

SARS-CoV-2: ИММУННЫЙ ОТВЕТ, СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

© 2021 г. **О. Ю. Зольникова, А. А. Свистунов, В. Т. Ивашкин**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва

В марте 2020 года ВОЗ объявила о пандемии, вызванной SARS-CoV-2. К настоящему времени о возбудителе и клинических особенностях заболевания известно немного, а появляющиеся результаты исследований требуют обобщения. Цель работы – анализ данных клинических и экспериментальных наблюдений, международного опыта и обзоров, касающихся иммунного ответа, органных изменений, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции. Проведен обзор литературы по SARS-CoV-2, опубликованной в рецензируемых научных журналах в течение 2020 года, а также материалов, посвященных SARS-CoV и MERS-CoV, начиная с 2005 года. Поиск информации осуществлялся по базам PubMed, MedLine, РИНЦ. Особенности структуры SARS-CoV-2 за счет белка шиповидных отростков позволяют вирусу связываться с рецепторами хозяина через ангиотензин-превращающий фермент 2. Изменение параметров вирус-клеточного взаимодействия способствует снижению выработки интерферона I типа, что приводит к быстрой репликации вируса, активации иммунного ответа с развитием «цитокинового шторма». Ключевую роль в чрезмерной продукции цитокинов играет IL-6 (интерлейкин 6), который посредством как классической передачи сигнала, так и через активацию растворимого рецептора IL-6 усугубляет чрезмерную цитокиновую продукцию. Развитие на этом фоне эндотелиита, сепсиса и септического шока служат ключевыми факторами патогенеза заболевания, повышающими риск развития летального исхода у инфицированных больных. Рентгенологические признаки SARS-CoV-2-инфекции включают в себя мультифокальные, двусторонние, периферические изменения по типу «матового стекла», а морфологические исследования подтверждают повреждение альвеол, образование гиалиновой мембраны и гиперплазию пневмоцитов II типа. Терапевтические возможности для лечения SARS-CoV-2 в настоящее время ограничены и в первую очередь направлены на предотвращение развития цитокинового шторма, сепсиса и тромботических осложнений.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, интерлейкин 6, эндотелиит, сепсис, ангиотензин-превращающий фермент, кортикостероиды, биологическая терапия

SARS-COV-2: IMMUNE RESPONSE, STRUCTURAL CHANGES, TREATMENT STRATEGIES

O. Yu. Zolnikova, A. A. Svistunov, V. T. Ivashkin

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

In March 2020, WHO announced a pandemic caused by SARS-CoV-2. To date, there is still lack of knowledge about the pathogen and the clinical course of the disease and the emerging research results require systemic analysis and synthesis. The aim of our review was to analyze publications on clinical and experimental observations, reviews and international experience regarding to the immune response, organ changes, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection. This review provides a qualitative synthesis of research papers on SARS-CoV-2 from 2020 and on SARS-CoV and MERS-CoV, which were published from 2005-2020. PubMed was the source of literature for international papers while Russian papers were selected using Russian Science Citation Index database. The structural features of SARS-CoV-2 due to the spine-shaped protein allow the virus to bind to the host receptors via angiotensin-converting enzyme 2. Changing the parameters of the virus-cell interaction helps to reduce the production of type I interferon, which leads to rapid virus replication, activation of the immune response with the development of the "cytokine storm". A key role in the excessive production of cytokines is played by IL-6, which, through both classical signal transduction and activation of the soluble IL-6 receptor, exacerbates excessive cytokine production. The development of endothelitis, sepsis and septic shock against this background are key factors in the pathogenesis of the disease, increasing the risk of death in infected patients. X-ray signs of SARS-CoV-2 infection include multifocal, bilateral, peripheral frost-glass changes, and morphological findings confirm damage to the alveoli, hyaline membrane formation and type II pneumocyte hyperplasia. The information for evidence-based treatment of patients with SARS-Cov-2 is still limited. However, an exponential growth of literature on this disease will soon provide opportunities for both qualitative and quantitative synthesis.

