

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634

# Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19

А.В. Горелов<sup>1,2</sup>, А.А. Плоскирева<sup>1,3</sup>, А.Д. Музыка<sup>1</sup><sup>1</sup>ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен вопросам эволюции клинико-патогенетических особенностей новой коронавирусной инфекции COVID-19. В настоящее время ключевым звеном, определяющим основные параметры патогенеза, клиники и эпидемиологии SARS-CoV-2, является его мутагенез, приведший к естественному отбору нескольких мутаций с отчетливыми функциональными последствиями. Инфекция, вызванная вариантом омикрон, в целом сопровождается развитием меньшего числа тяжелых случаев, чем вызванная вариантами дельта и бета, большей частотой развития боли в горле, при этом частота головной боли, диареи, потери вкуса и anosмии ниже. Эволюция клинического течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, характеризуется снижением тяжести заболевания у взрослых пациентов и повышением риска госпитализации у детей, преимущественно в возрасте до 5 лет. Описанная эволюция патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 обосновывает поиск эффективных и безопасных препаратов с широким спектром противовирусного действия, разрешенных к применению у детей разных возрастных групп. К таким лекарственным средствам относится имидазолiletанамид пентандиовой кислоты, эффективность и безопасность которого в терапии широкого спектра ОРВИ и COVID-19 доказаны в ряде клинических исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** SARS-CoV-2, COVID-19, острые респираторные вирусные инфекции, мутации, мутагенез, омикрон, дельта, имидазолiletанамид пентандиовой кислоты.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Горелов А.В., Плоскирева А.А., Музыка А.Д. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):626–634. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.

# Evolution of the clinical and pathogenetic characteristics of the coronavirus disease COVID-19

A.V. Gorelov<sup>1,2</sup>, A.A. Ploskireva<sup>1,3</sup>, A.D. Muzyka<sup>1</sup><sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

The review elucidates the evolution of the clinical and pathogenetic characteristics of the novel coronavirus infection COVID-19. Currently, the mutagenesis of SARS-CoV-2 which has led to natural selection of several mutations with distinct functional effects is considered as the key mechanism determining the major parameters of the disease pathogenesis, clinical course, and epidemiology. In general, as compared with the diseases caused by delta and beta variants, omicron variant infection is associated with a lower number of severe cases, a higher prevalence of sore throat and a lower prevalence of headache, diarrhea, taste loss, and anosmia. The evolution of the clinical course of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 is characterized by less severity of the disease in adult patients and a higher hospitalization risk in children, especially those under 5 years of age. The described evolution of pathogenetic aspects of the coronavirus disease COVID-19 supports the search for effective and safe antivirals with a broad spectrum of activity approved for using in children of different age groups. The list of such medications includes pentanedioic acid imidazolyl ethanamide. Its efficacy and safety have been proven for the treatment of a wide range of acute viral respiratory infections and COVID-19 in multiple clinical trials.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2, COVID-19, acute viral respiratory infections, mutations, mutagenesis, omicron, delta, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide.

**FOR CITATION:** Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Muzyka A.D. Evolution of the clinical and pathogenetic characteristics of the coronavirus disease COVID-19. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):626–634 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2 впервые был обнаружен в декабре 2019 г. В январе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила распространение этой инфекции чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта 2020 г. — пандемией. На момент написания статьи в мире зарегистрировано более 640 млн случаев заболевания и более 6,6 млн летальных исходов.

Геном вируса был полностью расшифрован в январе 2020 г. и зарегистрирован в базе данных GenBank. За период изучения новой коронавирусной инфекции было зарегистрировано большое число геновариантов возбудителя, часть из которых стала значимой и получила всемирное распространение. Изменение генетических свойств вируса неизбежно должно влиять на патогенетические особенности инфекционного процесса и клинические проявления инфекции.

## ЭВОЛЮЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ COVID-19

Сравнительное исследование клинических проявлений COVID-19, проведенное в Китае, показало, что значимыми отличиями в клинической картине между геновариантами дельта и омикрон являются (см. таблицу) [1]:

- ♦ у лиц, переболевших геновариантом омикрон, — более молодой возраст, более выраженная лейкопения, более высокие уровни тромбокриты (риск тромбозов), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ) 6;
- ♦ у лиц, переболевших геновариантом дельта, — более частая бессимптомная форма, лихорадка, кашель, головная боль, заложенность носа, аносмия, агевзия, диарея.

Значимые отличия в клинической картине между геновариантами бета и омикрон:

- ♦ у лиц, переболевших геновариантом омикрон, — более частая легкая форма инфекции, более высокие уровни СРБ, тромбокриты (риск тромбозов), большая частота лихорадки, кашля, боли в горле, заложенности носа, ринита;
- ♦ у лиц, переболевших геновариантом бета, — более выраженная лейкопения, более частая агевзия, диарея.

Во время циркуляции варианта омикрон значимо возросла потребность в госпитализации детей. Госпитализированные пациенты были в основном в возрасте до 5 лет (90% против 71% всех детей во время волн омикрона и дельты соответственно) и, как правило, имели меньше сопутствующих заболеваний (56% против 79% во время волн омикрона и дельты соответственно,  $p=0,20$ ). Вариант омикрон характеризовался отличной от варианта дельта клинической картиной, со значительно более высокой и часто плохо переносимой температурой тела ( $p=0,03$ ) и усилением симптомов со стороны пищеварительной системы ( $p=0,01$ ) [2].

