

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 614.4

DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.01

Читать
онлайн



Научная статья

ИССЛЕДОВАНИЕ СОБЫТИЙ, КОТОРЫЕ ПРИВЕЛИ К ПАНДЕМИИ COVID-19

Ж. Рейс¹, Р. Фрюто², А. Бюге³, А. Ле Фау⁴, Г. Санднер⁵, Г. Роман⁶, П. Спенсер⁷

¹Университет Страсбурга, Медицинская школа, Франция, 67205, г. Страсбург

²Французский центр сельскохозяйственных исследований международного развития, Франция, 3438 Montpellier CEDEX 5, г. Монпелье

³Университет Клод Бернард Лион-1, Франция, 69622, г. Вийербан, Бульвар 11 ноября 1918 г., 43

⁴Университет Лотарингии, Факультет фармации и факультет майевтической медицины и медицинских профессий, Франция, 54500, г. Вандёвр-ле-Нанси

⁵Университет Страсбурга, Факультет медицины, Франция, 67100, г. Страсбург

⁶Институт неврологии, Методистский госпиталь Хьюстона, США, Техас, 6560, г. Хьюстон

⁷Орегонский университет здоровья и науки, США, Орегон, 97201, г. Портланд

Спустя 16 месяцев после того, как 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о международной чрезвычайной ситуации в здравоохранении вследствие распространения COVID-19, вирусом SARS-CoV-2 заразились примерно 170 млн человек во всем мире; из них скончались более 3,5 млн. Мы критически анализируем информацию о происхождении вируса, когда и где возникли первые случаи заболевания среди людей, а также указываем на различия между клиническими проявлениями болезни в Китае и в более поздних случаях в других странах. Официально нулевой пациент был госпитализирован в г. Ухане, провинция Хубэй, Китай, 08.12.2019 г., но ретроспективный анализ указывает на то, что вирус циркулировал и ранее. Коронавирусы поражают млекопитающих и птиц, но вопрос о том, стало ли дикое животное (например летучая мышь или панголин) источником пандемии среди людей, остается открытым для обсуждения. В данной работе представлены две модели заражения: первая подразумевает передачу от животных, а вторая – циркуляцию и связана с некоторыми интересными гипотезами о том, что вирус SARS-CoV-2 и ранее циркулировал в человеческой популяции. Распределение пациентов, госпитализированных с COVID-19, различается по возрасту в Китае, в ЕС и США, так как пациенты в Китае были заметно моложе. Первые публикации о заболевании в Китае не содержали упоминания о потере вкуса и обоняния – симптоме, который стал центральным в Европе и США. Заметное вовлечение в патологический процесс эндотелия, связанное с тромботическими осложнениями, также было обнаружено позже. Эти клинические различия могут стать основанием для предположения об эволюции вируса.

Ключевые слова: диагностика SARS-CoV-2, «нулевой» пациент, зооноз, аутопсия, клинические проявления, дисгевзия / аносмия.

© Рейс Ж., Фрюто Р., Бюге А., Ле Фау А., Санднер Г., Роман Г., Спенсер П., 2021

Рейс Жак – доктор медицинских наук, доцент (e-mail: jacques.reis@wanadoo.fr; тел.: +333-68-85-00-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-4662>).

Фрюто Роже – доктор микробиологии, научный директор (e-mail: roger.frutos@cirad.fr; тел.: +33-467-593-835; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-3119>).

Бюге Аллен – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник (e-mail: a.buguet@free.fr; тел.: +334-72-44-80-00; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8346-828X>).

Ле Фау Аллен – доктор медицинских наук (e-mail: alain.lefaou@univ-lorraine.fr; тел.: + 33-372-74-60-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3243-7330>).

Санднер Гай – профессор (e-mail: guy.sandner@wanadoo.fr; тел.: +33-368-85-35-20).

Роман Густаво – доктор медицинских наук, директор (e-mail: GCRoman@houstonmethodist.org; тел.: +1 713-441-1150; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5429-445X>).

Спенсер Питер – профессор (e-mail: spencer@ohsu.edu; тел.: +1 503-494-1085; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-2639>).

Спустя 16 месяцев после того, как 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о международной чрезвычайной ситуации в здравоохранении, новый бета-коронавирус SARS-CoV-2 поразил примерно 170 млн человек во всем мире, и более 3,5 млн из них умерли. Международное сообщество плодотворно потрудились над изучением данной проблемы, что подтверждается наличием более чем 147 тысяч научных статей, занесенных в базу PubMed на конец мая 2021 г.; однако несколько вопросов остаются нерешенными.

В данной работе мы критически изучаем всю доступную информацию о происхождении вируса и о том, где были замечены первые случаи заболевания среди людей; также мы отмечаем различия между клиническими проявлениями заболевания в Китае и более поздними случаями COVID-19, которые повлияли на выбор стратегии лечения.

Цель исследования – представить обзор доступных на данный момент знаний по трем основным вопросам: что послужило триггером пандемии, когда появился нулевой пациент / кластер, чем объясняется разница в возрасте и клинических проявлениях заболевания между пациентами в Китае и в США и Европе. Первая часть нашего исследования фокусируется и основана на фактах, содержащихся в отчетах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также в некоторых опубликованных научных работах (процитированных в полном объеме), по большей части китайских исследователей. Мы ни в коей мере не претендуем на полноту представленной информации.

Поиски «нулевого» пациента и ранняя китайская фаза пандемии. Специалисты в области биомедицины в ситуации столкновения с возникающим зоонозом или инфекционными заболеваниями всегда ищут того пациента, который заболел первым, в надежде, что это позволит пролить свет на то, как можно заразиться тем или иным заболеванием, и, возможно, даже на его этиологию. Поиск «нулевого» пациента и первых зарегистрированных случаев заболевания является приоритетом для эпидемиологов и инфекционистов. Очевидно, первый случай, «человек, который первым приносит заболевание в группу людей», – это не то же самое, что первый зарегистрированный случай заболевания или «пациент, который в начале эпидемии был первым, замеченным органами здравоохранения, и который дал им понять, что, возможно, речь идет о вспышке заболевания». Giesecke [1] говорит о том, что «для многих вспышек первый случай никогда не будет определен», а также добавляет, что «для всех обнаруженных вспышек заболеваний всегда будет один (или несколько) первый зарегистрированный случай». «Нулевого» пациента или, что более точно, первый случай заболевания почти невозможно обнаружить, так как в начале заболевания возможно одновременное появление нескольких случаев, в которых пациенты либо вообще не обра-

щались за медицинской помощью (болезнь протекала бессимптомно или в легкой форме), или же им был поставлен неправильный диагноз. Официальная история возникновения пандемии COVID-19, основанная на официальных заявлениях организаций здравоохранения Китая, была передана в ВОЗ [2, 3]. Ключевые даты и содержание переданных документов приведены ниже:

♦ 31.12.2019: заявление о вспышке пневмонии – Муниципальная комиссия Уханя по здравоохранению, Хубэй, Китай;

♦ 07.01.2020: китайские власти представляют идентификацию возбудителя инфекции – это новый коронавирус;

♦ 10.01.2020: ВОЗ издает всестороннее техническое руководство по обнаружению, тестированию и управлению инфекцией;

♦ 10.01.2020: китайские ученые публикуют последовательность РНК в геноме коронавируса;

♦ 30.01.2020: ВОЗ публикует данные о 7818 подтвержденных случаях COVID-19 в мире, из которых 82 были зарегистрированы в 18 других странах помимо Китая;

♦ 24.02.2020: издан отчет совместной миссии ВОЗ и Китая по изучению COVID-19;

♦ 11.03.2020: ВОЗ объявляет COVID-19 пандемией.

Подготовленность Китая. Эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), которая произошла в 2002–2003 гг. в провинции Гуандон (расположена к югу от провинции Хубэй), побудила китайские власти создать систему медицинского обнаружения новых вирусов, связанных с респираторными инфекциями. Эта система исследования гриппоподобных заболеваний (ILI) и тяжелых острых респираторных инфекций (SARI) подробно описана в отчете ВОЗ за 2021 г. [4]. Система позволила добиться отличных результатов во время эпидемии азиатского птичьего гриппа H7N9 в 2013–2017 гг., и ее использование стимулировало написание совместной работы с учеными американских центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control & Prevention (CDC)) [5]. Необходимо подчеркнуть, что китайские и американские специалисты из подобных центров работали в тесном сотрудничестве; совместная работа началась в 1980-х гг. и «сыграла решающую роль в реакции Китая на вновь возникающие инфекционные заболевания, такие как SARS-CoV, птичий грипп и COVID-19» [6].

