



Респираторные вирусные инфекции: к вопросу о понимании механизмов действия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19)

Kanta Subbarao^{1,*} and Siddhartha Mahanty²

¹Сотрудничающий центр Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по справочной информации и исследованиям в области гриппа и Факультет микробиологии и иммунологии, Мельбурнский университет при Институте инфекции и иммунитета имени Питера Дозрты, Мельбурн, Виктория (VIC) 3000, Австралия

²Медицинский факультет Мельбурнского университета при Институте инфекции и иммунитета имени Питера Дозрты, Мельбурн, Виктория (VIC) 3000, Австралия

Автор, кому следует направлять корреспонденцию: kanta.subbarao@influenzacentre.org

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.004>

Вирусы-возбудители инфекций дыхательных путей поражают представителей человеческой расы на протяжении всей жизни, от младенчества до старости, вызывая заболевания, варьирующиеся от вирусной инфекции верхних дыхательных путей до пневмонии с тяжелым течением заболевания. Они принадлежат к нескольким семействам вирусов, и хотя многие характерные признаки инфицирования этими вирусами являются общими, некоторые из них обладают уникальными характеристиками. В настоящей статье мы объясним, что происходит при инфицировании вирусами-возбудителями инфекций дыхательных путей, в том числе коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), который вызывает COVID-19.

Основные понятия о вирусах-возбудителях инфекций дыхательных путей

Респираторные вирусные инфекции возникают, когда вирус инфицирует клетки слизистой оболочки дыхательных путей; это может произойти при вдыхании частиц вируса или их непосредственном контакте с поверхностью слизистой оболочки носа или глаз. Вирус от инфицированных индивидуумов выделяется в окружающую среду при кашле, чихании или даже в процессе спокойного дыхания. Вирус, выделяющийся во время кашля и чихания, часто присутствует в больших каплях (аэрозоля), которые осаждаются из воздуха на небольшом расстоянии. Если вирус попадает на поверхность и выживает, он может передаваться далее, если кто-то прикоснется к загрязненной поверхности, а затем дотронется до носа, глаз или рта. Вирус также распространяется воздушно-капельным путем в виде небольших (<5 мкм) ядер аэрозоля (droplet nuclei, это вирусные остатки высохших капель. - прим. ред.), которые в течение продолжительного времени остаются в взвешенном состоянии в воздухе и при вдыхании попадают в нижние дыхательные пути.

Вирусы-возбудители инфекций дыхательных путей различаются по относительному вкладу при различном распределении частиц по размеру и при непосредственном контакте с передачей воздушно-капельным путем в качестве способа распространения.

Вирусы гриппа распространяются контактным и воздушно-капельным путем, однако пути передачи коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) все еще обсуждаются. Некоторые вирусы являются менее стойкими, чем остальные (не могут долго жить вне хозяина и погибают); например, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), наиболее часто вызывающий инфекции дыхательных путей у детей младшего возраста, долго не выживает на различных типах поверхностей «неживых» предметов, в то время как коронавирусы гораздо более стабильны в окружающей среде (vanDoremalen и соавт., 2020)). Стратегии борьбы с инфекцией и профилактики разрабатываются с учетом этих особенностей.

Эффективными мерами по борьбе с вирусом, распространяемым при непосредственном контакте и с большими каплями, являются: соблюдение правил поведения при кашле («дыхательный этикет». – прим. ред.), гигиена рук и обеззараживание поверхности.

Предотвращение распространения воздушно-капельным путем через образование ядер аэрозоля требует применения специальных мер, таких как ношение масок типа P2/N95 или респираторов, а также специального режима кондиционирования воздуха.

Что происходит, когда вирус достигает слизистой оболочки дыхательных путей?

Структура эпителия дыхательных путей включает различные клетки. К эпителию относятся реснитчатые и нереснитчатые клетки; бокаловидные клетки, которые выполняют секреторную функцию и образуют слизь – первый барьер для входящего вируса; а также клетки Клара, которые продуцируют протеазы.

Различные вирусы-возбудители инфекций дыхательных путей преимущественно прикрепляются и поражают реснитчатые и нереснитчатые эпителиальные клетки дыхательных путей: пневмоциты, выстилающие стенки легочных альвеол, и альвеолярные макрофаги (Matrosovich и соавт., 2004). Например, вирус птичьего гриппа типа А поражает реснитчатые эпителиальные клетки, в то время как вирусы гриппа человека поражают нереснитчатые-эпителиальные клетки. Основные детерминанты, которые влияют на инфицирование клеток, – это наличие специфических молекул клеток «хозяина», которые являются рецепторами для присоединения и последующего проникновения вируса. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) человека является рецептором для SARS-CoV и SARS-CoV-2 (Zhou и соавт., 2020), а также для коронавируса человека NL63.

