

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ – COVID-19. ВОПРОСЫ ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ТРОПНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ, ПУТЕЙ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ, ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Девяткин^{1*}, А.А. Девяткин²

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, ²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION – COVID-19. ORIGIN, TROPISM, TRANSMISSION ROUTES, LAB DIAGNOSTICS AND SPECIFIC CARE

A.V. Devyatkin^{1*}, A.A. Devyatkin²

¹Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia, ²Sechenov University, Moscow, Russia

E-mail: dav-med@yandex.ru

Аннотация

Начавшаяся в конце 2019 г. вспышка COVID-19 является беспрецедентным по масштабам и последствиям событием в новейшей истории человечества. На 27 мая 2020 г. во всем мире официально зарегистрировано 5 618 829 случаев заражения человека SARS-CoV-2 и 351 146 случаев гибели в результате развития инфекции по данным коронавирусного ресурсного центра университета Джона Хопкинза. В базе данных публикаций PubMed 16 490 работ содержат в своем названии «COVID-19». Благодаря современным информационным технологиям данные о распространении и клиническом течении COVID-19 становятся общедоступными практически в режиме реального времени. В то же время детали происхождения возбудителя, тропности вируса, способы распространения инфекции, методы лабораторной диагностики и возможные подходы к специфической терапии остаются предметом активного дальнейшего изучения. В данном обзоре представлен анализ актуальной литературы, описывающей поставленные вопросы.

Ключевые слова: COVID-19, КОВИД-19, коронавирусная инфекция, пандемия.

Abstract

The COVID-19 outbreak occurred at the end of 2019. This is an unprecedented event in the recent history of mankind in terms of scales and consequences. As of May 27, 2020, 5 618 829 cases of human SARS-CoV-2 infection and 351 146 deaths caused by infection have been officially registered worldwide, according to the Johns Hopkins University coronavirus resource center. In the PubMed publication database, 16 490 papers have the term «COVID-19» in their title. Data on the distribution and clinical course of COVID-19 are becoming widely available in near real-time thanks to modern information technologies. At the same time, details of the pathogen origin, viral tropism, routes of transmission, molecular diagnostic methods and potential therapeutic approaches are the subject of current active studies. The present review discusses these issues.

Key words: COVID -19, coronavirus infection, pandemic.

Ссылка для цитирования: Девяткин А.В., Девяткин А.А. Новая коронавирусная инфекция — COVID-19: Вопросы происхождения, тропности возбудителя, путей передачи инфекции, лабораторной диагностики и специфической терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 5-13.

В середине декабря 2019 г. в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика – КНР) стали выявляться случаи необычно тяжело протекающей пневмонии неизвестной этиологии. 31 декабря 2019 г. представительство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Китае было проинформировано о первых случаях пневмонии неясной этиологии. ВОЗ опубликовала первое со-

общение о таких случаях 20 января 2020 г. [1]. В нем сообщалось, что все пациенты были местными жителями и связывали свое заболевание с посещением рынка морепродуктов. Вскоре была подтверждена передача вируса от человека к человеку. Житель города Шэньчжэнь (КНР) заразился инфекцией от своих родственников, посетивших Ухань в начале января [2]. В течение последующего месяца

эпидемия атипичной пневмонии быстро распространилась по всей стране. 31 января 2020 г. официально зарегистрировали почти 10 тыс. случаев новой инфекции, при этом единичные заражения были описаны в 19 других странах [1]. В начале января 2020 г. методами молекулярной диагностики выявили возбудителя этого нового инфекционного заболевания, который изначально получил название нового коронавируса 2019 года (Novel Coronavirus 2019, 2019-nCoV). Расшифрованная нуклеотидная последовательность генома нового коронавируса появилась в открытом доступе 7 января 2020 г., что позволило создать диагностические наборы реагентов на основе метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) в кратчайшие сроки [3].

11 февраля 2020 г. заболевание стало называться COVID-19 [4], а выявленный новый коронавирус получил окончательное название - SARS-CoV-2 [5]. COVID-19 является сокращением от «COroNaVIrus Disease 2019», или в русской транскрипции «КОронаВИрусное Заболевание 2019 года» (КОВИЗ-19). Название нового коронавируса SARS-CoV-2, предложенное Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV), представляет собой аббревиатуру от «Severe Acute Respiratory Syndrome COroNaVirus 2», т.е. вызывающий «Тяжелый Острый Респираторный Синдром КОронаВирус 2 типа» (ТОРС-КоВ-2).

11 марта 2020 г. вспышка COVID-19 была признана ВОЗ пандемией [6], т.е. глобально распространенной эпидемией. Благодаря современным информационным технологиям данные о распространении и клиническом течении COVID-19 становятся общедоступными практически в режиме реального времени. В то же время детали происхождения возбудителя, тропности вируса к различным органам и тканям человека, способы распространения инфекции в популяции, лабораторная диагностика SARS-CoV-2 и возможные подходы к специфической терапии по-прежнему являются предметом активного изучения. В этом обзоре представлен анализ актуальной литературы, описывающей обозначенные вопросы.