Вспышка COVID-19 в Ухане, провинция Хубэй, произошла на фоне всего накопленного Китаем опыта и знаний в области вирусных зоонозов, не только тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), вызванного передачей вируса людям, в 2002–2004 гг., но и острого свиного диспептического синдрома (SADS), смертельного заболевания поросят, вспышка которого зарегистрирована в 2017 г. Оба эти заболевания возникли в провинции Гуандон. С учетом очевидного роста распространения коронавирусов

(CoVs) летучих мышей в Китае, потенциально способных вызвать тяжелые заболевания людей и животных, Главная лаборатория особых патогенов и биологической безопасности Уханского института вирусологии (WIV) Китайской академии наук предупреждала об этой угрозе в исследовании, представленном 29.01.2019 г. в журнал *Viruses*. Статья была опубликована 02.03.2019 г., примерно за год до того, как ВОЗ объявила пандемией заболевание COVID-19, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. В работе, опубликованной в 2019 г., Yi Fan и др. заявили: «Существует общее мнение, что вирус летучих мышей CoVs появится вновь и вызовет следующую вспышку заболевания. В связи с этим наиболее вероятным очагом представляется Китай. Основной вызов состоит в том, чтобы предсказать, где и когда это произойдет, чтобы мы могли сделать все возможное для предотвращения подобных вспышек». «Эти исследования позволили установить, что разнообразные SARS-CoVs, способные использовать человеческий ангиотензинпревращающий фермент ACE2, все еще циркулируют среди летучих мышей в Китае, что подчеркивает возможность следующей вспышки заболевания, подобного SARS» [7]. Вне всякого сомнения, медицинское и научное сообщества в Китае были хорошо осведомлены об угрозе и хорошо к ней подготовлены.

Управление вспышкой эпидемии. Что же произошло в Китае, когда возникла вспышка заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2 и когда в госпиталь в Ухане начали поступать пациенты с диагнозом «пневмония неустановленной природы» или «атипичная пневмония»? Стандартизованные процедуры медицинской диагностики использовались в соответствии с общепринятой надлежащей медицинской практикой. «Так как в самом начале вспышки вновь возникающей инфекции причина была неизвестна, диагноз “пневмония неустановленной природы” был поставлен пациентам в Ухане на основании клинических характеристик, снимков грудной клетки и исключения присутствия наиболее распространенных бактериальных и вирусных патогенов, которые вызывают пневмонию» [8]. Первоначально и медицинские сотрудники, и пациенты были склонны считать заболевание атипичной пневмонией, возникшей на фоне обычного зимнего сезонного гриппа. Здесь следует отметить заявление госпожи Wei Guixian, у которой, как считается, зарегистрирован один из первых выявленных случаев: «Я болею гриппом каждую зиму. Так я и подумала, что это грипп»¹. Это же впечатление возникло и у сотрудников Центра по контролю над заболеваниями в Ухане, которые заявляли: «Исследуемый период времени совпал с зимним пиком заболеваемости

гриппом и прочими респираторными заболеваниями. Количество случаев гриппоподобных недомоганий резко возросло во всех возрастных группах с начала декабря (2019) и достигло пика к Новому году» [9]. Оценка этиологического диагноза оказалась очень трудной: «Особенно на первой стадии развития эпидемии для диагностики COVID-19 применялись детекторы нуклеиновой кислоты для вируса SARS-CoV и других коронавирусов, использовались наборы с разными специфическими характеристиками и чувствительностью. Тем временем, если подобные наборы детекторов не были доступны, снимки грудной клетки, особенно компьютерная томография (КТ), играли важную роль в диагностике COVID-19, хотя подобные исследования не являются специфичными именно для COVID-19» [10].

Китайские издания, особенно China CDC Weekly, задокументировали последующие события [11–14]. Для культивации и выделения вируса применялись обычные методы. Поэтому извлечение и секвенирование РНК вируса позволило внедрить применение тестов ПЦР и серологическое определение антител к SARS-CoV-2. Затем была проведена оценка чувствительности и специфичности тестов ПЦР с обратной транскрипцией. Отчеты поступали в соответствии с хронологией:

♦ 21.12.2019: очаг пневмонии, много пациентов в госпитале в Ухане. Извлечение РНК, секвенирование и выделенная культура для оценки вируса в трех случаях [11, 13];

♦ 29.12.2019: сообщение органам здравоохранения Уханя об очаге вирусной пневмонии неизвестной этиологии (VPUE) (четверо работников рынка морепродуктов в Jiangnan District (HSWM) были госпитализированы с пневмонией);

♦ 30.12.2019: исследования центра по контролю над заболеваниями в Ухане обнаружили больше пациентов, связанных с рынком морепродуктов; органы здравоохранения провинции Хубэй доложили об очаге в Китайский центр по контролю над заболеваниями в Пекине;

♦ 31.12. 2019: эксперты Китайского центра по контролю над заболеваниями были посланы в Ухань для оказания помощи в исследованиях и забора проб пациентов для лабораторного анализа;

♦ 03.01.2020: Китайский национальный институт контроля и предотвращения вирусных заболеваний (IVDC) секвенировал новый коронавирус β-рода (2019-nCoV, позже получивший название SARS-CoV-2) с тремя четкими штаммами, идентифицированными в пробе БАЛ [11];

♦ 06.01.2020: Китайский национальный центр исследования патогенов сообщил о результатах

¹ Woods A. Shrimp vendor at Wuhan market may be coronavirus «patient zero» [Электронный ресурс] // New York Post. – URL: <https://nypost.com/2020/03/27/shrimp-vendor-at-wuhan-market-may-be-coronavirus-patient-zero/> (дата обращения: 15.06.2021).

электронной микроскопии: новый вирус имел морфологию, типичную для коронавирусов [14];

♦ 09.01.2020: «Китайский центр по контролю над заболеваниями заявляет, что новый коронавирус (2019-nCoV) стал причиной 15 из 59 случаев пневмонии» [15];

♦ 11.01.2020: «Команда, возглавляемая профессором Yong-Zhen Zhang из Университета Fudan, Шанхай, публикует геномную последовательность вируса на общедоступной платформе, поделившись этим знанием со всем миром. Китайский центр по контролю над заболеваниями и впоследствии две другие китайские исследовательские команды также публикуют геномную последовательность вируса на общедоступной платформе. Китай предоставляет данные о геномной последовательности вируса в ВОЗ» [16];

♦ 11.01.2020: в госпитале в Ухане появляются ПЦР-тесты для определения 2019-nCoV [11];

♦ 21.01.2020: команда, возглавляемая немецкими учеными, представляет электронный ПЦР-тест в режиме реального времени для нового коронавируса; это исследование стало «возможным благодаря готовности китайских ученых поделиться данными о геноме до публикации официальной информации, а также доступности большого объема знаний, накопленного в течение 15 лет изучения вирусов, связанных с ТОРС, в животных резервуарах» [17]. С помощью этого теста были выявлены наиболее ранние случаи заболевания в Европе.

В начале января 2020 г. три исследовательские команды, работая независимо друг от друга (Шанхай, Ухань и Пекин), осуществили успешное секвенирование нового вируса и опубликовали результаты своей работы. Метагеномное секвенирование РНК образца жидкости БАЛ, взятого у пациента госпиталя в Ухане, госпитализированного 26.12.2019 г., позволило идентифицировать полный вирусный геном нового штамма вируса, состоящего из 29 903 нуклеотидов и обозначенного как «WH-Human 1» [18]. Анализируя пробы семи пациентов с тяжелой пневмонией, поступивших в госпиталь в Ухане, лаборатория Института вирусологии Уханя обнаружила, что пять из них были ПЦР-положительны на CoVs. Метагеномный анализ с применением секвенирования следующего поколения выявил CoV-геном, состоящий из 29 981 пары оснований, в жидкости БАЛ одного из пациентов [19]. Третья команда идентифицировала 10 геномных последовательностей 2019-nCoV в пробах, взятых у девяти пациентов, в которых была отмечена 99,98%-ная идентичность последовательности, а количество пар оснований варьировалось от 29 829 до 29 844 [20]. Этот прорыв позволил создать ПЦР-тесты с обратной транскрипцией в Китае [14] и оценить их чувствительность и специфичность.

Ранние когортные обзоры. В середине января 2020 г. китайские исследователи начали публиковать свои работы о новой коронавирусной инфекции в международных журналах, и это произошло за

несколько недель до того, как ВОЗ объявила пандемию. Основные китайские исследования [8, 21–23], плюс совместный отчет Китай – ВОЗ за 2021 г. [24] описывали хронологию начала пандемии в Ухане, но с некоторыми расхождениями. В самом начале вспышки все отчеты отделяли работников и посетителей оптового рынка морепродуктов в Huanan (HSWM) от тех, кто не контактировал с ним. Все согласились с тем, что «нулевой» пациент был госпитализирован в начале декабря в Ухане. Однако в разных статьях приводится разная информация о первом зарегистрированном случае, так как есть сообщения, что это произошло 01.12, 08.12 или даже 12.12.2019 г. Газета South China Morning Post даже сообщила (со ссылкой на свое изучение правительственных данных), что «55-летний гражданин провинции Хубэй мог быть первым человеком, заразившимся COVID-19 17 ноября 2019» [10, 25]. Авторы интересной статьи, в которой была предпринята попытка разобраться в этиологии гриппоподобных заболеваний в Ухане путем ретроспективного анализа 640 мазков из гортани, собранных за период с 06.10.2019 г. по 21.01.2020 г., обнаружили, что только девять мазков, собранных с 04.01 по 20.01.2020 г., дали положительную реакцию на РНК SARS-CoV-2 в количественной ПЦР. Авторы предположили, что «число случаев COVID-19 постепенно росло на фоне прочих гриппоподобных заболеваний в январе» [9].

Доказательство передачи от человека к человеку путем близких контактов было получено в середине декабря 2019 г. [21]. Эта же передача вируса между людьми была оценена в семейном очаге в Шенжене, провинция Гуандон, который возник после того, как два члена одной семьи посетили своего родственника в госпитале Уханя: «Мы сообщаем о семейном очаге необъясненной пневмонии, вызванной 2019-nCoV. Эти факты говорят о возможности передачи 2019-nCoV между людьми и между городами посредством воздушного сообщения, так как уже есть подтверждения о перемещении инфицированных пассажиров из Уханя в другие географические регионы» [26].

