

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ВЫЗВАННОЙ НОВЫМ КОРОНАВИРУСОМ SARS-CoV-2.

Мельник А.А., к.б.н.

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая сейчас официально называется тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом SARS-CoV-2 представляет пандемическую угрозу для здоровья людей во всем мире (1,2). Хотя эпицентр вспышки COVID-19 в декабре 2019 года находился в городе Ухань (Китай), на момент подготовки данного материала это заболевание распространилось в более чем 180 странах, с 1 000 000 подтвержденными случаями, которые привели к 50 000 летальных исходов. В результате этого миллионы людей изменили свой привычный образ жизни путем изоляции или карантина. Волновой эффект от вспышки COVID-19 может создать серьезные проблемы в системе здравоохранения многих стран и иметь далеко идущие последствия для мировой экономики, если распространение вируса не будет остановлено, а в дальнейшем эффективно контролироваться (3,4).

Коронавирусы (CoVs) представляют собой относительно крупные вирусы, содержащие инкапсулированный одноцепочечный РНК-геном. На мембране вируса расположены гликопротеиновые шипы, которые создают короноподобный внешний вид. Вирион проникает в клетку путем эндоцитоза. В процессе этого S-белок, связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ-2), затем расщепляется, вследствие чего мембраны вируса и эндосомы сливаются и РНК выходит. Геном транслируется в полипротеины (pp1a и 1ab) с помощью которых формируется копия РНК вируса и восемь мРНК-шаблонов для генерации его белков в просвете (ERGIC) между эндоплазматическим ретикулумом (ER) и аппаратом Гольджи. Вирионы собираются в цитоплазме и выходят из клетки путем экзоцитоза (5) (рис.1).

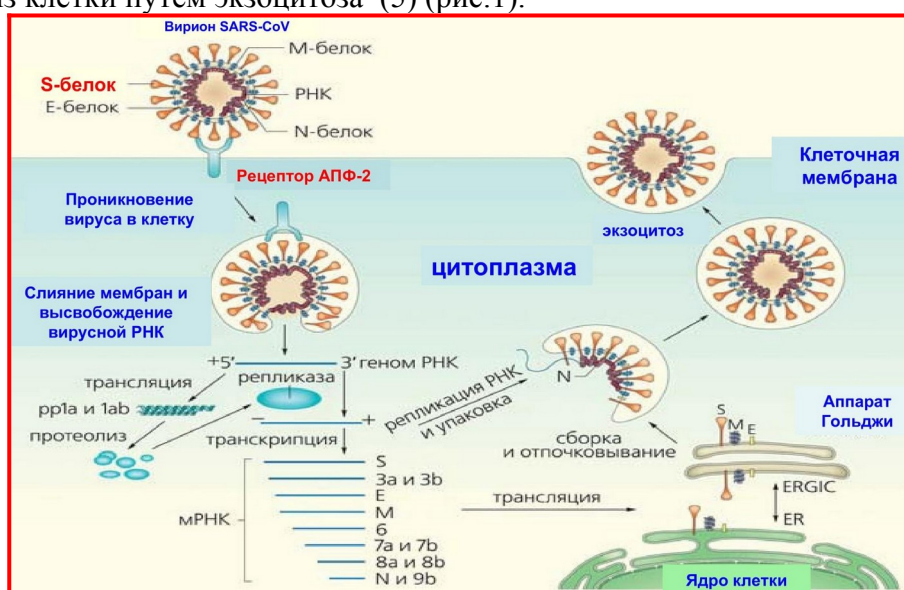


Рис.1. Иллюстрация структуры коронавируса SARS-CoV и его жизненный цикл.

Существует четыре класса коронавирусов, которые обозначаются как альфа, бета, гамма и дельта. Класс бета-коронавирусов включает тяжелый острый респираторный синдром (SARS) – вирус SARS-CoV, ближневосточный респираторный синдром (MERS) – вирус MERS-CoV и заболевание COVID-19 – вирус SARS-CoV-2. Так же как SARS-CoV и MERS-CoV вирус SARS-CoV-2 действует на нижнюю дыхательную систему, вызывая вирусную пневмонию. Однако он может повлиять на желудочно-кишечную и нервную системы, сердце, почки, печень, что приведет к полиорганной недостаточности (6,7).

Текущая информация из научных изданий указывает на то, что SARS-CoV-2 более контагиозный и трансмиссивный, чем SARS-CoV (8).

Геном бета-коронавируса кодирует несколько структурных белков, в том числе гликозированный белок S (S-белок), который функционирует в качестве основного индуктора иммунного ответа хозяина. Белок S опосредует инвазию клеток хозяина как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2 посредством связывания с рецепторным белком называемым АПФ-2, который находится на поверхности мембраны (9-11). Кроме того, геном вируса также кодирует несколько неструктурных белков, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу полимеразу (RdRp), главную коронавирусную протеазу (3CLpro) и папаин-подобную протеазу (PLpro) (12,13). Взаимодействие между вирусным белком S и АПФ-2 на поверхности клетки-хозяина представляет значительный интерес, так как это инициирует инфекционный процесс. Cry-EM структурный анализ показал, что аффинность связывания SARS-CoV-2 с АПФ-2 в 10-20 раз выше, чем у SARS-CoV (14). Это может способствовать более высокой контагиозности по сравнению с SARS-CoV.

На сегодняшний день задача перед учеными состоит в исследовании целевых терапевтических агентов, связанных как с SARS-CoV, так и с SARS-CoV-2 (15-17). RdRp и 3CLpro SARS-CoV-2 имеют более 95% сходства последовательностей с SARS-CoV несмотря на то, что эти два вируса демонстрируют только 79% сходства последовательностей в геноме (рис.2).

