

ЛЕКАРСТВА ПРОТИВ COVID-19: ОТ МИФОВ К РЕАЛИЯМ И НАДЕЖДАМ

Бозрова С.В.¹, Друзцкая М.С.¹, Недоспасов С.А.^{1, 2, 3}

¹ ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³ Научно-технологический университет «Сириус», г. Сочи, Россия

Резюме. Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, оказалась беспрецедентной для XXI века и уже затронула страны с суммарным населением в миллиарды человек. Число инфицированных уже превысило 30 миллионов человек, а число погибших перевалило за миллион. К сожалению, Россия пока входит в пятерку стран с наибольшим числом зараженных, хотя смертность от COVID-19 существенно ниже, чем во многих других странах. Поскольку вирус и вызываемый им патогенез имеют много новых и неожиданных черт, наукоемкие и специфичные именно для этого вируса лекарства и вакцины еще не созданы. В качестве мишеней будущих лекарств наиболее перспективны ферменты, необходимые для жизненного цикла именно этого вируса (такие как компоненты репликационного комплекса и вирусные протеазы). Форс-мажорные обстоятельства вынудили провести оценку целого ряда ранее разработанных лекарств, направленных против других РНК-содержащих вирусов, причем некоторые из них уже показали эффективность при клинических испытаниях против SARS-CoV-2. Не вызывает сомнения, что в скором времени будут найдены прототипы лекарств этого класса с более высокой специфичностью и эффективностью. Другую группу потенциальных лекарств представляют известные препараты, направленные против различных аспектов патогенеза, вызываемого SARS-CoV-2, в частности «цитокинового шторма» или коагулопатии. Следует подчеркнуть, что геном вируса кодирует около 10 дополнительных белков, часть из которых могут иметь отношение к необычным сторонам патогенеза при COVID-19. Проводимые фундаментальные исследования должны определить, какие из этих белков могут стать мишенями для специфической терапии. Наконец, тот факт, что в плазме крови многих переболевших находятся нейтрализующие антитела, которые можно использовать для профилактики и терапии COVID-19, во-первых, указывает на перспективность рекомбинантных нейтрализующих антител как лекарств и, во-вторых, подтверждает реальность создания профилактических вакцин. Этот мини-обзор посвящен обсуждению терапевтических подходов и статуса клинических испытаний с использованием препаратов, которые уже существовали до начала пандемии и исходно были разработаны против других инфекционных агентов или для лечения аутоиммунных патологий. Именно эти лекарства входят в сегодняшний арсенал средств и терапевтических протоколов, с помощью которых сейчас в разных странах пытаются справиться с эпидемией COVID-19.

Ключевые слова: противовирусная терапия, коронавирус, SARS-CoV-2, пандемия

Адрес для переписки:

Недоспасов Сергей Артурович
ФГБУН «Институт молекулярной биологии
имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 32
Тел.: 8 (499) 135-99-64
E-mail: info@eimb.ru

Address for correspondence:

Nedospasov Sergei A.
Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy
of Sciences
119991, Russian Federation, Moscow, Vavilova str., 32
Phone: 7 (499) 135-99-64
E-mail: info@eimb.ru

Образец цитирования:

С.В. Бозрова, М.С. Друзцкая, С.А. Недоспасов
«Лекарства против COVID-19: от мифов к реалиям
и надеждам» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22,
№ 5. С. 827-836.

doi: 10.15789/1563-0625-CTF-2095

© Бозрова С.В. и соавт., 2020

For citation:

S.V. Bozrova, M.S. Drutskaya, S.A. Nedospasov "COVID-19
therapy: from myths to reality and hopes", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020,
Vol. 22, no. 5, pp. 827-836.

doi: 10.15789/1563-0625-CTF-2095

DOI: 10.15789/1563-0625-CTF-2095

COVID-19 THERAPY: FROM MYTHS TO REALITY AND HOPES

Bozrova S.V.^a, Drutskaya M.S.^a, Nedospasov S.A.^{a, b, c}

^a Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^c Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russian Federation

