

В.П. Широбоков,

академік Національної академії наук України та Національної академії медичних наук України,
завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Коронавірус та інші емерджентні інфекції

Коротко наведено дані про найтяжчі емерджентні інфекції вірусної природи. Розглянуто основні властивості та епідемічні передумови поширення коронавірусних інфекцій та сучасного стану вивчення вірусу, що спричинив пандемію COVID-19.

Внаслідок застосування вакцин, імунних сироваток та антибіотиків у ХХ сторіччі вдалося досягти неабияких успіхів у подоланні розповсюдження глобальних інфекцій, які своїм поширенням загрожували існуванню людства. Саме завдяки наполегливості науковців (біологів, мікробіологів, лікарів різних спеціальностей) та стрімкого технічного розвитку вдалося в короткі терміни подолати натуральну віспу в глобальному масштабі та в багатьох країнах ліквідувати поліомієліт. Намітилася позитивна тенденція до зниження частоти виникнення і розповсюдження багатьох інфекційних захворювань. Значні успіхи у вивченні молекулярних механізмів спадковості значно змінили наші уявлення про біологію живого як на рівні клітинному, так і на рівні організму. Людство опинилося на порозі можливого втручання у процес репродукції та штучного формування біологічних структур із заздалегідь заданими властивостями. Однак виявилось не все так оптимістично просто. Наприкінці минулого століття людство зіштовхнулося з неочікуваними явищами — стрімким ростом антибіотикорезистентності та появою нових, раніше невідомих небезпечних інфекційних захворювань, які супроводжувалися високою смертністю. Їх раптова, неочікувана поява закріпила за ними назву емерджентних (від англійського emergency — надзвичайна ситуація, непередбачуваність). Вони не лише спричинили спалахи невідомих захворювань у різних кутках світу, а також стали причиною тривожних епідемічних ситуацій локального і всесвітнього масштабу. Біологія людини і всього живого на Землі — це постійний динамічний процес, де людина є безпосереднім учасником різних еволюційних щаблів.

Сьогоднішня ситуація, що виникла у світі внаслідок несподіваного глобального поширення нового вірусного захворювання, спричиненого вірусом SARS-CoV-2, є екстремальним випадком з точки зору епідеміологічних закономірностей, як вважає професор **Володимир Павлович Широбоков**, академік Національної академії наук України та Національної академії медичних наук України, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Особливості виникнення, поширення і трансформації хвороботворного вірусу, його патогенну здатність та унікальні характеристики, які призвели до стрімкого поширення захворювання, стали предметом цього обговорення.

Причини виникнення та особливість поширення

У процесі філогенетичного розвитку паразитичні живі істоти, включаючи бактерії та віруси, закріплені за певними видами чутливих до них господарів. Не є винятком і вид *Homo sapiens*, у якого є свої, людські збудники, що викликають антропонозні захворювання і передаються виключно від людини до людини. Частина інфекційних захворювань відноситься до зооантропонозів, тобто може уражати і людину, і тварин (сказ, туляремія, бруцельоз, сибірка та ін.). За певних умов може відбуватися подолання збудником міжвидових бар'єрів, і така трансформація призводить до появи нових небезпечних емерджентних інфекцій. За останні півстоліття людство зіткнулося із 70 нозологічними формами емерджентних захворювань, що спричинено негативним впливом на біосферу та її біоценози діяльності людей (вирубка лісів, глобальне потепління, інтенсивні трансконтинентальні транспортні зв'язки, техногенні викиди з мутагенною актив-

ністю та ін.). У 75% випадків походження емерджентних інфекцій людини пов'язане із тваринним світом.

Подібна ситуація спостерігалася на початку ХХ століття під час наймасовішої пандемії грипу у 1918–1919 рр. гірковісної «іспанки», що викликала незнану за всю історію людства масову смертність, що за деякими підрахунками коливалася від 40 до 150 млн осіб. Саме так трапилося і при спалаху нової респіраторної коронавірусної інфекції, відомої на сьогодні як COVID-19. Ця інфекція характеризується вражаючими показниками швидкості поширення та кількості померлих. Головною передумовою такої ситуації є повна відсутність імунітету у населення до невідомої інфекції, що раптово виникла. До найбільш поширених та вивчених емерджентних інфекцій належать досить небезпечні вірусні захворювання, деякі з них наведені в табл. 1.