Таким образом, инфекция, вызванная вариантом омикрон, в целом сопровождается развитием меньшего числа тяжелых случаев, чем вызванная вариантами дельта и бета, большей частотой развития боли в горле, при этом частота головной боли, диареи, потери вкуса и аносмии ниже. При инфекции, вызванной омикроном, отмечались статистически значимо более высокие уровни СРБ ( $p<0,0001$ ) и SARS-CoV-2-специфических IgG ( $p<0,0001$ ), чем при инфицировании дельта- и бета-вариантами (см. таблицу). Тромбокрит у пациентов с вариантом

омикрон был статистически значимо выше, чем у пациентов с дельта- и бета-вариантами (0,05 против 0,03 и 0,03 соответственно,  $p<0,0001$ ). Уровни ИЛ-6 у пациентов в группе омикрона были выше, чем у пациентов в группе дельта ( $p<0,0001$ ) (см. таблицу), что подтверждает проведенные ранее при гриппе исследования по адаптивным свойствам ИЛ-6 при вирусных инфекциях.

При этом клиническая картина инфекции, вызванной вариантом омикрон, у детей характеризуется более тяжелым течением, обусловленным в первую очередь высокой лихорадкой и поражением желудочно-кишечного тракта.

## ЭВОЛЮЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ COVID-19

В настоящее время ключевым звеном, определяющим основные параметры патогенеза, клиники и эпидемиологии SARS-CoV-2, является его мутагенез, приведший к естественному отбору нескольких мутаций с отчетливыми функциональными последствиями. Первая хорошо изученная замена, D614G, стала доминирующей и в настоящее время присутствует в большинстве вариантов, играя важную роль в усилении репликации вируса [3]. Другая замена, N501Y, конвергентно эволюционировала в варианты альфа (B.1.1.7), бета (B.1.351), гамма (P.1) и омикрон (B.1.1.529). N501Y усиливает взаимодействие спайк-белка с рецептором ACE2 человека [4, 5]. Многочисленные другие исследования показали, что среди пациентов, инфицированных вариантом дельта (B.1.617.2), была более высокая доля госпитализированных в отделение интенсивной терапии, а также умерших из-за наличия девяти мутаций в спайковом белке SARS-CoV-2 [6, 7]. Сообщалось, что омикрон, содержащий наибольшее количество мутаций в спайк-белке по сравнению с другими существующими геновариантами, вызывает более мягкий фенотип заболевания, чем дельта-вариант [8, 9].

Исследование на кошках показало, что после интраназальной инокуляции SARS-CoV-2 D614G или вариантом дельта кошки становились сонливыми, у них повышалась температура тела, в то время как инфицированные омикроном животные имели субклинические проявления и, как и животные в контрольной группе (ложное заражение), набирали вес в течение всего эксперимента. У кошек, интраназально инокулированных SARS-CoV-2 D614G и вариантом дельта, регистрировали более высокие уровни вирусывыделения в отделяемом из полости носа, тогда как у животных, инокулированных омикроном, наблюдались существенно более низкие уровни вирусывыделения, распределения вируса в тканях и меньшая вирусная нагрузка в тканях. Ответы на нейтрализующие антитела (nAbs) были выше у кошек, зараженных SARS-CoV-2 D614G или дельта. SARS-CoV-2 D614G- и дельта-вариантная инфекция индуцировали выработку воспалительных цитокинов, включая высокий уровень ИЛ-2, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора, нейтрофильного хемоаттрактанта на 3-й день после заражения и ИЛ-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, нейтрофильного хемоаттрактанта на 7-й день после заражения [10].

F. Tarrés-Freixas et al. [11] инфицировали трансгенных мышей K18-hACE2 изолятами B.1, B.1.351/бета, B.1.617.2/дельта и BA.1.1/омикрон и продемонстрировали гетерогенную инфекционность и патогенез инфекции.

**Таблица.** Сравнительная оценка клинических особенностей COVID-19, вызванной разными геновариантами коронавируса [1]**Table.** Comparative assessment of Clinical characteristics of COVID-19 caused by different coronavirus genetic variants [1]