Abstract. The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, is unprecedented for the 21st century and has already affected countries with a total population of billions of people. The number of infected has already surpassed 30 million people and the number of deaths has exceeded 1 million. Unfortunately, Russia is still one of the five countries with the largest number of infected people, although mortality from COVID-19 is significantly lower than in many other countries. Since the virus and the pathogenesis caused by it have a lot of new and unexpected features, high-tech and specific anti-viral drugs and vaccines have not yet been created. The most promising targets for future drug development are enzymes necessary for the life cycle of this particular virus (such as components of the replicase complex or viral proteases). Unexpected circumstances are pushing the evaluation of a number of previously developed and existing drugs directed toward other RNA viruses, some of which have already been shown effective in clinical trials against SARS-CoV-2. There is no doubt that soon prototypes of drugs of this class with higher specificity and effectiveness will be found. Another group of potential drugs are known drugs that are directed against various aspects of the pathogenesis caused by SARS-CoV-2, in particular, cytokine storm or coagulopathy. It should be emphasized that the genome of the virus encodes about 10 additional proteins, some of which may be related to unusual aspects of pathogenesis during COVID-19. Basic research should determine which of these proteins can be targets for specific therapy. Finally, the fact that neutralizing antibodies are found in the blood plasma of many patients and can be used for the prevention and treatment of COVID-19, indicates the potential of using recombinant neutralizing antibodies as drugs, and secondly, confirms the possibility of creating effective vaccines. This mini-review discusses therapeutic approaches and the status of clinical trials using drugs that already existed before the pandemic and were originally developed against other infectious agents or for the treatment of autoimmune pathologies. These drugs are part of today's arsenal in therapeutic protocols and are used in an attempt to cope with the COVID-19 epidemic in different countries.

Keywords: antiviral therapy, coronavirus, SARS-CoV-2, pandemic

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-04-60338.

SARS-CoV-2 представляет собой РНК-содержащий вирус, предположительно летучих мышей, который через промежуточного хозяина или напрямую сумел адаптироваться к клеткам человека. Как и близкий к нему по структуре SARS-CoV, а также вирус MERS-CoV, он относится к бета-коронавирусам и вызывает у человека тяжелую и атипичную форму пневмонии. Классификация коронавирусов, особенности бета-коронавирусов и их природных хозяев подробно представлены в недавнем обзоре [1].

Геном SARS-CoV-2 довольно протяженный — около 30 тысяч нуклеотидов, что делает его одним из самых больших по длине генома РНК-содержащих вирусов. Как и у большинства вирусов, этот геном эффективно используется, кодируя более 20 вирусных белков (некоторые из них образуются после протеолитического расщепления длинного предшественника). Главные из них — ферменты репликазного комплекса (РНК-зависимая РНК-полимераза, хеликаза, прай-

маза и протеаза), 4 структурных белка вириона, включая S-белок (белок «шипа»), а также около 10 вспомогательных белков. Важно подчеркнуть, что функции части этих белков неизвестны и они потенциально могут иметь отношение к необычному патогенезу COVID-19.

Реалии и перспективы разработки лекарств, специфичных для SARS-CoV-2

На основании опыта последних десятилетий известно, что идеальным и специфичным лекарством против конкретного вируса может быть ингибитор критической для жизненного цикла вируса ферментативной активности (например, его репликации) или структурного взаимодействия с участием вирусных белков (например, при взаимодействии вируса с клеточными рецепторами или при слиянии вирусной липидной оболочки с плазматической или лизосомальной мембраной).

Для всех РНК-содержащих вирусов самой привлекательной терапевтической мишенью является РНК-зависимая РНК-полимераза — фермент, который отсутствует в клетках человека и животных. Для ретровирусов, интегрирующих

свой геном в геном хозяина (таких как ВИЧ-1), соответствующим ферментом-мишенью является обратная транскриптаза. В обоих случаях эффективными ингибиторами матричного синтеза, катализируемого этими ферментами, являются аналоги нуклеозидов или их предшественники (нуклеозиды, в отличие от нуклеотидов, способны проникать через клеточную мембрану). Присутствие в клетке хозяина таких аналогов субстратов во время репликации РНК приводит к преждевременному обрыву нуклеотидной цепи и эффективной блокировке репликации или обратной транскрипции вирусной РНК. Не случайно существующие ингибиторы для репликации вирусов гепатитов В и С, вирусов Эбола, Марбурга и ВИЧ после начала пандемии COVID-19 были немедленно исследованы и на предмет блокирования SARS-CoV-2 (табл. 1).

В настоящий момент наиболее перспективными считаются препараты ремдесивир (первоначально разрабатываемый для терапии ВИЧ, но реально показавший эффективность и одобренный для лечения вирусных гепатитов) и фавипи-

равир (первоначально разработанный для терапии гриппа).

Кроме того, проводятся систематические исследования обширных коллекций других нуклеозидных препаратов на предмет блокирования репликации SARS-CoV-2. И с помощью различных схем скрининга и компьютерного моделирования проводится поиск различных малых молекул, которые могли бы показать наибольшую эффективность в ингибировании РНК-зависимой РНК-полимеразы, конкретно SARS-CoV-2. С большой вероятностью можно предполагать, что в течение полугода начнутся доклинические и клинические испытания новых прототипов лекарственных препаратов, полученных в ходе подобных высокотехнологичных изысканий. Будем надеяться, что в 2021 г. некоторые из них придут в клинику.