Збудником пандемії COVID-19 є вірус SARS-CoV-2. Вірус належить до родини *Coronaviridae*, представленої більше ніж 40 видами, що уражають ссавців і птахів. Викликають у них певні захворювання та підтримують циркуляцію патогену серед носіїв у дикій природі. Чутливими господарями для коронавірусів, які циркулюють серед тварин, є свині (викликають смертельний трансмісивний гастроентерит), коні, собаки та кішки (вірус інфекційного перитоніту кошачих), кити (білуга), кажани, різні види мишей, шурів, байбаків, дикобразів, їжаків; у птахів давно відомий коронавірус смертельного бронхіту курей, коронавіруси уражають також журавлів, куріпок, індиків та ін.). З 1965 р. відомі коронавіруси, здатні спричиняти різні респіраторні захворювання у людей. Вони не викликали особливої стурбованості, оскільки зумовлені ними захворювання верхніх дихальних шляхів мають сезонний характер і легкий перебіг. Однак характерний для них **повітряно-крапельний шлях передачі** робить ці захворювання з точки зору епідеміології доволі небезпечними, оскільки за рахунок високої контагіозності спричиняє значне поширення збудника.

Особливості коронавірусів

За будовою коронавіруси — це складні оболонкові віруси з **позитивною (+) одноланцюговою РНК**. Велике занепокоєння у світі останнім часом викликала низка респіраторних емерджентних інфекцій, спричинених вірусами роду *Betacoronavirus* із підроду *Orthocoronavirinae*. Ця підродина містить 4 роди вірусів:

- рід *Alphacoronavirus* (11 видів);
- рід *Betacoronavirus* (9 видів);
- рід *Gammacoronavirus* (2 види);
- рід *Deltacoronavirus* (8 видів).

Природними господарями перших двох родів є кажани, двох останніх — птахи. При електронній мікроскопії коронавіруси мають характерні особливості: віріони середніх розмірів (100–120 нм), наявність поверхневої біліпідної мембрани — суперкапсидної оболонки. Від її поверхні відходять шипи (пепломери) характерної грушоподібної форми, що створює враження своєрідної корони на поверхні віріону, звідси і назва «коронавіруси».



Таблиця 1. Найбільш поширені та вивчені емерджентні інфекції

Вірусний патоген	Рік виявлення	Таксономічний рід	Захворювання
Rotavirus	1973	Rotavirus	Ротавірусний гастроентерит
Ebola virus	1976	Ebola-like	Геморагічна лихоманка Ебола
Hantaan virus	1977	Hantavirus	Геморагічна лихоманка з нирковим синдромом
Nipah henipavirus	1984	Henipavirus	Інфекція Ніпах з розвитком респіраторного синдрому та геморагічного енцефаліту
Flavivirus	1944	Flavivirus	Лихоманка денге, 7-денна лихоманка
Avian Influenza A/H5N1	1997	Influenza virus A	Пташиний грип людей
SARS-CoV	2002	Coronavirus	Тяжка гостра респіраторна інфекція, клінічно «атипова пневмонія»
MERS-CoV	2012	Coronavirus	Коронавірус Близького Сходу
SARS-CoV-2	2019	Coronavirus	Гостра респіраторна інфекція другого типу COVID-19

Нижче представлена електронна мікрофотографія коронавірусу (рис. 1) та схематична будова (рис. 2).

Ці пепломери відіграють особливу роль у здатності вірусу проникати вглиб клітини для подальшого розмноження. На рис. 3 схематично представлена тонка будова віріону на прикладі коронавірусу 2019-nCoV.

