

Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания

А.Г. Румянцев

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Александр Григорьевич Румянцев Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru

Пандемия COVID-19 выявила болевые точки децентрализованных систем здравоохранения в глобальном мире и провал в научном системном анализе старых и новых инфекций. Восемнадцать лет назад тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) оказался недооцененным и этиопатогенетические научные исследования, проведенные в мире, не были использованы для разработки эффективных средств лечения и профилактики заболевания. Более того, противоэпидемическая тактика в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и национальных системах здравоохранения в борьбе с пандемией была непоследовательна и опиралась на исторический опыт пандемии гриппа и других эпидемий респираторных инфекций с акцентом на изучение биологии патогена и приспособления социума к установлению с ним биологического и социального равновесия.

Изучение вируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) с точки зрения его происхождения, генома, мутированных штаммов, повреждающих факторов в культуре клеток *in vitro* и аутопсии у экспериментальных животных и людей в очагах инфекции ни в коей мере не отвечает на вопрос о причинах разнообразных ответов хозяина, включая бессимптомное носительство с/без формирования иммунного ответа; определение синдромокомплексов и их периодизацию; вариантов неосложненного и осложненного течения заболевания; исходов, включая выздоровление с/без формирования специфического иммунитета и танатогенез с поиском доказательств прямого или опосредованного участия вируса SARS-CoV-2 в неблагоприятных исходах.

Недоучет ответов хозяина на воздействие бета-коронавируса привел к посиндромной полипрагмазии с использованием более 30 лекарств с противовоспалительным, противовирусным, антибактериальным, антикоагулянтным, иммуносупрессивным и другими эффектами, включая пассивную иммунотерапию плазмой выздоровевших больных или лечебный обменный плазмозферез. Семь месяцев борьбы с COVID-19 привели, как и следовало ожидать, к доказанному эффекту только жестких противоэпидемических мероприятий, мер индивидуальной защиты и гигиены при отсутствии эффективных мер лечения и профилактики заболевания. Фактически в мире ведется эмпирический отбор национальных и международных протоколов лечения с комбинацией неспецифических посиндромных лекарств.

В критическом обзоре обсуждаются научные данные и гипотезы происхождения новой коронавирусной инфекции, онтогенетического ответа человека на заражение SARS-CoV-2 и наметившиеся биоинформационные концепции патогенеза болезни и подходов к патогенетическому лечению.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусная инфекция, вирус, пандемия, иммунотерапия, дети, профилактика

Для цитирования: Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):47–53.

Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways to treat and prevent the disease

A.G. Rumyantsev

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The COVID-19 pandemic has exposed pain points of decentralized healthcare systems in the global world and a failure in scientific systems analysis of old and new infections. Eighteen years ago severe acute respiratory syndrome (SARS) was underestimated and etiopathogenetic research conducted around the world was not used to develop effective treatments and prevention of the disease. Moreover, the anti-epidemic tactics in the recommendations of the World Health Organization and national health systems in the fight against the pandemic were inconsistent and relied on the historical experience of the influenza pandemic and other epidemics of respiratory infections with an emphasis on the study of the biology of the pathogen and the adaptation of society to establish biological and social balance with it.

The study of the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) from the point of view of its origin, genome, mutated strains, damaging factors in cell culture *in vitro* and autopsies in experimental animals and humans in foci of infection in no way answers the question of the reasons for the various responses of the host, including asymptomatic carriage with/without the formation of an immune response; definition of syndromic complexes and their periodization; options for the uncomplicated and complicated course of the disease; outcomes, including recovery with/without the formation of specific immunity and thanatogenesis, with the search for evidence of direct or indirect involvement of SARS-CoV-2 virus in adverse outcomes.

The underestimation of the host's responses to the effects of beta-coronavirus has led to syndromic polypharmacy using more than 30 drugs with anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, anticoagulant, immunosuppressive, and other effects, including passive immunotherapy with plasma of recovered patients or therapeutic exchange plasmapheresis. Seven months of the fight against COVID-19 led, as one would expect, to the proven effect of only tough anti-epidemic measures, personal protective measures and hygiene in the absence of effective treatment and

prevention measures. In fact, an empirical selection of national and international treatment protocols with a combination of non-specific syndromic drugs is underway in the world.