Почти все вышесказанное справедливо и для поиска другого класса противовирусных препаратов – ингибиторов вирусной протеазы, без которой он не сможет правильно «нарезать» некоторые свои белки (например, белки репликационного комплекса) и завершать свой жизнен-

ТАБЛИЦА 1. ИНГИБИТОРЫ РНК-ЗАВИСИМОЙ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ, ПОТЕНЦИАЛЬНО ОБЛАДАЮЩИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ ПРОТИВ SARS-CoV-2

TABLE 1. INHIBITORS OF RNA-DEPENDENT RNA-POLYMERASE WITH POTENTIAL THERAPEUTIC EFFECTS AGAINST SARS-CoV-2

Название вещества Drug name	Нуклеозид Nucleoside	Первоначальная терапия Primary therapy	Предпосылки к клиническим исследованиям Reference	Клинические исследования Clinical trials
Ремдесивир Remdesivir	Аналоги аденозина Adenosine analogue	Гепатит С Hepatitis C	[15, 34]	NCT04365725
Галидесивир Galidesivir		Гепатит С, вирус Эбола, вирус Марбурга Hepatitis C, Ebola virus, Marburg virus	[12, 38]	NCT03891420
Тенофовир Tenofovir		Гепатит В Hepatitis B	[12]	NCT04334928
Рибавирин Ribavirin	Аналог гуанозина Guanosine analogue	Респираторный синцитиальный вирус человека, гепатит В, вирусы геморрагических лихорадок Respiratory Syncytial Virus, Hepatitis B, viral hemorrhagic fevers	[12, 18]	NCT04334928
Фавипиравир/ арепливир/ авифавир Favipiravir/Avigan/ Abigan	Аналоги пуриновых оснований Purine analogue	Вирус гриппа Influenza virus	[11]	NCT04402203 NCT04310228

ТАБЛИЦА 2. БЛОКАТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСА С КЛЕТКОЙ-МИШЕНЬЮ

TABLE 2. INHIBITORS OF VIRUS AND TARGET CELL INTERACTION

Название лекарства Drug type or name	Механизм действия Mechanism of action	Предпосылки к клиническим исследованиям Reference	Клинические исследования Clinical trial
Блокаторы рецептора ангиотензина Angiotensin receptor blockers	Ингибирование рецептора ангиотензина Inhibition of angiotensin receptor	[22, 23]	NCT04394117 NCT04355936
Ангиотензин II Angiotensin II	Связывание с S-белком SARS-CoV-2 Interaction/binding to S-protein of SARS-COV-2	[32]	NCT04408326
Озелтамивир и балоксавир Oseltamivir and baloxavir	Ингибирование вируса гриппа Influenza's neuraminidase inhibitors	[30]	NCT04255017

ный цикл. В настоящий момент в испытаниях находятся ингибиторы протеаз, разработанные первоначально для других вирусов (Данопревир [35], Лопинавир/ритонавир [7], Камостат мезилат [31]), а параллельно ведется поиск веществ, которые были максимально специфичны для протеазы SARS-CoV-2. Предположительно, применение коктейля ингибиторов ключевых ферментов SARS-CoV-2 – РНК-полимеразы и протеазы (возможно, к ним добавятся и другие ферменты репликазного комплекса, например хеликазы) станет наиболее эффективным профилактическим и терапевтическим средством, как это произошло для блокирования ВИЧ-1.

Следующим классом веществ, которые могли бы показать высокую эффективность при лечении COVID-19, являются ингибиторы различных стадий сложного процесса входа вируса в клетку. Ведутся разработки молекул, которые будут препятствовать взаимодействию «шипа» вириона с клеточными рецепторами (главным из которых, известных на сегодняшний день, является заякоренная на мембране клетки протеаза – «ангиотензин-конвертирующий фермент», ACE-2), молекул, препятствующих слиянию мембраны клетки и вирусной оболочки и т.д. Несколько кандидатных веществ этого класса уже вошли в клинические испытания и представлены в таблице 2.

И, наконец, еще один класс возможных терапевтических веществ – ингибиторы действия тех белков вируса, которые не относятся к структурным белкам вириона и не являются частью

ферментативных функциональных комплексов, обсуждавшихся выше. Можно ожидать, что некоторые из этих белков вносят вклад в немедленные или, наоборот, отложенные аспекты патогенеза COVID-19, как это имеет место быть при ВИЧ-инфекции (примером такого белка может служить Nef). Пока это область чисто фундаментальных исследований, но современные технологии позволяют найти ингибиторы функции или взаимодействия практически для любого белка.