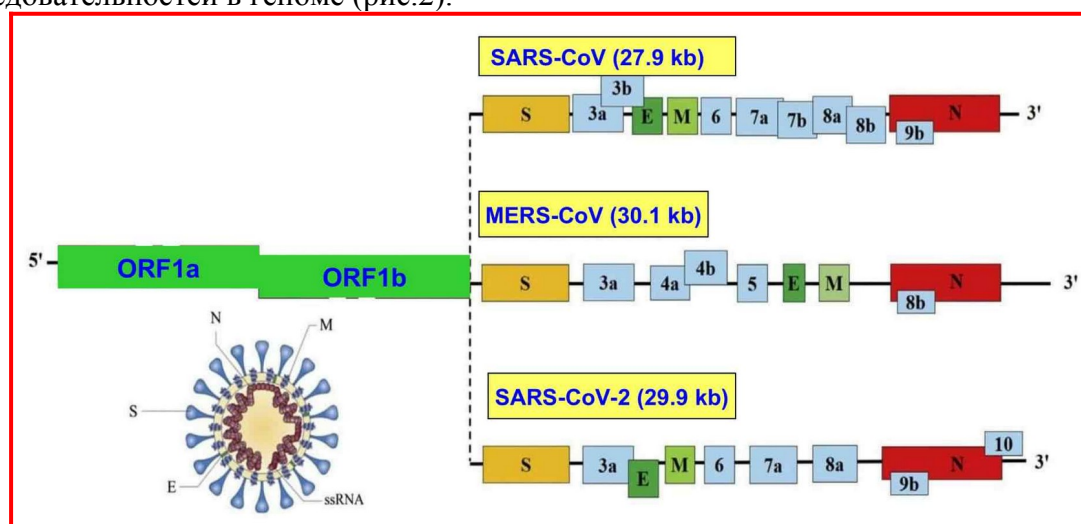


Рис.2. Последовательности генома SARS-CoV, MERS-CoV и SARSCoV-2.

Механизм, симптомы и диагностика COVID-19.

Zhao et al. (18) обнаружили, что АПФ-2 является рецептором для SARS-CoV-2. В нормальном легком человека АПФ-2 экспрессируется на альвеолярных эпителиальных клетках I и II типа. Среди них 83% альвеолярных клеток типа II экспрессируют АПФ-2. У мужчин уровень АПФ-2 в альвеолярных клетках выше, чем у женщины. Азиаты имеют уровень экспрессии АПФ-2 выше по сравнению с белой и афроамериканской популяциями. Присоединение SARS-CoV-2 к АПФ-2 вызывает повышенную экспрессию АПФ-2, что может привести к повреждению альвеолярных клеток. Это, в свою очередь, вызывает ряд системных реакций и даже смерть.

В работе Huang et al. (19) было показано, что пациенты с SARS-CoV-2 имели следующие симптомы: лихорадка - 98%, температура выше 38° C - 78%, кашель - 76 %, усталость и мышечные боли – 44%, одышка -55%. У небольшого числа пациентов появилась мокрота (28%), головные боли (8%), кровохарканье (5%) и диарея (2%). Лабораторные тесты обнаружили, что 25% инфицированных пациентов имели лейкопению и 63% лимфоцитопению. Уровень аспартатаминотрансферазы повышен у 73% пациентов. Миокардит диагностирован у 12% пациентов, а уровень тропонина I лишь незначительно увеличен у этих пациентов. Специфические изменения картины с использованием компьютерной

томографии обнаружены в 100% случаев. Анализ почти 140 сканирований коронавируса показал многочисленные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» на обоих легких, что является отличительной чертой вируса и встречается у 98% инфицированных.

К сожалению, для лечения инфекции COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 на сегодняшний день ни лекарственных препаратов, ни вакцины не существует.

В зависимости от поставленных целей потенциальная антикоронавирусная терапия может быть разделена на две категории, одна из которых воздействует на иммунную систему человека или клетки, а другая на сам коронавирус.

Для этого ученые используют три стратегии для разработки новых лекарственных препаратов. Первая стратегия заключается в тестировании существующих противовирусных средств широкого спектра действия. Преимуществом этих препаратов является то, что их метаболизм, дозирование, потенциальная эффективность и побочные эффекты очевидны, поскольку они одобрены для лечения вирусных инфекций. Однако недостатком является то, что эти методы слишком «широкого спектра» и не могут целенаправленно воздействовать на коронавирусы. Вторая стратегия заключается в использовании существующих баз данных для выявления молекул, которые могут оказывать влияние на коронавирус. Третья стратегия напрямую основана на геномной информации и патологической особенности различных коронавирусов для разработки новых целевых препаратов с нуля. Теоретически, лекарственные препараты, найденные с помощью этих методов, будут проявлять лучшие противокоронавирусные эффекты, однако эта процедура может длиться до 10 лет. В целом, эти три стратегии взаимодополняющие и способны помочь человечеству побороть COVID-19. Поэтому работы ведутся во всех направлениях.

В настоящее время для лечения COVID-19 применяется симптоматическая терапия и специфическое лечение.

I. Симптоматическая и поддерживающая терапия вирусной инфекции COVID-19.

Согласно рекомендациям ВОЗ при тяжелой острой респираторной вирусной инфекции (SARI) с подозрением на инфекцию коронавирусом SARS-CoV-2 предполагается проведение ряда поддерживающих мероприятий:

- незамедлительная кислородная терапия при дыхательной недостаточности, гипоксемии или шоке;
- консервативная инфузионная терапия, если нет признаков шока;
- эмпирическая противомикробная терапия, нацеленная на все вероятные патогены, вызывающие SARI. В случае сепсиса ее следует назначить в течение часа после поступления пациента;
- не следует назначать кортикостероиды в плановом порядке ввиду отсутствия пользы на фоне возможного вреда, что было засвидетельствовано в ряде систематических обзоров терапии пациентов с SARS-CoV, MERS-CoV;
- необходимо внимательно отслеживать состояние пациента для раннего выявления признаков клинического ухудшения, таких как быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность и сепсис. В этом случае следует незамедлительно принять все необходимые меры;
- необходимо выяснить наличие сопутствующих болезней, чтобы оценить прогноз и откорректировать терапию критического заболевания: какие лекарственные препараты оставить, а какие временно отменить.

II. Специфическое лечение коронавирусной инфекции COVID-19.

1. Ремдесивир.