Китайские ученые отметили определенные ограничения, и для лучшей оценки эпидемии были использованы математические модели. Так, в исследовании пекинских ученых была проведена оценка 3933 случаев новой коронавирусной пневмонии в Ухане (95 % ДИ 3454–4450) с симптомами, возникшими к 19.01.2020 г. [27]. Li и др. отметили ограничения их когорты из 425 случаев: «Подтвержденные случаи могли быть идентифицированы с большей легкостью после того, как реагенты для ПЦР-диагностики были доставлены в Ухань 11.01.2020 г., что помогло нам сократить время подтверждения заболевания», «ранние случаи инфекции с атипичными проявлениями могли остаться незамеченными, а случаи инфекции с легким течением с большой вероятностью не были включены в число подтвержденных случаев» [21].

Первые зарегистрированные случаи за пределами Китая. Изучение рецензируемых статей, опубликованных за период с 01.12.2019 г. по 09.07.2020 г. и размещенных в базах данных PubMed, China National Knowledge Infrastructure, Web of Science и базах данных ВОЗ, позволило установить идентифицированные первые зарегистрированные случаи в 16 разных странах / регионах Азии, Европы, Северной и Южной Америки. 12 первых случаев были зарегистрированы в январе 2020 г., все завезены из Китая или приобретены посредством контактов с китайскими пациентами, в то время как четыре дополнительных случая в феврале и марте были связаны с поездками в Италию (пациенты в Боливии и Бразилии), Иран (пациент в Афганистане), Великобританию (пациент в США) [28]. Дополнительные данные, приведенные ниже, дают представление о гражданстве пациентов и маршруте передачи первых зарегистрированных случаев из Китая:

- ♦ 03.01.2020: первый зарегистрированный случай в Непале [28];
- ♦ 13.01.2020: первый зарегистрированный случай в Таиланде [29];
- ♦ 16.01.2020: первый зарегистрированный случай в Японии [29];
- ♦ 16.01.2020: первые зарегистрированные случаи во Франции – два китайских туриста и путешественник, возвращающийся из Уханя [28, 30];
- ♦ 19.01.2020: первые зарегистрированные случаи в штате Вашингтон, США, [31] и в Северной Корее [28, 29];
- ♦ 23.01.2020: первые зарегистрированные случаи в Италии – два китайских туриста [32], Торонто (Канада) и Вьетнаме [28];
- ♦ 24.01.2020: первый зарегистрированный случай в Германии (пациент заразился от китайки в командировке) [28, 33];
- ♦ 26.01.2020: первые зарегистрированные случаи в Великобритании и Финляндии [28];
- ♦ 31.01.2020: первые зарегистрированные случаи в России – китайские туристы в Сибири, которым потребовалась медицинская помощь [34].

На основании данных фактов кажется, что объявление ВОЗ пандемии к концу января 2020 г. было бы вполне обоснованным, так как пандемия определяется как «распространение нового заболевания по всему миру» [35]. Возможно, ВОЗ хотела удостовериться, что это действительно «эпидемия, распространяющаяся на огромной территории, пересекающая границы государств и влияющая на огромное количество людей» [36], какой она, вне всякого сомнения, стала к 11.03.2020 г., когда пандемия все же была объявлена. Возник немедленный интерес исследовательских команд во Франции, Великобритании, Италии и США к поиску первого пациента в своих странах. Этот же поиск стал одной из целей совместного исследования ВОЗ и Китая [4], в котором был сделан вывод, что «исследования,

проведенные в различных странах, предполагают, что циркуляция SARS-CoV-2 уже происходила в течение нескольких недель до обнаружения первых случаев заболевания». Это утверждение основывалось на обнаружении нейтрализующих антител в крови нескольких участников программы онкологического скрининга в Италии (октябрь 2019 г.), ПЦР-анализе мазка из гортани, взятого у ребенка с подозрением на корь (начало декабря 2019 г.), и ПЦР-анализе проб сточных вод в северной Италии (середина декабря 2019 г.). Дополнительные данные из Франции тоже подтвердили выделение нейтрализующих антител в образцах крови, взятых в середине декабря, и ПЦР-определение SARS-CoV-2 в ротоглотке пациента, госпитализированного в конце декабря. В Бразилии SARS-CoV-2 был обнаружен при тестировании сточных вод ПЦР с обратной транскрипцией 27.11.2019 г., а серологическое тестирование 7389 образцов донорской крови, собранных в США между 13.12.2019 г. и 17.01.2020 г., выявило 106 положительных.

Неразгаданная тайна происхождения SARS-CoV-2. Происхождение вируса SARS-CoV-2 и путь его передачи человеку являются предметом интенсивных дебатов, на которые бросает тень политическая обеспокоенность. Подобные исследования связаны с недостатком данных о первых зарегистрированных случаях, сложностями оценки, другими неопределенностями и сложностью взаимодействий, что принимается во внимание исследовательским сообществом. Метагеномика и особые молекулярные генетические инструменты, такие как филодинамика и филогеографический анализы, а также байесовская филогеографическая реконструкция, применялись для разрешения данных проблем. Но поскольку эти комплексные попытки анализа вряд ли можно назвать завершенными, и они выходят за рамки данного исследования, в дальнейшем мы основываемся на предположении, что вирус SARS-CoV-2 имеет зоонотическое происхождение, а вспышка в Ухане может быть объяснена одной из двух описанных гипотез.

Отчет Китая и ВОЗ за 2021 г. 29.03.2021 г. эксперты ВОЗ предложили четыре гипотезы, которые могли бы объяснить появление вируса SARS-CoV-2; они были представлены в одном из разделов их отчета, озаглавленного «Зоонотическое происхождение SARS-CoV-2» [4]. Эти четыре гипотезы были обсуждены и оценены в соответствии с их вероятной достоверностью: прямая передача от летучих мышей людям; передача через промежуточного носителя; употребление замороженного мяса, зараженного вирусом; лабораторная утечка. Также в отчете подвергалось сомнению предположение, что именно рынок Хуанан в Ухане стал основным источником заражения, хотя там и были проданы тушки 38 пойманных и выращенных в неволе диких животных за период между маем 2017 г. и ноябрем 2019 г. [37]. Отчет ВОЗ за 2021 г. был многократно прокомментирован, в том числе и в престижных

журналах, таких как Science [38] и The Lancet [39]. 01.04.2021 г. в журнале Nature было заявлено: «Отчет Всемирной организации здравоохранения, как говорят ученые, является хорошим началом, но огромная часть вопросов до сих пор остается без ответа. В отчете сделан вывод, что лабораторное происхождение COVID-19 вследствие утечки является маловероятным. Но число призывов к исчерпывающему исследованию по данному вопросу все возрастает, в том числе – среди ученых. Проблема происхождения эпидемии с самого начала была в первую очередь политическим вопросом» [40]. К июню 2021 г. стало ясно, что происхождение COVID-19 вновь изучается экспертами ВОЗ.

Новый подход, «модель вирусной циркуляции». В рамках текущей парадигмы возникновение зоонозов объясняется передачей возбудителя от животных к человеку. Согласно данной модели, зооотический вирус, который может поразить человека, уже присутствует в резервуарных особях и передается человеку через промежуточного носителя. Однако на практике подобный процесс никогда не наблюдался. Модель передачи является всего лишь интеллектуальной конструкцией, которая не выдержала столкновения с реальностью после того, как была создана. При всей ее кажущейся достоверности, эпидемии SARS, MERS и COVID-19 показали, что ни одно из предсказаний модели передачи вируса не осуществилось на практике. В дикой природе не были обнаружены ни резервуары, ни промежуточные носители, ни вирусы, способные приспособиться к человеку.

С учетом очевидного провала концепции передачи была разработана новая доказательная модель – «модель циркуляции»; с ее помощью предполагается объяснить возникновение и передачу заболевания, вызванного SARS-CoV-2 [41–43]. «Модель циркуляции» основана на натуральных наблюдениях и содержит гипотезу о том, что вирусы циркулируют между разными носителями просто посредством контактов и благодаря их совместимости. Данные вирусы развиваются в каждом носителе по-своему. Вирусы, вызывающие пандемию среди людей, существуют только в людях, что и объясняет их отсутствие в дикой природе. Обнаружить можно только родственные вирусы той же самой группы.

Модель вирусной циркуляции объясняет процесс появления естественно возникающих вирусов в человеческой популяции, но она не может четко определить происхождение SARS-CoV-2. Нужно рассмотреть два разных шага: 1) первоначальная инфекция среди людей, вызванная вирусом, циркулирующим в дикой природе; 2) необнаруженная передача вируса между людьми до того, как было признано существование заболевания. Первый шаг вполне возможен в антропогенных сельских районах. Возникновение напрямую связано с поведением людей, мобильностью и социальными факторами, когда эпидемический порог пройден. Как утверждали Frutos et al. [42], «опасность,

т.е., присутствие вирусов CoVs, потенциально способных вызвать эпидемию или пандемию, вполне реальна. Человеческая деятельность приводит к росту частоты столкновения с вирусами, и так создаются очаги прироста, в которых вполне возможно достижение порога, необходимого для запуска эпидемии. В таких антропогенных очагах и заключается риск». Эта модель вполне согласуется с возможностью ранней циркуляции вируса в Ухане: «Однако данный вирус, вполне возможно, циркулировал уже с начала октября 2019 г.» [42]. Plato и др. [44, 45] согласны с данной моделью и называют раннюю фазу в ней «период пре-Уханя», который, как они предполагают, начался еще в первой половине 2019 г.