Происхождение человеческих коронавирусов

Семейство *Coronaviridae* включает в себя 2 подсемейства. Подсемейство *Letovirinae* состоит из единственного вида *Microhyala letovirus 1*, недавно обнаруженного в лягушках [7]. Подсемейство *Orthocoronavirinae* состоит из четырех родов: *Alphacoronavirus* (19 видов), *Betacoronavirus* (14 видов), *Deltacoronavirus* (7 видов), *Gammacoronavirus* (5 видов). Эти вирусы обнаружены у разных позво-

ночных животных (куры, индейки, собаки, свиньи, дельфины, киты, грызуны, летучие мыши, верблюды и другие животные). Коронавирусы способны поражать как респираторную, так и желудочно-кишечную систему млекопитающих. При этом большинство коронавирусов животных преимущественно вызывают симптомы желудочно-кишечной инфекции [8].

На сегодняшний день известны случаи заражения человека семью видами коронавирусов. Альфа-коронавирусы NL63 и 229E, а также бета-коронавирусы HKU1 и OC43 являются возбудителями острых респираторных заболеваний (ОРЗ) человека и не относятся к числу опасных инфекций. Этиология «простудных» заболеваний людей изучена недостаточно, но, по некоторым оценкам, до 30% случаев ОРЗ могут быть вызваны этими четырьмя коронавирусами [8]. Коронавирусы 229E, OC43, NL63 и HKU1 хорошо адаптированы к циркуляции в человеческой популяции, чаще всего вызывают нетяжелые формы респираторных инфекций среди людей, особенно среди лиц с ослабленным иммунитетом. Естественным резервуаром предков человеческих коронавирусов HKU1 и OC43 считаются грызуны, а предков коронавирусов NL63 и 229E — летучие мыши [9].

В XXI веке произошло три зарегистрированных случая инфицирования человека коронавирусом животных, которые привели к эпидемическому и даже пандемическому распространению новой коронавирусной инфекции в человеческой популяции. Все три новых коронавируса относятся к бета-коронавирусам. В 2002–2003 гг. в Китае произошла вспышка тяжело протекающей атипичной пневмонии - тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или англ. Severe acute respiratory syndrome, SARS). Она началась в ноябре 2002 г. в КНР в южной провинции Гуандун, откуда быстро распространилась на соседние территории Гонконга и Вьетнама и далее на другие страны и континенты. Последний случай заболевания ТОРС был зафиксирован в июне 2003 г. Возбудителем ТОРС оказался новый коронавирус, который получил название SARS-CoV, что является аббревиатурой от «Severe Acute Respiratory Syndrome COroNaVirus». Природным резервуаром SARS-CoV оказались летучие мыши. От летучих мышей заразились виверровые (*Viverridae*) циветы - промежуточные хозяева коронавирусной инфекции, через контакт с которыми SARS-CoV попал в человеческую популяцию [9]. Пациенты, инфицированные SARS-CoV, первоначально страдали от лихорадки, миалгии, головной боли, недомогания и озноба, сопровождаемого непродуктивным кашлем, одышкой и респираторными расстройствами. Примерно у трети па-

циентов отмечалась диарея [8]. Всего было зарегистрировано около 8000 случаев ТОРС у человека, летальность составила примерно 9% [10]. Следует отметить, что в конце 2003 г., спустя полгода после завершения эпидемии, в Китае были зафиксированы новые случаи ТОРС [10]. Благодаря принятым экстренным карантинным мероприятиям повторная вспышка была быстро локализована, заразились и заболели всего 4 человека.

Второй зарегистрированный факт возникновения способного к передаче от человека к человеку коронавируса произошел на Аравийском полуострове Ближнего Востока в апреле 2012 г. По другим данным, эта эпидемия началась еще в ноябре 2009 г. [11]. Новая коронавирусная инфекция получила название MERS, что является аббревиатурой от «Middle East Respiratory Syndrome», т.е. «Ближневосточный Респираторный Синдром» (БВРС). Всего по данным ВОЗ на 31 января 2020 г. были лабораторно подтверждены 2506 случаев заболевания в 27 странах. Летальность составляет около 36% [8]. Наибольшая часть случаев MERS зарегистрирована в Саудовской Аравии в 2013–2015 гг., однако ежегодно регистрируются новые случаи заболевания, вследствие чего эпидемия продолжается. Клинические проявления ближневосточного респираторного синдрома варьируют от бессимптомной инфекции до тяжелой пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком и полиорганной недостаточностью, приводящей к смерти [12]. Новый коронавирус, вызывающий этот синдром, назвали MERS-CoV. Естественным резервуаром предковых форм MERS-CoV являлись летучие мыши. Не позднее 1983 г. этот вирус попал в популяцию одногорбых верблюдов, которые стали промежуточным хозяином [9]. Передача вируса от верблюда к человеку была возможна разными способами, например, при употреблении непастеризованного молока [12]. Филогенетические исследования показывают, что такой занос был не единичным. Передача MERS-CoV от человека к человеку возможна, но считается недостаточно эффективной для развития пандемии [12]. Тем не менее в условиях отсутствия противоэпидемических мероприятий возможно массовое распространение этого коронавируса среди людей. Так, с 18.04 по 03.05.2015 г. гражданин республики Южная Корея путешествовал по странам Аравийского полуострова. После возвращения на родину 11.05.2015 г. у него поднялась температура и появился кашель. С 12.05 по 17.05.2015 г. пациент обращался за медицинской помощью в три медицинских учреждения, где находился в переполненных помещениях, ожидая своей очереди для осмотра врача, 18.05.2015 г. его госпитализировали, 20.05.2015 г. был постав-