The critical review discusses scientific data and hypotheses of the origin of a new coronavirus infection, human ontogenetic response to infection with SARS-CoV-2, and emerging bioinformatic concepts of the pathogenesis of the disease and approaches to pathogenetic treatment.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus infection, virus, pandemic, immunotherapy, children, prevention

For citation: Rumyantsev A.G. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways to treat and prevent the disease. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020;7(3):47–53.

Информация об авторах

А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-код: 2227-6305

Information about the authors

A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-code: 2227-6305

Вклад авторов

А.Г. Румянцев: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме, научное редактирование статьи, литературное редактирование

Authors' contributions

A.G. Rumyantsev: analysis of scientific material, article design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume, scientific edition of the article, literary editing

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Первое сообщение о болезни, вызванной новым бета-коронавирусом, появилось 8 декабря 2019 г. в г. Ухань, провинции Хубей Китайской Народной Республики (КНР). Через 3 мес, 11 марта 2020 г., Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку новой коронавирусной инфекции (КВИ) COVID-19 пандемией. Спустя еще 4 мес в мире было зафиксировано более 16 млн случаев инфекций, вызванных вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), более 650 тыс. человек скончались. Пандемия в разгаре, ее пик пока не достигнут.

Предшествующий опыт борьбы с распространенными инфекциями, такими как столбняк, корь, грипп, гепатит В, ротавирусная инфекция и, наконец, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД), включающий эмпирический поиск лекарств и создание вакцин для их предупреждения, показывает, что наше будущее — долгий и тернистый путь достижений и разочарований, который будет длиться не одно десятилетие. Стандартные мероприятия посиндромной интенсивной терапии и ранее использованные методы лечения вирусных инфекций не оказали стабильного влияния на выживаемость госпитализированных пациентов с КВИ и серьезные осложнения инфекции. Первоначальные сообщения об атипичной двусторонней пневмонии с уникальной картиной на компьютерной томографии (КТ) в тяжелых случаях дополнились описанием полиоргановых расстройств/сепсиса

с нарушениями функции легких, нервной системы, почечно-печеночной дисфункции и развитием тромбеморрагического синдрома.

Тяжелая инфекционная двусторонняя пневмония, приводящая к полиорганной недостаточности, имела признаки системного воспаления, которое характеризовалось лихорадкой, сухим кашлем, лимфопенией, увеличением протромбинового времени, снижением уровня гемоглобина, повышением активности функциональных печеночных проб, гемолитической анемией, разнообразными кожными сыпями, сопровождающимися повышением активности лактатдегидрогеназы, а также синдромом «матового стекла» и «булыжной мостовой» при томографическом исследовании легких, нарастающей одышкой и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [1–3].

Ближайший прогноз течения пандемии неутешителен — все население мира встретится с SARS-CoV-2 и противоэпидемические мероприятия, проводимые в разных странах, только сглаживают одновременное массовое заражение для организации управляемой медицинской помощи. Ученые разных стран в конкурентном ажиотаже готовят рабочие вакцины для предупреждения инфекции, заявки на их производство фиксирует ВОЗ, фильтруя фейковые заявления и авантюрные коммерческие предложения по профилактике COVID-19 в сети Интернет.

Отдаленный прогноз тем более неутешителен. Примером этому может служить грипп H1N1, «испанка», пандемия которого случилась ровно 100 лет назад — в 1919 г. Болезнь унесла тогда более 100 млн жизней,

относительно быстро, в течение последующих полутора лет, превратившись в сезонную инфекцию с периодическими эпидемиями до сих пор угрожающими населению планеты. Основными причинами летальных исходов у взрослых были инфекционный токсикоз и вирусная пневмония. Разработка и производство нескольких вакцин, включающих антигены против различных штаммов постоянно мутирующего вируса, их широкое применение и ежегодная вакцинация, безусловно, создают коллективный иммунитет и способствуют более легкому течению инфекции, предупреждая ее бактериальные и бактериально-грибковые осложнения. Но, несмотря на эшелонированную противоэпидемическую защиту и специфическую профилактику, ежегодно от гриппа погибают более 600 тыс. жителей планеты. Другие вирусные инфекции, для которых разработаны и введены в национальные календари иммунопрофилактики эффективные вакцины, также уносят жизни людей. Так, от ротавирусной инфекции ежегодно погибают до 800 тыс., гепатита В — 650 тыс., кори — 140 тыс., столбняка — 90 тыс. людей.