Key words: coronavirus infection, interleukin 6, endothelitis, sepsis, angiotensin-converting enzyme, corticosteroids, biological therapy

Библиографическая ссылка:

Зольникова О. Ю., Свистунов А. А., Ивашкин В. Т. SARS-CoV-2: иммунный ответ, структурные изменения, основные терапевтические стратегии // Экология человека. 2021. № 1. С. 4–10.

For citing:

Zolnikova O. Yu., Svistunov A. A., Ivashkin V. T. SARS-CoV-2: Immune Response, Structural Changes, Treatment Strategies. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 1, pp. 4-10.

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией Covid-19 (SARS-CoV-2). Вирус SARS-CoV-2 относится к роду Betacoronavirus, который объединяет коронавирус SARS-CoV, возбу-

дитель атипичной пневмонии (вспышка заболевания в 2002 г.) и коронавирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (вспышка заболевания в 2015 г.). О SARS-CoV-2 в настоящее время известно немного, а появляющиеся результаты

исследований требуют обобщения. На этом основании целью данного обзора является анализ данных клинических и экспериментальных наблюдений, международного опыта и обзоров, касающихся иммунного ответа, органных изменений, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции. Проведен обзор литературы по SARS-CoV-2, опубликованной в рецензируемых научных журналах в течение 2020 года, а также материалов, посвященных SARS-CoV и MERS-CoV, начиная с 2005 года. Поиск информации осуществлялся по базам PubMed, MedLine, РИНЦ.

Общие характеристики SARS-CoV-2

Каждый вирион SARS-CoV-2 имеет диаметр 50–100 нанометров, как и другие коронавирусы, SARS-CoV-2 содержит в своей структуре основные четыре белка: гликопротеин S (спайк-белки, шипы), белок M (мембранный белок), белок E (белок оболочки) и белок N (нуклеокапсидный белок) [19, 29]. Протеин N содержит вирусный геном (вирусную РНК), а белки S, E и M вместе создают вирусную оболочку, или суперкапсид, кроме того, S белок отвечает за прикрепление вируса к мембране клетки-хозяина. Белок шиповидных отростков связывается с рецепторами хозяина через рецептор-связывающие домены ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) [14]. Белок ACE2 был идентифицирован в различных органах человека, включая дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт, лимфатические узлы, тимус, костный мозг, селезенку, печень, почку и мозг, что позволяет предположить тропность вируса к различным органам и тканям.

Общие клинические проявления SARS-CoV-2 включают лихорадку, сухой кашель, одышку, мышечные боли, спутанность сознания, головную боль, боль в горле, ринорею, диарею, тошноту и рвоту. Часть случаев инфицирования протекают в легкой форме или остаются бессимптомными. Однако бессимптомное носительство делает его потенциально опасным, поскольку приводит к быстрому распространению вируса среди других людей. Инкубационный период SARS-CoV-2 в среднем составляет около 5 дней. Тем не менее диапазон может варьировать от 1 до 14 дней. Примерно у 5 % всех пациентов развиваются фатальные осложнения, среди которых острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический шок, а также тромботические осложнения, возникшие как результат нарушения коагуляции и эндотелиальной дисфункции [35].

Иммунный ответ при SARS-CoV-2 инфекции

Патоген SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) имеет сходство с вирусом SARS-CoV по последовательности генома, биологическому поведению и клиническим проявлениям [17, 18, 33], однако SARS-CoV-2 более трансмиссивен.

Начальный иммунный ответ организма, включающий активацию Toll-подобных рецепторов (TLR-3) и гена RIG-I, имеет решающее значение для огра-

