

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-15>

Профилактика и терапия коронавирусной инфекции

В. Исаков, доктор медицинских наук, профессор
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Центр герпесвирусных инфекций и иммунореабилитации
Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова
ФМБА России, Санкт-Петербург
E-mail: issakov1945@yandex.ru

Грипп и другие респираторные вирусы вызывают дисбаланс системы интерферонов, угнетение клеточных и фагоцитарных реакций организма. Длительно персистирующие вирусные и бактериальные патогены влияют на развитие атопии и могут быть причиной обострений хронических заболеваний дыхательных путей. В настоящее время мир озабочен стремительно развивающейся в Китае эпидемией, вызванной новым РНК-содержащим коронавирусом COVID-2019 (COrona Virus Disease 2019 – коронавирусное заболевание, 2019). В данной работе представлены сведения о происхождении, распространении, клинике коронавирусной инфекции, освещены вопросы профилактики и терапии, применяемых при различных коронавирусных инфекциях человека, которые могут быть востребованы и при инфекции COVID-2019.

Ключевые слова: инфекционные болезни, коронавирусная инфекция, коронавирус COVID-2019, пневмония, профилактика, интерфероны, Гриппферон.

Для цитирования: Исаков В. Профилактика и терапия коронавирусной инфекции // Врач. – 2020; 31 (2): 72–74. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-15>

Высокая заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) – важная медико-социальная проблема. Респираторные инфекции по социальной значимости, огромному ущербу, причиняемому здоровью населения и экономике страны, находятся на 1-м месте среди всех болезней человека. Заболеваемость гриппом и другими ОРВИ превышает суммарную заболеваемость всеми остальными инфекциями. Согласно данным ВОЗ, за последние 20 лет возникло по меньшей мере 40 новых форм заболеваний.

К респираторным вирусным инфекциям относятся грипп и другие ОРВИ, вызванные ДНК- и РНК-содержащими вирусами: парагриппа, аденовирусами, респираторно-синтициальными вирусами, метапневмовирусами, бокавирусами, герпесвирусами, коронавирусами и др.

Известно, что на долю коронавирусной инфекции приходится от 4 до 20% случаев всех ОРВИ. Коронавирусы содержат одноцепочечную молекулу РНК, имеют оболочку с редкими шипами или ворсинками, напоминающую корону при затмении Солнца. Отсюда и название – коронавирус. Коронавирус человека был впервые выделен

в 1965 г. от больного ОРВИ. В настоящее время семейство коронавирусов включает в себя >40 видов, при этом оно постоянно пополняется. Вирус SARS (ТОРС) попал в человеческую популяцию от диких кошек (вивер). Передается не только при близком контакте с больным через зараженную мокроту, но и воздушно-капельным и даже водным путем. Инкубационный период составляет от 2 до 12 дней. Названные вирусы поражают людей и разных животных – кошек, лошадей, лебедей, верблюдов, собак, птиц, кроликов, летучих мышей, змей и др. В некоторых ситуациях вирусы способны меняться, мутировать.

В XX веке коронавирусы были известны как возбудители острых респираторных заболеваний человека и животных, однако не относились к числу особо опасных вирусных инфекций. В настоящее время семейство коронавирусов включает в себя 2 вида вирусов, вызывающих тяжелую респираторную инфекцию у людей: SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome coronavirus), или ТОРС-коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus), или БВРС-коронавирус, вызывающий Ближневосточный респираторный синдром.

Коронавирус ТОРС вызвал эпидемию в 2003 г. в 33 странах мира (наибольшее количество заболевших было зарегистрировано в Китае, Сингапуре и Канаде) с общим числом заболевших 7761, причем у 623 из них заболевание закончилось летальным исходом.

В конце декабря 2019 г. китайские власти сообщили о вспышке пневмонии неизвестного происхождения в городе Ухань (Китай). Первые заболевшие имели отношение к рынку, где торгуют морепродуктами и животными. Эксперты предварительно установили, что возбудителем заболевания стал новый тип коронавируса – COVID-19 (2019-nCoV). В настоящее время в Китае зарегистрировано >80 тыс. больных и >2000 человек погибли от новой коронавирусной инфекции. Случаи с подозрением на заражения выявлены в 50 странах мира (Сингапуре, Гонконге, Японии, Австралии, США, Италии и др.). Исследователи пытаются выяснить, насколько легко новый коронавирус распространяется среди людей.