Данные о клинических проявлениях COVID-19 и данные вскрытий: сравнение между Китаем и странами Запада. Сравнение первых клинических описаний болезни в Китае, полученных на основании изучения данных по небольшой выборке госпитализированных пациентов, и описаний болезни в странах Запада выявило определенные различия, которые заслуживают изучения. Ниже мы рассматриваем различия в возрастном распределении первых госпитализированных пациентов, якобы отсутствующие изменения вкуса и обоняния у пациентов в Китае, а также процедуры вскрытия.

Возрастное распределение ранних случаев заболевания. Изучение данных о 278 госпитализированных пациентах с пневмонией COVID-19 в Ухане позволило получить представление о демографических данных первых китайских пациентов с этим заболеванием [46]. Китайские публикации о первых случаях [8, 21–23] сообщали о том, что среди пациентов преобладали мужчины в возрасте младше 60 лет. «На 10.02.2020 г. только в трех относительно крупных исследованиях конкретных случаев подробно описаны клинические данные пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 в Ухане» [47]. Однако в отчетах, предоставленных медицинскими работниками в Ухане, обнаружены значительные различия. В Уханском госпитале Jinyintan средний возраст пациентов составил 55,5 г., а доля пациентов старше 60 лет составила 37 % [22], в то время как отчеты, полученные из Китайского центра по контролю над заболеваниями, содержат данные о среднем возрасте пациентов – 49 лет, а доля пациентов старше 65 лет составила 13,8 % [23]. Эти данные значительно отличаются от сведений, полученных в странах Запада (США и Европа), где наиболее подверженными заболеванию оказались как раз люди старшего возраста. Американский центр по контролю над заболеваниями последовательно заявляет в течение всей пандемии, что риск госпитализации в первую очередь связан с возрастом [48]. В Италии средний возраст пациентов колебался между 60 и 67 годами [47], а в Нью-Йорке исследование когорты из 5700 госпитализированных пациентов выявило их средний возраст, равный 63 годам [47]. Однако групповое распределение возраста очень сильно отлича-

лось в разных опубликованных исследованиях. Медианный возраст в Австралии составил 58 лет [49], в то время как исследование двух выборок в Ираке выявило огромные различия, так как доля пациентов с COVID-19 в возрасте старше 60 лет колебалась от 12 до 40 % [50, 51]. Объяснение типичного возрастного распределения первых случаев COVID-19 представляет собой сложную задачу, так как необходимо рассмотреть множество переменных, включая общие демографические данные, распределение по возрасту всего населения, проживание пациентов в сельской / городской местности, а также поведение пациентов.

Аносмия и дисгевзия. В статье, опубликованной 25.02.2020 г. на medRxiv, Mao et al. [52] впервые описали отсутствие обоняния и вкуса, выявленные при изучении когорты из 214 пациентов, госпитализированных в Ухане. Они отметили небольшой процент больных с нарушениями обоняния и вкуса, но упомянули, что обнаружение таких субъективных симптомов в когорте было затруднено. «У пациентов с симптомами расстройств периферической нервной системы наиболее часто обнаруживались ухудшение вкуса (12 [5,6 %]) и обоняния (11 [5,1 %])» [52]. Изменения вкуса и обоняния сейчас признаны характерными симптомами COVID-19, возникающими на ранней стадии заболевания и иногда являющимися единственными симптомами при легком и умеренном течении заболевания у 65–70 % пациентов [53]. В марте 2020 г. этот феномен был выявлен в разных странах, включая Корею, Италию, Германию и Иран [54, 55]. В иранском исследовании [55] была применена необычная методология, в рамках которой пациенты самостоятельно отмечали отсутствие обоняния в опроснике, доступном в социальных сетях; всего в исследовании приняли участие 15 228 человек, но их статус COVID-19 был неизвестен. В исследовании было выявлено, что примерно 76,2 % (10 069 человек) из тех, кто предположительно болел COVID-19, сообщили о внезапной потере обоняния или об его ослаблении. Эти сообщения побудили ЛОП-сообщества во Франции, Великобритании и США сообщить своим членам о данном феномене в марте 2020 г. [56–58]. Последовали онлайн-публикации от команды исследователей из Франции и Бельгии 02.04.2020 г. [59], а также от итальянских исследователей [60] – 15.04.2020 г. Последние выявили нарушение чувствительности к химическому раздражению в 19,4 % случаев из 320. Этот симптом вызвал большой интерес, что привело к публикации научных работ в Корее [61], Италии [62], Франции [63] и Иране [64]. Европейская совместная группа повторно изучила когорту европейских пациентов, которая увеличилась со временем [65]. «В общей сложности 1754 пациента (87 %) заявили о потере обоняния, а 1136 (56 %) сообщали о вкусовых нарушениях» [66]. Интерес к нарушениям вкуса и обоняния при COVID-19 стремительно возрастал [67], исследования фокусировались на их оценке и

способах лечения [68], последующем изучении и эволюции [69–71].

Клиническая эволюция ослабления / отсутствия обоняния и отсутствия вкуса является важной проблемой для пациентов, потому что, например, потеря или ослабление восприятия запахов увеличивает вероятность раннего поражения центральной нервной системы вирусом SARS-CoV-2, в частности обонятельных луковиц [63, 64, 69, 70]. Полный клинический скрининг COVID-19, как и в случае с любым другим заболеванием, не только подразумевает надлежащее вовлечение пациента, но и обеспечивает информацию, критически важную для точного диагноза. Действительно, поразительно часто возникающие симптомы вкусовых и обонятельных расстройств помогли четко клинически дифференцировать ЛОП-симптомы COVID-19 и симптомы, связанные с гриппом. Meng et al. [71] попытались определить причину, по которой расстройства вкуса и обоняния значительно реже встречались в Китае, чем в других странах. Одной из выдвинутых гипотез стала различная восприимчивость в популяции к мутировавшим версиям SARS-CoV-2, согласно Forster et al. [72], которые выявили иные таксоны вируса в Европе по сравнению с Китаем. Мутации SARS-Cov-2 во время его распространения за пределы Китая подтверждены, так как дальнейшее развитие эпидемии выявило возникновение множественных вариаций вируса в разных странах мира.

Вскрытия и целевые органы для SARS-CoV-2. Как нам известно, и как было отмечено в обзоре [73], в первые месяцы пандемии в Китае были опубликованы только несколько отчетов о вскрытиях, и речь не шла об изучении выборки пациентов. Среди результатов первых вскрытий, приведенных в отчете ВОЗ и Китая [24], есть данные об исследовании легких. В другом отчете о вскрытии, процитированном Mao et al. [52], есть данные об изучении головного мозга; в отчете, изданном в Китае и озаглавленном «Национальная комиссия здравоохранения КНР. Диагностика и лечение новой коронавирусной пневмонии (пробная версия 7)», упоминалось, что «результаты вскрытия пациентов с COVID-19 выявили гиперемии и отечность в тканях головного мозга, а также дегенерацию нейронов» [52]. Позже (в апреле 2020 г.) гистопатологический анализ результатов 26 вскрытий выявил вовлечение почечного эндотелия [74]. Вскрытия считаются связанными с риском с момента появления COVID-19, и для их осуществления требуются средства индивидуальной защиты [75].

Несколько вскрытий было проведено в американских [76, 77] и европейских лабораториях [78–80]. Результаты данных посмертных исследований подтвердили, что COVID-19 поражает самые разные цели в организме, и в результате это привело к резким изменениям в лечении тяжелых случаев заболевания. Ключевым открытием стало предположение о сосудистой дисфункции, тяжелой закупорке капилляров, широко распространенном эндотелие и

микротромбах [78, 79], в частности сказано: «мы доказываем, что в процесс вовлечены клетки эндотелия в сосудистом русле самых разных органов, что было отмечено у многих пациентов с COVID-19» [78]. Это объясняет, почему COVID-19, наряду с интраваскулярной диссеминированной коагулопатией, может вызвать тромбоз артерий в головном мозге (ишемический инсульт) и в легких (эмболия).

Выводы. Несмотря на огромные усилия, принимаемые медицинским и научным сообществом в части документирования множественных аспектов COVID-19, до сих пор нет четких данных о происхождении и ранних стадиях развития пандемии. Ясно одно: заболевание действительно возникло в Ухане, но причины и точное время его появления до сих пор не выявлены. Произошло ли это в январе 2020 г. в период перед празднованием Нового года по китайскому календарю? Ретроспективный анализ установил, что вирус и ранее циркулировал за пределами Китая, в частности в Бразилии, Франции, Италии и США. Вполне вероятно, ответы на эти критически важные вопросы помогут предвидеть, выявлять и отслеживать будущие вспышки заразных вирусов, коронавирусной или иной природы.

Пандемия COVID-19 показала, что выявление нового заболевания связано с определенными трудностями, будь то вспышка, начавшаяся с одного пациента или с небольшого очага из нескольких случаев. Если эти трудности удастся преодолеть, появится возможность ограничивать распространение вирусов усилиями систем здравоохранения, которые в случае с COVID-19 были успешны в таких странах, как Австралия, Новая Зеландия и Тайвань, где тестирование, отслеживание, изоляция и коммуникации были эффективно применены на практике.