Параметр Parameter	Омикрон Omicron (n=310)	Дельта Delta (n=96)	Бета Beta (n=326)	p
Возраст, годы / Age, years	35 (11-53) <sup>a,b,c</sup>	42,5 (28-56,5)	52,5 (42-64)	<0,0001
Пол: / Gender:				
женский / female	174 (56,13)	53 (55,21)	158 (48,47)	
мужской / male	136 (43,87)	43 (44,79)	168 (51,53)	
Вакцинация, доза / Vaccination, dose	2 (2-3)	2 (2-2)	0 (0-0)	<0,0001
Клиническое течение: / Clinical classifications:				
бессимптомная / asymptomatic	10 (3,23) <sup>b,c</sup>	4 (4,17)	102 (31,29)	
легкая степень / mild	179 (57,74)	48 (50,00)	53 (16,26)	
умеренная степень / moderate	118 (38,06)	43 (44,79)	171 (52,45)	<0,0001
тяжелая степень / severe	3 (0,97)	1 (1,04)	0	
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л / White blood cell, ×10 <sup>9</sup> /L	5,405 (4,36-7,01) <sup>a,b,c</sup>	6,18 (5-7,35)	5,04 (4,05-6,25)	<0,0001
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л / Lymphocyte count, ×10 <sup>9</sup> /L	1,48 (1-2,01)	1,2 (0,5-2,5)	1,555 (1,19-1,95)	0,0907
Нейтрофилы, % / Neutrophil, %	55,35 (45,7-64,65)	59,7 (50,8-67,2)	56,95 (50,8-64,3)	0,0449
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	2,86 (0,91-7,37) <sup>b,c</sup>	2,44 (0,50-7,68)	0,5 (0,499-5,67)	<0,0001
ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/mL	6,5 (4,7-10,1)	2,84 (1-5,62)	5,22 (2,43-16,87)	<0,0001
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/mL	0,05 (0,04-0,08) <sup>a,b</sup>	0,03 (0,02-0,04)	0,03 (0,02-0,05)	<0,0001
CD4, клеток/мкл / CD4, cell/μL	548,42 (366,23-788,86)	618,5 (425-776)	581,5 (462,5-841,5)	0,4511
CD8, клеток/мкл / CD8, cell/μL	334,28 (186,65-519,16)	372 (286-526)	347 (241-490)	0,2788
IgG	0,87 (0,24-20,99) <sup>a,b</sup>	0,49 (0,43-0,58)	0,39 (0,06-6,25)	<0,0001
IgM	2,0625 (0,195-29,94) <sup>b,c</sup>	3,15 (0,47-17,11)	1,1 (0,08-7,41)	<0,0001
<b>Симптомы / Symptoms</b>				
Лихорадка: / Fever:				
да / yes	122 (39,35) <sup>a,b,c</sup>	59 (61,46)	58 (17,79)	
нет / no	188 (60,65)	37 (38,54)	268 (82,21)	<0,0001
Кашель: / Cough:				
да / yes	151 (48,71) <sup>a,b,c</sup>	82 (85,42)	117 (35,89)	
нет / no	159 (51,29)	14 (14,58)	209 (64,11)	<0,0001
Боль в горле: / Sore throat:				
да / yes	118 (38,06) <sup>b,c</sup>	30 (31,25)	24 (7,36)	
нет / no	192 (61,94)	66 (68,75)	302 (92,64)	<0,0001
Головная боль: / Headache:				
да / yes	21 (6,77) <sup>a</sup>	15 (15,63)	25 (7,67)	
нет / no	289 (93,23)	81 (84,38)	301 (92,33)	0,0197
Мышечная болезненность: / Muscular soreness:				
да / yes	16 (5,16)	7 (7,29)	14 (4,29)	
нет / no	294 (94,84)	89 (92,71)	312 (95,71)	0,4752
Заложенный нос: / Stuffy nose:				
да / yes	28 (9,03)	20 (20,83)	8 (2,45)	
нет / no	282 (90,97)	76 (79,17)	318 (97,55)	<0,0001
Насморк: / Running nose:				
да / yes	31 (10,00)	17 (17,71)	14 (4,29)	
нет / no	279 (90,00)	79 (82,29)	312 (95,71)	<0,0001
Потеря вкуса: / Taste loss:				
да / yes	2 (0,65)	21 (21,88)	9 (2,76)	
нет / no	308 (99,35)	75 (78,13)	317 (97,24)	<0,0001

## Окончание таблицы

## Table (continued)

Параметр Parametr	Омикрон Omicron (n=310)	Дельта Delta (n=96)	Бета Beta (n=326)	р
<b>Симптомы / Symptoms</b>				
<b>Аносмия: / Anosmia:</b>				
да / yes	5 (1,61)	23 (23,96)	6 (1,84)	<0,0001
нет / no	305 (98,39)	73 (76,04)	320 (98,16)	
<b>Диарея: / Diarrhea:</b>				
да / yes	10 (3,23)	14 (14,58)	12 (3,68)	<0,0001
нет / no	300 (96,77)	82 (85,42)	314 (96,32)	

**Примечание.** «a» означает, что различия между группами пациентов с инфекцией, вызванной вариантом омикрон и вариантом дельта, являются статистически значимыми; «b» означает, что различия между группами пациентов с инфекцией, вызванной вариантом омикрон и вариантом бета, являются статистически значимыми; «c» означает, что различия между группами пациентов с инфекцией, вызванной вариантом дельта и вариантом бета, являются статистически значимыми; данные представлены как n (%) или среднее (диапазон).

**Note.** “a” indicates that the difference between omicron group and delta group are statistically significant; “b” indicates that the difference between omicron group and beta group are statistically significant; “c” indicates that the difference between delta group and beta group are statistically significant. CRP — C-reactive protein; data are shown as number (%) or mean (range).

Авторы установили, что В.1,351/бета-вариант был наиболее патогенным, в то время как ВА.1,1/омикрон характеризовался снижением вирусной РНК и отсутствием основных видимых клинических признаков.

На трансгенных мышах, экспрессирующих человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2 (hACE2), было изучено пространственно-временное распределение и патоморфологические особенности инфекции центральной нервной системы (ЦНС) после интраназального заражения вариантами SARS-CoV-2, а также после предшествующей вирусной инфекции гриппа А. За исключением варианта омикрон, как обнаружили авторы, все остальные варианты распространялись в ЦНС. Инфекция ограничивалась нейронами и, по-видимому, распространялась из обонятельной луковицы главным образом в базально ориентированные отделы головного мозга и в спинной мозг, независимо от экспрессии ACE2 и без признаков гибели нейрональных клеток, повреждения аксонов или демиелинизации. В то же время постоянно наблюдались активация микроглии, микроглиоз и легкая воспалительная реакция с преобладанием макрофагов и Т-клеток, сопровождающаяся апоптотической гибелью эндотелиальных, микроглиальных и иммунных клеток без очевидной инфекции в них. Микроглиоз и апоптоз иммунных клеток указывают на потенциальную роль микроглии в патогенезе и вирусном эффекте при COVID-19 и возможном нарушении неврологических функций, особенно при long-COVID [12].

В исследовании на биоптатах тканей человека *in vitro* и тканей хомяков *in vivo* был выявлен переход тропизма от обонятельного к респираторному эпителию по мере эволюции вируса. Анализ каждого варианта показал, что SARS-CoV-2 WA1 или дельта поражал часть обонятельных нейронов в дополнение к основным клеткам-мишеням. Дельта-вариант обладает более широкой способностью к клеточной инвазии в подслизистую оболочку, в то время как омикрон дольше задерживается в синоназальном эпителии [13].