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно. Предположительно основной ее источник – летучие мыши. В данный момент неизвестно, передается ли новый вирус непосредственно от летучих мышей или через какой-то другой механизм (через животное-посредника). Генетическая последовательность COVID-19 на 79% сходна с последовательностью SARS-CoV. Многое еще предстоит уточнить, взяв пробы вирусной ДНК у животных на рынке и в дикой природе, но уже сейчас полученные данные позволяют улучшить профилактику и лечение заболевания.

Ранее власти Китая и ВОЗ заявляли о нескольких случаях передачи вируса между членами семьи, но животные, по-видимому, – наиболее вероятный источник вируса. Вирус легче передается от человека к человеку. Вероятно, вскоре ВОЗ выпустит рекомендации по борьбе со вспышкой заболевания.

Китайская национальная комиссия по здравоохранению отнесла новый коронавирус к инфекционным заболеваниям класса В. Классификация дает центральному правительству право прекращать поездки в город, из города и в его пределах, а также принимать другие чрезвычайные меры, которые могли бы эффективно закрыть город.

Коронавирусная инфекция — не тяжелое заболевание, которое трудно дифференцировать с риновирусной инфекцией. Она поражает не только взрослых, но и детей, причем наряду с ринитом у заболевших может наблюдаться легкий фарингит и даже бронхит. Основное отличие этой инфекции у детей — наличие у подавляющего большинства больных симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, которые наблюдаются с первых часов заболевания и нередко предшествуют катаральным проявлениям. Наряду со слизисто-серозным ринитом достаточно часто наблюдается воспаление слизистой гортани и увеличение шейных лимфатических узлов. Коронавирусы, как и аденовирусы — частые возбудители внутрибольничных инфекций.

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС-SARS) имеет много общих симптомов и ряд сходных свойств с гриппом — как по срокам возникновения, так и по локализации вирусов с повышенной вирулентностью. Доказано, что ТОРС-SARS вызывается новым коронавирусом, который был временно назван SARS-ассоциированным коронавирусом (*SARS-CoV*, Severe acute respiratory syndrome coronavirus, или ТОРС-коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром). Тяжелое течение инфекции связано с развитием вирусной пневмонии, сопровождающейся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и как следствие — острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Эта патология характеризуется высокой частотой летальных исходов (38%), поскольку сопровождается ОДН. Так, 25% подтвержденных случаев нового заболевания в Китае были классифицированы как тяжелые: наблюдались быстрое прогрессирование заболевания нижних дыхательных путей, пневмония, ОДН, ОРДС, сепсис и шок. В г. Ухань практически у всех пациентов с тяжелым течением заболевания развилась прогрессирующая ОДН на фоне пневмонии и ОРДС.

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ

Лечение таких больных затруднено из-за полиэтиологичности ОРВИ, которые вызываются ДНК- и РНК-содержащими вирусами, наличия микст-инфекций и осложненных форм заболеваний, формирования резистентности вирусов к химиопрепаратам, развития вторичной иммунологической недостаточности, отягощающей течение и исход респираторной инфекции. Терапевтический эффект сохраняется на фоне приема химиопрепарата только в отношении респираторных вирусов и не воздействует на иммунитет; возможны побочные токсические эффекты.

В случае вирусной инфекции цитокиновый ответ развивается главным образом по *клеточному Th1-типу*. Это играет решающую роль в защите от внутриклеточных возбудителей, включая вирусы. *Считают, что преимуще-*

ственное участие цитокинов, продуцируемых Th2-клетками, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса, а участие цитокинов, продуцируемых Th1-клетками — с выздоровлением и элиминацией возбудителя.