Remdesivir (Gilead Sciences, Inc., Foster City, California, US) - нуклеозидный аналог, являющийся пролекарством и ингибирующий РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp). В

результате отложенного прекращения роста РНК-цепи останавливается синтез новых РНК по матрице РНК, что делает невозможной репликацию вируса. Ремдесивир имитирует собой АТФ, конкурируя с ней. В ходе лечения первого заболевшего COVID-19 человека в США ввиду ухудшения клинического статуса кроме стандартной поддерживающей терапии ему назначили ремдесивир. Согласно данным Holshue ML et al. (20) все симптомы заболевания устранились (за исключением кашля). В Китае ремдесивир проходит рандомизированное двойное слепое, контролируемое клиническое исследование III фазы, которое установит - действительно ли ремдесивир безопасен и эффективен в лечении COVID-19. С 20 марта 2020 года, несмотря на то, что ремдесивир пока не одобрен FDA, решено использовать его для лечения пациентов с положительным результатом на COVID-19, находящихся в критическом состоянии. По предварительным данным препарат хорошо себя зарекомендовал. Так как препарат зарегистрирован фирмой Gilead Sciences как орфанный, это предоставляет ряд льгот его производителям. Рекомендуемая доза составляет 200 мг в 1-й день (в/в в течение 30 мин), затем 100 мг (один раз в день) с 2-го по 10-й день.

2. Лопинавир и ритонавир.

Комбинация Lopinavir/Ritonavir, известная под названием Kaletra/Aluvia (AbbVie, Deutschland GmbH, Germany) входит в состав схем высокоактивной антиретровирусной терапии вируса иммунодефицита человека-1. Лопинавир является ингибитором протеазы (PI), препятствующий синтезу вирусных белков, что приводит к формированию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир также относится к классу PI, но самостоятельно не используется, а находит применение в качестве «усилителя» других PI. Он ингибирует цитохром P450 3A4 (CYP3A4) – печеночный фермент, который метаболизирует ксенобиотики. Назначение лопинавира и ритонавира вместе с рибавирином, индуцирующим гипермутации в механизме репликации РНК-вирусов пациентам с инфекцией SARS-CoV проявилось в более мягком течении заболевания. Потенциал лопинавира подтвердила компания Innophore (Германия), специализирующаяся на структурной энзимологии. Поскольку основная протеаза, известная как химотрипсин-подобная протеаза (3CLpro) в случае SARS-CoV-2 на 96% гомологична SARS-CoV, поэтому против новой коронавирусной инфекции COVID-19 можно применять препараты этого класса. В Китае применяли комбинацию лопинавира и ритонавира (400 и 100 мг соответственно дважды в день) в течение 10-14 дней вместе с интраназальным интерфероном альфа-2b. В результате были отмечены многочисленные случаи полного излечения (21-23). Между тем в исследовании В. Сао et al. (24) при использовании лопинавира/ритонавира не было обнаружено снижение вирусной нагрузки РНК по сравнению с стандартным лечением.

3. Галидесивир.

Galidesivir (BioCryst Pharmaceuticals, Inc., Darham, North Carolina) - это нуклеозидный аналог, ингибирующий РНК-репликазу, что вызывает преждевременное прекращение роста РНК-цепи. In vitro галидесивир показал антивирусное действие против РНК-вирусов из девяти различных семейств.

Другие потенциальные ингибиторы протеаз:

- Indinavir (Crivivan) компания Merck&Co;
- Saquinavir (Invirase/Fortovase) компания Roche;
- Atazanavir (Reyataz) компания Bristol-Myers Squibb;
- Darunavir (Prezista) компания Janssen/Johnson&Johnson;
- Tipranavir (Aptivus) компания Boehringer Ingelheim;
- Foseprenavir (Lexiva/Telzir) компания Viiv Healthcare/GlaxoSmithKline.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI):

- Abacavir (Ziagen) компания Viiv Healthcare/GlaxoSmithKline.

Ингибиторы интегразы:

- Elvitegravir (Vitekta) компания Gilead Sciences;

- Raltegravir (Isentress) компания Merck&Co.

Протеасомные ингибиторы:

- Bortezomib (Velcade) компания Millennium Pharmaceuticals/Takeda Pharmaceutical

- Carfilzomib ((Kuprolis) компания Onyx Pharmaceuticals/Amgen

Ингибиторы белка слияния:

- Enzaplatovir компания Takeda;

- Tibeglusid компания Amo Pharma;

- TDZD-8 компания Panther Biotechnology.

4. Арбидол.

Arbidol (Фармстандарт, Россия). К запуску готовят клинические исследования NCT04246242 фазы IV (рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые), которые проверят эффективность арбидола в лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19. Пациентам (n=500) в 3-х группах будут назначать стандартную противовирусную терапию, при этом две группы будут получать поверх нее арбидол в дозе 200 или 400 мг три раза в день на протяжении пяти дней. Первичная конечная точка установлена показателем летальности по прошествии 28 дней. Среди вторичных конечных точек: время нахождения в реанимационном отделении, период в необходимости искусственной вентиляции легких и др.

5. Хлорохин.

Хлорохин используется для лечения и профилактики малярии и в качестве иммуномодулятора при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. При множественных инфекциях вирусами хлорохин ингибирует рН-зависимые стадии репликации вируса *in vitro*. Хлорохин обладает иммуномодулирующими свойствами, которые потенциально могут влиять на течение заболевания COVID-19. Рекомендуемая доза: 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней (25-27). В связи с возможностью возникновения побочных реакций (гипогликемия и кардиотоксичность) необходимо измерение уровня глюкозы и ЭКГ.

6. Гидроксихлорохин.

Гидроксихинолин (коммерческое название Plaquenil®) используется более 70 лет при лечении малярии, ревматоидного артрита и красной волчанки. Препарат имеет похожую структуру с хлорохином, но для снижения токсичности к нему добавлена гидроксиэтильная группа. Исследователи из Франции Gautret et al. (28) провели исследование с выборкой из 36 пациентов у которых был обнаружен SARS-CoV-2. Шестнадцати пациентам проводили обычное симптоматическое лечение, предупреждая развитие бактериальных осложнений при помощи антибиотиков, а двадцати другим назначен экспериментальный курс, который включал 200 мг гидроксихлорина сульфата трижды в день (перорально), а также шестерым пациентам – по 500 мг азитромицина (для предупреждения пневмонии) в первый день, а затем четыре дня – по 250 мг. На рисунке 3 представлены данные влияния гидроксихлорохина у пациентов с положительным тестом на SARS-CoV-2.