Однако, вне зависимости от того, насколько успешно реагирует система здравоохранения, контроль над медицинской фазой, вызванной быстрым распространением возбудителя инфекции, не может служить средством обнаружения или предотвращения угрозы пандемии, вызванной носителем, существующим в окружающей среде, так как на данной стадии это уже слишком поздно [81]. В соответствии с принципом предупреждения угроз, применяемым при возникновении заболеваний, вызванных загрязнением окружающей среды, человечеству необходима более тесная глобальная кооперация для эффективного обнаружения и мониторинга циркуляции вирусов, которые представляют собой угрозу здоровью человека или животных. Для идентификации и определения путей передачи вируса очень полезным может оказаться подход «Одно здоровье», в рамках которого внимание одновременно уделяется заболеваниям человека и животных. Помимо этого, необходимо обеспечить своевременное предоставление полных и ясных данных и глобальный доступ к ним для предотвращения и, в случае необходимости, отслеживания и сдерживания будущих вспышек инфекционных заболеваний, которые потенциально могут стать пандемией. Несмотря на коллективную ответственность человечества, мы должны найти способ преодолеть влияние обычной трилогии «I» – невежество, идеология, инерция (ignorance, ideology, inertia), которая была обнаружена в несколько ином контексте [82].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Giesecke J. Primary and index cases // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9959. – P. 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62331-X
2. Archived: WHO Timeline – COVID-19: statement [Электронный ресурс] // World health organization. – 27 April 2020. – URL: www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19 (дата обращения: 27.09.2021).
3. Timeline: WHO's COVID-19 response [Электронный ресурс] // World health organization. – URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline/ (дата обращения: 27.09.2021).
4. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. Joint WHO – China study: 14 January–10 February [Электронный ресурс] // World health organization. – 2021. – 120 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part> (26.09.2021).
5. Use of national pneumonia surveillance to describe influenza A (H7N9) virus epidemiology, China, 2004–2013 / N. Xiang, F. Havers, T. Chen, Y. Song, W. Tu, L. Li, Y. Cao, B. Liu [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 11. – P. 1784–1790. DOI: 10.3201/eid1911.130865
6. US – China health exchange and collaboration following COVID-19 / L. Li, K. Wang, Z. Chen, J.P. Koplan // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10291. – P. 2304–2308. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00734-0
7. Bat coronaviruses in China / Y. Fan, K. Zhao, Z.-L. Shi, P. Zhou // *Viruses*. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 210. DOI: 10.3390/v11030210
8. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
9. SARS-CoV-2 detection in patients with influenza-like illness / W.H. Kong, Y. Li, M.W. Peng, D.-G. Kong, X.-B. Yang, L. Wang, M.-Q. Liu // *Nat. Microbiol.* – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 675–678. DOI: 10.1038/s41564-020-0713-1
10. Summary of the detection kits for SARS-CoV-2 approved by the National Medical Products Administration of China and their application for diagnosis of COVID-19 / R. A. H. Wang, W. Wang, W. Tan // *Viol. Sin.* – 2020. – Vol. 35, № 6. – P. 699–712. DOI: 10.1007/s12250-020-00331-1
11. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases – Wuhan, China 2019–2020 / W. Tan, X. Zhao, X. Ma, W. Wang, P. Niu, W. Xu, G.F. Gao, G. Wu // *China CDC Weekly*. – 2020. – Vol. 2, № 4. – P. 61–62.
12. The 2019-nCoV Outbreak Joint Field Epidemiology Investigation Team, Li Q. An outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020 // *China CDC Weekly*. – 2020. – Vol. 2, № 5. – P. 79–80.
13. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song, X. Zhao, B. Huang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
14. Description of the first strain of 2019-nCoV, C-Tan-nCoV Wuhan Strain National Pathogen Resource Center / Q. Wei, Y. Wang, J. Ma, J. Han, M. Jiang, L. Zhao, F. Ye, J. Song [et al.] // *China CDC Weekly*. – 2020. – Vol. 2, № 6. – P. 81–82.
15. Rapid risk assessment: Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China, 2020 [Электронный ресурс] // European Centre for Disease Prevention and Control. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-cluster-pneumonia-cases-caused-novel-coronavirus-wuhan> (дата обращения: 29.04.2021).

16. Lawrence S.V. Congressional Research Service, Covid-19 and China: A chronology of Events, May 13, 2020 [Электронный ресурс] // USC US – China Institute. – URL: <https://china.usc.edu/congressional-research-service-covid-19-and-china-chronology-events-may-13-2020> (дата обращения: 29.04.2021).
17. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR / V.M. Corman, O. Landt, M. Kaiser, R. Molenkamp, A. Meijer, D.K. Chu, T. Bleicker, S. Brünink [et al.] // *Euro Surveill.* – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 2000045. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
18. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu, Y.M. Chen, W. Wang, Z.G. Song, Y. Hu, Z.W. Tao [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3
19. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. Yang, X.-G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.-R. Si, Y. Zhu [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
20. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu, W. Wang, H. Song [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10224. – P. 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
21. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, R. Ren, K.S.M. Leung [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 13. – P. 1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
22. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, Y. Qiu, J. Wang [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
23. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
24. Report of the WHO–China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 [Электронный ресурс] // World health organization. – 28 February, 2020. – URL: [www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(COVID-19\)](http://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(COVID-19)) (дата обращения: 19.09.2021).
25. Ma J. Coronavirus: China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17 [Электронный ресурс] // *South China Morning Post.* – 13 March, 2020. – URL: www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back (дата обращения: 22.09.2021).
26. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J.F.-W. Chan, S. Yuan, K.-H. Kok, K.K.-W. To, H. Chu, J. Yang, F. Xing, J. Liu [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
27. You C., Lin Q., Zhou X. An estimation of the total number of cases of NCIP (2019-nCoV) – Wuhan, Hubei Province, 2019–2020 // *China CDC Weekly.* – 2020. – Vol. 2, № 6. – P. 87–91.
28. Epidemiology, clinical characteristics of the first cases of COVID-19 / J. Liu, S. Liu, H. Wei, X. Yang // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 50, № 10. – P. e13364. DOI: 10.1111/eci.13364
29. A novel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P.W. Horby, F.G. Hayden, G.F. Gao // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 470–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
30. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020 / B.S. Stoecklin, P. Rolland, Y. Silue, A. Mailles, C. Campese, A. Simonodon, M. Mechain, L. Meurice // *Euro Surveill.* – 2020. – Vol. 25, № 6. – P. 2000094. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000094
31. First travel-related case of 2019 novel coronavirus detected in United States [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention. – January 21, 2020. – URL: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0121-novel-coronavirus-travel-case.html> (дата обращения: 18.09.2021).
32. The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? / M. Giovannetti, D. Benvenuto, S. Angeletti, M. Ciccozzi // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 5. – P. 518–521. DOI: 10.1002/jmv.25699
33. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany / C. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann, G. Bretzel, G. Froeschl, C. Wallrauch, T. Zimmer, V. Thiel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 10. – P. 970–971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468
34. В России выявили первые два случая заражения коронавирусом [Электронный ресурс] // ТАСС. – 2020. – URL: <https://tass.ru/obschestvo/7656549> (дата обращения: 05.09.2021).
35. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Электронный ресурс] // WHO. – 2020. – URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (дата обращения: 05.09.2021).
36. Kelly H. The classical definition of a pandemic is not elusive // *Bull. World Health Organ.* – 2011. – Vol. 89, № 7. – P. 540–541. DOI: 10.2471/BLT.11.088815
37. Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic / X. Xiao, C. Newman, C.D. Buesching, D.W. Macdonald, Z.-M. Zhou // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 11898. DOI: 10.1038/s41598-021-91470-2
38. Investigate the origins of COVID-19 / J.D. Bloom, Y.A. Chan, R.S. Baric, P.J. Bjorkman, S. Cobey, B.E. Deverman, D.N. Fisman, R. Gupta [et al.] // *Science.* – 2021. – Vol. 372, № 6543. – P. 694. DOI: 10.1126/science.abj0016
39. Zarocostas J. Calls for transparency after SARS-CoV-2 origins report // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, № 10282. – P. 1335. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00824-2
40. Mallapaty S. After the WHO report: what's next in the search for COVID's origins // *Nature.* – 2021. – Vol. 592, № 7854. – P. 337–338. DOI: 10.1038/d41586-021-00877-4
41. COVID-19: the conjunction of events leading to the coronavirus pandemic and lessons to learn for future threats / R. Frutos, M. Lopez Roig, J. Serra-Cobo, C.A. Devaux // *Front. Med. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 7. – P. 223. DOI: 10.3389/fmed.2020.00223
42. Frutos R., Gavotte L., Devaux C.A. Understanding the origin of COVID-19 requires to change the paradigm on zoonotic emergence from the spillover model to the viral circulation model // *Infect. Genet. Evol.* – 2021. – Vol. 95. – P. 104812. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104812
43. Emergence of bat-related betacoronaviruses: Hazard and risks / R. Frutos, J. Serra-Cobo, L. Pinault, M. Lopez Roig, C.A. Devaux // *Front. Microbiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 591535. DOI: 10.3389/fmicb.2021.591535
44. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading / S. Platto, Y. Wang, J. Zhou, E. Carafoli // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2021. – Vol. 538. – P. 14–23. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.087
45. Plato S., Xue T., Carafoli E. COVID-19: an announced pandemic // *Cell Death Dis.* – 2020. – Vol. 11, № 9. – P. 799. DOI: 10.1038/s41419-020-02995-9
46. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges / C.-C. Lai, T.-P. Shih, W.-C. Ko, H.-J. Tang, P.-R. Hsueh // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – Vol. 55, № 3. – P. 105924. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
47. Clinical, demographical characteristics and hospitalisation of 3,010 patients with COVID-19 in Friuli Venezia Giulia Region (Northern Italy). A multivariate, population-based, statistical analysis / M. Gobbato, E. Clagnan, I. Burba, L. Rizzi, L. Grasseti, S. Del Zotto, L. Dal Maso, D. Serraino, G. Tonutti // *Epidemiol. Prev.* – 2020. – Vol. 44, № 5–6, suppl. 2. – P. 226–234. DOI: 10.19191/EP20.5-6.S2.122
48. Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death by Age Group (updated Feb. 18, 2021) [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html> (дата обращения: 02.04.2021).
49. COVID-19 National Incident Room Surveillance Team. COVID-19, Australia: Epidemiology Report 16 (Reporting week to 23: 59 AEST 17 May 2020) // *Commun. Dis. Intell.* – 2020. – Vol. 44. DOI: 10.33321/cdi.2020.44.45
50. Age Distribution of clinical symptoms, isolation, co-morbidities and Case Fatality Rate of COVID-19 cases in Najaf City, Iraq / R.H. Al-Mudhaffer, S.W. Ahjel, S.M. Hassan, A.A. Mahmood, N.R. Hadi // *Med. Arch.* – 2020. – Vol. 74, № 5. – P. 363–367. DOI: 10.5455/medarch.2020.74.363-367
51. Age-related pattern and distribution of COVID-19 on pulmonary computed tomography / O.M. Sultan, D.M. Alghazali, H. Al-Tameemi, M. Abed, D.A. Hawiji, M.N. Abu Ghniem, L. Al-Obaidi, R.H. Abedtweeq // *Curr. Med. Imaging.* – 2020. – Vol. 17, № 6. – P. 775–780. DOI: 10.2174/1573405616666201223144539
52. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang, Y. Hu, S. Chen, Q. He, J. Chang, C. Hong [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
53. Psychophysical evaluation of the olfactory function: European Multicenter Study on 774 COVID-19 patients / L.A. Vaira, J.R. Lechien, M. Khalife, M. Petrocchi, S. Hans, L. Distinguin, G. Salzano, M. Cucurullo [et al.] // *Pathogens.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 62. DOI: 10.3390/pathogens10010062