Нейтрализующие SARS-CoV-2 антитела как лекарства

Успехи в применении плазмы крови переболевших для терапии COVID-19 подтвердили образование нейтрализующих IgG антител у значительной части выздоровевших пациентов [21]. Современные технологии позволяют выделить из такой плазмы антитела, а из лимфоцитов переболевших – перестроенные гены антител для последующего получения рекомбинантных нейтрализующих моноклональных антител [14, 25]. Такие антитела принципиально не отличаются от широко распространенных лекарственных средств на основе терапевтических антител и могут применяться как для профилактики, так и для терапии COVID-19. Следует подчеркнуть, что применение таких защитных антител не эквивалентно вакцинации, так как у пациента не образуется специфических лимфоцитов (в том числе клеток памяти) и плазматических клеток, а время жизни в организме даже у оптимизированных с помощью биоинженерии антител ограничено. Кроме того, стоимость таких лекарств

ТАБЛИЦА 3. ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЦИТОКИНОВЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ КАСКАДЫ И ИНТЕРФЕРОНОВЫЕ ПУТИ

TABLE 3. MODULATION OF CYTOKINE AND INTERFERON SIGNALING CASCADES

Название лекарства Drug name	Механизм действия Mechanism of action	Предпосылки к клиническим исследованиям Reference	Клинические исследования Clinical trials
Тоцилизумаб Tocilizumab	Блокаторы рецептора IL-6 Inhibition of IL-6 receptor	[36]	NCT04317092 NCT04363853 NCT04335071 NCT04320615 NCT04331795 NCT04315480 NCT04310228 NCT04332913 NCT04330638 NCT04306705 ChiCTR2000029765
Сарилумаб Sarilumab		[9, 10]	NCT04315298 NCT04327388 NCT04341870
Силтуксимаб Siltuximab	Блокаторы IL-6 IL-6 inhibitors	[10]	NCT04329650 NCT04330638
Олокицумаб Olokizumab		Данные отсутствуют Not available	NCT04380519
Анакинра Anakinra	Антагонист рецептора IL-1 IL-1 antagonists	[2, 10]	NCT04366232 NCT04330638
Канакинумаб Canakinumab	Блокатор IL-1 IL-1 inhibitors	[10]	NCT04362813
Эмапалумаб Emapalumab	Блокатор интерферона-гамма Interferon-gamma inhibitor	Данные отсутствуют Not available	NCT04324021
Интерфероны 1 типа Type I Interferons	Противовирусные агенты Anti-viral agents	[24]	NCT04293887
Адалимумаб Adalimumab	Блокатор TNF TNF inhibitor	[13]	ChiCTR2000030089

будет весьма значительной. Предполагается, что рекомбинантные нейтрализующие антитела будут использоваться, в первую очередь, для защиты медицинского персонала и пациентов из групп риска.

Антитела, связавшиеся с вирусом, потенциально могут способствовать его попаданию в клетки, экспрессирующие Fc-рецепторы (в первую очередь, миелоидные клетки). Это свойство иногда рассматривается как потенциальное препятствие как для вакцинаций, так и для использования терапевтических антител [26, 27]. Однако, не отрицая такой теоретической возможности, следует подчеркнуть безусловную эффективность многих противовирусных вакцин (например, из российского календаря прививок), главный механизм действия которых – защитные антитела. Правильно проведенные доклинические испытания способны и обязаны выявить эти нежела-

тельные побочные эффекты вакцинных препаратов или конкретных терапевтических антител.

Интерфероны 1 типа

В геноме человека и животных закодирована противовирусная программа, которая в случае своей активации препятствует размножению вируса либо за счет расщепления вирусной РНК специальной РНКазой, либо вследствие интерференции с процессом трансляции, тем самым замедляя или предотвращая синтез вирусных белков. Эта программа активируется интерферонами 1-го типа, альфа и бета (но не гамма, хотя в нашей стране рекомбинантный интерферон-гамма пропагандируется как противовирусное лекарство), синтез которых следует за иммунным распознаванием вируса, в том числе вирусной РНК, после попадания вируса внутрь клетки и его раздевания. Зараженная клетка, внутри которой произошло такое распознавание, отвечает

синтезом интерферонов 1-го типа (и других цитокинов), которые секретируются и действуют на все клетки (как правило, проксимально), на которых имеются высокоаффинные рецепторы к этим интерферонам. В результате происходит запуск сигнального каскада, который активирует эффекторные защитные молекулы. Многие вирусы, в частности бета-коронавирусы, к которым относится SARS-CoV-2, умеют по крайней мере частично уклоняться от иммунного распознавания. Так, одним из молекулярных механизмов вирусной эвазии является «кэпирование» 5'-конца вирусной РНК, что делает ее похожей на мРНК хозяина [20]. В результате вирусная РНК не распознается и не происходит активации синтеза эндогенных интерферонов 1-го типа. По-видимому, SARS-CoV-2 использует и другие механизмы эвазии.