Як видно зі схеми будови вірусу SARS-CoV-2, структура його передбачає існування принаймні 4 вірусних білків. Ще декілька закодованих вірусом білків знаходимо в цитоплазмі інфікованої клітини (неструктурні вірусні білки). Суттєво те, що S-білок «шипа», маючи тримірну структуру, утворює специфічне рецепторне поле із вкрай високою тропністю до трансмембранного

клітинного рецептора — білка АПФ-2 (ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)). Саме так коронавірус спритно проникає всередину клітини, демонструючи в цьому плані унікальні властивості. Саме тропність до АПФ забезпечує йому контакт із органами-мішенями. Як відомо, АПФ займає до 25% структури клітинної мембрани епітеліальних клітин, перш за все альвеолярних. Причому є і вікові відмінності наявності та концентрації цього білка на поверхні клітин. Так, доведено, що його концентрація мінімальна у дітей молодшого віку і поступово підвищується, досягаючи максимуму в старшому віці — 14–19 років. Це вірогідно і пояснює низьку захворюваність дітей, а у разі виникнення хвороби вона здебільшого має легкий неускладнений перебіг.

Така здатність має неабияке клінічне значення. По-перше, це зумовлює високу тропність цього патогена до епітеліальних клітин, які мають високу щільність рецепторів білка АПФ-2; по-друге — пояснює особливу вразливість різних вікових категорій хворих та розвиток переважно патології в дихальних шляхах, особливо дистальної їх ділянки (альвеол). Представництво рецептора АПФ має високу щільність у клітинах альвеолярного та бронхолегеневого дерева легень, та дещо нижчу — у кишечнику. Тому найбільш вразливим органом є легені, особливо їх дистальна — альвеолярна ділянка, що і призводить до масивного плазматичного просякнення через порозну мембрану альвеолярної стінки в інтерстиціальний простір із формуванням клініки псевдонабряку легень, відомого як гострий респіраторний дистрес-синдром. Стосовно генетичної структури цього коронавірусу, то вона завдяки наполегливості китайських вчених була розшифрована вже в січні 2020 р. Це мало не лише суто наукове значення, оскільки дало змогу встановити вид збудника, означити його місце у таксономічному ряду, а також дозволило розробити за короткий період діагностичні тест-системи та розпочати роботу над створенням вакцини.

Нуклеотидні послідовності вірусної РНК становлять близько 30 тис. нуклеотидів. Встановлені ділянки РНК, відповідальні за синтез вірусних білків, 10 з яких на сьогодні ідентифіковані. Вірус у генетичному плані мінливий за рахунок мутацій та рекомбінацій — приєднання фрагментів геному інших вірусів. Виявлено також два генетичних підтипи вірусу — L (70%) та S (30%).

Це дало можливість ідентифікувати вірогідного збудника у дикій природі та його хазяїна. Вірогідніше за все ними можуть бути кажани. Виділений від них коронавірус за нуклеотидними послідовностями на 99% зівставний із тим, який викликає COVID-19 у людей. Вважають, що коронавірус кажанів спочатку інфікував ссавців панголінів (проміжний господар або «підсилю-