Вывод из вышесказанного один — нужно научиться лечить больных COVID-19. Для этого необходимы знания эпидемиологии, этиологии и патогенеза заболевания, клинический анализ синдромов и ускоренная отработка эмпирических схем диагностики заражения, оценки вирусной нагрузки, вариантов ответа хозяина на вирусное поражение, консервативного лечения, интенсивной терапии, реанимации и реабилитации больных, перенесших инфекцию.

Эпидемиология

В 2002 г. в провинции Гуандун (КНР) диагностирована вспышка КВИ, сопровождавшейся тяжелой вирусной пневмонией и ОРДС, получившей название SARS, а возбудитель был вирус SARS-CoV. В дальнейшем заболевание распространилось на 20 регионов мира по основным путям авиаперевозок. Вирус был развезен инфицированными людьми. Основная часть заболевших была отмечена среди семей больных и медицинских работников. Способы передачи — воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Инфекционный период — 2–14 дней [4]. Резервуар неизвестен. Последний случай зарегистрирован в июне 2003 г. В Российской Федерации описан 1 случай на Дальнем Востоке (г. Благовещенск). Всего было подтверждено около 8000 случаев заболевания с летальностью 9,6 %. У детей в возрасте до 12 лет летальных случаев не было, у подростков 12–20 лет летальность составила 1,8 %.

В 2012 г. в Саудовской Аравии у больного с ОРДС, вирусной пневмонией и почечной недостаточностью был выделен новый коронавирус, получивший название MERS-CoV (middle east respiratory syndrome) и распространившийся в 27 странах мира (в России заболевание не зафиксировано) с летальностью 34,4 %. Большая часть случаев (около 2500) зарегистрирована в Саудовской Аравии и близлежащих странах. Послед-

няя эпидемиологическая вспышка была отмечена в 2015 г. в Южной Корее ($n = 184$, летальность — 16 %). По состоянию на 2020 г. в мире ежегодно регистрируется от 1 до 10 случаев MERS-CoV.

В 2019 г. в г. Ухань, провинции Хубей КНР возникла вспышка КВИ, вызванная новым коронавирусом, получившим название SARS-CoV-2. Заболевание охватило большинство стран на всех континентах и объявлено ВОЗ пандемией COVID-19. Общепризнанный путь распространения заболевания тот же, что и при SARS-CoV-1, инкубационный период увеличен до 21 дня. Ориентировочно до 50 % инфицированных людей не имеют клинических проявлений, но способны распространять инфекцию. Коэффициент контагиозности нового вируса превышает способности SARS-CoV-1 в 3 раза и более.

В 2018 г. Микаэла Мартинес (Колумбийский университет, США) на основании данных ВОЗ и научных публикаций построила сезонный календарь для 69 инфекций и сделала вывод о тесной связи различных инфекций с сезоном: оболочечные вирусы, к которым относится и SARS-CoV-2, упакованы в белковую оболочку и прикрыты липидной мембраной, которые реагируют на жару и высокую влажность. Интересно, что 4 из 7 человеческих вирусов — HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NKU1 и HCoV-NL63 — обладают отчетливой сезонностью, т. е. появляются в ноябре–декабре, достигают пика в январе–феврале и исчезают в конце мая. Они давно присутствуют в человеческой популяции и адаптировали коллективный иммунитет. Новые вирусы SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2 не имеют выраженной связи с сезоном года.

Исследование эволюции вируса с помощью секвенирования 11 000 полных геномов SARS-CoV-2 показало, что у всех вариантов вируса был общий предок, инфицировавший человека в октябре 2019 г., и он не находился в обращении до этого момента. Все остальное — множество штаммов. Интересно, что каждый из них это новый завоз, свидетельствующий о том, что его завозили неоднократно. Анализ геномов SARS-CoV-2 выявил более 200 мутаций, независимых от их возникновения, т. е. явление гомоплазии свидетельствует о том, что вирус продолжает приспосабливаться к человеческому организму. Если учесть описанные 6 гомоплазий у SARS-CoV-1 и 350 у MERS-CoV, то становится ясно, что получение универсальной вакцины для всей группы 7 коронавирусов человека представляет непростую задачу. В этой связи важен поиск консервативных участков генома и их использования для разработки вакцин и лекарств.