Рекомбинантные интерфероны 1-го типа давно стали успешными лекарствами и показали свою эффективность против многих вирусных инфекций, в частности ОРВИ. Казалось бы, фармакологическое применение интерферонов позволяет обойти неэффективное иммунное распознавание и недостаток в эндогенном интерфероне. Однако для успешной блокировки вируса молекулы интерферонов 1-го типа должны

оказаться в нужное время рядом с зараженными клетками, несущими рецепторы интерферонов, и в достаточной концентрации. На собранные вирусные частицы и на сам процесс заражения интерфероны не действуют. По данным существующей литературы, применение интерферонов 1-го типа против COVID-19 либо неэффективно, либо малоэффективно. Это может объясняться особенностями клеток-мишеней для вируса, которые в свою очередь, определяются уровнем экспрессии рецепторов для входа вируса, таких как ACE-2, или какими-то пока не установленными механизмами противодействия со стороны SARS-CoV-2. Тем не менее нельзя исключить, что интерфероны 1-го типа все же войдут в будущие протоколы профилактики и терапии, наряду со специфическими блокаторами, которые обсуждались выше.

Препараты неспецифического действия

Блокаторы воспаления и «цитокинового шторма»

У многих зараженных патогенез COVID-19 сопровождается острой воспалительной реакцией и иммунопатологиями, связанными с избыточной продукцией провоспалительных молекул. К таким белкам относятся классические провоспалительные цитокины – интерлейкин 1

ТАБЛИЦА 4. ИНГИБИТОРЫ МОЛЕКУЛ, ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА ПРОЛИФЕРАЦИЮ КЛЕТОК И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КАСКАДЫ В КЛЕТКАХ ХОЗЯИНА

TABLE 4. INHIBITORS OF CELL PROLIFERATION AND INTRACELLULAR SIGNALING CASCADES

Название лекарства Drug name	Механизм действия Mechanism of action	Предпосылки к клиническим исследованиям References	Клинические исследования Clinical trials
Иматиниб Imatinib	Ингибитор протеинтирозинкиназы (Bcr-Abl тирозинкиназы) Protein kinase inhibitor (Bcr-Abl tyrosine kinase)	[5]	NCT04394416
Барцитиниб Baricitinib	Ингибиторы Janus kinases (JAK1/2) Janus kinase inhibitors (JAK1/2)	[6]	NCT04358614
Руксолитиниб Ruxolitinib		[8]	NCT04348071
Маврилимуаб Mavrilimumab	Ингибитор рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека GM-CSF-R Inhibitor of human granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor (GM-CSF-R)	Данные отсутствуют Not available	NCT04399980
Бевацизумаб Bevacizumab	Антитела, ингибирующие биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) Circulating vascular endothelial-derived growth factor (VEGF)		NCT04275414

(IL-1), интерлейкин 6 (IL-6) [37] и фактор некроза опухоли (TNF), а также некоторые хемокины (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES, CXCL1/KC). Их аномально высокая системная концентрация, которая может приводить к тяжелым последствиям и даже смерти, называется «цитокиновым штормом».

При различных острых воспалительных заболеваниях у пациентов может наблюдаться разное соотношение концентраций «штормящих» цитокинов, но при COVID-19 наибольшее внимание привлечено IL-6, высокая системная продукция которого коррелирует с тяжелым течением болезни. Поскольку анти-цитокиновая терапия давно применяется для лечения целого ряда аутоиммунных заболеваний, то у клиницистов имеется значительный арсенал лекарств для предотвращения развития цитокинового шторма (табл. 3). Сейчас наиболее часто применяемым лекарством, показавшим свою эффективность при лечении COVID, является тоцилизумаб — антагонист рецептора IL-6. Аналогичный препарат российского производства называется левилимаб. Следует отметить, что взаимная регуляция экспрессии цитокинов и образуемые ими «цитокиновые сети» во многих случаях позволяют при блокировке одного-единственного цитокина успешно успокоить весь цитокиновый шторм. Причина, по которой пока с высокой долей осторожности применяются блокаторы TNF, — опасения о возможности реактивировать бактериальные инфекции (например туберкулез, пневмококковая пневмония, менингит, листериоз, сальмонеллез, болезнь Легионеров и др.) Тем не менее можно предположить, что кратковременное применение блокаторов TNF найдет свое место в будущих терапевтических протоколах.

Блокировка продукции цитокинов возможна и за счет интерференции с внутриклеточными сигнальными каскадами, ведущими к активации их биосинтеза (например сигнальных белок-киназ). Хотя некоторые из существующих лекарств этого класса испытываются и против COVID-19 (табл. 4), от этих препаратов следует ожидать больше побочных эффектов, так как блокируемые ими сигнальные каскады обслуживают значительное число молекулярно-клеточных механизмов защиты и гомеостаза.