Главной целью вирусов служит подавление индукции синтеза и действия интерферонов (ИФН) для беспрепятственного инфицирования клеток и распространения по организму. В этой ситуации применение генно-инженерного препарата ИФН позволяет предупредить ингибирующее влияние вируса и дать возможность проявить действие ИФН в полном объеме и в оптимальные сроки для блокады распространения вируса. Таким образом, рекомбинантный ИФН, введенный извне в дыхательные пути, например в виде капель, мази или аэрозольного спрея, сможет оказать как лечебное действие на начальной стадии заболевания, так и профилактическое во время эпидемии.

Несомненно, в настоящее время ИФН служат препаратами выбора при лечении вирусных инфекций. *Во-первых*, ИФН обладают противовирусной активностью в отношении практически всех типов ДНК- и РНК-вирусов, «запуская» в клетках программу синтеза антивирусных белков. *Во-вторых*, на уровне организма ИФН активируют противовирусные иммунологические реакции. Результат — вовлечение всех возможных противовирусных механизмов в организацию единой защитной реакции организма от внедрившегося вируса.

Проведенные ранее исследования *in vitro* в отношении инфекций, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV, показали, что ИФН типа 1 (ИФН α/β) обладают ингибирующей активностью. Для предотвращения заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19 (2019-nCoV) Минздрав (МЗ) России рекомендует проводить индивидуальные меры *неспецифической профилактики*, например орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия, что обеспечивает снижение количества как вирусных, так и бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний.

Отдельно МЗ РФ выделяет использование лекарственных средств, обладающих барьерными функциями, как метод борьбы с распространением коронавируса. В данном случае особое внимание уделяется *местным* формам препаратов, содержащих ИФН.

Для профилактики и лечения детей, в том числе с первых дней жизни, МЗ РФ рекомендует использовать препараты рекомбинантного ИФН α -2b (в форме капель и спрея), широко применяемые с лечебной и профилактической целью при сезонных ОРВИ. Препаратом выбора, разрешенным для применения беременным женщинам и детям с первых дней жизни, может стать отечественный лекарственный препарат Гриппферон® в форме капель и спрея назальных.

Механизм действия Гриппферона основан на предотвращении размножения любых вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути. Безопасность и эффективность препарата Гриппферон® в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций подтверждены много-

численными исследованиями и многолетним опытом применения, в том числе — у беременных и новорожденных [1].

Сотрудники НИИ гриппа РАМН в 2003 г. доказали эффективность воздействия Гриппферона на коронавирусы [2]. Препарат обладает прямой ингибирующей активностью в отношении коронавируса человека, под его воздействием скорость размножения вируса значительно снижается.

В 2014 г. в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора была проведена научно-исследовательская экспериментальная работа [3] по оценке противовирусной активности препарата Гриппферон® в отношении коронавирусов, вызывающих ТОРС-SARS и MERS. Исследователи подтвердили, что Гриппферон® ингибирует размножение коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV и может применяться для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых этими возбудителями.

Значительная доказательная база в отношении эффективности и безопасности препарата Гриппферон® позволяет рассматривать его как одно из перспективных средств профилактики и лечения коронавирусной инфекции, незаменимое для беременных и кормящих женщин, а также детей с первых дней жизни.

С целью профилактики коронавирусной инфекции препарат рекомендовано закапывать/впрыскивать в разовой возрастной дозе дважды в день. Другая схема профилактического применения препарата Гриппферон® — закапывание/впрыскивание препарата в возрастной дозе однократно утром с интервалом 24–48 ч. После закапывания/впрыскивания препарата рекомендовано помассировать крылья носа. Профилактические курсы можно повторять. Подробные схемы применения препарата Гриппферон® описаны в Инструкции по медицинскому применению.

Иммуномодулирующие препараты высокоэффективны при начальных проявлениях заболевания. Для профилактики и лечения больных гриппом и другими ОРВИ применяются ИФН, обладающие *бифункциональной активностью* — противовирусной и иммуномодулирующей. Такие препараты блокируют различные этапы размножения вирусов в клетке, способствуют синтезу эндогенных ИФН и других цитокинов, повышают противовирусную и иммунную защиту организма.

Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label; их применение должно соответствовать этическим нормам ВОЗ.