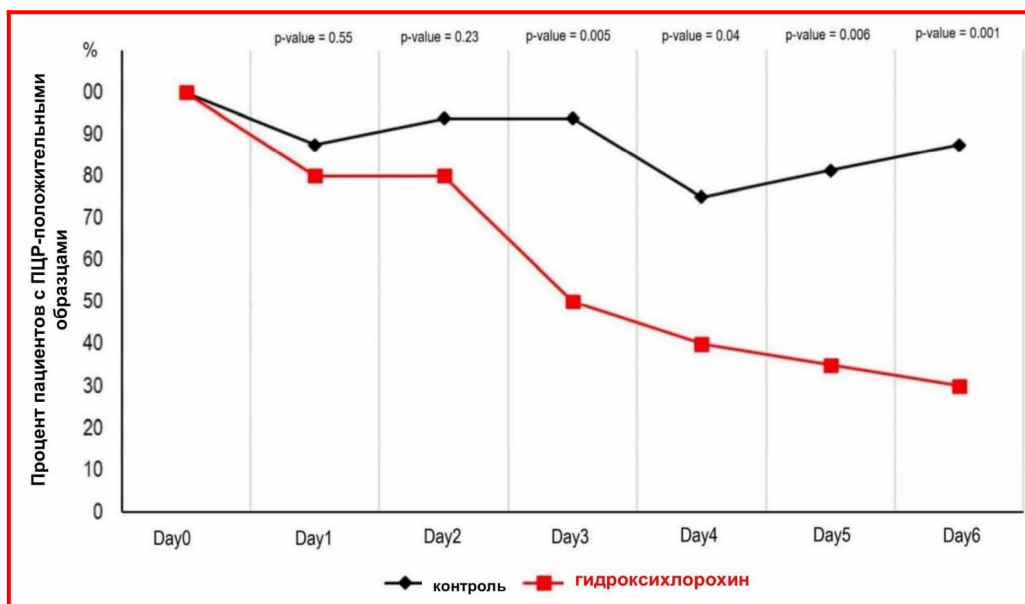


Рис.3. Процент пациентов с ПЦР-положительными образцами SARS-CoV-2 от момента включения в исследование до 6 дня (контроль: черная линия, гидроксихлорохин: красная линия).

Рекомендуемая дозировка гидроксихлорохин сульфата для лечения COVID-19 составляет 400 мг 2 раза в первые сутки, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней (29).

7. Аскорбиновая кислота.

Аскорбиновая кислота (витамин С) широко используется в качестве терапии коронавирусной инфекции, однако протоколы лечения варьируются от пациента к пациенту, в зависимости от решения лечащего врача.

Рекомендуемая доза: пациенты с коронавирусной инфекцией немедленно получают 1500 мг витамина С внутривенно, затем повторно такое же количество три или четыре раза в день. Эта схема основана на экспериментальном методе лечения пациентов с коронавирусом, который практиковали врачи в Шанхае.

8. Азитромицин.

Азитромицин применяется при лечении воспалительных заболеваниях легких. Обладает иммуномодулирующими свойствами и снижает выработку цитокинов. Иммуномодулирующие механизмы включают снижение хемотаксиса нейтрофилов в легкие путем ингибирования цитокинов, снижение продукции активных форм кислорода, ускорение апоптоза нейтрофилов и блокирование активации ядерных факторов транскрипции (30). В открытом нерандомизированном клиническом исследовании азитромицин вводили в комбинации с гидроксихлорохином для предотвращения бактериальной инфекции (28). На 6-й день у всех пациентов, получавших комбинацию (гидроксихлорохин и азитромицин) не обнаружен SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, получавшими только гидроксихлорохин (рис.4). Эти предварительные данные предполагают потенциальную выгоду в качестве дополнительной терапии.

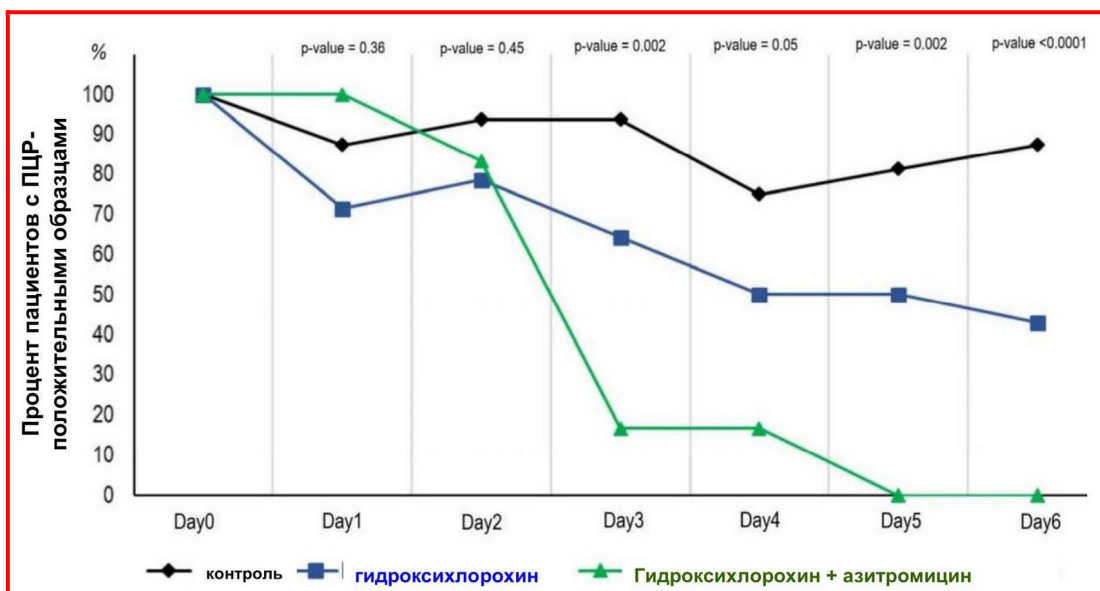


Рис.4. Использование комбинации гидроксихлорохина и азитромицина для лечения COVID-19.