Кроме того, еще один возможный подход к подавлению чрезмерного системного воспаления при COVID-19 может заключаться в применении неспецифических как стероидных, так и нестероидных противовоспалительных препаратов, причем, согласно предварительным данным, дексаметазон показал эффективность для пациентов с тяжелой формой COVID-19 [17], а эффективность некоторых нестероидных пре-

паратов была ранее показана в отношении SARS-CoV. В настоящий момент проводятся клинические исследования, направленные на оценку эффективности как стероидных, так и нестероидных противовоспалительных препаратов (NCT04344730, NCT04325633, NCT04344457). Можно ожидать, что какие-то из них войдут в терапевтические протоколы для пациентов с COVID-19. Возможно, они будут показаны не всем больным.

Антикоагулянтная терапия

Один из характерных симптомов COVID-19, связанный с тяжелым течением болезни и неблагоприятным прогнозом, выражается в развитии коагулопатии. В отсутствие результатов полномасштабных клинических исследований, Международное общество специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) выпустило временные рекомендации по выявлению и коррекции коагулопатии у пациентов с COVID-19 [29]. Ухудшение таких клинических показателей или маркеров гемостаза, как уровень Д-димера, протромбиновое время, количество тромбоцитов и уровень фибриногена, свидетельствуют о нарастающей коагулопатии. По этой причине всем госпитализируемым пациентам с COVID-19 рекомендуется применение низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, низкий уровень тромбоцитов и некоторые др.). Однако некоторые пациенты характеризуются устойчивостью к гепарину и не отвечают на его профилактическое введение, что, предположительно, связано с низкой продукцией анти-тромбина и высоким уровнем фибриногена у таких больных [4], что требует дальнейшего изучения и рассмотрения возможности терапевтического введения нефракционированного гепарина для предотвращения тромбоэмболии. С долей осторожности обсуждается и возможное назначение антикоагулянтов перорально внебольничным пациентам с легкой формой течения COVID-19 [16, 28]. Наконец, предложено и некоторое количество экспериментальных подходов к лечению COVID-19, включая введение антитромбина или рекомбинантного тромбомодулина, а также возможное применение японского препарата нафамостата (Nafamostat), ингибитора сериновых протеаз, который блокирует протеолитическую активность таких белков как тромбин, плазмин и трипсин [33].

Противомалярийные препараты

Особняком стоит группа противомалярийных препаратов: гидроксихлорохина, хлорохина и мефлохина. Эффективность их применения при лечении COVID-19 по последним данным представляется сомнительной [19]. В этой связи FDA

ввело ограничение на использование гидроксихлорохина и хлорохина при лечении COVID-19 в связи с риском развития нежелательных побочных эффектов.

Заключение

Поскольку распространение вируса SARS-CoV-2 и эпидемию COVID-19 долгое время не удавалось остановить, появились теории, что этот вирус – особый и его не удастся победить. Отметим, что, хотя механизмы патогенеза SARS-CoV-2 еще не до конца поняты, пока в этом вирусе и в его стратегии не найдено никакой принципиально новой парадигмы, которая могла бы поставить под сомнение возможность создания специфических лекарств и профилактических

вакцин. Можно предположить, что лечение больных COVID-19 будет комплексным и протоколы будут различаться для разных групп пациентов. В этой связи, огромное значение приобретают биомаркеры, которые могли бы правильно стратифицировать инфицированных и назначать им оптимальный протокол лечения. Полная победа над пандемией COVID-19 возможна только при разработке эффективных профилактических вакцин.

Благодарности

Авторы благодарны А.П. Топтыгиной и С.Н. Кочеткову за комментарии и ценное обсуждение.