54. COVID-19 anosmia reporting tool: Initial findings / R. Kaye, C.W.D. Chang, K. Kazahaya, J. Brereton, J.C. Denny 3rd. // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2020. – Vol. 163, № 1. – P. 132–134. DOI: 10.1177/0194599820922992
55. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran / S.H. Bagheri, A. Asghari, M. Farhadi, A.R. Shamshiri, A. Kabir, S.K. Kamrava, M. Jalessi, A. Mohebbi [et al.] // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* – 2020. – Vol. 34. – P. 62. DOI: 10.34171/mjiri.34.62
56. Alerte anosmie – COVID-19 – 20 Mars 2020 [Электронный ресурс] // SNORL. – URL: <https://www.snorl.org/category-acces-libre/category-actualites/alerte-anosmie-covid-19-20-mars-2020/> (дата обращения: 18.04.2021).
57. Hopkins C., Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection: Letter by British Rhinological Society and Ear, Nose & Throat UK [Электронный ресурс] // ENT UK. – URL: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf> (дата обращения: 10.05.2021).
58. AAO-HNS COVID-19 Resources [Электронный ресурс] // American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – URL: <https://www.entnet.org/content/aa-hns-anosmia-hyposmia-and-dysgeusia-symptoms-coronavirus-disease> (04.05.2021).
59. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study / J.R. Lechien, C.M. Chiesa-Estomba, D.R. De Siaty, M. Horoi, S.D. Le Bon, A. Rodriguez, D. Dequanter, S. Blecic [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 277, № 8. – P. 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
60. Anosmia and ageusia: Common findings in COVID-19 patients / L.A. Vaira, G. Salzano, G. Deiana, G. De Riu // *Laryngoscope.* – 2020. – Vol. 130, № 7. – P. 1787. DOI: 10.1002/lary.28692
61. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients / Y. Lee, P. Min, S. Lee, S.W. Kim // *J. Korean Med. Sci.* – 2020. – Vol. 35, № 8. – P. e174. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e174
62. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection / G. Spinato, C. Fabbri, J. Polesel, D. Cazzador, D. Borsetto, C. Hopkins, P. Boscolo-Rizzo // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 20. – P. 2089–2090. DOI: 10.1001/jama.2020.6771
63. Sudden and complete olfactory loss of function as a possible symptom of COVID-19 / M. Eliezer, C. Hautefort, A.L. Hamel, B. Verillaud, P. Herman, E. Houdart, C. Eloit // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2020. – Vol. 146, № 7. – P. 674–675. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.0832
64. Gilani S., Roditi R., Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran // *Med. Hypotheses.* – 2020. – Vol. 141. – P. 109757. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109757
65. Loss of smell and taste in 2013 European patients with mild to moderate COVID-19 / J.R. Lechien, C.M. Chiesa-Estomba, S. Hans, M.R. Barillari, L. Jouffe, S. Saussez // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 173, № 8. – P. 672–675. DOI: 10.7326/M20-2428
66. Saussez S., Lechien J.R., Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2021. – Vol. 278, № 7. – P. 2187–2191. DOI: 10.1007/s00405-020-06285-0
67. Whitcroft K.L., Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: Diagnosis and management // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 24. – P. 2512–2514. DOI: 10.1001/jama.2020.8391
68. Olfactory dysfunction in recovered coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients / J. Li, X. Long, C. Zhu, H. Wang, T. Wang, Z. Lin, J. Li, N. Xiong // *Mov. Disord.* – 2020. – Vol. 35, № 7. – P. 1100–1101. DOI: 10.1002/mds.28172
69. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed in the human olfactory neuroepithelium and brain / L. Fodoulan, J. Tuberosa, D. Rossier, B.N. Landis, M. Boillat, C. Kan, V. Pauli, K. Egervari [et al.] // *iScience.* – 2020. – Vol. 23, № 12. – P. 101839. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101839
70. SARS-CoV-2 infection and sleep disturbances: Nitric oxide involvement and therapeutic opportunity / R. Cespuoglio, T. Strekalova, P.S. Spencer, G.C. Roman, J. Reis, B. Bouteille, A. Buguet // *Sleep.* – 2021. – Vol. 44, № 3. – P. zsab009. DOI: 10.1093/sleep/zsab009
71. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge / X. Meng, Y. Deng, Z. Dai, Z. Meng // *Am. J. Otolaryngol.* – 2020. – Vol. 41, № 5. – P. 102581. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102581
72. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes / P. Forster, L. Forster, C. Renfrew, M. Forster // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2020. – Vol. 117, № 17. – P. 9241–9243. DOI: 10.1073/pnas.2004999117
73. The pathological autopsy of coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in China: a review / B. Zhou, W. Zhao, R. Feng, X. Zhang, X. Li, Y. Zhou, L. Peng, Y. Li [et al.] // *Pathog. Dis.* – 2020. – Vol. 78, № 3. – P. ftaa026. DOI: 10.1093/femspd/ftaa026
74. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / H. Su, M. Yang, C. Wan, L.X. Yi, F. Tang, H.Y. Zhu, F. Yi, H.C. Yang [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 98, № 1. – P. 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
75. Autopsy in suspected COVID-19 cases / B. Hanley, S.B. Lucas, E. Youd, B. Swift, M. Osborn // *J. Clin. Pathol.* – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 239–242. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206522
76. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA / L.M. Barton, E.J. Duval, E. Stroberg, S. Ghosh, S. Mukhopadhyay // *Am. J. Clinical Pathol.* – 2020. – Vol. 153, № 6. – P. 725–733. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa062
77. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) / A. Paniz-Mondolfi, C. Bryce, Z. Grimes, R.E. Gordon, J. Reidy, J. Lednicki, E.M. Sordillo, M. Fowkes // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 7. – P. 699–702. DOI: 10.1002/jmv.25915
78. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker, R. Andermatt, A.S. Zinkernagel, M.R. Mehra, R.A. Schuepbach [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
79. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study / L. Carsana, A. Sonzogni, A. Nasr, R.S. Rossi, A. Pellegrinelli, P. Zerbi, R. Rech, R. Colombo [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 10. – P. 1135–1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
80. 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 / T. Menter, J.D. Haslbauer, R. Nienhold, S. Savic, H. Hopfer, N. Deigendesch, S. Frank, D. Turek [et al.] // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 77, № 2. – P. 198–209. DOI: 10.1111/his.14134
81. COVID-19 and emerging infectious diseases: The society is still unprepared for the next pandemic / R. Frutos, L. Gavotte, J. Serra-Cobo, T. Chen, C. Devaux // *Environ. Res.* – 2021. – Vol. 202. – P. 111676. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111676
82. Banerjee A.V., Duflo E. Poor Economics: A Radical Rethinking of the Way to Fight Global Poverty. – New York: Public Affairs, 2012. – 320 p.