Этиология и патогенез

КВИ у человека вызывают 7 из 40 известных коронавирусов. Они представляют собой самые крупные из РНК-вирусов и содержат от 26 000 до 30 000 нуклеотидов. Благодаря интегрированным в оболочку крупным (до 20 нм) пепломерам, напоминающим корону, семейство этих вирусов получило название

Coronaviridae. Инфекции у человека вызывают вирусы подсемейства Orthocoronaviridae, объединяющие 4 рода (альфа, бета, дельта и гамма). Первые 2 человеческих вируса были выделены в 60-е годы прошлого века у детей, страдающих острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ; HCoV-229E и HCoV-OC43), относящимися к альфа-коронавирусам. После эпидемии SARS в 2004–2005 гг. были выделены еще 2 вируса (HCoV-NL63 и HCoV-HKU1), вызывающие сезонные респираторные заболевания у детей и внебольничные пневмонии у взрослых [5].

Вирус, вызвавший пандемию, — SARS-CoV-2 — генетически на 86 % соответствует SARS-CoV-1, обеспечивает его патогенез, а именно поражение слизистых носовой полости, дыхательных путей, легких и кишечника с использованием рецептора ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) для проникновения в клетки человека с помощью трансмембранной TMPRSS2, сериновой протеазы фурина и pH-чувствительной протеазы CTSL. Протеазы разрезают S-белок шипа коронавируса, который связывается с рецептором ACE2. Рецептор содержит около 10 % клеток дыхательных и кишечных тканей. Это бокаловидные клетки слизистой оболочки носа, клетки легких, известные как пневмоциты типа II, поддерживающие альвеолы, куда поступает кислород и энтероциты, выстилающие тонкую кишку и участвующие в процессе всасывания питательных веществ. Контагиозность вируса поддерживает другая часть генома, представленная на 14 % геномом вируса HCoV-HKU1 [6].

Необычной мишенью вируса является прямое поражение эндотелиальных клеток, также имеющих рецепторы ACE2. Поврежденный эндотелий сосудов, прежде всего в органах, содержащих так называемую чудесную сеть (легкие, сердце, почки, костный мозг и др.), является важным звеном патогенеза заболевания, формируя лимфоцитарный эндотелиит терминальных сосудов этих жизненно важных органов. Являясь активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, регулирующим тонус сосудов и гемостаз, инфицированные эндотелиальные клетки вызывают эндотелиальную микрососудистую дисфункцию с развитием вазоконстрикции с последующей ишемией органов, ассоциированную отеком ткани и прокоагулянтным состоянием крови [3, 7–9].

Если для эпителия ротоносоглотки, бронхов, легких и кишечника возможен прямой путь для вхождения вирусов в клетку, то для эндотелия сосудов нужны дополнительные опции, своеобразная биологическая логистика. Первый кандидат на доставку вируса — тромбоциты, которые, благодаря HLA-рецепторам, связывают вирус и доставляют его к клеткам-макрофагам для инициации иммунного ответа. Помимо этого, они потребляются эндотелиальными клетками естественным путем, как продукт их питания и «заселяют» вирусом эндотелиальные клетки сосудов, сердца (артериальный насос) и конечностей (венозный насос), минуя рецепторы ACE1 и ACE2.

Наличие вирусных элементов в эндотелии и патоморфологическое свидетельство накопления воспалительных клеток в их окружении указывают на то, что вирус SARS вызывает эндотелиит во многих органах-мишенях. Кроме того, важную роль в повреждении эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-19 может играть индукция апоптоза и пироптоза, которая реализуется с участием провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-1. Это может объяснить системное нарушение микроциркуляторной функции в сосудах различных органов и систем, а также клинические последствия у пациентов с COVID-19, что может служить обоснованием для терапии, направленной на стабилизацию эндотелиальных клеток и их функции при борьбе с репликацией вируса. Кстати, точкой приложения скорой помощи могут служить ингибиторы ACE1 и ACE2, статины и противовоспалительные антицитокиновые препараты [10, 11].

Поскольку ген *ACE2* стимулируется интерфероном- α , он является продуктом первичного иммунного ответа и использует ACE2 в качестве цели. Он способен усиливать эффект SARS-CoV-2, создавая доступ к клеткам-мишеням для заражения вирусом. В связи с этим надежды на терапию интерферонами себя не оправдали, более того, не исключено, что они способствуют развитию патологического процесса [12]. Следующий этап течения заболевания связан с поражением эндотелиальных клеток сосудов и сердца с развитием васкулита терминальных сосудов, что вызывает гиперкоагуляцию и синдром активации макрофагов через рецепторы CD13 и CD66a, проявляющегося как «цитокиновый шок», следствием которых может стать полиорганная недостаточность [12].