Что касается лекарственных препаратов, рекомендованных к лечению коронавирусной инфекции, в этот перечень вошли средства, которые следует принимать строго по показаниям при установленном диагнозе. Специалисты подчеркивают, что к их использованию нужно относиться с осторожностью, учитывая потенциальную способность препарата вызывать тяжелые побочные эффекты. Так, в качестве препарата противовирусного действия рекомендуют взрослым *рибавирин* (в таблетках). Препарат применялся при лечении инфекции ТОРС в Китае, Сингапуре

и других странах, однако он должен использоваться с осторожностью, так как способен вызвать нежелательные *побочные эффекты* (прежде всего — анемию и гипоксемию). Возможны другие схемы лечения с включением противовирусных средств, например *рибавирин* в комбинации с *лопинавиром* и *ритонавиром*, *препараты ИФН*. Среди последних выделяют ИФН-β1b (при подкожном введении) и ИФН-α (ингаляционное применение) [4, 5].

В заключение следует отметить, что клиническая характеристика основных синдромов у больных с тяжелыми формами гриппа и другими ОРВИ, выделение ведущего (или ведущих) синдрома с одной стороны и изучение молекулярных механизмов развития респираторных инфекций — с другой становятся определяющими в поиске новых подходов к лечению больных ОРВИ. Препараты ИФН могут стать важной частью такой стратегии, поскольку в течение длительного времени неоднократно доказали высокую эффективность при лечении и профилактике респираторных инфекций различной этиологии.

Литература/Reference

1. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ // *Вопр. практ. педиатр.* — 2016; 11 (4): 44–52 [Krasnov V.V. The efficacy of recombinant interferon-alpha in the treatment and prevention of ARVI // *Vopr. prakt. pediatr. = Clinical Practice in Pediatrics.* — 2016; 11 (4): 44–52 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-44-5
2. Дерябин П.Г., Зарубаева В.В. К вопросу о коронавирусной инфекции и перспективах профилактики и лечения препаратами интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного // *Инфекционные болезни.* — 2014; 3: 32–4 [Deryabin P.G., Zarubaeva V.V. Regarding the Coronavirus infection and prospects for prevention and treatment by recombinant human interferon alpha-2b medications // *Infektsionnye bolezni.* — 2014; 3: 32–4 (in Russ.)].
3. Исследование по оценке противовирусной активности препарата Гриппферон® в отношении коронавирусов, вызывающих Тяжелый Острый Респираторный синдром (SARS) и Ближневосточный респираторный синдром (MERS) [Issledovanie po otsenke protivovirusnoi aktivnosti preparata Grippferon® v otnoshenii koronavirusov, vyzyvayushchikh Tyazhelyi Ostriy Respiratornyi sindrom (SARS) i Blizhnevostochnyi respiratornyi sindrom (MERS) (in Russ.)] URL: <https://www.firm.ru/2020/01/3536-grippferon-assessment-of-antiviral-activity-against-sars-and-mers-coronaviruses/>
4. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) // *Biosci. Trends.* — 2020 Jan 28. DOI: 10.5582/bst.2020.01020
5. Sheahan T., Sims A., Leist S. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV // *Nat. Commun.* — 2020; 11 (1): 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6

PREVENTION AND TREATMENT OF CORONAVIRUS INFECTION

Professor V. Isakov, Dr Med. Sci.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Health Centre for Herpesvirus Infections and Immune Rehabilitation, part of Sokolov Clinical Hospital No. 122

Influenza and other respiratory viruses cause imbalance in the interferon system, and suppression of cellular and phagocytic reactions in vivo. Prolonged persistence of viral and bacterial pathogens affects the atopy development and can lead to exacerbations of chronic respiratory tract diseases. Today the world is concerned with the ongoing epidemic in China caused by a novel RNA virus COVID-2019 (COrona VIRus Disease 2019). This paper presents information about the origin, spread and clinical symptoms of coronavirus infection. Prevention and treatment options for various coronavirus diseases, that can also be helpful in case of COVID-2019, are discussed.

Key words: infectious diseases, coronavirus, COVID-2019, pneumonia, prevention, interferon, Grippferon.

For citation: Isakov V. Prevention and treatment of coronavirus infection // *Vrach.* — 2020; 31 (2): 72–74. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-15>