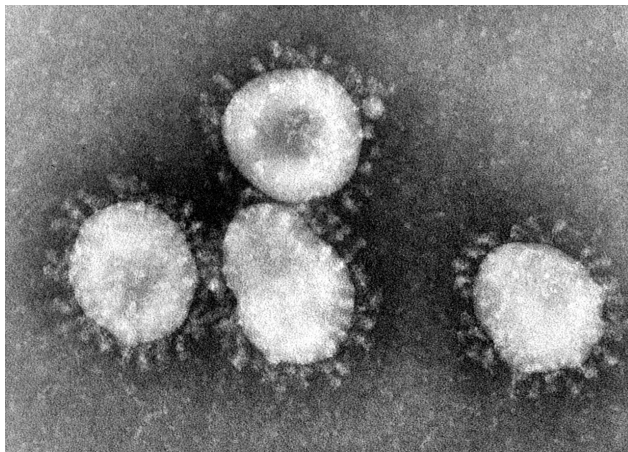


Рис. 1. Електронна мікрофотографія коронавірусу

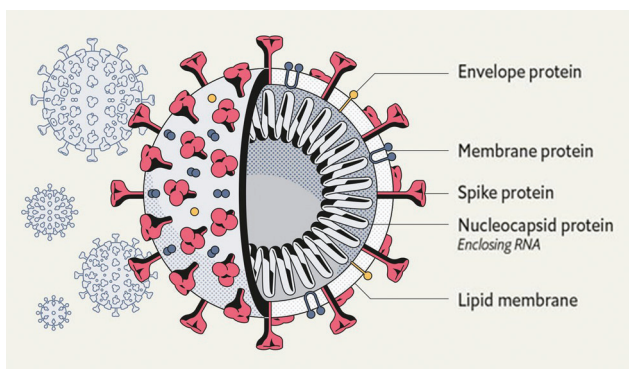


Рис. 2. Схема будови коронавірусу

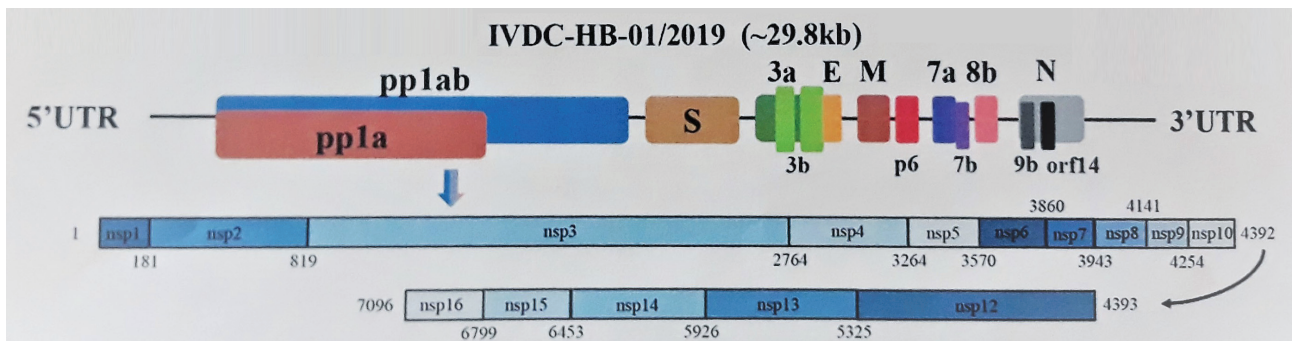


Рис. 3. Геном вірусу SARS-CoV-2 та білки, що ним кодуються

Таблиця 2. Чутливість коронавірусів до фізичних та хімічних чинників

Фізичний чинник	Стан	Термін зберігання
Температура	Ліофілізований стан (4° С)	Зберігається роками
	Заморожування (70° С)	
	33 °С	16 год
Стойкість у зовнішньому середовищі	56 °С	10 хв
	У складі аерозолу	8–10 год
УФ-випромінювання	У воді	До 9 діб
Органічні розчинники, детергенти		15 хв
70% етанол та 1% хлоргексидин		Деякі хвилини
45% ізопропанол		До 2 хв
30% N-пропанол		30 с
0,2% ментрону етил сульфат		
80% етанол		
Гель із вмістом 85% етанолу		
Гель із вмістом 95% етанолу		



Цвіте азійські (SARS-CoV)



Верблюди одногорбі (MERS-CoV)



Панголіни (SARS-CoV-2)

вач»), подолавши, таким чином, видовий бар'єр. Від панголінів інфікувалася людина — можливо, при вживанні м'яса цих ссавців («велетенських ящерів»), або перетертих поверхневих рогових щитків, яким приписують цілющі властивості. Існує припущення, що міжвидовий перехід збудника спричинений тісним контактом з носіями вірусу із природного середовища: кажанами і панголінами. Саме таким виявився ринок морепродуктів міста Ухань, провінція Хубей, Китайська Народна Республіка, де у великій кількості представлені на продаж кажани, рептилії, цвіте та інші представники дикої фауни живцем. Саме вони є хазяями різних видів коронавірусів, у тому числі й гіркозвісного збудника COVID-19.

Коронавіруси, попри свою крихку природу, мають відносно високу стійкість у зовнішньому середовищі та до деяких фізичних і хімічних чинників. Основні з них наведено у **табл. 2**.