Клинические проявления и диагностика

Для заболевания COVID-19 у взрослых характерно наличие клинических симптомов ОРВИ: повышение температуры тела, сухой кашель, одышка, чувство заложенности в грудной клетке, утомляемость, миалгия, спутанность сознания, тошнота, диарея, рвота. Особое внимание обращают на потерю обоняния, вкуса и, что существенно отличает КВИ от гриппа и других респираторных заболеваний, — нарушение тригеминальной чувствительности полости рта. Симптомы в дебюте инфекции могут не сопровождаться лихорадкой. Как правило, к 6–8-му дню болезни появляются одышка, лимфопения со снижением уровня Т-лимфоцитов, поражение периферических отделов легких. Неблагоприятный вариант развития заболевания сопровождается нарастанием дыхательной недостаточности, развитием ОРДС, системного васкулита, сепсиса с множественным тромбозом жизненно важных органов и летальным исходом.

Интересно, что течение заболевания сопровождаются разнообразные, как минимум 7 видов, кожные проявления от агентов кожи, папуло-везикулярные и папуло-сквамозные кофепободные, геморрагические сыпи и токсикодермии [6].

С учетом выделения клинических вариантов COVID-19: инфицирование (обнаружение вируса или антител к нему случайно или среди контактов с больными) без клинических проявлений; ОРВИ с поражением только верхних отделов дыхательных путей; пневмония с острой дыхательной недостаточностью; ОРДС; сепсис; септический (инфекционно-токсический) шок с развитием полиорганной недостаточности. К факторам риска для неблагоприятного исхода относятся пожилой возраст, наличие коморбидных заболеваний, мужской пол [1].

Интерес представляют люди, не развивающие клинику COVID-19. Поиск генетической предрасположенности широко обсуждается в литературе. Наиболее широко представлено предположение, что могут существовать мутации гена, контролирующего ACE2 на мембранах слизистых, усиливающие или ослабляющие действие вируса за счет блока внедрения в клетки. В частности, у рецептора ACE1, который как и ACE2 участвует в регуляции кровотока в сосудах, мутации с делецией в 16-м интроне (аллель D) приводят к снижению активности ACE2, в результате чего белки шипов SARS-CoV-2 не связываются с рецептором и не могут проникнуть в клетку. При анализе геномов 25 стран Европы, частота носителей D-аллеля более высокая, чем в азиатских странах. Возможна ассоциация и с генетикой HLA, в частности обсуждается ассоциация КВИ с HLA-B*46:01.

У мужчин течение болезни более тяжелое, чем у женщин, что связывают с высокой концентрацией ACE1 и ACE2 на всех типах клеток и прежде всего в тестикулах.

У пожилых пациентов кроме коморбидных проблем обсуждаются генетические причины, также как укорочение теломер и снижение количества микроРНК (мРНК) в клетках. мРНК — это малые некодирующие молекулы длиной 18–25 нуклеотидов, принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции генов путем РНК-интерференции, подавляя активность генов мРНК и ингибируя синтез белка. С учетом того, что у простейших микроорганизмов РНК-интерференция обеспечивает защиту от вирусов, организуя своеобразный «иммунный ответ» внутри клетки, этими механизмами нельзя пренебрегать. Так, при моделировании процессов действия мРНК на SARS и SARS-2 выявлено 848 мРНК, нацеленных на SARS и 873 на SARS-2, причем только 558 мРНК работали на 2 фронта, 315 — связывались только с SARS-2, а 280 — только с SARS-1. Кроме того, выяснено, что мРНК, нацеленные на SARS-2, действуют более чем в 72 различных биологических процессах: от производства молекул и белков до иммунного ответа. Естественно, что их снижение отмечено у пожилых людей, больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом [10, 11].

Клинические проявления КВИ у детей имеют проявления сезонной ОРВИ и, как правило, протекают легко, сопровождаясь лихорадкой, ринитом и/или

фарингитом, бронхитом. Наличие клиники бронхолита требует дифференциальной диагностики сочетания КВИ с респираторно-синцитиальной инфекцией.