лен диагноз MERS, документированный обнаружением коронавируса [13]. Всего в результате одного этого эпизода в Южной Корее было зарегистрировано 186 лабораторно подтвержденных случаев MERS, 38 человек погибли. Эпидемическая вспышка продлилась 2 мес. Ее удалось локализовать за счет составления общей сети распространения инфекции, выявления возможных контактов и последующего карантина, распространенного на 16 993 человек [14].

Третий зарегистрированный случай заражения человека новым коронавирусом от животных с последующей передачей от человека к человеку вызвал с декабря 2019 г. эпидемию тяжелого инфекционного заболевания - COVID-19 сначала в КНР, в затем во всех странах планеты - пандемию, которая продолжается до настоящего времени. Согласно филогенетическому анализу первый случай попадания SARS-CoV-2 в человеческую популяцию произошел в конце ноября - начале декабря 2019 г. [15]. Судя по всему, это было единичное случайное событие. По мнению Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV), SARS-CoV-2 относится к тому же виду коронавирусов, что и SARS-CoV, вызвавший вспышку ТОРС 2002–2004 гг. [5]. SARS-CoV-2 является вторым представителем этого вида, обнаруженным у человека, что отражено в названии. Другие представители вызывающих ТОРС вирусов описаны преимущественно в летучих мышах. Филогенетически ближайший к SARS-CoV-2 коронавирус RaTG13 обнаружили в летучей мыши в провинции Юннань (КНР) [16]. Доля идентичных нуклеотидов между геномами этих двух вирусов составляет около 96%. Несмотря на то, что в целом RaTG13 является ближайшим к SARS-CoV-2 из известных вирусов, некоторые участки поверхностного вирусного белка (шиповидный белок) SARS-CoV-2 больше похожи на соответствующие регионы коронавируса, выделенного из панголинов [15]. Названный шиповидным из-за своей формы поверхностный белок необходим для связывания вириона с рецепторами человеческой клетки. Геномы коронавирусов, выделенных из цивет и верблюдов, были практически идентичны по нуклеотидному составу геномам SARS-CoV и MERS-CoV соответственно. Поэтому промежуточный хозяин двух предыдущих эпидемических человеческих коронавирусов был быстро определен. На сегодняшний день неизвестны последовательности геномов коронавирусов, практически идентичных SARS-CoV-2, выделенных из каких-либо животных. Поэтому промежуточный хозяин SARS-CoV-2 неизвестен. Тем не менее с учетом того, что первые случаи заболевания COVID-19 были связаны с посещением пациентами рынка Хуанань в го-

роде Ухань, можно предполагать, что промежуточный хозяин SARS-CoV находился на этом рынке. Следует отметить, что, согласно некоторым публикациям из средств массовой информации, в качестве еды на рынке продавали крокодилов, черепах, панголинов, верблюдов, лисиц, бобров, барсуков, ежей, выдр, цивет, павлинов, страусов, тритонов и других животных [17]. Можно надеяться, что дальнейшее изучение экологии бета-коронавирусов в природе может обнаружить промежуточного хозяина SARS-CoV-2 [15].

Тропность возбудителя к различным органам и тканям человека

Шиповидный белок, Spike (S) protein, необходим для проникновения коронавируса в клетку. S-белок состоит из двух субъединиц. Первая субъединица, S1, связывается с клеточным рецептором, что обуславливает присоединение вируса к поверхности клетки. Вторая субъединица, S2, необходима для слияния вируса с мембраной клетки [18].

SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), после чего происходит проникновение вируса в клетку [18]. ACE2 является компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Этот связанный с мембраной фермент [19] катализирует преобразование ангиотензина II в ангиотензин (1-7), который обладает сосудосуживающим эффектом [20]. ACE2 обнаружен во многих органах и тканях человека, например в клетках легких, желудочно-кишечного тракта, мужской репродуктивной системы, сердца, почек, эндотелия кровеносных сосудов, слизистой эпителия ротовой полости [21–25]. Согласно данным атласа белков человека, наиболее высокие уровни ACE2 наблюдаются в тканях желудочно-кишечного тракта, почках, тканях мужской репродуктивной системы [26]. Два других клеточных рецептора, DC-SIGN и L-SIGN, были описаны для SARS-CoV, вызвавшего вспышку атипичной пневмонии в 2002-2003 гг. [27]. По нашим сведениям, на момент написания обзора роль дополнительных рецепторов в распространении SARS-CoV-2 остается неизвестной.