Еще в одном исследовании, на мышах, оценивали патогенез вариантов SARS-CoV-2, экспрессирующих ACE2 (K18-hACE2). Восеминедельных мышей K18-hACE2 инокулировали интраназально вирусом В.1 или В.1.1.7 (альфа),

В.1.351 (бета), В.1.617.2 (дельта) или В.1.1.529 (омикрон). Полученные авторами результаты демонстрируют, что вирусы В.1.1.7, В.1.351 и В.1.617.2 обладают существенно большей летальностью, чем штамм В.1, у мышей K18-hACE2. Заражение вариантами В.1.1.7, В.1.351 и В.1.617.2 приводило к значительно более высоким титрам вируса в легких и головном мозге мышей по сравнению с вирусом В.1. Интересно, что у мышей, инфицированных вариантом В.1.1.529, наблюдались менее тяжелые клинические признаки и высокая выживаемость. В ходе исследования обнаружили, что репликация В.1.1.529 (омикрон) была значительно ниже в легких и головном мозге инфицированных мышей по сравнению с другими вариантами вируса. Уровни транскрипции цитокинов и хемокинов в легких В.1- и В.1.1.529-инфицированных мышей были значительно ниже, чем у мышей, зараженных другими вариантами [14].

Было установлено, что вариант омикрон вызывает гораздо меньшую обонятельную дисфункцию, чем предыдущие варианты. Новые мутации делают его более гидрофобным и щелочным по сравнению с предыдущими вариантами, что может уменьшить проникновение слоя слизи и, следовательно, может вызывать снижение инфицирования обонятельного эпителия [15].

Механизмы, лежащие в основе аносмии при COVID-19, включают высокую аффинность связывания вируса с ACE2 и эффективное слияние мембраны вируса с хозяином, что в совокупности приводит к высокой эффективности проникновения вируса в ненейронные клетки обонятельного эпителия в полости носа. Этот вывод дополнительно подтверждается структурными данными белка о мутации D614G, которая предсказывает усиленное проникновение вируса в клетку хозяина из-за снижения преждевременного выпадения спайков, независимого от клеток-мишеней (что делает более доступными триммеры спайков для связывания ACE2), а также за счет усиления стадии слияния мембран. Суммарный эффект всех 15 мутаций, присутствующих в рецепторсвязывающем домене шипа омикрона, существенно не изменяет его сродство к рецептору ACE2. Следовательно, снижение обоняния омикроном не может быть связано с более низким связыванием ACE2.

Важно отметить, что вирусы могут использовать 2 различных пути проникновения в клетку: один — слияние поверхностных мембран с участием протеазы, экспрессирующей трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2), а другой — слияние эндосомальных мембран через катепсины. Омикрон может использовать оба пути проникновения, но предпочитает эндосомальный путь слиянию мембран, опосредованному TMPRSS2. Это говорит о том, что он обладает более низкой эффективностью проникновения в клетки из-за более низкого слияния мембран в типах клеток, которые устойчиво экспрессируют TMPRSS2. В целом новые мутации минимально изменяют аффинность связывания с рецептором, но эффективность проникновения в клетку хозяина снижается в клетках, экспрессирующих протеазу TMPRSS2. Поскольку клетки в обонятельном эпителии в избытке экспрессируют TMPRSS2, эти основные клетки-мишени в обонятельном эпителии могут меньше заражаться новым вариантом омикрон [14].

Репликация омикрона заметно ослаблена как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. Такое тканеспецифическое различие в вирулентности омикрона, по-видимому, также относится к обонятельному эпителию. Омикрон вызывает лишь легкую инфекцию слизистой оболочки полости носа, но обуславливает значительное поражение слизистой оболочки дыхательных путей у хомяков, хотя конкретные типы клеток, которые инфицируются в обонятельном эпителии после инокуляции омикроном, еще предстоит идентифицировать.

Вариант омикрон имеет некоторые общие черты с коронавирусом SARS-1 (SARS-CoV-1), в основном более высокую зависимость от эндосомального пути проникновения в клетку и более низкую фузигенную активность мембраны вируса-хозяина. Способность вариантов SARS-CoV-2 альфа и дельта вызывать быструю аносмию может потребовать пути проникновения в клетки TMPRSS2 и высокой способности к слиянию мембран в сочетании с эффективным расщеплением фурина, и только этот путь может обеспечить повышенную инфекционность, необходимую для быстрой индукции аносмии при COVID-19. SARS-CoV-1 и вариант омикрон, по-видимому, не вызывают частой аносмии, поскольку они используют менее эффективный эндосомальный путь. Почему эндосомальный путь проникновения во вспомогательные клетки не является эффективным способом заражения этим типом клеток? Клетки разработали стратегии предотвращения проникновения вирусов на стадии эндоцитоза путем экспрессии эндосомальных факторов рестрикции, таких как трансмембранные белки, индуцируемые интерфероном. Обонятельные опорные клетки могут экспрессировать такие факторы и, следовательно, могут быть лучше защищены от проникновения эндосомального вируса, но более восприимчивы к проникновению на поверхность клеток, опосредованному TMPRSS2.

Для относительно нормального обоняния требуется всего 5–10% функциональных обонятельных нейронов. Следовательно, незначительные изменения в проникновении слизи или эффективности проникновения в клетки могут оказать значительное (усиленное) влияние на достижение этого порога. Чтобы вызвать аносмию, можно подсчитать, что вирус должен уничтожить в течение 3–4 дней (до их регенерации) не менее 90% всех поддерживающих клеток. Из-за вышеупомянутых механизмов омикрому

и штамму D614 может быть трудно устранить 90% клеток, и тогда инфицированные пациенты не будут испытывать аносмии [15].