9. Рибавирин.

Рибавирин (таблетки, перорально) используется в комбинации с интерфероном. Действие изучалось у пациентов с другими коронавирусами (31). Отмечен ряд значительных побочных эффектов (анемия) особенно в дозах для MERS-Cov (800-3600 мг/день). Кроме того, необходимая концентрация, приводящая к ингибированию репликации вируса *in vitro* не может быть достигнута при введении людям. Поэтому рибавирин не считается вариантом для лечения COVID-19.

10. Интерфероны.

Обычно используемые в комбинации с рибавирином, интерфероны были изучены у пациентов с другими коронавирусами. Отмечено их неблагоприятное воздействие. Вопрос о том, возможно ли их использовать для лечения инфекции, связанной с SARS-CoV-2 отсается до конца не ясным и спорным.

11. Реконвалесцентная сыворотка.

Антитела к SARS-Cov-2, имеющиеся в сыворотке крови недавно переболевших этим коронавирусом пациентов, могут затем вводиться другим людям. Это не вакцинация и такая мера не будет предотвращать заболевания долго, но она обеспечит еще не болевшим кратковременную защиту.

В исследовании Arturo Casadevall (32) отмечается то, что получить антитела сегодня несложно. Хорошая изученность самого метода (опирается на стандартную практику работы банков крови) позволит быстро развернуть систему помощи, тогда как многие разрабатываемые сейчас методы защиты требуют еще достаточно длинных проверок. Если извлечь и обработать антитела, их можно будет вводить прежде всего людям из групп риска, неинфицированным членам семьи зараженного пациента или для укрепления иммунитета медицинских работников, подвергающихся постоянному воздействию патогенов. Исследователи отмечают, что пассивное введение таких антител - единственное средство обеспечения немедленного иммунитета восприимчивых людей. Они могут, в зависимости от количества и состава вводимого препарата антител, защищать от нескольких недель до нескольких месяцев. Необходимо отметить, что заражение медработников - одна из ключевых проблем в эпицентрах заболевания: их не хватает, даже если все здоровы, а каждый заболевший врач или медсестра - потерянные жизни пациентов. Ученые подчеркивают, что вместе с карантинными мерами и усилиями по

повышению уровня личной гигиены метод может помочь сгладить кривую роста числа заболевших. Это, в свою очередь, поможет системам здравоохранения не захлебнуться в потоке больных и не терять пациентов из-за одномоментной нехватки персонала и оборудования. Вместе с тем пока неизвестно, сколько такой сыворотки необходимо для эффективной защиты (рис.5). В Китае, по неподтвержденным данным, уже начали подобную терапию, так как сам факт формирования антител у переболевших подтвержден. Исторический опыт показывает, что реконвалесцентные сыворотки могут быть более эффективными в профилактике заболеваний, чем в лечении установленных заболеваний.

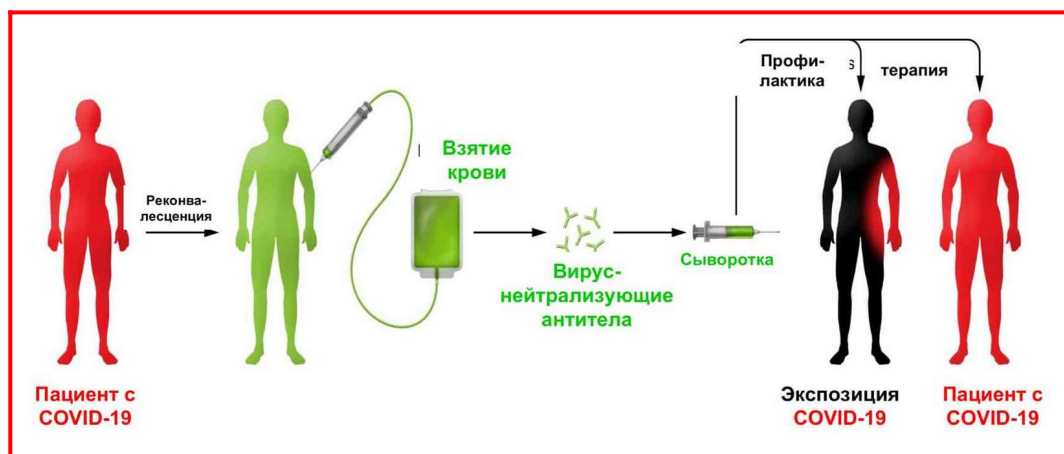


Рис.5. Схема использования реконвалесцентных сывороток для лечения COVID-19.

12. Фавипиравир.

Favipiravir (коммерческое название Avigan, компания-производитель Fujifilm Toyama Chemical, Япония) является ингибитором вирусной полимеразы и зарегистрирован в Японии для лечения гриппа. Китайское правительство официально решило использовать разработанный в Японии противогриппозный препарат Avigan для лечения COVID-19. Препарат был признан эффективным в клинических исследованиях двумя медицинскими организациями в Китае. Исследования проводились в городе Ухань (240 пациентов) и Шэньчжень (80 пациентов). При использовании данного препарата было показано, что в среднем температура у тех, кто принимал Avigan, возвращалась к норме в течение 2,5 дней, избавление от кашля за 4,57 дня, отрицательный тест на коронавирус после 4-дневной по сравнению с пациентами не получавшими препарат (соответственно - 4,2; 5,98; 11). Рентгеновские снимки подтвердили улучшение состояние легких примерно у 91% пациентов, против 62% кто не получал препарат. Сейчас проводятся исследования в Китае и Японии фавипиравира в качестве терапевтического средства для лечения COVID-19.

13. Осельтамавир.

Oseltamavir (Tamiflu, Hoffmann-LaRoche Ltd., Швейцария) является пролекарством. Его активный метаболит (осельтамавира карбоксилат) конкурентно и избирательно ингибирует нейраминидазу вирусов гриппа типов А и В, фермент, который катализирует процесс высвобождения вновь вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в неинфицированные клетки и дальнейшее распространение вируса в организме.