Тропность SARS-CoV-2 к различным органам и тканям человека в настоящее время изучена в недостаточной степени. С одной стороны, основные клинические симптомы COVID-19 вызваны патологией респираторной системы [28]. С другой стороны, высокая представленность ACE2 в энтероцитах кишечника позволяет предполагать вовлеченность органов желудочно-кишечного тракта в развитие болезни [23]. Наблюдаемая у многих пациентов полиорганная недостаточность [29] может

быть вызвана либо системным воспалительным ответом — «цитокиновым штормом», либо репликацией вируса в различных органах. Полиорганный тропизм SARS-CoV-2 был предположен при изучении вирусной нагрузки в разных органах 27 пациентов [30], но окончательный ответ о роли внелегочной репликации вируса в патогенезе COVID-19 пока не получен.

Пути передачи SARS-CoV-2-инфекции

SARS-CoV-2 преимущественно распространяется при близком контакте с инфицированным человеком воздушно-капельным путем через аэрозоль — «малые капли», которые выделяет больной при кашле, чиханье или разговоре [31]. Согласно рекомендациям ВОЗ дистанция в один метр между людьми считается безопасной [31]. Специалисты Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) сообщают, что заражение возможно при расстоянии менее шести футов, т.е. чуть менее двух метров, между людьми [32]. В то же время показано, что при чиханье частицы аэрозоля, выделяемые из носа и рта больного, могут распространяться на дистанцию до восьми метров [33]. Затем эта взвесь слизистого отделяемого постепенно оседает, задерживаясь на поверхностях окружающих пациента предметов. При экспериментальном распылении раствора вирусных частиц были получены оценки жизнеспособности SARS-CoV-2-инфекции при попадании на разные поверхности [34]. Через 3 ч после создания аэрозоля концентрация вируса в воздухе упала примерно в 10 раз. Спустя 72 ч на нержавеющей стали и пластмассе оставались способные вызвать инфекцию вирусные частицы, хотя их концентрация на пластмассе упала примерно в 1000 раз за 72 ч, а на нержавеющей стали — за 48 ч. На меди жизнеспособных вирусных частиц не осталось спустя 4 ч, на картоне — спустя 24 ч. Таким образом, при соприкосновении ладоней с зараженной коронавирусами поверхностью возможно попадание вирусов на кожу рук. Затем при касании руками глаз, слизистых рта или носа может происходить инфицирование здорового человека [31]. Предполагается также воздушно-пылевой путь распространения инфекции.

Возможность передачи SARS-CoV-2-инфекции фекально-оральным путем изучена недостаточно. В то же время накапливающиеся сведения указывают на очевидную вероятность этого способа заражения. Например, при отрицательном результате выявления РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР-РВ в мазках из носоглотки возможен положительный результат на наличие вирусной РНК при исследовании фекалий [35]. Более того, в ряде

случаев показана большая продолжительность детекции вирусных частиц при анализе ректальных мазков по сравнению с носоглоточными мазками [36]. Китайские исследователи проскринировали 745 детей, находящихся в контакте с инфицированными COVID-19 пациентами, путем постановки ОТ-ПЦР-РВ на материале носоглоточных мазков. Таким методом COVID-19 без выраженных респираторных симптомов диагностировали у 10 детей. При этом у 8 из 10 маленьких пациентов анализ ректальных мазков был положительным большее время, чем анализ носоглоточных мазков. У одного заболевшего ребенка анализ ректального мазка на коронавирус был положительным спустя 27 дней после госпитализации. Следует отметить, что метод ОТ-ПЦР-РВ определяет наличие фрагментов генетического материала возбудителя, но не позволяет однозначно говорить о присутствии способных к инфицированию вирусных частиц. Тем не менее наличие жизнеспособных коронавирусов было продемонстрировано в другой работе [37]. Авторы размножали выделенный из фекалий SARS-CoV-2 в клеточной культуре. Затем с помощью электронной микроскопии подтвердили наличие жизнеспособных вирусных частиц. Несомненный научный интерес представляют сведения об обнаружении генетического материала SARS-CoV-2 в сточных водах [38]. Таким образом, несмотря на отсутствие прямых доказательств, возможность распространения COVID-19 фекально-оральным путем продолжает обсуждаться в научной литературе.

Лабораторная диагностика SARS-CoV-2-инфекции

Современные методы диагностики возбудителей коронавирусных инфекций основаны на определении наличия либо фрагментов вирусов в биоматериале, либо специфического иммунного ответа макроорганизма на вирусную инфекцию. Метод ОТ-ПЦР-РВ применяют для диагностики COVID-19 чаще всего [39]. Этот высокочувствительный тест показывает присутствие в исследуемом образце фрагмента генома SARS-CoV-2. Результаты ОТ-ПЦР-РВ зависят от биоматериала, из которого выделяли геном вируса, а также от периода развития инфекции [35]. Например, для 9 пациентов, заразившихся во время вспышки COVID-19 в Мюнхене (Германия) в конце января 2020 г. [40], было показано, что в течение 5 дней после появления симптомов результаты всех ОТ-ПЦР-РВ в материалах из носоглотки и ротоглотки были положительными [35]. Концентрация SARS-CoV-2 в этих образцах в среднем достигала максимальных значений на 5-й день после появления первых сим-

птомов болезни [41]. После 5-го дня концентрация SARS-CoV-2 в глотке падала. В результате доля положительных постановок ОТ-ПЦР-РВ составила примерно 40% в случае забора материала спустя 5 сут после появления симптомов и позднее. В крови и моче этих 9 пациентов вирусную РНК не обнаружили. В то же время в фекалиях и мокроте РНК SARS-CoV-2 обнаруживали дольше, даже после исчезновения симптомов заболевания [35].