М. Taquet et al. [16] провели оценку неврологического и психиатрического риска после заражения SARS-CoV-2 до и после появления вариантов альфа (B.1.1.7), дельта (B.1.617.2) и омикрон (B.1.1.529). Профили риска были схожими непосредственно до и сразу после появления альфа-варианта (n=47 675 в каждой когорте). Сразу после (по сравнению с незадолго до) появления дельта-варианта (n=44 835 в каждой когорте) наблюдался повышенный риск ишемического инсульта, эпилепсии или судорог, когнитивного дефицита, бессонницы и тревожных расстройств, что усугублялось увеличением смертности. При циркуляции омикрона (n=39 845 в каждой когорте) смертность была ниже, чем непосредственно перед появлением этого варианта, но риски неврологических и психиатрических исходов оставались одинаковыми.

Нарушения гемостаза могут быть результатом тромбоцитопении при COVID-19. В связи с возникновением тромбоцитопении при COVID-19 патофизиология тромбоцитопении при COVID-19 в настоящее время стала важной темой в исследованиях крови. Важным возможным патогенезом является молекулярная мимикрия. В вариантах COVID-19 может произойти изменение спайка и измениться влияние на молекулярную мимикрию, что может дополнительно указывать на ассоциацию с тромбоцитопенией. R. Mungmunpuntipantip et al. [17] оценили степень молекулярной мимикрии между спайковым белком SARS-CoV-2 и человеческим тромбоцитиним дикого типа и важными вариантами COVID-19. Авторы использовали анализ молекулярного сходства для оценки влияния мутаций в вариантах SARS-CoV-2. Омикрон демонстрировал самый низкий показатель сходства из всех вариантов. Меньшие показатели сходства в вариации могут означать более низкий уровень имитации. В результате, вероятно, проблема тромбоцитопении, связанной с COVID-19, при этом варианте SARS-CoV-2 будет выражена в меньшей степени. Теми же авторами исследовалось изменение сродства к связыванию с рецептором ACE2 в вариантах SARS-CoV-2 бета, дельта и омикрон. Согласно результатам анализа наблюдается изменение сродства связывания с рецептором в каждом изученном мутировавшем варианте по сравнению с классическим диким типом SARS-CoV-2. Исследование показало, что омикрон имеет большую степень изменения, чем хорошо известные значимые варианты бета и дельта. В результате модификации аффинности предполагается быстрое распространение из-за более простой передачи. Тем не менее авторы исследовали аффинность только с помощью биоинформатического анализа, поэтому для подтверждения полученных результатов требуются дальнейшие исследования [18]. Кроме того, было показано изменение электростатических взаимодействий между рецепторсвязывающим доменом коронавируса SARS-CoV-2 и рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2. Наибольшие изменения были обнаружены в варианте омикрон, за которым следуют варианты дельта и бета. Вариант омикрон более трансмиссивен, чем дикий тип и другие варианты [19].

Y.N. Zhang et al. [20] в исследовании на хомяках и мышках оценили, может ли вариант SARS-CoV-2 омикрон использовать mACE2 в качестве входного рецептора. В ходе

этой работы клетки ВНК-21, экспрессирующие mACE2 или hACE2, использовали для оценки вирусной инфекционности. Клетки ВНК-21 трансфицировали экспрессирующей плазмидой pCAGGS-mACE2 или pCAGGS-hACE2 за 24 ч до заражения SARS-CoV-2 (WIV04) или вариантом омикрон при множественности заражения (MOI) 0,01. В отличие от WIV04, который был репликативным только в hACE2-трансфицированных клетках ВНК-21, инфекция варианта омикрон продуцировала SARS-CoV-2 нуклеокапсидный белок (NP) позитивные клетки как в hACE2, так и в mACE2 трансфицированных клетках с помощью непрямого иммунофлуоресцентного анализа с использованием SARS-CoV-2 NP-специфических антител. Экспрессия mACE2 или hACE2 в трансфицированных клетках ВНК-21 была подтверждена иммуноферментным анализом с антителом S-tag. В использованных в качестве отрицательного контроля наивных клетках ВНК-21, инфицированных вариантом WIV04 или омикроном, не наблюдалось вирусных антиген-позитивных клеток. Результаты показали, что SARS-CoV-2 омикрон может также использовать mACE2 в качестве входного рецептора для вирусной инфекции помимо общего рецептора hACE2, используемого другими вариантами.

Омикрон BA.1 обладает более высоким сродством к ACE2 по сравнению с дельтой, что обеспечивает значительное отклонение от терапевтических моноклональных и вызванных вакциной поликлональных нейтрализующих антител после двух доз [21, 22]. Шип омикрона неэффективно использует клеточную протеазу TMPRSS2, которая способствует проникновению в клетки через слияние плазматической мембраны, с большей зависимостью от проникновения клеток через эндоцитарный путь. В соответствии с неоптимальным расщеплением S1/S2 и невозможностью использования TMPRSS2 образование синцития шипом омикрона было существенно нарушено по сравнению с дельта-шипом. Менее эффективное расщепление шипов омикрона в S1/S2 связано со сдвигом клеточного тропизма в сторону от экспрессирующих TMPRSS2 клеток, что имеет значение для измененного патогенеза.

