

# COVID-19: що необхідно знати про пандемію коронавірусної інфекції

Коронавірусна інфекція COVID-19 (надалі – COVID-19) – потенційно тяжке гостре респіраторне захворювання, спричинюване новим штамом коронавірусів під назвою SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 – Коронавірус-2, який спричинює тяжкий гострий респіраторний синдром). Вперше вірус SARS-CoV-2 був ідентифікований у грудні 2019 р., коли став причиною спалаху респіраторних захворювань невідомої етіології в м. Ухань (провінція Хубей, Китай).

Перше повідомлення про виявлення 44 випадків вірусних пневмоній, спричинених раніше невідомим патогеном, було надіслано до ВООЗ (Всесвітньої організації охорони здоров'я) 31 грудня 2019 р. Вже 30 січня 2020 р. ВООЗ визнала COVID-19 надзвичайною ситуацією глобального значення, а 11 березня оголосила про світову пандемію (востаннє пандемію оголошували в 2009 р. через спалах грипу, спричинений вірусом H1N1).

У матеріалі наведена інформація про етіологію, клінічну картину, принципи діагностики COVID-19, сучасні відомості про етіотропне лікування та специфічну профілактику інфекції.

## Етіологія

SARS-CoV-2 – раніше невідомий штам РНК-вмісних бета-коронавірусів, який належить до родини *Coronaviridae*. SARS-CoV-2 є сьомим з усіх відомих типів коронавірусів, здатних уражати людей (N.J. Beeching et al., 2020). До родини *Coronaviridae* також належать SARS-CoV (спричинив епідемію світового масштабу у 2002–2003 р., коли було зареєстровано 8 437 випадків захворювань, з них 813 летальних) та MERS-CoV (спричинив епідемію Близькосхідного респіраторного синдрому в Південній Кореї у 2015 р., коли було зареєстровано 182 випадки захворювання, з них 33 летальних; до літа 2015 р. випадки MERS-CoV були виявлені в 26 країнах світу; станом на 18 лютого 2020 р., починаючи з вересня 2012 р., у світі зареєстровано 2 521 підтверджений випадок захворювання, з них 866 смертей; згідно з даними European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), з 6 грудня 2019 р. нові випадки захворювання реєструють щорічно).

На сьогодні відомо, що за своєю будовою SARS-CoV-2 є подібним до SARS-CoV і MERS-CoV, проте відрізняється від них. Аналіз геному SARS-CoV-2 підтвердив природне, а не штучне походження вірусу: «Порівнюючи дані про послідовності геному відомих штамів коронавірусів, ми можемо твердо зазначити, що SARS-CoV-2 виник у результаті природних процесів», – заявив Крістіан Андерсен, доктор філософії, доцент кафедри імунології та мікробіології американського медичного науково-дослідницького центру Scripps Research.

Вірус може тривалий час зберігатися на поверхнях: до 72 год – на пластику та нержавіючій сталі, до 24 год – на картоні та до 4 год – на мідній поверхні (Bushmaker T. et al., 2020).

## Епідеміологія

Згідно з інформацією ВООЗ, поширення COVID-19 від людини до людини відбувається через дрібні краплі секрету, які виділяються під час чхання та кашлю хворої людини. Краплі секрету інфікованої людини можуть потрапляти на оточуючі поверхні та предмети побуту. Інші люди можуть інфікуватися COVID-19 при доторканні до контамінованих предметів побуту та потім до свого обличчя, а також у разі вдихання дрібних крапель секрету хворої людини, яка знаходиться поряд і кашляє, чхає або розмовляє. Саме тому дотримання правил особистої гігієни, а також дистанції (перебування на відстані не менше ніж 2 м від осіб з респіраторними симптомами) має ключове значення для зменшення поширеності SARS-CoV-2 та запобігання розвитку захворювання.

## Клінічна картина

Коронавірусна інфекція COVID-19 – гостра респіраторна інфекція, тяжкість симптомів якої варіює від легкого грипоподібного захворювання до тяжкої вірусної пневмонії та ГРДС (гострого респіраторного дистрес-синдрому) з летальним наслідком.

Описані лабораторно підтверджені безсимптомні випадки захворювань COVID-19. Існують певні докази, що безсимптомні носії здатні поширювати інфекцію, проте рівень передачі є вищим у людей, які мають симптоми захворювання (Rothe C. et al., 2020).