Исследование событий, которые привели к пандемии COVID-19 / Ж. Рейс, Р. Фрюто, А. Бюге, А. Ле Фай, Г. Санднер, Г. Роман, П. Спенсер // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 4. – С. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.01

QUESTIONING THE EARLY EVENTS LEADING TO THE COVID-19 PANDEMIC

J. Reis¹, R. Frutos², A. Buguet³, A. Le Faou⁴, G. Sandner⁵, G.C. Román⁶, P.S. Spencer⁷¹University of Strasbourg, Faculté de Médecine, Strasbourg, 67205, France²Intertryp, Campus International de Baillarguet, Montpellier, 3438 Montpellier Cedex 5, France³University Claude-Bernard Lyon-1, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622, Villeurbanne, France⁴Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie and Faculté de Médecine Maïeutique et Métiers de la Santé, Vandoeuvre-lès-Nancy, 54500, France⁵University of Strasbourg, Faculty of medicine, Strasbourg, 67100, France⁶Neurological Institute, Houston Methodist Hospital, Houston, 6560, Texas, TX 77030, USA⁷Oregon Institute of Occupational Health Sciences, Portland, OR 97239, USA

Sixteen months after the January 30, 2020 declaration by the World Health Organization of a Public Health Emergency of International Concern regarding the spread of COVID-19, SARS-CoV-2 had infected ~ 170 million humans worldwide of which > 3.5 million had died. We critically examine information on the virus origin, when and where the first human cases occurred, and point to differences between Chinese and later clinical presentations. The official patient Zero was hospitalized in Wuhan, Hubei province, China, on December 8, 2019, but retrospective analyses demonstrate prior viral circulation. Coronaviruses are present in mammals and birds, but whether a wild animal (e.g. bat, pangolin) was the source of the human pandemic remains disputed. We present two contamination models, the spillover versus the circulation model; the latter brings some interesting hypotheses about previous SARS-CoV-2 virus circulation in the human population. The age distribution of hospitalized COVID-19 patients at the start of the epidemic differed between China and the USA-EU; Chinese hospitalized patients were notably younger. The first Chinese publications did not describe anosmia-dysgeusia, a cardinal symptom of COVID-19 in Europe and USA. The prominent endothelial involvement linked with thrombotic complications was discovered later. These clinical discrepancies might suggest an evolution of the virus.

Key words: SARS-CoV-2 diagnostics, patient zero, zoonotic disease, autopsies, clinical presentation, dysgeusia / anosmia.

References

1. Giesecke J. Primary and index cases. *Lancet*, 2014, vol. 384, no. 9959, pp. 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62331-X
2. Archived: WHO Timeline – COVID-19: statement. *World health organization*, 27 April 2020. Available at: www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19 (27.09.2021).
3. Timeline: WHO's COVID-19 response. *World health organization*. Available at: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline/ (27.09.2021).
4. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. Joint WHO – China study: 14 January–10 February. *World health organization*, 2021, 120 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part> (26.09.2021).
5. Xiang N., Havers F., Chen T., Song Y., Tu W., Li L., Cao Y., Liu B. [et al.]. Use of national pneumonia surveillance to describe influenza A (H7N9) virus epidemiology, China, 2004–2013. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 11, pp. 1784–1790. DOI: 10.3201/eid1911.130865
6. Li L., Wang K., Chen Z., Koplan J.P. US – China health exchange and collaboration following COVID-19. *Lancet*, 2021, vol. 397, no. 10291, pp. 2304–2308. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00734-0
7. Fan Y., Zhao K., Shi Z.-L., Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 3, pp. 210. DOI: 10.3390/v11030210
8. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

© Reis J., Frutos R., Buguet A., Le Faou A., Sandner G., Román G.C., Spencer P.S., 2021

Jacques Reis – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (e-mail: jacques.reis@wanadoo.fr; tel.: +333-68-85-00-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-4662>).

Roger Frutos – Doctor of Microbiology, Scientific Director (e-mail: roger.frutos@cirad.fr; tel.: +33-467-593-835; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-3119>).

Alain Buguet – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher (e-mail: a.buguet@free.fr; tel.: +334-72-44-80-00; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8346-828X>).

Alain Le Faou – Doctor of Medical Sciences (e-mail: alain.lefaou@univ-lorraine.fr; tel.: + 33-372-74-60-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3243-7330>).

Guy Sandner – professor (e-mail: guy.sandner@wanadoo.fr; tel.: +33-368-85-35-20).

Gustavo Roman – Doctor of Medical Sciences, Director (e-mail: GCRoman@houstonmethodist.org; tel.: +1 713-441-1150; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5429-445X>).

Peter S. Spencer – Professor (e-mail: spencer@ohsu.edu; tel.: +1 503-494-1085; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-2639>).

9. Kong W.H., Li Y., Peng M.W., Kong D.-G., Yang X.-B., Wang L., Liu M.-Q. SARS-CoV-2 detection in patients with influenza-like illness. *Nat. Microbiol.*, 2020, vol. 5, no. 5, pp. 675–678. DOI: 10.1038/s41564-020-0713-1
10. A. R., Wang H., Wang W., Tan W. Summary of the detection kits for SARS-CoV-2 approved by the National Medical Products Administration of China and their application for diagnosis of COVID-19. *Virol. Sin.*, 2020, vol. 35, no. 6, pp. 699–712. DOI: 10.1007/s12250-020-00331-1
11. Tan W., Zhao X., Ma X., Wang W., Niu P., Xu W., Gao G.F., Wu G. A novel coronavirus genome Identified in a cluster of pneumonia cases – Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly*, 2020, vol. 2, no. 4, pp. 61–62.
12. The 2019-nCoV Outbreak Joint Field Epidemiology Investigation Team, Li Q. An outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. *China CDC Weekly*, 2020, vol. 2, no. 5, pp. 79–80.
13. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B. [et al.]. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 8, pp. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
14. Wei Q., Wang Y., Ma J., Han J., Jiang M., Zhao L., Ye F., Song J. [et al.]. Description of the first strain of 2019-nCoV, C-Tan-nCoV Wuhan Strain National Pathogen Resource Center. *China CDC Weekly*, 2020, vol. 2, no. 6, pp. 81–82.
15. Rapid risk assessment: Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China, 2020. European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-cluster-pneumonia-cases-caused-novel-coronavirus-wuhan> (29.04.2021).
16. Lawrence S.V. Congressional Research Service, Covid-19 and China: A chronology of Events, May 13, 2020. USC US – China Institute. Available at: <https://china.usc.edu/congressional-research-service-covid-19-and-china-chronology-events-may-13-2020> (29.04.2021).
17. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu D.K., Bleicker T., Brünink S. [et al.]. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.*, 2020, vol. 25, no. 3, pp. 2000045. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
18. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W. [et al.]. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3
19. Zhou P., Yang X., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y. [et al.]. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
20. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H. [et al.]. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10224, pp. 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
21. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S.M. [et al.]. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
22. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J. [et al.]. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
23. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H. [et al.]. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
24. Report of the WHO–China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019. *World health organization*, 28 February, 2020. Available at: [www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](http://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (19.09.2021).
25. Ma J. Coronavirus: China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17. *South China Morning Post*, 13 March, 2020. Available at: www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back (22.09.2021).
26. Chan J.F.-W., Yuan S., Kok K.-H., To K.K.-W., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J. [et al.]. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
27. You C., Lin Q., Zhou X. An estimation of the total number of cases of NCIP (2019-nCoV) – Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. *China CDC Weekly*, 2020, vol. 2, no. 6, pp. 87–91.
28. Liu J., Liu S., Wei H., Yang X. Epidemiology, clinical characteristics of the first cases of COVID-19. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 50, no. 10, pp. e13364. DOI: 10.1111/eci.13364
29. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 470–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
30. Stoecklin B.S., Rolland P., Silue Y., Mailles A., Campese C., Simonon A., Mechain M., Meurice L. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Euro Surveill.*, 2020, vol. 25, no. 6, pp. 2000094. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000094
31. First travel-related case of 2019 novel coronavirus detected in United States. *Centers for Disease Control and Prevention*, January 21, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0121-novel-coronavirus-travel-case.html> (18.09.2021).
32. Giovannetti M., Benvenuto D., Angeletti S., Ciccozzi M. The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 5, pp. 518–521. DOI: 10.1002/jmv.25699
33. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., Zimmer T., Thiel V. [et al.]. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 970–971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468
34. First two persons infected with coronavirus identified in Russia. *TASS: Russian News Agency*, 31 January 2020. Available at: <https://tass.com/society/1115101> (05.09.2021).
35. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. *WHO*, 2020. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (05.09.2021).
36. Kelly H. The classical definition of a pandemic is not elusive. *Bull. World Health Organ.*, 2011, vol. 89, no. 7, pp. 540–541. DOI: 10.2471/BLT.11.088815
37. Xiao X., Newman C., Buesching C.D., Macdonald D.W., Zhou Z.-M. Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 11898. DOI: 10.1038/s41598-021-91470-2
38. Bloom J.D., Chan Y.A., Baric R.S., Bjorkman P.J., Cobey S., Deverman B.E., Fisman D.N., Gupta R. [et al.]. Investigate the origins of COVID-19. *Science*, 2021, vol. 372, no. 6543, pp. 694. DOI: 10.1126/science.abj0016
39. Zarocostas J. Calls for transparency after SARS-CoV-2 origins report. *Lancet*, 2021, vol. 397, no. 10282, pp. 1335. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00824-2
40. Mallapaty S. After the WHO report: what's next in the search for COVID's origins. *Nature*, 2021, vol. 592, no. 7854, pp. 337–338. DOI: 10.1038/d41586-021-00877-4
41. Frutos R., Lopez Roig M., Serra-Cobo J., Devaux C.A. COVID-19: the conjunction of events leading to the coronavirus pandemic and lessons to learn for future threats. *Front. Med. (Lausanne)*, 2020, vol. 7, pp. 223. DOI: 10.3389/fmed.2020.00223
42. Frutos R., Gavotte L., Devaux C.A. Understanding the origin of COVID-19 requires to change the paradigm on zoonotic emergence from the spillover model to the viral circulation model. *Infect. Genet. Evol.*, 2021, vol. 95, pp. 104812. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104812
43. Frutos R., Serra-Cobo J., Pinault L., Lopez Roig M., Devaux C.A. Emergence of bat-related betacoronaviruses: Hazard and risks. *Front. Microbiol.*, 2021, vol. 12, pp. 591535. DOI: 10.3389/fmicb.2021.591535
44. Platto S., Wang Y., Zhou J., Carafoli E. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2021, vol. 538, pp. 14–23. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.087
45. Plato S., Xue T., Carafoli E. COVID-19: an announced pandemic. *Cell Death Dis.*, 2020, vol. 11, no. 9, pp. 799. DOI: 10.1038/s41419-020-02995-9
46. Lai C.-C., Shih T.-P., Ko W.-C., Tang H.-J., Hsueh P.-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2020, vol. 55, no. 3, pp. 105924. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
47. Gobbato M., Clagnan E., Burba I., Rizzi L., Grassetti L., Del Zotto S., Dal Maso L., Serraino D., Tonutti G. Clinical, demographical characteristics and hospitalisation of 3,010 patients with Covid-19 in Friuli Venezia Giulia Region (Northern Italy). A multivariate, population-based, statistical analysis. *Epidemiol. Prev.*, 2020, vol. 44, no. 5–6, suppl. 2, pp. 226–234. DOI: 10.19191/EP20.5-6.S2.122
48. Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death by Age Group (Updated Feb. 18, 2021). *Centers for Disease Control and Prevention*. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html> (02.04.2021).
49. COVID-19 National Incident Room Surveillance Team. COVID-19, Australia: Epidemiology Report 16 (Reporting week to 23: 59 AEST 17 May 2020). *Commun. Dis. Intell.*, 2020, vol. 44. DOI: 10.33321/cdi.2020.44.45
50. Al-Mudhaffer R.H., Ahjel S.W., Hassan S.M., Mahmood A.A., Hadi N.R. Age Distribution of clinical symptoms, isolation, co-morbidities and Case Fatality Rate of COVID-19 cases in Najaf City, Iraq. *Med. Arch.*, 2020, vol. 74, no. 5, pp. 363–367. DOI: 10.5455/medarch.2020.74.363-367
51. Sultan O.M., Alghazali D.M., Al-Tameemi H., Abed M., Hawiji D.A., Abu Ghniem M.N., Al-Obaidi L., Abedtweq R.H. Age-related pattern and distribution of COVID-19 on pulmonary computed tomography. *Curr. Med. Imaging.*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 775–780. DOI: 10.2174/1573405616666201223144539

52. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C. [et al.]. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.*, 2020, vol. 77, no. 6, pp. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
53. Vaira L.A., Lechien J.R., Khalife M., Petrocelli M., Hans S., Distinguin L., Salzano G., Cucurullo M. [et al.]. Psychophysical evaluation of the olfactory function: European Multicenter Study on 774 COVID-19 patients. *Pathogens*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 62. DOI: 10.3390/pathogens10010062
54. Kaye R., Chang C.W.D., Kazahaya K., Brereton J., Denny J.C. 3rd. COVID-19 anosmia reporting tool: Initial findings. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2020, vol. 163, no. 1, pp. 132–134. DOI: 10.1177/0194599820922992
55. Bagheri S.H., Asghari A., Farhadi M., Shamshiri A.R., Kabir A., Kamrava S.K., Jalessi M., Mohebbi A. [et al.]. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med. J. Islam. Repub. Iran.*, 2020, vol. 34, pp. 62. DOI: 10.34171/mjiri.34.62
56. Alerte anosmie – COVID-19 – 20 Mars 2020 [Anosmia alert – COVID-19 – March 20, 2020]. *SNORL*. Available at: <https://www.snorl.org/category-acces-libre/category-actualites/alerte-anosmie-covid-19-20-mars-2020/> (18.04.2021) (in French).
57. Hopkins C., Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. Letter by British Rhinological Society and Ear, Nose & Throat UK. *ENT UK*. Available at: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf> (10.05.2021).
58. AAO-HNS COVID-19 Resources. *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. Available at: <https://www.entnet.org/content/aaohns-anosmia-hyposmia-and-dysgeusia-symptoms-coronavirus-disease> (04.05.2021).
59. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S. [et al.]. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2020, vol. 277, no. 8, pp. 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
60. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and ageusia: Common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*, 2020, vol. 130, no. 7, pp. 1787. DOI: 10.1002/lary.28692
61. Lee Y., Min P., Lee S., Kim S.W. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J. Korean Med. Sci.*, 2020, vol. 35, no. 8, pp. e174. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e174
62. Spinato G., Fabbris C., Polesel J., Cazzador D., Borsetto D., Hopkins C., Boscolo-Rizzo P. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 20, pp. 2089–2090. DOI: 10.1001/jama.2020.6771
63. Eliezer M., Hautefort C., Hamel A.L., Verillaud B., Herman P., Houdart E., Eloit C. Sudden and complete olfactory loss of function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2020, vol. 146, no. 7, pp. 674–675. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.0832
64. Gilani S., Roditi R., Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Med. Hypotheses*, 2020, vol. 141, pp. 109757. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109757
65. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Hans S., Barillari M.R., Jouffe L., Saussez S. Loss of smell and taste in 2013 European patients with mild to moderate COVID-19. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 173, no. 8, pp. 672–675. DOI: 10.7326/M20-2428
66. Saussez S., Lechien J.R., Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2021, vol. 278, no. 7, pp. 2187–2191. DOI: 10.1007/s00405-020-06285-0
67. Whitcroft K.L., Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: Diagnosis and management. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 24, pp. 2512–2514. DOI: 10.1001/jama.2020.8391
68. Li J., Long X., Zhu C., Wang H., Wang T., Lin Z., Li J., Xiong N. Olfactory dysfunction in recovered coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Mov. Disord.*, 2020, vol. 35, no. 7, pp. 1100–1101. DOI: 10.1002/mds.28172
69. Fodoulis L., Tuberosa J., Rossier D., Landis B.N., Boillat M., Kan C., Pauli V., Egervari K. [et al.]. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed in the human olfactory neuroepithelium and brain. *iScience*, 2020, vol. 23, no. 12, pp. 101839. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101839
70. Cespuaglio R., Strekalova T., Spencer P.S., Roman G.C., Reis J., Bouteille B., Buguet A. SARS-CoV-2 infection and sleep disturbances: Nitric oxide involvement and therapeutic opportunity. *Sleep*, 2021, vol. 44, no. 3, pp. zsab009. DOI: 10.1093/sleep/zbab009
71. Meng X., Deng Y., Dai Z., Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am. J. Otolaryngol.*, 2020, vol. 41, no. 5, pp. 102581. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102581
72. Forster P., Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2020, vol. 117, no. 17, pp. 9241–9243. DOI: 10.1073/pnas.2004999117
73. Zhou B., Zhao W., Feng R., Zhang X., Li X., Zhou Y., Peng L., Li Y. [et al.]. The pathological autopsy of coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in China: a review. *Pathog. Dis.*, 2020, vol. 78, no. 3, pp. ftaa026. DOI: 10.1093/femspd/ftaa026
74. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C. [et al.]. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
75. Hanley B., Lucas S.B., Youd E., Swift B., Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J. Clin. Pathol.*, 2020, vol. 73, no. 5, pp. 239–242. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206522
76. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am. J. Clinical Pathol.*, 2020, vol. 153, no. 6, pp. 725–733. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa062
77. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J., Sordillo E.M., Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 7, pp. 699–702. DOI: 10.1002/jmv.25915
78. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A. [et al.]. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10234, pp. 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
79. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R. [et al.]. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 10, pp. 1135–1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
80. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., Savic S., Hopfer H., Deigendesch N., Frank S., Turek D. [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, vol. 77, no. 2, pp. 198–209. DOI: 10.1111/his.14134
81. Frutos R., Gavotte L., Serra-Cobo J., Chen T., Devaux C. COVID-19 and emerging infectious diseases: The society is still unprepared for the next pandemic. *Environ. Res.*, 2021, vol. 202, pp. 111676. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111676
82. Banerjee A.V., Duflo E. Poor Economics: A Radical Rethinking of the Way to Fight Global Poverty. New York, Public Affairs, 2012, 320 p.

Reis J., Frutos R., Buguet A., Le Faou A., Sandner G., Román G.C., Spencer P.S. Questioning the early events leading to the COVID-19 pandemic. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 4, pp. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.01.eng

Получена: 09.11.2021

Принята: 15.11.2021

Опубликована: 30.12.2021