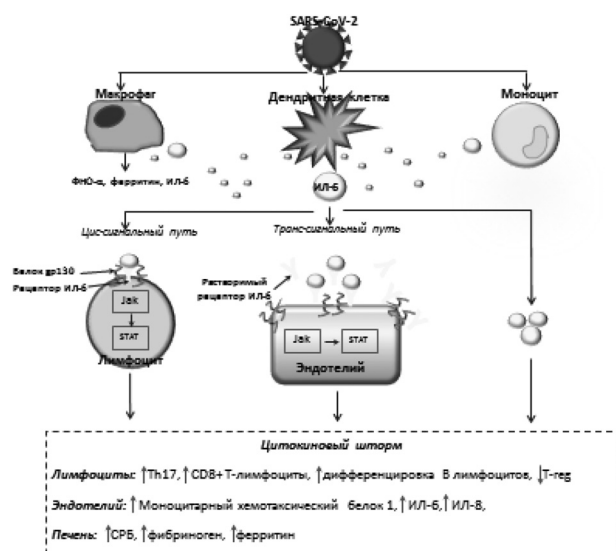
ничения вирусной нагрузки и активации иммунной системы. Высвобождение ранних медиаторов воспаления – интерферона I типа, фактора некроза опухоли (TNF- α) и хемокинов (CXCL8, CXCL11) способствует разрушению вирусной нуклеиновой кислоты и ограничивает репликацию вируса. Известно, что изменение активации противовирусной защиты является основным триггерным механизмом развития заболевания [38].

Установлено, что на начальной стадии SARS-CoV уклоняется от рецепторов распознавания образов, индуцируя двухмембранные везикулы, таким образом противодействуя ранней активации IFN I типа [2, 3, 16]. Подобно SARS-CoV инфекция MERS-CoV эпителиальных клеток дыхательных путей блокирует индукцию IFN типа I, задерживая защитную иммунную реакцию. А в последующем активирует цитокины и хемокины, такие как IL-1 β , IL-6 и IL-8, CCL-2, CCL-3, CCL-5, IL-2 [15, 19, 34].

Вероятно, и SARS-CoV2 обладает собственными механизмами защиты от врожденного иммунного ответа. Изменение кинетических параметров вирус-клеточного взаимодействия приводит к снижению выработки интерферона I типа и играет ключевую роль в развитии заболевания. Ослабление IFN I типа в клетках дыхательных путей и альвеолярного эпителия приводит к быстрой репликации вируса. В этом случае исключением остаются дендритные клетки и макрофаги, реагирующие на вирусные PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns), которые запускают отсроченный, но устойчивый ответ IFN I типа и активируют другие воспалительные цитокины [2, 16].

Активация сигнальных каскадов IFN I типа индуцирует обширную экспрессию IFN-стимулированных генов и привлекает в легкие воспалительные моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и естественные киллеры. Этот процесс усиливается, формируя положительную обратную связь между цитокинами и иммунными клетками (цитокин-управляемый порочный круг). В свою очередь, это может привести к чрезмерному иммунному ответу, получившему название «цитокиновый шторм» [7]. Цитокины продуцируются различными типами клеток и часто проявляют перекрестные реакции в зависимости от типа вовлеченных клеток мишеней. Плейотропный эффект и функциональная избыточность являются характерными чертами цитокинов. При воспалительной реакции последовательно секретируются TNF α , IL-1 и IL-6. Затем IL-6 начинает подавлять секрецию TNF α и IL-1, активировать продукцию белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса [2, 15, 16, 20, 25]. IL-6 считается плейотропным цитокином с провоспалительными и противовоспалительными свойствами. Известно, что IL-6 посредством классической передачи сигнала, получившей название цис-сигнализация (cis-signaling), выполняет

противовоспалительные функции. В этом случае IL-6 стимулирует клетки мишени через мембраносвязанный рецептор интерлейкина-6, который затем связывается с сигнальным рецепторным белком gp130. Однако не у всех клеток имеется мембраносвязанный рецептор IL-6, тогда как практически все клетки на своей поверхности обладают gp130 белком, в этом случае они могут реагировать на так называемую растворимую форму рецептора IL-6. Такая передача сигнала получила название «транс-сигнализация», и она опосредует провоспалительные ответы IL-6. В сигнальном пути IL-6 задействованы также JAKs (Janus kinases) и STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции-3) (рисунок). Повышенные уровни IL-6 наблюдались в нескольких исследованиях у пациентов с SARS-CoV-2 и коррелировали с тяжестью заболевания [2, 16, 19]. По мнению авторов исследований [2, 16, 19], IL-6 может выступать в качестве прогностического биомаркера течения заболевания. Известно, что IL-6 необходим для генерации Т-хелперных 17 (Th17) клеток при взаимодействии дендритных клеток с Т-клетками [16]. Таким образом, IL-6 может изменять дифференцировку Т-клеток в сторону Th2 и Th17 типа, что служит объяснением наблюдаемым у пациентов с SARS-CoV-2 чрезмерно активированным Th17-клеткам [2, 16].