Згідно з даними ВООЗ, до найпоширеніших симптомів COVID-19 належать **лихоманка, втома та сухий кашель**. Іншими поширеними симптомами є задишка та міалгії, дещо рідше зустрічаються анорексія та біль у горлі. Менш поширеними симптомами

COVID-19 є запаморочення, головний біль, ринорея, біль у грудях і кровохаркання.

**Останнім часом було отримано все більше даних щодо того, що особи, зазвичай молодого віку, можуть взагалі не мати жодних значних симптомів, але в них може спостерігатися втрата нюху чи смакових відчуттів.**

Так, за даними одного італійського дослідження, близько 53% госпіталізованих пацієнтів відзначали розлади смаку або нюху (Giacomelli A. et al., 2020).

Існують дані про дерматологічні прояви COVID-19 (пекетії, уртикарний висип, везикули та ін.), проте вивчення уражень шкіри при даному захворюванні потребує проведення подальших досліджень (Recalcati S. et al., 2020).

Вважають, що симптоми ураження травного тракту при COVID-19 реєструють рідко (в 1–10% хворих у дослідженій серії випадків; Huang C. et al., 2020; Chen N. et al., 2020; Wang D. et al., 2020; Guan W.J. et al., 2020), проте цей показник може бути недооціненим: у дослідженні Zhang J.J. та співавт. симптоми ураження травного тракту при COVID-19 відзначали в 40% хворих.

При об'єктивному обстеженні у хворих з COVID-19 зазвичай відзначають лихоманку, кашель і/або утруднення дихання. Під час аускультативної легень можуть відзначитися бронхіальне дихання, крепітація, інспіраторні вологі хрипи, при розвитку ГРДС – тахікардія, тахіпное та ціаноз, які супроводжують гіпоксію.

ГРДС є основним ускладненням тяжких випадків COVID-19 і відзначається у 15–29% пацієнтів дослідженої серії випадків (Huang C. et al., 2020; Chen N. et al., 2020; Wang D. et al., 2020). Термін «ГРДС» означає гіпоксемічну дихальну недостатність, яка супроводжується некардіогенним набряком легень. Ознаки, характерні для ГРДС, наведені в таблиці.

### Прогноз та фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19

За даними ВОЗ, високий ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19 і смерті відзначається серед людей віком > 60 років і осіб з супутніми захворюваннями. Згідно з наказом МОЗ України від 13.03.2020 № 663, до групи ризику розвитку ускладнень при COVID-19 належать пацієнти з:

- тяжкими хронічними захворюваннями легень і серцево-судинної системи;
- нирковою недостатністю;
- імуносупресивними станами (первинними і вторинними імунодефіцитами);

- тяжкими алергічними захворюваннями або станами;
- автоімунними захворюваннями.

Згідно з даними Wu C. та співавт. (2020), похилий вік, нейтрофілія, підвищення рівня ЛДГ (лактатдегідрогенази) та Ддимеру в сироватці крові асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ГРДС та смерті серед хворих з COVID-19.

За результатами ретроспективного аналізу Liu W. та співавт. (2020), факторами, які асоціюються з поганим прогнозом при COVID-19, є похилий вік, куріння в анамнезі, висока температура тіла при госпіталізації, дихальна недостатність, низький рівень альбуміну в сироватці крові та підвищення рівня С-реактивного білка.

### COVID-19: принципи діагностики

#### Лабораторні дослідження

Діагноз COVID-19 підтверджують лабораторно шляхом дослідження зразків мокротиння з верхніх і нижніх дихальних шляхів за допомогою ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції). Зразки з верхніх і нижніх дихальних шляхів, зібрані в перші дні після появи симптомів COVID-19, мають більшу діагностичну цінність для ідентифікації вірусу.

Один позитивний тест на COVID-19 підтверджується другим тестом ПЛР, який визначає інший ген SARS-CoV-2. Негативний результат дослідження в пацієнта з підозрою на COVID-19 також підтверджується за допомогою повторного дослідження матеріалу дихальних шляхів (мокротиння, ендотрахеального аспірату тощо).