Серологические способы диагностики показывают наличие в организме человека специфических антител к вирусу. Антитела класса IgM образуются во время острой фазы инфекции. Антитела класса IgG необходимы для формирования долговременного иммунитета после перенесенной инфекции. Среди серологических методов диагностики COVID-19 чаще всего применяют метод иммуноферментного анализа (ИФА) [39]. Обнаружение в образце сыворотки крови IgM может свидетельствовать как о текущей инфекции, так и о недавно перенесенной болезни. Обнаружение в образце сыворотки крови IgG однозначно свидетельствует о перенесенной ранее инфекции [42]. При анализе сывороток крови 285 пациентов с COVID-19 было показано, что у всех больных на 19-й день после появления симптомов в сыворотке крови присутствовали специфические антитела к SARS-CoV-2 [43]. При этом наблюдали все три возможных варианта сероконверсии: одновременное появление антител классов IgG и IgM, более раннее появление антител класса IgM и раннее появление антител класса IgG,

Возможные подходы к специфической терапии COVID-19

На момент написания настоящего обзора отсутствуют какие-либо способы терапии COVID-19 с доказанной эффективностью и безопасностью. На 22.05.2020 г. известно о разработке 138 вакцин и 219 терапевтических препаратов против новой коронавирусной инфекции [44]. Разрабатываемые вакцины используют технологические платформы на основе нуклеиновых кислот, пептидов, рекомбинантных белков, вирусных векторов, инактивированного вируса, живого аттенуированного вируса [45]. Большая часть описанных вакцинных препаратов находится на доклиническом этапе разработки. С учетом смягчения предъявляемых требований к разработке вакцин существуют признаки того, что первые вакцины могут стать доступными уже в начале 2021 г. [45]. Следует отметить, что срок разработки «традиционной» вакцины от идеи до медицинского препарата с доказанной эффективностью и безопасностью в среднем занимает более 10 лет [46].

В отличие от вакцин лекарственные средства не формируют иммунологическую память человека, а способствуют выздоровлению пациента при их приеме во время инфекционного заболевания. Такие вещества можно условно разделить на несколько классов. Противовирусные препараты нацелены на угнетение размножения вируса в организме человека, взаимодействуя непосредственно с самим вирусом. Например, изучается эффективность применения аналогов нуклеотидов и нуклеозидов, в присутствии которых синтез РНК SARS-CoV-2 ингибируется в большей степени, чем синтез РНК необходимых для функционирования человеческих клеток. К таким веществам относятся, например, ремдесивир [47], фавипиравир [48], рибавирин [49], софосбувир [49]. При исследовании применения ремдесивира статистически значимых показателей эффективности препарата в лечении COVID-19 не выявлено [47].

Другой класс препаратов нацелен на селективное ингибирование вирусной протеазы. К ним относятся, например, ингибирующие протеазу ВИЧ лопинавир и ритонавир [50]. Следует отметить, что вирусные протеазы уникальны для каждого вируса, поэтому возможность применения показавших свою эффективность против одного вируса препаратов для воздействия на другие вирусы требует тщательного изучения. У госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19 при лечении лопинавиром и ритонавиром не наблюдалось никаких улучшений по сравнению с контрольной группой пациентов [51].

В настоящий момент изучается эффективность применения противомаларийных препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, - хлорохина, гидроксихлорохина [52] и мефлохина (в РФ), в терапии COVID-19. На культуре клеток была показана эффективность этих препаратов в ингибировании репликации SARS-CoV-2 [52]. Однако при изучении влияния хлорохина и гидроксихлорохина на течение коронавирусной инфекции у 14 888 пациентов терапевтическая эффективность не была обнаружена [53].

Пептидазы, синтезирующиеся в организме человека, необходимы для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. Так, например, было предложено использование ингибиторов сериновой протеазы TMPRSS2 в качестве средства борьбы с коронавирусной инфекцией [18]. Один из таких ингибиторов, камостат, был одобрен для терапии хронического панкреатита в Японии [54]. На момент написания обзора исследование эффективности и безопасности терапии COVID-19 с помощью камостата, проводимое в США под номером NCT04353284, не завершено. Разными научными группами *in*

vitro изучается возможность использования ингибиторов других клеточных протеаз, необходимых для расщепления вирусных белков [55,56].