У детей с SARS-CoV-1 в возрасте старше 12 лет течение КВИ схоже с взрослыми и сопровождается развитием вирусной пневмонии у части больных на 2-й неделе заболевания, причем клинические проявления сопровождаются выраженной интоксикацией, анорексией и рентгенологическими изменениями, характерными для полисегментарной пневмонии без одышки и выраженного снижения сатурации кислорода. Дети с тяжелыми проявлениями пневмонии требовали перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), организации кислородной поддержки и применения кортикостероидов [13, 14].

Клинические проявления MERS у детей были схожими. Описаны отдельные случаи неблагоприятных исходов заболевания у скомпрометированных детей (пороки развития, нефротический синдром и др.) [15].

Многочисленные описания клинических проявлений пандемии COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, накапливаются. Предварительные данные указывают на следующие клинические группы пациентов. Более 40 % детей, у которых может быть обнаружен вирус, не имеют клиники ОРВИ, по существу переносят заболевание инapparantly, с формированием краткосрочного иммунитета. У 40 % имеется клиника ОРВИ легкого и среднетяжелого течения и у 20 % присутствует клиника вирусной пневмонии, среди которых, как правило, дети с генетическими и коморбидными заболеваниями. Тяжелое течение может прогрессировать развитием нарушений гемостаза, цитокинового шторма, сепсиса, полиорганной недостаточности, и у части детей завершится летальным исходом. Клиническое течение имеет 2 отчетливые фазы. Первая длится в течение недели как ОРВИ, 2-я — в виде клинического ухудшения на 2-й неделе болезни [16, 17].

Верификация диагноза проводится обнаружением коронавируса методом полимеразной цепной реакции в носоглоточном секрете (мазок), мокроте, жидкости трахеобронхиального лаважа, крови или моче. Контроль иммунного ответа с помощью иммуноферментного анализа способен определить наличие специфических иммуноглобулинов. Клиническое обследование включает контроль частоты дыхания, пульсоксиметрию, анализ крови (лимфопения и тромбоцитопения), биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок, как правило, повышены), коагулограмма (контроль D-димера) и, что предпочтительно, проведение тромботеста, определение ИЛ-1 и ИЛ-6, TREC и KREC для оценки уровня нативного иммунного ответа. Показаниями к переводу детей в ОРИТ являются проявление цианоза и одышки в покое; показатели пульсоксиметрии менее 92 %; одышка более 60/мин у детей до 1 года, 40/мин у детей до 5 лет и 30/мин у детей старше 5 лет.

Важнейшими критериями диагноза и контроля течения и эффективности лечения являются рентгенография и компьютерная томография легких. В качестве альтернативы маленьким детям можно провести ультразвуковое исследование.

Лечение и профилактика

В настоящее время не существует зарегистрированных методов лечения (лекарственных препаратов) или профилактических терапевтических стратегий (вакцины). Вынужденная клиническая стратегия включает меры по профилактике и контролю инфекции и мероприятия интенсивной терапии, в том числе оксигенотерапию и вспомогательную искусственную вентиляцию легких, когда это показано. Тем не менее в целях изучения эффективных методов лечения было зарегистрировано более сотни клинических исследований. В международный реестр клинических исследований ВОЗ были включены данные из различных национальных реестров, в том числе из Австралии, Новой Зеландии, Китая, Нидерландов, Бразилии, Индии, Кубы, Республики Корея, Германии, Ирана, Японии, Шри-Ланки, Таиланда и Перу, а также из ClinicalTrials.gov, реестра клинических исследований Евросоюза, международного реестра стандартных рандомизированных контролируемых исследований (ISRCTN) и panaфриканских реестров.

Наиболее распространенными и изученными препаратами, которые показали отдельные положительные результаты в отношении COVID-19, можно назвать комбинацию лопинавир/ритонавир. Оба препарата действуют как ингибиторы протеазы и широко используются при лечении ВИЧ-1. Они ингибируют процесс конверсии полипротеинов в компоненты вирусного белка, и таким образом предотвращают репликацию вируса. Другими типичными лекарственными препаратами являются ремдесивир, который применяется для лечения инфекции, вызванной вирусами Эбола и Марбург, а также хлорохин и гидроксихлорохин, которые используют для лечения малярии.