Наведені властивості збудника виявляти стійкість у зовнішньому середовищі та до дії певних фізичних і хімічних сполук має не лише суто теоретичне значення, але може з успіхом бути використане для знезараження інфікованих поверхонь та для запобігання розповсюдженню вірусу в зовнішньому середовищі.

Чинники розвитку та поширення захворювання

З точки зору еволюційного розвитку живого, віруси виникли на етапі первісного життя, постійно видозмінювалися, змінюючись разом зі своїми господарями. Практично всі віруси, які циркулюють у людській популяції, первинно мають тваринне походження. До цієї категорії вірусів належать також відомі на сьогодні коронавіруси. Це РНК-віруси із притаманною генетичною мінливістю та здатністю до дрейфу генів. Ця особливість і робить їх досить «спритними», оскільки вони не лише здатні змішуватися із генетичним матеріалом, потрапляючи до клітин господаря і забезпечуючи таким чином собі високу генетичну мінливість, а також змішуватися з генетичним матеріалом інших вірусів, набуваючи дедалі більшої вірулентності та генетичної унікальності. Ця особливість з практичної точки зору має доволі високе епідеміологічне значення, підкреслив академік В. Ширококов. Оскільки наявність природного резервуару для вірусів, здатність до міжвидового поширення, висока схильність адаптуватися до нового господаря спричиняють появу нових патогенів, які становлять загрозу для людей і тварин, викликаючи спалахи нових захворювань. І цей процес буде перманентно підтримуватися рівно стільки, скільки існують природні резервуари для вірусів. А з епідеміологічної точки зору нам слід ретельно стежити за еволюцією зооантропонозних інфекцій і бути готовими до нових спалахів

інфекційних захворювань на зразок пташиного грипу, ВІЛ-інфекції чи теперішнього COVID-19 тощо. *Важливо підкреслити, що серед наведених збудників усі мають природні резервуари, що робить їх досить мінливими, а епідемічні штами формуються за певними закономірностями. І ще одна важлива деталь — збудники, які спричинили епідемічну загрозу, а в разі із COVID-19 це призвело до пандемії, потрапили до людей від тварин.* І розмова про їх штучне походження, напевно, не що інше, як вигадка. Так було при появі коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому SARS у 2002 р. (проміжним господарем були цвіте), Близькосхідного респіраторного синдрому MERS (проміжними господарями виявились однокорбі верблюди) (**рис. 4**). Необхідно дуже уважно стежити за подальшою еволюцією вірусів із роду *Betacoronavirus*, природними господарями яких є кажани різних видів.

Щодо формування та поширення нових емерджентних інфекцій, зокрема й вірусного походження, необхідно приймати до уваги такі чинники:

А. Біологічні фактори — генетична мінливість, генетичні мутації та транслокації генетичного матеріалу вірусів, а також міжвидові генетичні рекомбінації у вірусів.

Б. Зоогеографічні фактори — зміна ареалу проживання певних видів тварин в зонах, не притаманних для виду, техногенні катастрофи, екологічні зміни навколишнього середовища, раптова зміна клімату на Землі, вплив радіоактивного випромінювання.

В. Соціально-економічні фактори — підвищена щільність населення, соціально-економічний розвиток регіону, висока міграційна активність.

При аналізі епідемічної ситуації, викликаній поширенням коронавірусної інфекції, перш за все, необхідно пам'ятати, що навколишній світ живої природи знаходиться у постійному мінливому стані. Людина, яка є невід'ємною складовою цього процесу, є лише учасником на глобальному полі біологічних еволюційних перетворень.

Не варто забувати і про так звані реемерджентні інфекції — вже переможені раніше та контрольовані інфекційні захворювання, які набули нового епідемічного потенціалу внаслідок різних причин: антибіотикорезистентність (туберкульоз), послаблення рівня популяційного імунітету (кір, коклюш, вітрянка), зменшення боротьби з переносниками (малярія) та ін. Вони знову набули несподіваного розповсюдження і стали епідемічно небезпечними. Отже, перед сучасною інфектологією постають нові проблеми, які потребують об'єднання зусиль медичної науки і практики.