В начале мая 2020 г. были опубликованы результаты проведенного в Китае исследования эффекта от применения интерферона β -1b, лопинавира-ритонавира и рибавирина в терапии больных COVID-19 со слабовыраженными симптомами [57]. В результате был сделан вывод о том, что такая комбинация четырех веществ сокращала продолжительность обнаружения в носоглоточных соскобах фрагментов генома вируса с помощью ОТ-ПЦР-РВ. В группе пациентов, получающих комбинацию препаратов, результаты анализа были положительными в среднем 7 сут (интерквартильный интервал 5-11 сут). В контрольной группе результаты анализа были положительными 12 сут (интерквартильный интервал 8-15 сут). Полученные выводы следует трактовать с осторожностью. Контрольная группа не получала плацебо, что, по утверждению авторов, не принято в китайской культуре. Это противоречит стандартам доказательной медицины, потому что вклад веры пациентов в эффективность терапии мог отразиться на полученных результатах исследования. Каждый из препаратов этой комбинации имеет серьезные побочные эффекты, поэтому возможность совместного применения интерферона β -1b, лопинавира-ритонавира и рибавирина в терапии больных COVID-19 с тяжелыми симптомами требует тщательного изучения. Кроме того, в конце мая 2020 г. было показано *in vitro*, что в клетках легочного эпителия интерфероны стимулируют экспрессию генов, кодирующих ACE2, являющийся рецептором SARS-CoV-2 [58]. Таким образом, наличие интерферона может провоцировать появление дополнительных рецепторов для вируса, усугубляя тем самым течение инфекции.

Тяжелая форма течения COVID-19 может быть вызвана так называемым цитокиновым штормом [59]. Цитокины — это молекулы, необходимые для межклеточного взаимодействия. Перепроизводство некоторых провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли - ФНО, интерлейкина-6 - ИЛ6, интерлейкина-1 β - ИЛ1 β) в ответ на инфекцию может приводить к неадекватной реакции иммунной системы, вызывая воспалительные процессы как на местном, так и на системном уровне. В результате такой процесс, называемый цитокиновым штормом, приводит к повышенной проницаемости сосудов, полиорганной недостаточности и в конечном итоге смерти, если высокие концентрации цитокинов не понижаются со временем [60]. Для других человеческих коронавирусов, SARS-CoV и MERS-CoV, чрезмер-

ная реакция иммунной системы была предложена в качестве главного фактора, приводящего к летальному исходу [61]. Следует отметить, что некоторые препараты понижают активность провоспалительных цитокинов, связываясь с ними. Такие препараты, представляющие собой преимущественно моноклональные антитела, нашли широкое применение в терапии аутоиммунных заболеваний [62]. В качестве потенциальных препаратов, способных оказать эффект при ТОРС, называют силтуксимаб, тоцилизумаб, сарилумаб, сарилумаб [63], инфликсимаб, адалимумаб [64] и многие другие моноклональные антитела, подавляющие развитие иммунного ответа. Например, опубликовано несколько работ об успешном применении тоцилизумаба в терапии тяжелых форм COVID-19 [65,66]. Тем не менее следует с осторожностью принимать решение о назначении пациенту при ТОРС подавляющих иммунитет препаратов. Несмотря на то, что в настоящий момент проводится сразу несколько клинических исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба в терапии тяжелых форм COVID-19 (например, NCT04372186, NCT04320615, NCT04317092, NCT04363853), ни одно из них не является завершенным. Согласно некоторым данным, на фоне «цитокинового шторма» может происходить повышение свертываемости крови [67], что приводит к тромбозам сосудов. Для предотвращения таких ситуаций, способных привести к летальному исходу, предполагается использовать антикоагулянты на основании мониторинга показателей свертываемости крови [68].

Таким образом, существуют десятки предлагаемых платформ для будущих вакцин и сотни потенциальных препаратов для медикаментозного лечения коронавирусной инфекции. Несмотря на это, ни один из этих подходов нельзя рекомендовать для применения в терапии COVID-19, основываясь на методах доказательной медицины.

Заключение

SARS-CoV-2, судя по всему, попал в человеческую популяцию в конце ноября - начале декабря 2019 г. в результате единичного случайного заражения человека от неизвестного на сегодняшний день животного – промежуточного хозяина. Естественным резервуаром группы вирусов, к которой относится SARS-CoV-2, являются летучие мыши. Тропность SARS-CoV-2 к различным органам и тканям человека до настоящего времени изучена в недостаточной степени. Наблюдаемая у многих пациентов полиорганная недостаточность может быть вызвана либо системным воспалительным ответом – «цитокиновым штормом», либо репликацией вируса в различных органах. SARS-CoV-2

преимущественно распространяется при близком контакте с инфицированным человеком через частицы аэрозоля, которые выделяет больной при кашле, чиханье или разговоре. Контактный механизм передачи инфекции также считается возможным. Возможность распространения COVID-19 фекально-оральным путем обсуждается в литературе. Современные способы диагностики инфекционных заболеваний определяют либо присутствие фрагментов вирусов в материале, либо наличие иммунного ответа организма к инфекции. Концентрация SARS-CoV-2 в носоглотке в среднем достигает максимальных значений на 5-й день после появления симптомов. После 5-го дня концентрация SARS-CoV-2 в носоглотке падает, возможны ложноотрицательные результаты анализа. При анализе сывороток крови пациентов с COVID-19 было показано, что у всех больных на 19-й день после появления симптомов в сыворотке крови присутствовали антитела к SARS-CoV-2. На сегодняшний день существуют десятки предлагаемых платформ и сотни потенциальных препаратов для медикаментозного лечения коронавирусной инфекции. Несмотря на это, ни один из этих подходов нельзя рекомендовать для применения в терапии COVID-19, основываясь на методах доказательной медицины.