Список литературы / References

1. Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus) // Вопросы вирусологии, 2020. Т. 65, № 2. С. 62-70. [Lvov D.K., Alkhovskiy S.V. Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus). *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2020, Vol. 65, no. 2, pp. 62-70. (In Russ.)]
2. Aouba A., Baldolli A., Geffray L., Verdon R., Bergot E., Martin-Silva N., Justet A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, Vol. 79, no. 10, pp. 1381-1382.
3. Asakura H., Ogawa H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, Vol. 18, no. 6, pp. 1521-1522.
4. Barrett C.D., Moore H.B., Yaffe M.B., Moore E.E. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, Vol. 18, no. 8, pp. 2060-2063.
5. Bernal-Bello D., Jaenes-Barríos B., Morales-Ortega A., Ruiz-Giardin J.M., García-Bermúdez V., Frutos-Pérez B., Farfán-Sedano A.I., de Ancos-Aracil C., Bermejo F., García-Gil M., Zapatero-Gaviria A., San Martín-López J.V. Imatinib might constitute a treatment option for lung involvement in COVID-19. *Autoimmun. Rev.*, 2020, Vol. 19, no. 7, 102565. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102565.
6. Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Matarrese D., Di Natale M.E., Lotti P., Aquilini D., Landini G., Cimolato B., Di Pietro M.A., Trezzi M., Stobbione P., Frausini G., Navarra A., Nicastrì E., Sotgiu G., Goletti D. Retrospective, multicenter study on the impact of baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia. *J. Infect.*, 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052.
7. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., Ruan L., Song B., Cai Y., Wei M., Li X., Xia J., Chen N., Xiang J., Yu T., Bai T., Xie X., Zhang L., Li C., Yuan Y., Chen H., Li H., Huang H., Tu S., Gong F., Liu Y., Wei Y., Dong C., Zhou F., Gu X., Xu J., Liu Z., Zhang Y., Li H., Shang L., Wang K., Li K., Zhou X., Dong X., Qu Z., Lu S., Hu X., Ruan S., Luo S., Wu J., Peng L., Cheng F., Pan L., Zou J., Jia C., Wang J., Liu X., Wang S., Wu X., Ge Q., He J., Zhan H., Qiu F., Guo L., Huang C., Jia T., Hayden F.G., Horby P.W., Zhang D., Wang C. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *New Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 382, no. 19, pp. 1787-1799.
8. Cao Y., Wei J., Zou L., Jiang T., Wang G., Chen L., Huang L., Meng F., Huang L., Wang N., Zhou X., Luo H., Mao Z., Chen X., Xie J., Liu J., Cheng H., Zhao J., Huang G., Wang W., Zhou J. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 146, no. 1, pp. 137-146.e3
9. Chakraborty C., Sharma A.R., Bhattacharya M., Sharma G., Lee S., Agoramoorthy G. COVID-19: consider IL-6 receptor antagonist for the therapy of cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2 infected patients. *J. Med. Virol.*, 2020. doi: 10.1002/jmv.26078.
10. Curtin N., Bányaí K., Thaventhiran J., le Quesne J., Helyes Z., Bai P. Repositioning PARP inhibitors for SARS-CoV-2 infection (COVID-19); a new multi-pronged therapy for ARDS? *Br. J. Pharmacol.*, 2020, Vol. 177, no. 16, pp. 3635-3645.
11. Du Y.X., Chen X.P. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2020, Vol. 108, no. 2, pp. 242-247.