Микротромбоз легочных капилляров рассматривался в качестве основного патогенетического фактора, приводящего к тяжелой форме COVID-19. При патоморфологических исследованиях сообщалось об эндотелиите, но в литературе обсуждается вопрос, вызван ли он инфекцией эндотелиальных клеток SARS-CoV-2. Гибридизация РНК *in situ* использовалась для выявления вирусной РНК и идентификации типов инфицированных клеток в легочной ткани 40 умерших от COVID-19 пациентов. Кодирующая белок SARS-CoV-2 РНК, содержащая шипы, демонстрировала неуклонно снижающееся количество сигналов в течение 3 нед. В исследовании анализировались варианты альфа (В.1.1.7), дельта (В.1.617.2) и омикрон (В.1.1.529). Вирусная РНК была обнаружена в основном в альвеолярных макрофагах и легочных эпителиальных клетках, в то время как даже в случаях с высокой вирусной нагрузкой наблюдались только единичные вирус-положительные эндотелиальные клетки, что позволяет предположить, что вирусная инфекция эндотелиальных клеток не является ключевым фактором развития микротромбоза легочных капилляров [23]. Предполагается, что тромбоциты экспрессируют как ACE2, так и TMPRSS2, а вирусный спайковый белок способен непосредственно усиливать активацию тромбоцитов [24], притом что измененная

функция тромбоцитов сама по себе может быть вовлечена в патогенез тромбоцитических осложнений при тяжелой форме COVID-19.

Ранее считалось, что тромбоцитические или тромбоэмболические осложнения редко развиваются у педиатрических пациентов с COVID-19 [25]. В период циркуляции варианта омикрон в Испании описано 2 случая тромбоза церебрального венозного синуса у детей [26]. Таким образом, на фоне развития у детей более тяжелых форм инфекции, вызванной омикроном, требуется более пристальное внимание со стороны педиатров.

Описанная эволюция патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 обосновывает поиск эффективных и безопасных препаратов с широким спектром противовирусного действия, разрешенных к применению для детей разных возрастных групп. К таковым относится имидазолэтанамид пентандиовой кислоты (препарат Ингавирин®, АО «Валента Фарм», Россия). Данное лекарственное средство хорошо зарекомендовало себя в терапии широкого спектра острых респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей от полугода до 17 лет [27–29] и доказало свою эффективность в отношении новой коронавирусной инфекции в рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [30]. Учитывая клинические преимущества, продемонстрированные в данном исследовании, Ингавирин® включили в перечень препаратов, рекомендованных к применению, который указан во «Временных методических рекомендациях: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюция клинического течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, характеризуется снижением тяжести заболевания у взрослых пациентов и повышением риска госпитализаций у детей, преимущественно в возрасте до 5 лет. Клинические проявления инфекции, вызванной вариантом омикрон, у взрослых характеризуются меньшей частотой развития аносмии, агевзии, симптомов интоксикации, диареи. Значимым отличительным признаком инфекции, вызванной вариантом омикрон, является боль в горле.

Данные клинические проявления связаны с изменением генетических характеристик вируса, влияющих на патогенез инфекции. Среди патогенетических особенностей инфекции, вызванной вариантом омикрон, можно выделить следующие:

- ♦ наблюдается переход тропизма от обонятельного к респираторному эпителию по мере эволюции вируса;
- ♦ новые мутации делают вариант омикрон более гидрофобным и щелочным по сравнению с предыдущими вариантами, что уменьшает его инвазию;
- ♦ характерен более низкий уровень выделения вируса и репликацией его в тканях, в первую очередь в легочной ткани;
- ♦ обладает более высоким сродством к ACE2 по сравнению с вариантом дельта, что указывает на более высокий потенциал передачи;
- ♦ вирусная инфекция эндотелиальных клеток не является ключевым фактором развития микротромбоза легочных капилляров.

Исходя из вышесказанного, можно прогнозировать эволюцию коронавируса в ходе адаптации к человеческой популяции по следующим направлениям:

- ♦ снижение вирулентности возбудителя и, как следствие, снижение летальности;
- ♦ повышение контагиозности, одним из проявлений которой может стать уменьшение доли бессимптомных форм за счет увеличения доли случаев с легким течением;
- ♦ формирование геновариантов следующего поколения, способных уходить от иммунитета к предыдущим вариантам;
- ♦ преимущественное поражение детей и лиц молодого возраста.

Эти направления эволюции какое-то время будут сохраняться в одинаковой степени, однако со временем вирус выберет более преимущественный путь эволюционирования. ▲