Литература

1. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1 21 January 2020 // WHO Bull. 2020. №. JANUARY. P. 1–8.
2. Chan J.F.W. 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. — V. 395. — №. 10223. — P. 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
3. Corman V.M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR // Eurosurveillance. — 2020. — V. 25. — №. 3. — P. 1–8. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
4. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 22 11 February 2020 // WHO Bull. 2020. №. February. P. 1–7.
5. Gorbalenya A.E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // Nat. Microbiol. — 2020. — V. 5. — №. 4. — P. 536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
6. World Health Organization (WHO). Coronavirus (COVID-19) Situation Report - 51 11 March 2020 // WHO Bull. 2020. P. 1–9.
7. Bukhari K. et al. Description and initial characterization of metatranscriptomic nidovirus-like genomes from the proposed new family Abyssoviridae, and from a sister group to the Coronavirinae, the proposed genus Alphaletovirus // Virology. — 2018. — V. 524. — P. 160–171. doi: 10.1016/j.virol.2018.08.010.
8. Su S. et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses // Trends Microbiol. — 2016. — V. 24. — №. 6. — P. 490–502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
9. Cui J., Li F., Shi Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // Nat. Rev. Microbiol. — 2019. — V. 17. — №. 3. — P. 181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.

10. Anderson R.M. et al. *Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002–2003 epidemic* // *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. B Biol. Sci.* / ed. May R.M. et al. — 2004. — V. 359. — №. 1447. — P. 1091–1105. doi: 10.1098/rstb.2004.1490.
11. The WHO MERS-CoV Research Group. *State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans* // *PLoS Curr.* — 2013. — V. 5. — P. 1–18. doi: 10.1371/currents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8
12. Zumla A., Hui D.S., Perlman S. *Middle East respiratory syndrome* // *Lancet.* — 2015. — V. 386. — №. 9997. — P. 995–1007. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8
13. Cho S.Y. et al. *MERS-CoV outbreak following a single patient exposure in an emergency room in South Korea: an epidemiological outbreak study* // *Lancet.* — 2016. — V. 388. — №. 10048. — P. 994–1001. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30623-7.
14. Oh M.D. et al. *Middle east respiratory syndrome: What we learned from the 2015 outbreak in the republic of Korea* // *Korean J. Intern. Med.* — 2018. — V. 33. — №. 2. — P. 233–246. doi: 10.3904/kjim.2018.031.
15. Andersen K.G. et al. *The Proximal Origin of SARS-CoV-2* // *Virological.* — 2020. — №. 2. — P. 1–7. doi: 10.2106/JBJS.F.00094.
16. Zhou P. et al. *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin* // *Nature.* — 2020. — V. 579. — №. 7798. — P. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
17. Normile D. *Novel human virus? Pneumonia cases linked to seafood market in China stir concern.* <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/novel-human-virus-pneumonia-cases-linked-seafood-market-china-stir-concern>
18. Hoffmann M. et al. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor* // *Cell.* — 2020. — V. 181. — №. 2. — P. 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
19. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. *COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences* // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2020. — V. 318. — №. 5. — P. H1084–H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020.
20. Kuster G.M. et al. *SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?* // *Eur. Heart J.* — 2020. — P. 1–3. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
21. Hamming I. et al. *Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis* // *J. Pathol.* — 2004. — V. 203. — №. 2. — P. 631–637. doi: 10.1002/path.1570.
22. Xu H. et al. *High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa* // *Int. J. Oral Sci.* — 2020. — V. 12. — №. 1. — P. 1–5. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
23. Zhang H. et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target* // *Intensive Care Med.* — 2020. — V. 46. — №. 4. — P. 586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
24. Douglas G.C. et al. *The novel Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult leydig cells of the testis* // *Endocrinology.* — 2004. — V. 145. — №. 10. — P. 4703–4711. doi: 10.1210/en.2004-0443.
25. Chen L. et al. *The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2* // *Cardiovasc. Res.* — 2020. — P. 1097–1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078.
26. Uhlen M. et al. *Tissue-based map of the human proteome* // *Science.* — 2015. — V. 347. — №. 6220. — P. 1260419–1260419. doi: 10.1126/science.1260419.
27. Chen J., Subbarao K. *The Immunobiology of SARS* // *Annu. Rev. Immunol.* — 2007. — V. 25. — №. 1. — P. 443–472. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141706.
28. Huang C. et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China* // *Lancet.* — 2020. — V. 395. — №. 10223. — P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
29. Chen N. et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study* // *Lancet.* Elsevier Ltd. — 2020. — V. 395 — №. 10223. — P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
30. Puelles V.G. et al. *Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2* // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — V. 367. — №. 22. — P. NEJMc2011400. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
31. World Health Organization (WHO). *Q&A on coronaviruses (COVID-19).* WHO; 2020. URL: <http://www.emro.who.int/health-topics/corona-virus/questions-and-answers.html>.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *How COVID-19 Spreads.* CDC; 2020. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>.
33. Bourouiba L. *Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19* // *JAMA.* — 2020. — P. E1–E2. doi: 10.1001/jama.2020.4756.
34. van Doremalen N. et al. *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1* // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — V. 382. — №. 16. — P. 1564–1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
35. Wölfel R. et al. *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019* // *Nature.* — 2020. — P. 1–14. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
36. Xu Y. et al. *Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding* // *Nat. Med.* 2020. — V. 26. — №. 4. — P. 502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
37. Wang W. et al. *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens* // *JAMA.* — 2020. — P. 3–4. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
38. Lodder W., de Roda Husman A.M. *SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source* // *lancet. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — V. 1253. — №. 20. — P. 30087. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30087-X.
39. Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. *Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2* // *JAMA.* — 2020. — V. 2019. — P. 2019–2021. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
40. Böhmer M.M. et al. *Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series* // *Lancet Infect. Dis.* — 2020. — V. 3099. — №. 20. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30314-5.
41. Peiris J. et al. *Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study* // *Lancet.* — 2003. — V. 361. — №. 9371. — P. 1767–1772. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
42. Jacofsky D., Jacofsky E.M., Jacofsky M. *Understanding Antibody Testing for COVID-19* // *J. Arthroplasty.* — 2020. doi: 10.1016/j.arth.2020.04.055.
43. Long Q. et al. *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19* // *Nat. Med.* — 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.
44. *COVID-19 Vaccine & Therapeutics Tracker.* BioRender; 2020. URL: <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker>.
45. Thanh Le T. et al. *The COVID-19 vaccine development landscape* // *Nat. Rev. Drug Discov.* Springer US. — 2020. — V. 19. — №. 5. — P. 305–306. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5.
46. Pronker E.S. et al. *Risk in Vaccine Research and Development Quantified* // *PLoS One* / ed. Vasilakis N. — 2013. — V. 8. — №. 3. — P. e57755. doi: 10.1371/journal.pone.0057755.
47. Wang Y. et al. *Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial* // *Lancet.* Elsevier Ltd. — 2020. — P. 1569–1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
48. Goldhill D.H. et al. *The mechanism of resistance to favipiravir in influenza* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 2018. — V. 115. — №. 45. — P. 11613–11618. doi: 10.1073/pnas.1811345115.