В систематическом обзоре (33) установлено, что осельтамавир и занамивир оказывают решительно незначительный неспецифический терапевтический эффект: они сокращают время, которое проходит до избавления от симптомов гриппа лишь на пол дня – на медианных 16,4 и 14,4 часа. Они не способствуют снижения риска госпитализации и серьезных осложнений гриппа.

С учетом того, что осельтамавир обнаружил некоторую активность в ходе эмпирической терапии инфекции MERS-CoV, его массово назначили в больницах Китая пациентам с

диагнозом COVID-19 или подозрением на нее. Подобная специфическая противовирусная терапия никак не отразилась выраженным улучшением клинических исходов (34-36). Тем не менее в Таиланде удалось вылечить пациента, получавшего осельтамавир. Однако терапия была комплексной (пациенту назначили лопинавир/ритонавир).

14. Тоцилизумаб.

Tocilizumab (Aktegra[®], Roche) - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, участвующих в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции иммуноглобулинов, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т.ч. воспалительных, остеопороза и новообразований. Показанием для применения является ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами.

Тоцилизумаб для лечения COVID-19 был успешно использован для лечения «тяжелых» пациентов в Китае и Италии. Однако препарат имеет много побочных реакций, лечение им переносится тяжело.

19 марта 2020 г. компания Roche объявила о проведении совместной работы с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) по запуску рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы с целью оценки безопасности и эффективности препарата тоцилизумаб (Aktegra[®]) в дополнение к стандартной терапии у взрослых госпитализированных пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией.

15. Дарунавир.

Дарунавир (тоговая марка Prezista) является антиретровирусным препаратом, используемым для лечения и профилактики ВИЧ/СПИДа. Обычно рекомендуется для использования с другими антиретровирусными препаратами.

Компания Janssen, входящая в состав Johnson&Johnson уведомила о бессмысленности клинической проверки препарата (дарунавир+кобистат) в задаче терапии COVID-19. Как утверждает фармпроизводитель, нет никаких клинических или фармакологических доказательств, которые с достаточной достоверностью и убедительностью поддерживали бы идею включение этого препарата в протоколы лечения COVID-19. Результаты клинических исследований DACO-nCoV фазы III (рандомизированных, открытых) в Китае засвидетельствовали неэффективность добавления дарунавира к стандартной терапии COVID-19. Структурный анализ установил, что дарунавир характеризуется незначительным взаимодействием с активным сайтом основной протеазы (Mpro) коронавируса SARS-CoV-2 и не способен заблокировать этот фермент, необходимый для репликации вируса. Поэтому дарунавир не является терапевтически вариантом для лечения COVID-19.

16. Моноклональные антитела.

Иммунотерапия рассматривается как эффективный метод клинического лечения инфекционных заболеваний. Использование моноклональных антител – это новая эра в профилактике инфекционных заболеваний, которая имеет преимущества с точки зрения специфичности, чистоты, низкого риска заражения переносимым кровью патогеном и является безопасной (37-40). В последние годы были разработаны многие моноклональные антитела против вирусов для применения в клинической практике (41-43).

Инфекция CoV начинается с взаимодействия рецептор-связывающего домена, расположенного в белке S и рецептора-мишени на поверхности клетки-хозяина такого АПФ-2. Эффективные варианты лечения SARS-CoV-2 могут основываться либо на использовании противовирусных препаратов широкого спектра действия, либо на использовании специфических терапевтических молекул, которые напрямую прерывают любые стадии жизненного цикла вируса или белка-рецептора, расположенные на поверхности клетки-хозяина, сдерживая связывание вируса и, тем самым, блокируя прикрепление и его проникновение в клетку. Это может быть достигнуто с помощью пептидных ингибиторов слияния, моноклональных антител, нейтрализующих анти-SARS-CoV-2, моноклональных антител против АПФ-2 и ингибиторов протеаз. S-белок, присутствующий на мембране вируса играет жизненно важную роль в этом процессе и является основным антигенным компонентом, ответственным за индукцию иммунного ответа хозяина (44). Следовательно он рассматривается в качестве ключевой цели для разработки потенциальных эффективных терапевтических средств против корона-вирусной инфекции. Связывающий рецептор, расположенный в рецептор-связывающем домене (RBD) субъединицы S-белка взаимодействует с клеточным рецептором и опосредует прикрепление вируса к клетке-хозяина (45,46). Специфические нейтрализующие моноклональные антитела против рецептор-связывающего домена (RBD) в S-белке или специфические антитела, которые связываются с АПФ-2, могут эффективно блокировать проникновение вируса (рис.6). Эффективность и безопасность этих методов лечения оцениваются в проводимых сейчас клинических исследованиях.

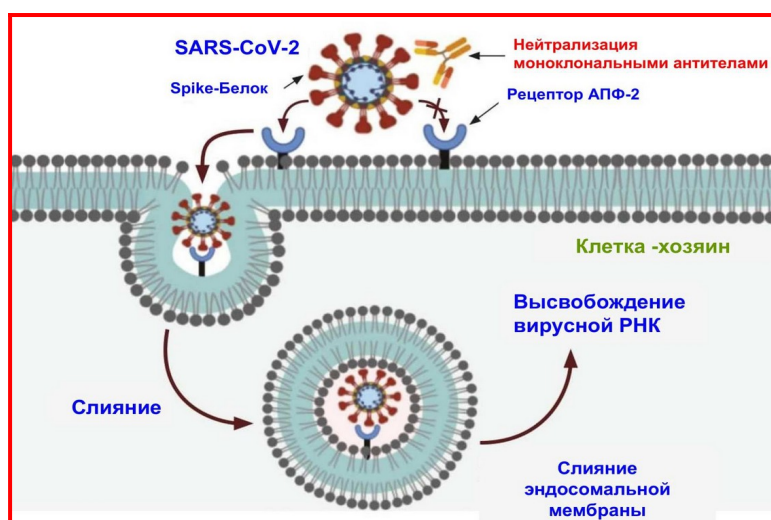


Рис.6. Схематическое изображение механизма нейтрализации SARS-CoV-2. Взаимодействие S-белка и клеточного рецептора необходимо для слияния мембран и проникновения в клетку-мишень. Моноклональные антитела, нацеленные на S-белок SARS-CoV-2 могут потенциально ингибировать связывание вируса с его клеточным рецептором, предотвращая тем самым его проникновение в клетку.