В основе успешного лечения КВИ, а в особенности SARS-CoV-2, лежат ранняя идентификация подозрительных случаев, изоляция больных, факт подтверждения диагноза и патогенетическая терапия. Из более чем 30 лекарств, эмпирически используемых в практике контроля пандемии COVID-19, китайского, европейского, американского и отечественного опыта сохраняется, кроме контроля водно-солевого баланса и лечебного питания, назначение противовирусных препаратов (ремдесивир/умифеновир), антибиотиков (азитромицин), низкомолекулярных гепаринов и ингибиторов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6) или глюкокортикоидов.

Для лечения COVID-19 исследуется и ряд других противовирусных препаратов, преимущественно тех, которые обладают активностью в отношении различных подтипов вирусов гриппа и других РНК-содержащих вирусов. Это фавипиравир, умифеновир,

триазавирин и балоксавир марбоксил. Во многих исследованиях основное внимание уделяется лекарственным препаратам, которые обычно применяются для лечения РНК-содержащих вирусов, таких как вирус гепатита С и ВИЧ. К ним относятся данопревир/ритонавир, азвудин, софосбувир/даклатасвир, дарунавир/кобицистат и эмтрицитабин/тенофовир, ремдесивир [9, 11, 17, 18].

Гидроксихлорохин и хлорохин показали отдельные хорошие результаты, однако в некоторых случаях сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, так как эти препараты могут вызвать нарушения сердечного ритма, например удлинение интервала QT, и опасное увеличение частоты сердечных сокращений или желудочковую тахикардию. На очереди противопаразитарное средство — ивермектин.

Надежда на профилактику заболевания связана с разработкой вакцины против КВИ. Среди более 100 создаваемых в мире вакцин, 8 разрабатываются в России. Среди них ДНК-вакцина Института общей генетики им. Н.Т. Вавилова РАН, мукозальная вакцина Института экспериментальной медицины СПбГУ (ИЭМ), вакцина на основе вирусоподобных частиц Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (ИБХ), комбинированная ДНК-белковая вакцина ИБХ совместно с ПАО «Фармсинтез», рекомбинантная вакцина на основе штамма живой гриппозной вакцины ИЭМ совместно с ЗАО «Биокад», инактивированная вакцина Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, поливалентная вакцина на основе вируса табачной мозаики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, и, наконец, наиболее продвинутая разработка Национального медицинского исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи — вакцина, созданная на основе аденовирусного вектора, ранее использованного для вакцины против лихорадки Эбола и CoV-MERS [19].

Российская вакцина прошла испытание на 76 здоровых добровольцах, за которыми ведется наблюдение. Следующий этап — клинические исследования на добровольцах групп риска с оценкой эффекта как минимум через 6 мес. Затем планируются испытания III фазы клинических исследований на более чем 1000 человек, доказательство эффективности которого в течение года для оценки длительности поддержания иммунитета позволяет приступить к массовой вакцинации населения, аналогичной противогриппозной вакцинации в стране.

Заключение

Пандемия COVID-19 принципиально изменила отношение ученых и врачей к клиническим симптомокомплексам и так называемой патогенетической терапии инфекции. Полиморфизм клинических проявлений, представленный совокупностью филогенетических и онтогенетических ответов хозяина, а не

патоген используемых терапевтических подходов и его генно-белковые или другие комплексы, по существу результаты, стимулирующие биоинформационный анализ ряда ключевых невыясненных до настоящего времени механизмов биологии ответа хозяина на патоген. К ним в первую очередь относятся внутриклеточные механизмы персистенции и блокирования РНК SARS-CoV-2, логистика вирусного поведения в организме человека и индукция иммунного ответа в возрастном аспекте. Неясна роль эритроцитов, его порфиринового обмена и гиперферритинемии в развитии тканевой гипоксии, а также роль тромбоцитов в блокировании вирусемии, контаминации эндотелия сосудов и сердца, антигенпрезентации