Один негативний тест на SARS-CoV-2 і позитивний результат дослідження щодо іншого респіраторного збудника не виключає зараження COVID-19. Якщо існує обґрунтована підозра на інфікування COVID-19, слід перевірити інший зразок за допомогою ПЛР-дослідження.

Зразки госпіталізованих з COVID-19 пацієнтів повинні забиратися й досліджуватися кожні 2–4 дні, поки не будуть отримані два послідовні негативні результати досліджень з 24-годинним інтервалом.

#### Інструментальні дослідження

За підозри на пневмонію необхідна інструментальна візуалізація органів дихання. Наявність односторонніх інфільтратів у легенях визначається у 25% випадків, двосторонніх – у 75% випадків (Beeching N., 2020). У дослідженні Sun P. та співавт. (2020) було продемонстровано, що патологічні зміни органів грудної порожнини на КТ були зареєстровані у 97% шпиталізованих з COVID-19 пацієнтів. Точнішим методом

Таблиця. ГРДС: перебіг, класифікація, причина набряку та рентгенологічні зміни

Показник	Легкий ГРДС	Помірний ГРДС	Тяжкий ГРДС
Характер перебігу	Гострий початок: поява нових симптомів ураження легень або посилення наявних протягом одного тижня після розвитку захворювання		
Гіпоксемія	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 201–300 мм рт. ст. при $\text{PEEP}/\text{CPAP} \geq 5$ см $\text{H}_2\text{O}$ або відсутності вентиляції	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ мм рт. ст. при $\text{PEEP} \geq 5$ см $\text{H}_2\text{O}$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ мм рт. ст. при $\text{PEEP} \geq 5$ см $\text{H}_2\text{O}$
Причини набряку	Дихальна недостатність не може бути повністю пояснена серцевою недостатністю або надлишком рідини. Потрібна об'єктивна оцінка (наприклад, ехокардіографія), аби виключити гідростатичну причину набряку, якщо немає факторів ризику		
Рентгенологічні зміни	Двобічна інфільтрація, що не може бути пояснена плевральним випотом, колапсом частки або цілої легені або вогнищевими ураженнями		

візуалізації патологічних змін органів грудної клітки (ОГК) є комп'ютерна томографія (КТ).

До типових ознак, які ідентифікують на КТ легень у пацієнтів з COVID-19, належать множинні двосторонні часткові та субсегментарні ділянки затемнень по типу «матового скла» або ущільнення (периферичні або задні переважно у нижніх частках легень), ущільнення міждольового інтерстицію по типу «хатичної бруківки» («crazy paving» sign), симптом повітряної бронхограми; міжчасткові або септальні потовщення, потовщення прилеглої плеври, субплевральні ураження, плевральний випіт. У невеликій кількості випадків можуть візуалізуватися поодинокі вогнищеві ураження, плевральний випіт, лімфаденопатія та круглі кістозні зміни легень (Shi H. et al., 2020).

У діагностиці COVID-19 може бути корисним проведення ультразвукового дослідження легень, яке дозволяє ідентифікувати потовщення та нерівномірність лінії плеври, різні варіанти В-ліній (вертикальних гіперехогенних ліній, які можуть бути індикатором ураження легень), плевральний випіт та ін. Перевагою ультразвукового дослідження легень є портативність та доступність методики, можливість отримання зображення в режимі реального, відсутність променевого навантаження.

### COVID-19 та специфічне лікування: що відомо на сьогодні

На сьогодні жоден препарат не був затверджений для лікування або профілактики COVID-19 (Cennimo J.D. et al., 2020). Водночас численні лікарські засоби як перспективні в лікуванні COVID-19 продовжують вивчатися в сотнях клінічних випробовувань, які проходять по всьому світу. Нижче наведена інформація про деякі специфічні противірусні препарати та результати дослідження їх ефективності при COVID-19.

**Ремдесивір** – новий експериментальний противірусний препарат широкого спектру, належить до групи нуклеозидних аналогів. На тваринних моделях було продемонстровано, що ремдесивір здатен інгібувати реплікацію SARS-CoV і MERS. Згідно з даними CDC, ремдесивір інгібує реплікацію вірусу шляхом передчасного припинення транскрипції вірусної РНК, активний *in vitro* щодо SARS-CoV-2, *in vitro* та *in vivo* щодо споріднених бетакоронавірусів. Наразі тривають декілька клінічних досліджень (3-тя фаза) щодо вивчення ефективності ремдесивіру при COVID-19.