17. Кортикостероиды.

Кортикостероидная терапия не рекомендуется при вирусной пневмонии. Тем не менее, ее использование может рассматриваться для пациентов с рефрактерным шоком или острым респираторным дистресс-синдромом (47,48).

18. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).

При введении иАПФ происходит увеличение количества рецепторов АПФ-2, с которыми связывается вирус SARS-CoV-2. Поэтому увеличивается вероятность попадания вируса в клетку. Эта гипотеза доказана по итогам исследования в рамках которого ученые изучили

состояние здоровья почти 1100 пациентов в Китае. Однако профессиональные общества в области кардиологии и нефрологии, проанализировав текущие данные, пришли к выводу, что пациентам, которым назначены иАПФ не должны прекращать эту терапию (49).

19. Ибупрофен.

Обновленные рекомендации ВОЗ и Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) подтверждают отсутствие современных научных доказательств против использования ибупрофена для лечения симптомов COVID-19. В организации заявили, что на основании имеющейся на данный момент информации сообщает следующее:

- ВОЗ не предоставляет рекомендаций против применения ибупрофена;
- ВОЗ консультируется с врачами, которые лечат пациентов с COVID-19 и не имеет сообщений о каких-либо негативных эффектах ибупрофена, кроме уже известных побочных явлениях, которые ограничивают его использование у определенных групп пациентов;
- По информации ЕМА на данный момент нет научных доказательств, устанавливающих связь между ибупрофеном и ухудшением состояния при COVID-19.

20. Иммуносупрессанты.

Проявляют ли противовирусный эффект такие иммуносупрессанты препараты как циклоспорин, микофенолата мофетил и др. пока не известно

III. Разрабатываемые лекарственные препараты.

В обзоре реестров клинических исследований по данным на 24 марта 2020 года зарегистрировано 536 исследований, из которых 332 связаны с COVID-19 (50,51).

Некоторые из проектов для лечения COVID-19 представлены в таблице 1.

Исследователи	Лекарственный препарат
Synairgen pls	Исследование SNG001 (ингаляционная форма интерферона бета-1a)
Mateon Therapeutics	Исследование OT-101 (ингибитор TGF- β 2, фаза III)
Mallinckrodt Pharmaceuticals	Ингаляционный оксид азота при легочных осложнениях
Emergen Biosolutions	Дериваты плазмы с антителами к SARS-CoV-2
Mesoblast Ltd.	Оценивается remestemcel-L при респираторном дистресс-синдроме, обусловленном COVID-19. Препарат представляет собой готовую суспензию культивируемых ex-vivo мезенхиальных стволовых клеток взрослого человека
Nascent Biotech	Исследование Pritumumab
CytoDyn	Исследование Leronlimab (Pro14) как антагонист CCR5

Табл.1. Некоторые из проектов для лечения COVID-19.

IV. Вакцинация.

Согласно реестрам исследований и объявлениям компаний сейчас в разработке принимает участие более 40 вакцин.

1. NIAID. Государственное финансирование.

Исследования, проводимые в академических учреждениях спонсируемых Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID) и его собственных научных лабораториях, основываются на массиве предшествующих работ, сделанных во время эпидемий коронавирусов MERS-CoV и SARS-CoV. Имеющиеся наработки, адаптированные под создание вакцины против нового коронавируса SARS-CoV-2 позволят существенно сократить время, которое понадобится для полного цикла разработки.

2. CEPI.

Созданная в январе 2017 года Коалиция за инновации в сфере готовности к эпидемиям (CEPI) – некоммерческая организация (спонсируется правительствами Норвегии, Германии, Японии и некоторыми благотворительными фондами). Выделила денежные средства трем разработчикам Moderna, Inovio Pharmaceuticals, CureVac и поставила цель получить вакцину, готовую к испытаниям на людях за 16 недель. За полгода CEPI надеется предоставить полностью рабочую вакцину для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19. Американская биотехнологическая компания Moderna направила первую партию экспериментальной вакцины mRNA-1273 для защиты от COVID-19 в NIAID для проведения клинических исследований первой фазы. По словам специалистов из Moderna, первую партию mRNA-1273 удалось предоставить спустя всего 42 дня с момента секвенирования генома вируса, а клиническое испытание должно начаться к концу апреля. Если оно будет успешным, то далее следует длительный процесс исследований и одобрения.

Заключение.

Всемирная организация здравоохранения объявила о начале масштабных исследований известных лекарственных препаратов, которые могут показать результаты при лечении новой коронавирусной инфекции. Учитывая длительный, дорогостоящий и сложный процесс разработки новых лекарственных средств, в настоящее время стратегия их перепрофилирования является приоритетной задачей для немедленного лечения пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. По мнению ВОЗ, наиболее перспективными и многообещающими вариантами терапии COVID-19 могут стать ремдесивир, хлорохин и гидроксихлорохин, комбинация лопинавир-ритонавир, а также комбинация лопинавир-ритонавир с интерфероном-бета. Разработка и практическое применение вакцины также является еще одним важным аспектом для профилактики COVID-19. В Украине для лечения COVID-19 действует Приказ МОЗ Украины от 02.04.2020 №762 «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

ЛИТЕРАТУРА

1. Gorbalenya, A. E. et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* 2020, DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
2. Kupferschmidt, K.; Cohen, J. Will novel virus go pandemic or be contained? *Science* 2020, 367 (6478), 610–611.
3. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Reports 1–45; World Health Organization, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
4. Coronavirus is now expected to curb global economic growth by 0.3% in 2020. <https://www.forbes.com/sites/sergeiklebnikov/2020/02/11/coronavirus-is-now-expected-to-curb-global-economic-growthby-03-in-2020/#5de149ad16da>.
5. Du, L.; He, Y.; Zhou, Y.; Liu, S.; Zheng, B.-J.; Jiang, S. The spike protein of SARS-CoV - A target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009, 7 (3), 226–236.