и активации макрофагов, участие в генерализованной гиперкоагуляции и нарушении взаимодействия с нейтрофильными гранулоцитами. Нужна информация о гистогенезе эндотелина терминальных сосудов и характеристике летальных тромбов, оценке новой системы кинин-калликреин и системы комплемента в индукции гиперкоагуляции и цитокинового шторма. Неясны роль Toll-рецепторов в запуске ИЛ-1 и взаимоотношения синдрома активированных макрофагов и тромботического статуса у больных COVID-19. Мы также ждем достоверной оценки эффективности агонистов ACE1 и ACE2, статинов, кортикостероидов, кальциневрина, JAK-ингибиторов, антицитокиновых препаратов в контроле инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li X., Geng M., Peng V., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020;10(2):102–8. doi: 10.1016/j.jpah.2020.03.001.
- Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastiris E., Sergeantis T.N., Politou M., Psaltopoulou T., Gerotziakas G., Dimopoulos M.A. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95(7):834–47. doi: 10.1002/ajh.25829.
- England J.T., Abdulla A., Biggs C.M., Lee A.Y.Y., Hay K.A., Hoiland R.L., Wellington C.L., Sekhon M., Jamal S., Shojania K., Luke Y.C.C. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from Hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev* 2020;100707. doi: 10.1016/j.blre.2020.100707.
- Румянцев А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). В кн. «Профилактика и контроль инфекционных заболеваний в первичном звене здравоохранения». Руководство для врачей. М.: Медпрактика, 2007. С. 478–480. [Rumyantsev A.G. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). In: "Prevention and control of infectious diseases in primary health care". A guide for doctors. M.: Medpraktika, 2007. Pp. 478–480. (In Russ.)].
- Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавируса (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus). Вопросы вирусологии 2020;65(2):62–70. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70. [Lvov D.K., Alkhovsky S.V. Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus). *Voprosy virusologii* = Problems of Virology 2020;65(2):62–70. (In Russ.)].
- Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.-L., Navis G.J., Gordijn S.J., Bolling M.C., Dijkstra G., Voors A.A., Osterhaus A.D., van der Voort P.H., Mulder D. J., van Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020;10. doi: 10.1002/path.5471.
- Varga Z., Flammer A., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10324):1417–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30917-5.
- Manjili R.H., Zazei M., Habibi M., Manjili M.H. COVID-19 as an acute inflammatory disease. *J Immunol* 2020;205(1):12–9. doi: 10.4049/jimmunol.2000413.
- Bray M.A., Sartain S.A., Gollamudi J., Rumbaut R.E. Microvascular thrombosis: Experimental and clinical implication. *Transl Res* 2020;S1931-5244(20)30108-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.05.006.
- Azkar A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., Brüggen M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75(7):1564–81. doi: 10.1111/all.14364.
- Lega S., Naviglio S., Volpi S., Tommasini A. Recent Insight into SARS-CoV2 Immunopathology and Rationale for Potential Treatment and Preventive Strategies in COVID-19. *Vaccines* 2020;8(224):1–31. doi: 10.3390/vaccines 8020224.
- Totura A.L., Baric R.S. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol* 2012;2(3):264–75. doi: 10.1016/j.coviro.2012.04.004.
- Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А., Ртищев А.Ю., Шамшева О.В., Пшеничная Н.Ю. Коронавирусная инфекция у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(2):270–8. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-270-278. [Zvereva N.N., Sayfullin M.A., Rtishchev A.Yu., Shamsheva O.V., Pshenichnaya N.Yu. Coronavirus infection in children. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatr. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(2):270–8. (In Russ.)].
- Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция и дети. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(3):245–51. [Furman E.G. Coronavirus infection and children. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatr. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(3):245–51. (In Russ.)].
- Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663–5. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* 2020;99(6):1205–8. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.
- Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G., Rodríguez-Jiménez P., Fernández-Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A., Navarro Fernández I., Ruiz-Villaverde R., Falkenhain-López D., Llamas Velasco M., García-Gavín J., Baniandrés O., González-Cruz C., Morillas-Lahuerta V., Cubiró X., Figueras Nart I., Selda-Enriquez G., Romani J., Fustà-Novell X., Melian-Olivera A., Roncero Riesco M., Burgos-Blasco P., Sola Ortigosa J., Feito Rodríguez M., García-Doval I. Classification of the Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain With 375 Cases. *Br J Dermatol* 2020;183(1):71–7. doi: 10.1111/bjd.19163.
- Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S., Lippi G. Hematologic biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021–8. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
- Чехонин В.П. Академическая наука в борьбе с коронавирусной инфекцией. Доклад на бюро РАН, май, 2020 г. (неопубликованные данные). [Chekhonin V.P. Academic science in the fight against coronavirus infection. Report to the RAS Bureau, May, 2020 (unpublished data). (In Russ.)].