Основные пути реализации плейотропного эффекта интерлейкина 6

Примечание. Интерлейкин 6 (ИЛ-6) передает сигналы по двум основным путям: цис-сигнальному и транс-сигнальному. Передача посредством цис-сигнала реализуется мембраносвязанным рецептором ИЛ-6 в комплексе с белком gp130. Транс-сигнальный путь связан с растворимой формой рецептора ИЛ-6. Последующие нисходящие сигнальные пути опосредуются JAKs (Janus kinases) и STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции-3). Чрезмерная активация передачи сигналов способствует развитию цитокинового шторма.

Иммунопатогенез, вызванный гипериндукцией провоспалительных цитокинов, играет важную роль в прогрессировании заболевания, развитии полиорганной недостаточности и в конечном итоге в смертности. Цитокиновый шторм является причиной

ОРДС и полиорганной недостаточности. Чрезмерное количество воспалительных цитокинов и хемокинов вызывает повреждение легочной ткани, характеризующееся диффузным интерстициальным поражением с эпителиальным и эндотелиальным апоптозом, нерегулируемой коагуляцией и фибринолизом [3–5, 7, 20–23].

Поражение эндотелия при SARS-CoV-2

Наряду с клетками дыхательного эпителия рецептор ACE2 экспрессируется эндотелиоцитами, поражение которых приводит к эндотелииту и эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, опосредует развитие коагулопатии и нарушение микроциркуляции у пациентов с коронавирусной инфекцией. В настоящее время эндотелий определен как ключевой орган-мишень при SARS-CoV-2, ведущий к нарушению микроциркуляции. Таким образом, наряду с выраженным иммунным ответом у пациентов с SARS-CoV-2 часто развиваются нарушения микроциркуляции, инициирующие развитие ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности, тромбоза легочных артерий, сердца, сосудов головного мозга, почек, печени. Механизм гиперкоагуляции в этом случае обусловлен выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов. В анализе крови выявляется тромбоцитопения, повышение Д-димера, протромбинового времени, фибриногена. Было показано, что повышение Д-димера и фибриногена отмечается более чем у 95 % пациентов с коронавирусной инфекцией, а их 3–4-кратное повышение ассоциировано с тяжестью заболевания и риском смерти. Развитие коагулопатии часто служит признаком неблагоприятного исхода, особенно у лиц пожилого возраста и коморбидных больных [22, 26, 31].

Сепсис и септический шок, индуцированный SARS-CoV-2

Иммунная реакция в ответ на внедрение вируса и повреждение эндотелия может способствовать усугублению синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и привести к развитию жизнеугрожающих состояний — сепсису и септическому шоку. В качестве маркеров септических осложнений признаны прокальцитонин (>0,5 нг/мл) и пресепсин (>500 нг/мл), повышающиеся уже через 1–3 часа от развития системной воспалительной реакции, а также С-реактивный белок (>24 мг/л) [22, 31].

Диагностика SARS-CoV-2

Определение вирусной РНК

ПЦР-исследование образцов назофарингеально-го и орофарингеального мазка представляет собой наиболее часто используемый и надежный тест для диагностики коронавирусной инфекции. Установлено, что вирусная РНК идентифицируется начиная с 1-го дня появления клинических симптомов и достигает пика в течение 1-й недели. РНК-позитивность изменяется с течением времени, начиная снижаться к

