппа и корректирует протоколы, чтобы отразить результаты при подготовке вакцин против наиболее растут, что требует повышение мер по раннему выявлению и лечению пациентов, зараженных SARS-Cov-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abreu E Silva GM, Porto A, Santos PS, et al. Post-mortem findings for 7 SARS-CoV-2-positive forensic autopsies: a case series. *Diagn Pathol.* 2020;15(1):89.
2. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198–209.
3. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–277.
4. 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):420–422.
5. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(6):590–592.
6. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219–227.
7. Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020;323(24):2518–2520.
8. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411–417.
9. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989–992.
10. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. SARS-CoV-2 infection of the human heart: ACE2, viral tropism, and pathophysiology. *Cell.* 2020;181(2):1–6.
11. Schmittgen TD, Jiang J, Liu Q, Yang L. A high-throughput method to monitor the expression of microRNA precursors. *Nucleic Acids Res.* 2004;32(4):e43.
12. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Vascular inflammation and endothelial activation in severe COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10238):e133–e134.
13. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):700
14. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629–632.

© Чертокоева Майя Гивиевна (docmicmai@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»