### Литература

1. Yang W., Yang S., Wang L. et al. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China. *Viol Sin.* 2022;37(5):704–715. DOI: 10.1016/j.virs.2022.07.014.
2. Taytard J., Prevost B., Schnuriger A. et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Causes an Unprecedented Surge in Children Hospitalizations and Distinct Clinical Presentation Compared to the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant. *Front Pediatr.* 2022;10:932170. DOI: 10.3389/fped.2022.932170.
3. Korber B., Fischer W.M., Gnanakaran S. et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020;182(4):812–827.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
4. Escalera A., Gonzalez-Reiche A.S., Aslam S. et al. Mutations in SARS-CoV-2 variants of concern link to increased spike cleavage and virus transmission. *Cell Host Microbe.* 2022;30(3):373–387.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2022.01.006.
5. Salehi-Vaziri M., Fazlalipour M., Seyed Khorrami S.M. et al. The ins and outs of SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs). *Arch Virol.* 2022;167(2):327–344. DOI: 10.1007/s00705-022-05365-2.
6. Lin L., Liu Y., Tang X., He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health.* 2021;9:775224. DOI: 10.3389/fpubh.2021.775224.
7. Tian D., Sun Y., Zhou J., Ye Q. The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape. *Front Immunol.* 2021;12:751778. DOI: 10.3389/fimmu.2021.751778.
8. Saxena S.K., Kumar S., Ansari S. et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol.* 2022;94(4):1738–1744. DOI: 10.1002/jmv.27524.
9. Singhal T. The Emergence of Omicron: Challenging Times Are Here Again! *Indian J Pediatr.* 2022;89(5):490–496. DOI: 10.1007/s12098-022-04077-4.
10. Martins M., do Nascimento G.M., Nooruzzaman M. et al. The Omicron Variant BA.1.1 Presents a Lower Pathogenicity than B.1 D614G and Delta Variants in a Feline Model of SARS-CoV-2 Infection. *J Virol.* 2022;96(17):e0096122. DOI: 10.1128/jvi.00961-22.
11. Tarrés-Freixas F., Trinité B., Pons-Grífols A. et al. Heterogeneous Infectivity and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants Beta, Delta and Omicron in Transgenic K18-hACE2 and Wildtype Mice. *Front Microbiol.* 2022;13:840757. DOI: 10.3389/fmicb.2022.840757.
12. Seehusen F., Clark J.J., Sharma P. et al. Neuroinvasion and Neurotropism by SARS-CoV-2 Variants in the K18-hACE2 Mouse. *Viruses.* 2022;14(5):1020. DOI: 10.3390/v14051020.
13. Chen M., Pekosz A., Villano J.S. et al. Evolution of nasal and olfactory infection characteristics of SARS-CoV-2 variants. Preprint. *bioRxiv.* 2022;2022.04.12.487379. DOI: 10.1101/2022.04.12.487379.
14. Natekar J.P., Pathak H., Stone S. et al. Differential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants of Concern in Human ACE2-Expressing Mice. *Viruses.* 2022;14(6):1139. DOI: 10.3390/v14061139.
15. Butowt R., Bilińska K., von Bartheld C. Why does the Omicron Variant Largely Spare Olfactory Function? Implications for the Pathogenesis of Anosmia in COVID-19 [published online ahead of print]. *J Infect Dis.* 2022;jiac113. DOI: 10.1093/infdis/jiac113.
16. Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(10):815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.
17. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. Pattern of molecular mimicry between spike protein of SARS CoV2 and human thrombopoietin in beta, delta and omicron variants: a basic pathophysiological process of COVID-19 related thrombocytopenia. *Am J Blood Res.* 2022;12(2):60–63.
18. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. Change in binding affinity with ACE2 receptor in beta, delta and omicron SARS CoV2 variants. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2022;14(2):124–128.
19. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. Omicron variant and change of electrostatic interactions between receptor binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with the angiotensin-converting enzyme 2 receptor. *World J Virol.* 2022;11(3):144–149. DOI: 10.5501/wjv.v11.i3.144.
20. Zhang Y.N., Zhang Z.R., Zhang H.Q. et al. Different pathogenesis of SARS-CoV-2 Omicron variant in wild-type laboratory mice and hamsters. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):62. DOI: 10.1038/s41392-022-00930-2.
21. Gupta R. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape and tropism shift. *Res Sq [Preprint].* 2022;rs.3.rs-1191837. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1191837/v1. Update in: *Nature.* 2022;603(7902):706–714.
22. Meng B., Abdullahi A., Ferreira I.A.T.M. et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature.* 2022;603(7902):706–714. DOI: 10.1038/s41586-022-04474-x.
23. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE) et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(6):612–632. DOI: 10.1177/1747493018778713.
24. Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):793–798. DOI: 10.1093/cid/ciaa345.
25. Zaffanello M., Piacentini G., Nosetti L. et al. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res.* 2021;205:92–98. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.07.011.
26. Vallejo S., Mendez-Echevarria A., Del Rosal T. et al. Omicron and Thrombosis in Children: Cause for Concern? *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(5):e252–e254. DOI: 10.1097/INF.0000000000003501.
27. Колобухина Л.В., Меркулова Л.М., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. *Терапевтический архив.* 2009;81:52–54.
28. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.М. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом. *РМЖ.* 2008;22:1502.
29. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г. Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (метаанализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп). *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(3):106–114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-11.
30. Горелов А.В., Малявин А.Г., Антонова Е.А. и др. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-

контролируемое клиническое исследование. Инфекционные болезни. 2022;20(2):6–15. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15.

31. «Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022).