**Гідроксихлорохін і хлорохін** – препарати, які застосовують для лікування малярії та деяких ревматологічних захворювань. Зокрема, хлорохін застосовують для лікування та хіміопротекції малярії, тоді як гідроксихлорохін – для лікування ревматоїдного артриту, системного червоного вовчачка та пізньої шкірної порфірії. Обидва препарати мають активність *in vitro* щодо SARS-CoV, SARS-CoV-2 та інших коронавірусів, при цьому гідроксихлорохін є відносно ефективнішим проти SARS-CoV-2 (Wang M. et al., 2020; Colson P. et al., 2020; Yao X. et al., 2020).

Невелике рандомізоване контрольоване дослідження Gautret P. та співавт. (2020) продемонструвало, що застосування гідроксихлорохіну асоціюється зі зменшенням вірусного навантаження SARS-CoV-2 у носоглотці більшості пацієнтів. Разом з тим, інші дослідження не змогли відтворити аналогічні результати. Згідно

з заявою дослідницької групи в Китаї, застосування хлорохіну фосфату в дозі 500 мг двічі на добу протягом 10 днів має розглядатись у пацієнтів з пневмонією, спричиненою COVID-19 (Cennimo J.D. et al., 2020). Дослідники Yao X. та співавт. рекомендують застосування гідроксихлорохіну в навантажувальній дозі 400 мг двічі на добу і потім по 200 мг двічі на добу протягом 4 днів.

Гідроксихлорохін має схожий терапевтичний ефект, як і хлорохін, але менше побічних ефектів, вважається безпечним для застосування у вагітних та є більш доступним у деяких країнах (Zhou D. et al., 2020). Разом з тим, ці настанови ґрунтуються на слабких доказах та піддаються критиці. Згідно з даними CDC, на сьогодні немає достатніх даних про результати клінічних випробувань гідроксихлорохіну/хлорохіну, які дозволили б рекомендувати їх для лікування COVID-19.

**Лопінавір/ритонавір** у недавньому клінічному випробуванні не виявив очікуваної ефективності при лікуванні хворих, госпіталізованих з COVID-19 (Cao B. et al., 2019). Раніше повідомляли, що лопінавір/ритонавір у комбінації з IFN- $\beta$  демонстрував покращення клінічних показників у мармозеток і мишей, інфікованих MERS.

Важливо зазначити, що вивчення безпечності застосування цих препаратів при COVID-19 потребує такої ж уваги, як і вивчення їх ефективності. На сьогодні відомо, що хлорохін/гідроксихлорохін, азитроміцин і лопінавір/ритонавір мають потенційний зв'язок з підвищеним ризиком серцевої смерті (Kalil A. et al., 2020).

### Вакцинація та COVID-19

На сьогодні не існує специфічної профілактики COVID-19, вакцина знаходиться на стадії розробки. Наприкінці лютого 2020 р. ВООЗ заявила, що вакцина проти COVID-19 може стати доступною через 18 міс.

16 березня 2020 р. на базі NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Disease – Національного інституту алергії та інфекційних захворювань) у США була розпочата Іша фаза клінічного випробування вакцини проти COVID-19 під назвою «mRNA 1273». У відкритому дослідженні беруть участь 45 здорових дорослих добровольців віком від 18 до 55 років, дослідження триватиме близько 6 тиж. Дослідження оцінює різні дози експериментальної вакцини щодо її безпеки та імуногенності. Це перший з декількох етапів клінічного випробування, спрямованого на оцінку потенційної користі вакцини проти COVID-19.

### Висновки

Таким чином, COVID-19 – гостре респіраторне захворювання, тяжкість перебігу якого варіює від легкого грипоподібного стану до тяжкої пневмонії та ГРДС з летальним кінцем. До групи ризику щодо тяжкого перебігу COVID-19 належать люди віком > 60 років та особи з супутньою патологією. Діагностика COVID-19 проводиться з використанням серологічних, молекулярно-генетичних та інструментальних методів. Лікування хворих з COVID-19 симптоматичне, існують обмежені дані щодо ефективності деяких препаратів (хлорохін, гідроксихлорохін, ремдесивір). Вакцина проти COVID-19 перебуває у стадії розробки.

Підготувала Анастасія Козловська