3-й неделе, и впоследствии не определяется. Однако во всех случаях положительная ПЦР отражает только обнаружение вирусной РНК и не указывает на присутствие жизнеспособного вируса. В литературе описаны наблюдения как ложноотрицательных тестов ПЦР к SARS-CoV-2, так и, напротив, длительного обнаружения вирусной РНК (до 6 недель), а в нескольких случаях сообщалось о положительных тестах после двух последовательных отрицательных тестов ПЦР, выполненных в течение 24 часов [37]. В исследовании 205 пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 положительная ПЦР-реакция в разных биологических образцах составила: в бронхоальвеолярном лаваже 93 %, в мокроте – 72 %, при исследовании назофарингеального и орофарингеального мазка – 63 и 32 % соответственно [27]. К 3–4-й неделе после появления клинических симптомов наблюдается пик сероконверсии IgM и IgG. К 5-й неделе после появления симптомов IgM начинает постепенно снижаться и почти исчезает к 7-й неделе. Напротив, IgG остается постоянно повышенным в течение 7 недель. К сожалению, антитела SARS-CoV-2 могут иметь перекрестную реактивность с SARS-CoV и другими коронавирусами. Стойкость и продолжительность циркуляции защитных антител в настоящее время остаются неизвестными [27].

Рентгенологические изменения в легких при SARS-CoV-2

Ввиду развития в ряде случаев ложноотрицательных результатов ПЦР применяется стратегия, основанная в первую очередь на анализе эпидемиологической ситуации, клинических симптомов и результатов рентгенологического исследования легких. В отдельных случаях компьютерная томография (КТ) может выступать в качестве основного диагностического теста. Наиболее распространенные рентгенологические признаки включают в себя изменения по типу «матового стекла», которые, как правило,

мультифокальные, двусторонние, субплевральные и периферические [11, 12].

В отличие от SARS-CoV и MERS-CoV, где начальные поражения легких могут быть односторонними, SARS-CoV-2 с большей вероятностью вовлекает в воспалительный процесс оба легких. Первые опубликованные отчеты о рентгенологических изменениях при коронавирусной инфекции свидетельствуют, что не менее чем в 85 % случаев при первичном обследовании визуализируются характерные признаки. Особенности КТ-визуализации при SARS-CoV-2 в сравнении с SARS-CoV и MERS-CoV представлены в таблице.

Морфологические изменения легких при SARS-CoV-2 инфекции

В литературе представлено ограниченное число исследований, посвященных морфологическим изменениям в органах и тканях у пациентов с коронавирусной инфекцией. В журнале Lancet Respir Med. (2020) Xu Z. и соавторы представили морфологическое описание ткани легкого, полученной у пациента, погибшего от SARS-CoV-2. Гистологическое исследование выявило двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с клеточными фибромиксоидными экссудатами, определялись интерстициальные мононуклеарные воспалительные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов. В правом легком обнаружена десквамация пневмоцитов и образование гиалиновой мембраны, что указывает на наличие острого респираторного дистресс-синдрома. В ткани левого легкого – отек с образованием гиалиновой мембраны, характерный для ранней фазы ОРДС. Также определялись многоядерные синцитиальные клетки с нетипичными увеличенными пневмоцитами (с крупными ядрами, амфифильной гранулярной цитоплазмой и большими ядрышками), отражающие вирус-индуцированные изменения. Авторы делают заключение о том, что

Сравнительные рентгенологические характеристики изменений легких при SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 [28, 29]

Характеристика	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Часто выявляется	Двусторонние мультифокальные периферические уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» и зоны консолидации		
Редко выявляется	Пневмоторакс		
Не выявляется	Кавитация, лимфаденопатия		
Острая фаза инфекции	Одностороннее, очаговое поражение 50 %; мультифокальное поражение 4,0 %	Двустороннее мультифокальное базальное поражение 80 %; изолированное одностороннее поражение 20 %	Двустороннее мультифокальное базальное поражение 85 %
Хроническая фаза	Может быть нарастающее одностороннее очаговое уплотнение легочной ткани 25 %	Наблюдается расширение в прикорневой области, плевральный выпот 3 %, утолщение межлобулярной перегородки 26 %	Нет данных
Признаки плохого прогноза	Двустороннее поражение с вовлечением большого объема легочной ткани (четыре и более зон)	Большой объем поражения легочной ткани, плевральный выпот, пневмоторакс	Большой объем поражения легочной ткани, консолидация
Наличие ретикулярных изменений	Да	Да	?
Феномен «воздушной ловушки»	Часто	Нет данных	Нет данных
Фиброз	Редко	У 1/3 пациентов	Нет данных