Рецептором коронавируса Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, MERS)) является дипептидилпептидаза-4 человека (DPP4), а коронавирус человека 229E в качестве рецептора использует аминопептидазу-N. Все вирусы гриппа используют сиаловую (N-ацетилнейраминовую) кислоту в качестве рецептора, но с некоторыми отличиями; вирусы гриппа человека связывают сиаловые кислоты с α 2,6-связанными олигосахаридами, тогда как вирусы птичьего гриппа связывают сиаловые кислоты с α 2,3-связанными олигосахаридами (обзор PaulesiSubbarao, 2017). Присутствие клеток в дыхательных путях, экспрессирующих соответствующий рецептор вируса, является критически важным для возникновения вирусной инфекции, и клиническая картина зависит от того, где эти клетки расположены в дыхательных путях. Например, если клетки, несущие рецептор вируса, присутствуют только в верхних дыхательных путях, то инфекция, скорее всего, будет ограничена ринитом (характеризуется насморком и заложенностью носа) или фарингитом (боль в горле) (Рис. 1).

Напротив, если рецептор вируса присутствует на клетках нижних дыхательных путей (например, эпителиальные клетки, экспрессирующие α 2,3-связанные сиалевые кислоты за пределами бронхиол дыхательных путей в легких), то инфицирующий вирус (например, вирус птичьего гриппа типа А (H5N1)) вызывает инфекцию нижних дыхательных путей.

После присоединения к рецептору вирус проникает в клетку, а геном вируса, не покрытый оболочкой, высвобождает генетический материал, который представлен РНК у парамиксовирусов, ортомиксовирусов, коронавирусов и ДНК в аденовирусах.

Транскрипция вируса с образованием белков вируса и репликация вируса для копирования генома вируса представляют собой сложные события, уникальные для каждого семейства вирусов, и происходят в определенных отделах клеток, хотя для всех вирусов является ключевым взаимодействие с белками клеток «хозяина».

Репликация парамиксовирусов, включая РСВ и вирусы парагриппа, происходит в ядре и цитоплазме. Репликация вирусов гриппа происходит полностью в ядре, и они используют уникальную стратегию «обкрадывания» метилированных блокированных остатков информационной РНК (иРНК) клеток «хозяина» в качестве праймеров для вирусных и РНК.

Цикл репликации коронавирусов происходит полностью в цитоплазме и включает генерацию ряда субгеномных РНК.

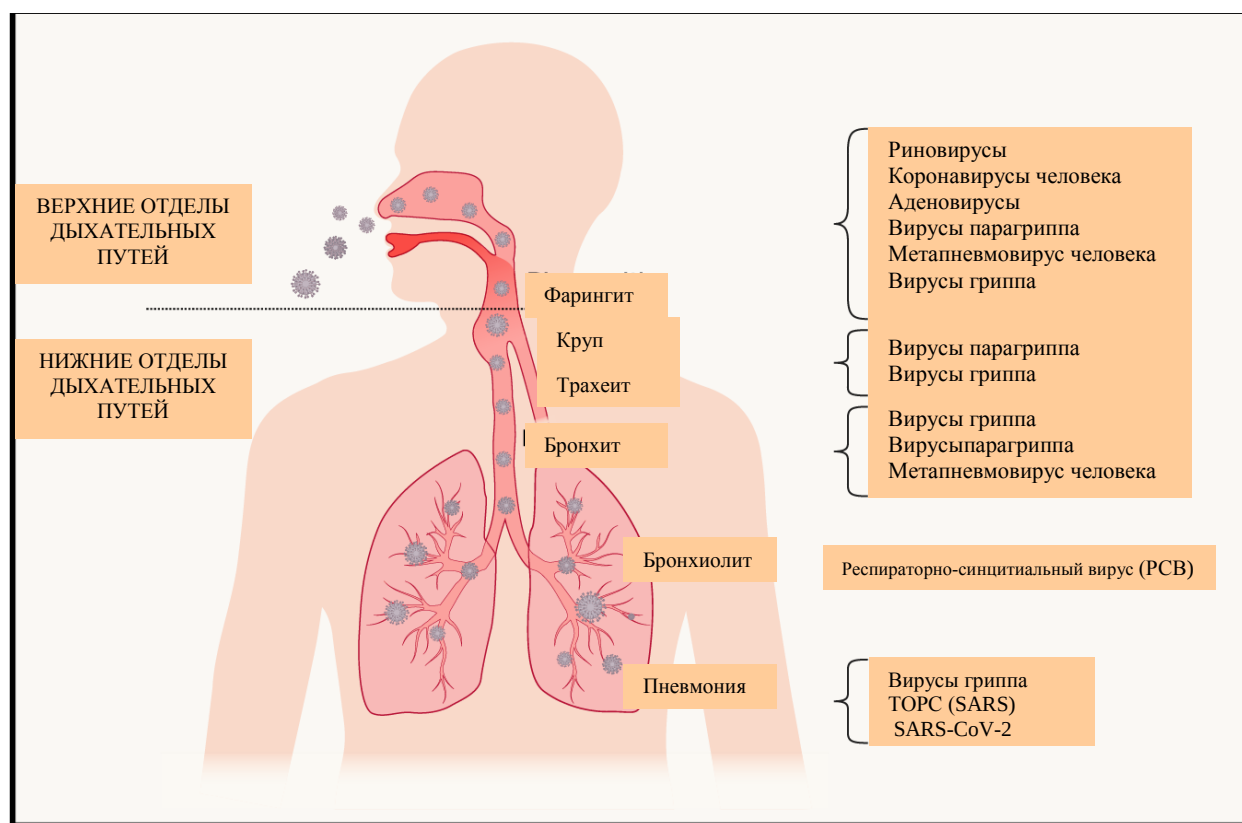


Рисунок 1.