12. Elfiky A.A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study. *Life Sci.*, 2020, Vol. 253, 117592. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117592.
13. Feldmann M., Maini R.N., Woody J.N., Holgate S.T., Winter G., Rowland M., Richards D., Hussell T. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10234, pp. 1407-1409.
14. Goldstein L.D., Chen Y.J.J., Wu J., Chaudhuri S., Hsiao Y.C., Schneider K., Hoi K.H., Lin Z., Guerrero S., Jaiswal B.S., Stinson J., Antony A., Pahuja K.B., Seshasayee D., Modrusan Z., Hötzel I., Seshagiri S. Massively parallel single-cell B-cell receptor sequencing enables rapid discovery of diverse antigen-reactive antibodies. *Commun. Biol.*, 2019, Vol. 2, 304. doi: 10.1038/s42003-019-0551-y.
15. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Feng J.Y., Porter D.P., Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Biol. Chem.*, 2020, Vol. 295, no. 15, pp. 4773-4779.
16. Hermans C., Lambert C. Impact of the COVID-19 pandemic on therapeutic choices in Thrombosis-Hemostasis. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, Vol. 18, no. 7, pp. 1794-1795.
17. Horby P., Lim W.S., Emberson J., Mafham M., Bell J., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J., Group R.C. Effect of Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
18. Khalili J.S., Zhu H., Mak N.S.A., Yan Y., Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2020, Vol. 92, no. 7, pp. 740-746.
19. Meyerowitz E.A., Vannier A.G.L., Friesen M.G.N., Schoenfeld S., Gelfand J.A., Callahan M.V., Kim A.Y., Reeves P.M., Poznansky M.C. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *FASEB J.*, 2020, Vol. 34, no. 5, pp. 6027-6037.
20. Ramanathan A., Robb G.B., Chan S.H. mRNA capping: biological functions and applications. *Nucleic Acids Res.*, 2016, Vol. 44, no. 16, pp. 7511-7526.
21. Rojas M., Rodríguez Y., Monsalve D.M., Acosta-Ampudia Y., Camacho B., Gallo J.E., Rojas-Villarraga A., Ramírez-Santana C., Díaz-Coronado J.C., Manrique R., Mantilla R.D., Shoenfeld Y., Anaya J.M. Convalescent plasma in Covid-19: possible mechanisms of action. *Autoimmun. Rev.*, 2020, Vol. 19, no. 7, 102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554.
22. Rothlin R.P., Vetulli H.M., Duarte M., Pelorosso F.G. Telmisartan as tentative angiotensin receptor blocker therapeutic for COVID-19. *Drug Dev. Res.*, 2020. doi: 10.1002/ddr.21679.
23. Saavedra J.M. Angiotensin receptor blockers and COVID-19. *Pharmacol. Res.*, 2020, Vol. 156, 104832. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104832.
24. Sallard E., Lescure F.X., Yazdanpanah Y., Mentre F., Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.*, 2020, Vol. 178, 104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
25. Setliff I., Shiakolas A.R., Pilewski K.A., Murji A.A., Mapengo R.E., Janowska K., Richardson S., Oosthuysen C., Raju N., Ronsard L., Kanekiyo M., Qin J.S., Kramer K.J., Greenplate A.R., McDonnell W.J., Graham B.S., Connors M., Lingwood D., Acharya P., Morris L., Georgiev I.S. High-throughput mapping of B cell receptor sequences to antigen specificity. *Cell*, 2019, Vol. 179, no. 7, pp. 1636-1646.e15.
26. Takeda A., Tuazon C.U., Ennis F.A. Antibody-enhanced infection by HIV-1 via Fc receptor-mediated entry. *Science*, 1988, Vol. 242, no. 4878, pp. 580-583.
27. Tamura M., Webster R.G., Ennis F.A. Antibodies to HA and NA augment uptake of influenza A viruses into cells via Fc receptor entry. *Virology*, 1991, Vol. 182, no. 1, pp. 211-219.
28. Testa S., Paoletti O., Giorgi-Pierfranceschi M., Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern. Emerg. Med.*, 2020, pp. 1-3. doi: 10.1007/s11739-020-02331-1.
29. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., Clark C., Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, Vol. 18, no. 5, pp. 1023-1026.
30. Tomasoni D., Italia L., Adamo M., Inciardi R.M., Lombardi C.M., Solomon S.D., Metra M. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur. J. Heart Fail.*, 2020, Vol. 22, no. 6, pp. 957-966.
31. Uno Y. Camostat mesilate therapy for COVID-19. *Intern. Emerg. Med.*, 2020, pp. 1-2. doi: 10.1007/s11739-020-02345-9.
32. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, Vol. 323, no. 11, pp. 1061-1069.
33. Yamamoto M., Matsuyama S., Li X., Takeda M., Kawaguchi Y., Inoue J.I., Matsuda Z. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of middle east respiratory syndrome Coronavirus s protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, Vol. 60, no. 11, pp. 6532-6539.
34. Yin W., Mao C., Luan X., Shen D.-D., Shen Q., Su H., Wang X., Zhou F., Zhao W., Gao M., Chang S., Xie Y.-C., Tian G., Jiang H.-W., Tao S.-C., Shen J., Jiang Y., Jiang H., Xu Y., Zhang S., Zhang Y., Xu H.E. Structural

basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science*, 2020, Vol. 368, no. 6498, pp. 1499-1504.

35. Zhang Z., Wang S., Tu X., Peng X., Huang Y., Wang L., Ju W., Rao J., Li X., Zhu D., Sun H., Chen H. A comparative study on the time to achieve negative nucleic acid testing and hospital stays between danoprevir and lopinavir/ritonavir in the treatment of patients with COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2020. doi: 10.1002/jmv.26141.

36. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, Vol. 55, no. 5, 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.

37. Zhang J.M., An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 2007, Vol. 45, no. 2, pp. 27-37.

38. Zhang W.F., Stephen P., Thériault J.F., Wang R., Lin S.X. Novel Coronavirus polymerase and nucleotidyltransferase structures: potential to target new outbreaks. *J. Phys. Chem. Lett.*, 2020, Vol. 11, no. 11, pp. 4430-4435.

Авторы:

Бозрова С.В. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Друцкая М.С. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Недоспасов С.А. — д.б.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук; заведующий кафедрой иммунологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва; научный руководитель направления «Иммунология и биомедицина», Научно-технологический университет «Сириус», г. Сочи, Россия

Authors:

Bozrova S.V., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Drutskaya M.S., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Nedospasov S.A., PhD, MD (Biology), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Head, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow; Head of the Section "Immunobiology and Biomedicine", Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russian Federation

Поступила 01.06.2020
Принята к печати 01.07.2020

Received 01.06.2020
Accepted 01.07.2020