патологические признаки SARS-CoV-2 очень похожи на те, которые наблюдаются при инфекции, вызванной SARS-CoV и MERS-CoV. У этого же пациента было существенно снижено количество периферических CD4 и CD8 Т-клеток, а концентрация провоспалительного CCR6+ Th17 в CD4 Т-клетках была высокой. По мнению Xu Z. и соавторов, чрезмерная активация Т-клеток, проявляющаяся увеличением Th17 и высокой цитотоксичностью CD8 Т-клеток, частично объясняет тяжелое иммунное повреждение у этого пациента [38].

Tian S. и соавторы [24] представили описание четырех морфологических исследований, выполненных на основании изученного посмертного биопсийного материала. Основные гистологические изменения в целом соответствуют описанной выше картине, включая повреждение альвеол, образование гиалиновой мембраны и гиперплазию пневмоцитов II типа.

Основные терапевтические стратегии SARS-CoV-2 инфекции

Как эффективно лечить пациентов с SARS-CoV-2 – распространённый вопрос для врачей во всем мире. На сегодняшний день терапевтические возможности для лечения тяжелой формы SARS-CoV-2 остаются ограниченными.

Результаты назначения противовирусной терапии пока не принесли ожидаемого эффекта, и ее эффективность продолжает изучаться в инициированных разными странами клинических исследованиях.

Для лечения предпринимаются попытки использовать хлорохин и его производное гидроксихлорохин. Потенциальный механизм их действия направлен на ингибирование экспрессии основного комплекса гистосовместимости класса II, презентацию антигена и иммунную активацию посредством передачи сигналов Toll-подобного рецептора и стимуляции генов интерферона. Некоторые опубликованные работы [8, 9, 13] свидетельствуют об неплохой клинической эффективности, однако оба средства могут вызывать значительные побочные эффекты (<10 %), включая в первую очередь увеличение интервала QT, гипогликемию, ретинопатию, что существенно ограничивает их использования у целого ряда пациентов [32].

Уменьшить проявления чрезмерной воспалительной реакции у больных с коронавирусной инфекцией призваны помочь иммуномодулирующие агенты, которые нацелены на ключевые цитокины. Как уже было сказано, повышенные уровни IL-6 в крови служат прогностически неблагоприятным признаком у пациентов с SARS-CoV-2. В связи с этим было высказано предположение, что блокада IL-6 представляет собой новую терапевтическую стратегию. Ингибиторы IL-6 в настоящее время лицензированы для лечения некоторых аутоиммунных заболеваний и в целом считаются хорошо переносимыми и безопасными. Однако клинический опыт применения тоцилизумаба при вирусных заболеваниях очень ограничен. В опубликованном метаанализе, объединившем результаты

9 исследований, однократная доза тоцилизумаба способствовала снижению потребности в кислороде, нормализации уровня лимфоцитов, более быстрому разрешению рентгенологических изменений и клиническому улучшению [6]. В настоящее время также предпринимаются попытки использования с целью предотвращения цитокинового шторма блокаторов янус-киназы (тофацитиниб).

Синтез IL-6 регулируется по типу отрицательной обратной связи кортикостероидами. В связи с этим возникает вопрос возможности применения кортикостероидов у пациентов с коронавирусной инфекцией. До сих пор существуют разные мнения о целесообразности и эффективности терапии кортикостероидами. Ранее кортикостероиды использовались и для лечения инфекций SARS-CoV и MERS-CoV, однако наблюдательные исследования не подтвердили значительного снижения смертности на фоне приема этих препаратов [30]. В отношении SARS-CoV-2 отдельные исследования показывают хорошую эффективность в лечении кортикостероидами в случае их назначения в ранней острой фазе заболевания. Так, в журнале *Jama* опубликованы результаты исследования 201 пациента с SARS-CoV-2, которые получали метилпреднизолон, в сравнении с пациентами, не получавшими кортикостероиды. Авторами было продемонстрировано улучшение выживаемости на фоне терапии метилпреднизолоном (61,8 % против 42,0 соответственно, $p = 0,003$) [28].