6. Su, S.; Wong, G.; Shi, W.; Liu, J.; Lai, A. C.K.; Zhou, J.; Liu, W.; Bi, Y.; Gao, G. F. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016, 24 (6), 490–502.
7. Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; Niu, P.; Zhan, F.; Ma, X.; Wang, D.; Xu, W.; Wu, G.; Gao, G. F.; Tan, W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382 (8), 727–733.
8. Tang, B.; Bragazzi, N. L.; Li, Q.; Tang, S.; Xiao, Y.; Wu, J. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV). *Infect Dis Model* 2020, 5, 248–255.
9. Du, L.; He, Y.; Zhou, Y.; Liu, S.; Zheng, B.-J.; Jiang, S. The spike protein of SARS-CoV - A target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009, 7 (3), 226–236.
10. Wrapp, D.; Wang, N.; Corbett, K. S.; Goldsmith, J. A.; Hsieh, C.-L.; Abiona, O.; Graham, B. S.; McLellan, J. S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV Spike in the prefusion conformation. *Science* 2020, eabb2507.
11. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Kruger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T. S.; Herrler, G.; Wu, N.-H.; Nitsche, A.; Muller, M. A.; Drosten, C.; Pohlmann, S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020, DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
12. Gorbalenya, A. E.; Snijder, E. J.; Ziebuhr, J. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. *J. Gen. Virol.* 2000, 81 (4), 853–879.
13. Baez-Santos, Y. M.; St. John, S. E.; Mesecar, A. D. The SARS coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res.* 2015, 115, 21–38.
14. Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020, 395, 565–574.
15. Morse, J. S.; et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem* 2020, 21 (5), 730–738.
16. Chan, J. F.-W.; Kok, K.-H.; Zhu, Z.; Chu, H.; To, K. K.-W.; Yuan, S.; Yuen, K.-Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes Infect.* 2020, 9 (1), 221–236.
17. Dong, N., et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China, *bioRxiv* 2020, DOI: 10.1101/2020.01.20.913368.
18. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
19. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
20. Holshue ML, De Bolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001191>.
21. Dayer M.R. et al. Lopinavir; A Potent Drug against Coronavirus Infection: Insight from Molecular Docking Study // *Arch Clin Infect Dis.* 2017 ; 12(4):e13823. doi: 10.5812/archcid.13823.
22. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 2020 Jan 28. doi: 10.5582/bst.2020.01020. [Epub ahead of print].
23. China CDC. Diagnosis and treatment protocol for COVID-19 patients (trial version 7, revised).
24. B. Cao, Y. Wang, D. Wen, A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N engl j med.*, P1-13, 20 March, 2020.

25. Cortegiani, A., Ingoglia, G., Ippolito, M., Giarratano, A., & Einav, S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*.
26. Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* 2020.
27. Touret, F., & de Lamballerie, X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Research*, 104762.
28. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
29. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for healthcare professionals on human infections with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>
30. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides - an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:10-21. PMID: 15590715
31. Arabi YM, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31925415>.
32. Arturo Casadevall, Liise-anne Pirofski, The convalescent sera option for containing COVID-19, *J Clin Invest*. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>.
33. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, DelMar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
34. Bleibtreu et al. Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016 *BMC Infectious Diseases* (2018) 18:331 <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
35. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study *Lancet* 2020; 395: 507–13.
36. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
37. Sui J, Li W, Roberts A, Matthews LJ, Murakami A, Vogel L, et al. Evaluation of human monoclonal antibody 80R for immunoprophylaxis of severe acute respiratory syndrome by an animal study, epitope mapping, and analysis of spike variants. *J Virol*. 2005;79(10):5900-6.
38. Bayry J, Lacroix-Desmazes Sb, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(5):262-72.
39. Both L, Banyard AC, Dolleweerd CV, Wright E, Ma JK-C, Fooks AR. Monoclonal antibodies for prophylactic and therapeutic use against viral infections. *Vaccine*. 2013;31(12):1553-9.
40. Marasco WA, Sui J. The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics. *Nat Biotechnol*. 2007;25(12):1421-34.
41. Davey RT Jr, Dodd L, Proschan MA, Neaton J, Neuhaus Nordwall J, Koopmeiners JS, et al. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola Virus infection. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1448-56.
42. Gupta P, Kamath AV, Park S, Chiu H, Lutman J, Maia M, et al. Preclinical pharmacokinetics of MHAA4549A, a human monoclonal antibody to influenza A virus, and the prediction of its efficacious clinical dose for the treatment of patients hospitalized with influenza A. *MAbs*. 2016;8(5):991-7.

43. Caskey M, Klein F, Lorenzi JCC, Seaman MS, West AP Jr, Buckley N, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature*. 2015;522(7557):487-91.
44. Du L, Yang Y, Zhou Y, Lu L, Li F, Jiang S. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(2):131-43.
45. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1)(59).
46. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* [Preprint]. 2020 [cited 2020 Feb 18]: [25 p.] Available from: <https://jvi.asm.org/content/jvi/early/2020/01/23/JVI.00127-20.full.pdf>
47. Jin Y., Cai, L., Cheng, Z. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res* 7, 4 (2020).
48. ESICM, SCCM. Surviving sepsis campaign rapid guidelines of the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (pre-publication). Available on the World Wide Web at: <https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/>.
49. NephJC (nephrology online journal club) detailed review with links to society statements. Accessed 2020 Mar 16. <http://www.nephjc.com/news/covidace2>.
50. Maguire BJ, Guñrin PJ. A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. *Wellcome Open Res* 2020; published online April 2. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15821.1>.
51. Infectious Diseases Data Observatory (IDDO), University of Oxford, UK. Living systematic review COVID-19. Coronavirus disease 2019 registered clinical trials. 2020. <https://www.iddo.org/research-themes/covid-19/livesystematic-clinical-trial-review> (accessed March 31, 2020).