## References

1. Yang W., Yang S., Wang L. et al. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China. *Viol Sin.* 2022;37(5):704–715. DOI: 10.1016/j.virs.2022.07.014.
2. Taytard J., Prevost B., Schnuriger A. et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Causes an Unprecedented Surge in Children Hospitalizations and Distinct Clinical Presentation Compared to the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant. *Front Pediatr.* 2022;10:932170. DOI: 10.3389/fped.2022.932170.
3. Korber B., Fischer W.M., Gnanakaran S. et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020;182(4):812–827.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
4. Escalera A., Gonzalez-Reiche A.S., Aslam S. et al. Mutations in SARS-CoV-2 variants of concern link to increased spike cleavage and virus transmission. *Cell Host Microbe.* 2022;30(3):373–387.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2022.01.006.
5. Salehi-Vaziri M., Fazlalipour M., Seyed Khorrami S.M. et al. The ins and outs of SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs). *Arch Virol.* 2022;167(2):327–344. DOI: 10.1007/s00705-022-05365-2.
6. Lin L., Liu Y., Tang X., He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health.* 2021;9:775224. DOI: 10.3389/fpubh.2021.775224.
7. Tian D., Sun Y., Zhou J., Ye Q. The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape. *Front Immunol.* 2021;12:751778. DOI: 10.3389/fimmu.2021.751778.
8. Saxena S.K., Kumar S., Ansari S. et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol.* 2022;94(4):1738–1744. DOI: 10.1002/jmv.27524.
9. Singhal T. The Emergence of Omicron: Challenging Times Are Here Again! *Indian J Pediatr.* 2022;89(5):490–496. DOI: 10.1007/s12098-022-04077-4.
10. Martins M., do Nascimento G.M., Nooruzzaman M. et al. The Omicron Variant BA.1.1 Presents a Lower Pathogenicity than B.1 D614G and Delta Variants in a Feline Model of SARS-CoV-2 Infection. *J Virol.* 2022;96(17):e0096122. DOI: 10.1128/jvi.00961-22.
11. Tarrés-Freixas F., Trinité B., Pons-Grifols A. et al. Heterogeneous Infectivity and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants Beta, Delta and Omicron in Transgenic K18-hACE2 and Wildtype Mice. *Front Microbiol.* 2022;13:840757. DOI: 10.3389/fmicb.2022.840757.
12. Seehusen F., Clark J.J., Sharma P. et al. Neuroinvasion and Neurotropism by SARS-CoV-2 Variants in the K18-hACE2 Mouse. *Viruses.* 2022;14(5):1020. DOI: 10.3390/v14051020.
13. Chen M., Pekosz A., Villano J.S. et al. Evolution of nasal and olfactory infection characteristics of SARS-CoV-2 variants. Preprint. *bioRxiv.* 2022;2022.04.12.487379. DOI: 10.1101/2022.04.12.487379.
14. Natekar J.P., Pathak H., Stone S. et al. Differential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants of Concern in Human ACE2-Expressing Mice. *Viruses.* 2022;14(6):1139. DOI: 10.3390/v14061139.
15. Butowt R., Bilińska K., von Bartheld C. Why does the Omicron Variant Largely Spare Olfactory Function? Implications for the Pathogenesis of Anosmia in COVID-19 [published online ahead of print]. *J Infect Dis.* 2022;jiac113. DOI: 10.1093/infdis/jiac113.
16. Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(10):815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.
17. Mungmunpuntipantip R., Wiwanitkit V. Pattern of molecular mimicry between spike protein of SARS CoV2 and human thrombopoietin in beta, delta and omicron variants: a basic

pathophysiological process of COVID-19 related thrombocytopenia. *Am J Blood Res.* 2022;12(2):60–63.

18. Mungmunpuntipantip R., Wiwanitkit V. Change in binding affinity with ACE2 receptor in beta, delta and omicron SARS CoV2 variants. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2022;14(2):124–128.

19. Mungmunpuntipantip R., Wiwanitkit V. Omicron variant and change of electrostatic interactions between receptor binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with the angiotensin-converting enzyme 2 receptor. *World J Virol.* 2022;11(3):144–149. DOI: 10.5501/wjv.v11.i3.144.

20. Zhang Y.N., Zhang Z.R., Zhang H.Q. et al. Different pathogenesis of SARS-CoV-2 Omicron variant in wild-type laboratory mice and hamsters. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):62. DOI: 10.1038/s41392-022-00930-2.

21. Gupta R. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape and tropism shift. *Res Sq [Preprint].* 2022;rs.3.rs-1191837. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1191837/v1. Update in: *Nature.* 2022;603(7902):706–714.

22. Meng B., Abdullahi A., Ferreira I.A.T.M. et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature.* 2022;603(7902):706–714. DOI: 10.1038/s41586-022-04474-x.

23. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE) et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(6):612–632. DOI: 10.1177/1747493018778713.

24. Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):793–798. DOI: 10.1093/cid/ciaa345.

25. Zaffanello M., Piacentini G., Nosetti L. et al. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res.* 2021;205:92–98. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.07.011.

26. Vallejo S., Mendez-Echevarria A., Del Rosal T. et al. Omicron and Thrombosis in Children: Cause for Concern? *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(5):e252–e254. DOI: 10.1097/INF.0000000000003501.

27. Kolobukhina L.V., Merkulova L.M., Shchelkanov M.Yu. Efficiency of Ingavirin in the treatment of influenza in adults. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2009;81:52–54 (in Russ.).

28. Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Merkulova L.M. Study of the efficacy and safety of the new antiviral drug Ingavirin in the treatment of patients with influenza. *RMJ.* 2008;22:1502 (in Russ.).

29. Geppe N.A., Malakhov A.B., Kondyurina E.G. Rationale for the choice of ARVI antiviral therapy in pediatrics (meta-analysis of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide clinical studies for ARVI treatment in children of different age groups). *Vopr. prakt. pediatrics. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2020;15(3):106–114 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114.

30. Gorelov A.V., Malyavin A.G., Antonova E.A. et al. efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentanedioic acid for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Infectious diseases.* 2022;20(2):6–15 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15.

31. "Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19)". Version 16 (08/18/2022) (in Russ.).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Горелов Александр Васильевич** — академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.



**Плоскирева Антонина Александровна** — д.м.н., заместитель директора по клинической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

**Музыка Анна Драгиевна** — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-2269-2533.

**Контактная информация:** Плоскирева Антонина Александровна, e-mail: antoninna@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 05.09.2022.

**Поступила после рецензирования** 28.09.2022.

**Принята в печать** 21.10.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Aleksandr V. Gorelov** — Academician of RAS, Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and

Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

**Antoninna A. Ploskireva** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Activity, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

**Anna D. Muzyka** — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Department of infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2269-2533.

**Contact information:** Antoninna A. Ploskireva, e-mail: antoninna@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 05.09.2022.

**Revised** 28.09.2022.

**Accepted** 21.10.2022.