В регламентирующих документах ВОЗ от 18 мая 2020 года по лечению пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией сделан акцент на том, что препараты хлорохин и гидроксихлорохин, как в сочетании с азитромицином, так и без него, а также противовирусные препараты (*Лопинавир/ритонавир*, *Ремдесивир*, *Умифеновир*, *Фавипиравир*) не рекомендуется назначать вне клинических испытаний ввиду частого развития побочных эффектов. К применению иммуномодуляторов (*Тоцилизумаб*, *Интерферон-β-1a*), кортикостероидов и плазменной терапии эксперты ВОЗ также относятся настороженно из-за отсутствия доказательной клинической базы. Хотя и не исключают назначение их в отдельных случаях. Например, кортикостероидов у пациентов с септическим шоком, ОРДС, астмой, ХОБЛ [30].

Согласно Рекомендациям Минздрава Российской Федерации 9-го пересмотра от 26.10.2020 г. пациентам, инфицированным SARS-CoV-2, должна проводиться патогенетическая и симптоматическая терапия. В рекомендациях приведён перечень возможных к назначению в настоящее время лекарственных препаратов и алгоритм их введения в зависимости от тяжести течения заболевания. Применение в качестве этиотропной терапии некоторых противовирусных средств (фавипиравир, ремдесивир, умифеновир), а также гидроксихлорохина (+/- азитромицин), хлорохина, интерферона-альфа возможно, если польза от введения препарата превышает риски развития побочных эффектов и только по решению врачебной

комиссии. Делается акцент на применении низких доз гидроксихлорохина, хлорохина у пациентов с легкой и среднетяжелой формой заболевания при назначении в течение первых 3–5 дней наряду с постоянным мониторингом кардиотоксичности. В то время как использование гидроксихлорохина у пациентов с тяжелым течением заболевания, согласно рекомендациям, неэффективно. В качестве патогенетической терапии пациентам с признаками цитокинового шторма регламентировано назначение кортикостероидов, а также ингибиторов IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб, левалимаб), IL-1 β (канакинумаб) и янус-киназы (тофацитиниб, барицитиниб). С целью снижения риска тромботических осложнений, развивающихся вследствие эндотелиальной дисфункции и коагулопатии, всем пациентам показано назначение низкомолекулярных гепаринов, как минимум, в профилактических дозах. Обсуждается возможность клинического использования антиковидной плазмы у пациентов с тяжелым течением заболевания и в случае развития ОРДС. В рекомендациях также отражено, что решение вопроса о назначении каждого лекарственного препарата должно приниматься индивидуально на основе оценки соотношения пользы и риска для конкретного пациента, инфицированного SARS-CoV-2.

Таким образом, на сегодняшний день существует множество нерешенных вопросов относительно SARS-CoV-2-инфекции и особенностей ее лечения, что диктует необходимость сосредоточить усилия специалистов разных областей, в том числе вирусологов, клиницистов и фармакологов. Ряд стран в настоящее время заявили о начавшихся рандомизированных клинических исследованиях лекарственных препаратов, основанных в первую очередь на предотвращении развития цитокинового шторма. Вместе с тем долгосрочная цель, безусловно, должна заключаться в разработке лекарственных средств и вакцин, которые сводят на нет риск развития заболевания или тяжелого его течения.

Авторство

Все авторы участвовали в разработке концепции, анализе литературы, написании статьи; Зольникова О. Ю. подготовила первый вариант рукописи; Свистунов А. А. и Ивашкин В. Т. критически рецензировали и редактировали рукопись; все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи и согласились с представлением ее к публикации.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов

Зольникова Оксана Юрьевна — ORCID 0000-0002-6701-789X; SPIN 2165-7404

Свистунов Андрей Алексеевич — ORCID 0000-0003-1592-5703; SPIN 4042-9063

Ивашкин Владимир Трофимович — ORCID 0000-0002-6815-6015; SPIN 3551-0890

Список литературы / References

1. Информация о новой коронавирусной инфекции для медицинских работников. Рекомендации для врачей по

Covid-19. URL: www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 (дата обращения: 15.11.2020)