49. Elfiky A.A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study // *Life Sci.* 2020. — V. 253. — P. 117592. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117592.
50. Chary M.A. et al. COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities // *J. Med. Toxicol. Journal of Medical Toxicology.* — 2020. — P. 1–11. doi: 10.1007/s13181-020-00777-5.
51. Cao B. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. — V. 382. — №. 19. — P. 1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
52. Liu J. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro // *Cell Discov.* 2020. — V. 6. — P. 6–9. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
53. Mehra M.R. et al. Articles Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis // *Lancet.* Elsevier Ltd. — 2020. — V. 6736(20). — P. 1–10. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
54. Uno Y. Camostat mesilate therapy for COVID-19 // *Intern. Emerg. Med.* Springer International Publishing. — 2020. — P. 1–2. doi: 10.1007/s11739-020-02345-9.
55. Ou X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV // *Nat. Commun.* Springer US. — 2020. — V. 11. — P. 1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
56. Shang J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2020. — V. 2020. — P. 202003138. doi: 10.1073/pnas.2003138117.
57. Hung I.F. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial // *Lancet.* Elsevier Ltd. — 2020. — V. 6736. — P. 1–10. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
58. Ziegler C.G.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues // *Cell.* — 2020. — P. 1–20. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
59. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J. Infect.* Elsevier Ltd. — 2020. — V. 80. — P. 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
60. Meduri G.U. et al. Inflammatory Cytokines in the BAL of Patients With ARDS // *Chest.* — 1995. — V. 108. — P. 1303–1314. doi: 10.1378/chest.108.5.1303.
61. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin. Immunopathol. Seminars in Immunopathology.* — 2017. — V. 39. — P. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
62. Deviatkin A.A. et al. Emerging Concepts and Challenges in Rheumatoid Arthritis Gene Therapy // *Biomedicines.* — 2020. — V. 8. — P. 9. doi: 10.3390/biomedicines8010009.
63. Moore B.J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // *Science.* — 2020. — P. eabb8925. doi: 10.1126/science.abb8925
64. Feldmann M. et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed // *Lancet.* — 2020. — V. 395 — P. 1407–1409. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
65. Xu X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2020. — V. 117(20). — P. 10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
66. Michot J.-M. et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report // *Ann. Oncol. European Society for Medical Oncology.* — 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300.
67. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation // *Lancet Respir. Med.* — 2020. — P. 19–20. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
68. Levi M. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 // *Lancet Haematol.* — 2020. — V. 20. — P. 2019–2021. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.