Information about the new coronavirus infection for healthcare professionals. Recommendations for doctors on Covid-19. Available at: www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 (accessed: 15.11.2020). [In Russian]

2. Channappanavar R., Fehr A. R., Vijay R. et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016, 19, pp. 181-193. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007

3. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017, 39, pp. 529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x

4. Chen L., Liu H. G., Liu W. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2020, 3, pp. 203-208. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005

5. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020, 395, pp. 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

6. Coomes E., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis medRxiv Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20048058v1> (accessed: 15.06.2020). doi: 10.1101/2020.03/30.20048058

7. Fang Y., Zhang H., Xu Y. et al. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020, 295, pp. 208-209. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

8. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020, 14, pp. 72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047

9. Gautret P., Lagier J., Parola P., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020, Mar 20, 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

10. Ge X., Li J., Yang X., et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013, 503, pp. 535-538. doi: 10.1038/nature12711

11. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanezhad A. et al. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 2020, 5, pp. 1078-1082. doi: 10.2214/AJR.20.22969

12. Jacobi A., Chung M., Bernheim A., Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging*. 2020, 64, pp. 35-42. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.04.001

13. Kalil A. Treating COVID-19—off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020, March 24. doi: 10.1001/jama.2020.4742

14. Lan J., Ge J., Yu J., et al. Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptor-binding domain bound with the ACE2 receptor. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.956235v1> (accessed: 15.06.2020)

15. Lau S. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications

for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol.* 2013, 94, pp. 2679-2690. doi: 10.1099/vir.0.055533-0

16. Law H., Cheung C., Ng H., Sia S. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood.* 2005, 106, pp. 2366-2374. doi: 10.1182/blood-2004-10-4166

17. Liang W., Feng Z., Rao S., et al: Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020, Feb 26, pii: gutjnl-2020-320832. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320832

18. Lu R., Zhao X., Li J., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020, 395, pp. 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8

19. Min C-K. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep.* 2016, 6, p. 25359. doi: 10.1038/srep25359

20. Nicholls J., Poon L., Lee K., et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003, 361, pp. 1773-1778. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13413-7

21. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016, 8, pp. 959-970. doi: 10.2217/imt-2016-0020

22. Sardu C., Gambardella J., Morelli M. Is COVID-19 an endothelial disease? Clinical and basic evidence. *Preprints.* 2020, 2020040204. doi: 10.20944/preprints202004.0204.v1

23. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016, 8, pp. 959-970. doi: 10.2217/imt-2016-0020

24. Tian S., Xiong Y., Liu H. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology.* 2020, Mar 23. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x

25. Tynell J. Middle East respiratory syndrome coronavirus shows poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Gen Virol.* 2016, 2, pp. 344-355. doi: 10.1099/jgv.0.000351

26. Varga Z., Flammer A., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020, 395, pp. 1417-1418. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5

27. Wang W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of clinical Specimens. *JAMA.* 2020, 18, pp. 1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786

28. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020, 7, pp. 1-11. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

29. Wu A., Peng Y., Huang B., et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020, 27, pp. 325-328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001

30. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance (accessed: 15.06.2020)

31. Zhang H., Penninger J., Li Y., Zhong N., Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020, 46, pp. 586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9

32. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: Role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920301394?via%3Dihub> – *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020, 1, pp. 31-36 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105982

33. Zhou P., Yang X., Wang X., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020, 579, pp. 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

34. Zhou J. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J Infect Dis.* 2014, 9, pp. 1331-1342. doi: 10.1093/infdis/jit504

35. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020, 382, pp. 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

36. Zolnikova O., Komkova I., Potskherashvili N. et al. Application of probiotics for acute respiratory tract infections. *Italian Journal of Medicine.* 2018, 12, pp. 32-38. doi: 10.4081/itjm.2018.931

37. Xiao A. T, Tong Y. X, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: A Preliminary Study from 56 COVID-19 Patients. *Clinical Infectious Diseases.* 2020, ciaa460. doi: 10.1093/cid/ciaa460

38. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020, 4, pp. 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

Контактная информация:

Зольникова Оксана Юрьевна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
E-mail: ks.med@mail.ru