Схематическая иллюстрация дыхательных путей человека, демонстрирующая клиническую картину, связанную с воздействием различных вирусов-возбудителей инфекций дыхательных путей, поражающих определенные части верхнего и нижнего отделов дыхательных путей

Потомство вирионов высвобождаются из инфицированной клетки в дыхательные пути, где действие вируса проявляется в форме кашля и чихания. При инфицировании вирусами в клетках «хозяина» происходит экспрессия интерферонов I типа (ИФН) и провоспалительных цитокинов, подавляется синтез клеточных белков (трансляции) и индуцируется противовирусное состояние. Однако многие вирусы-возбудители инфекций дыхательных путей способны блокировать активацию ИФН и/или сигнализирование (Передача межклеточных и внутриклеточных сигналов организма. – прим. ред.) и подавлять процесс генетически запрограммированной гибели клеток (апоптоз).

Это не позволяет организму-«хозяину» эффективно очищать клетки, пораженные вирусом, а также индуцирует антивирусное состояние в соседних клетках, способствуя репликации вируса в инфицированных тканях, что может способствовать наблюдаемой патологии.

Каковы последствия инфекции у организма-«хозяина»?

Когда человек уже заражен вирусом-возбудителем инфекций дыхательных путей, появлению клинических признаков и симптомов предшествует период инкубации.

Во время инкубационного периода вирус присоединяется к клеткам и инфицирует их, реплицирует свой геном и распространяется далее, поражая соседние клетки.

Инкубационный период для гриппа является коротким, как правило, 1–2 дня, тогда как для SARS-CoV-2 он составляет 4,5–5,8 дня (Lauer и соавт., 2020).

Продуктивная вирусная инфекция эпителиальных клеток дыхательных путей вызывает появление клинических симптомов и признаков, которые зависят от того, какая часть дыхательных путей поражена (Рис. 1).

Инфекция слизистой оболочки носа, носоглотки и ротоглотки вызывает насморк, кашель, чихание и боль в горле, в то время как для трахеобронхита или крупа характерным является сухой лающий кашель. Бронхит относится к воспалению бронхов и проявляется в форме кашля; бронхиолит, при котором воспалением затронуты дистальные отделы легких, в частности, мелкие дистальные дыхательные пути, характерен для инфекции РСВ у маленьких детей и сопровождается появлением бронхо-обструктивного синдрома. Пневмония возникает, когда инфекция и воспаление затрагивают альвеолы и паренхиму легких и сопровождается кашлем и одышкой. Риновирусные, аденовирусные и коронавирусные инфекции человека, как правило, ограничиваются поражением верхних отделов дыхательных путей.

Вирусы парагриппа вызывают круп; РСВ вызывает бронхиолит и грипп, а вирусы ТОРС, БВРС и SARS-CoV-2 могут вызвать пневмонию (Рис. 1).

Иногда респираторные вирусные инфекции осложняются вторичной бактериальной инфекцией среднего уха (средний отит) или легких (пневмония).

Лучшим примером этого является вторичная бактериальная инфекция, вызванная *Streptococcus pneumoniae* или *Staphylococcus aureus* после инфекции, вызванной вирусами гриппа. Во время пандемий гриппа 1918 и 2009 годов значительная часть летальных исходов были следствием вторичной бактериальной пневмонии.

Ответная реакция иммунной системы на вирусы-возбудители инфекций дыхательных путей

Иммунная система реагирует на вирусную инфекцию, с использованием двух основных систем иммунной защиты - клеточной и гуморальной (антитела, комплемент и антимикробные пептиды). Эти реакции инициируются врожденной иммунной системой, которая распознает патогены и индуцирует выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Далее следуют ответные реакции адаптивной иммунной системы, состоящей из Т-клеток, которые могут непосредственно убивать инфицированные вирусом клетки, и В-клеток, которые производят специфичные для данного патогена антитела в сыворотке крови и на поверхностях слизистой оболочки (Chen и Subbarao, 2007)).

Врожденные ответные реакции активируются, когда макрофаги сталкиваются с молекулярными структурами, связанными с повреждениями (DAMP), такими как внутриклеточное содержимое, высвобождаемое из умирающих клеток, или белки, высвобождающиеся в результате повреждения тканей, или патогенными молекулярными структурами (PAMP), такие как вирусная РНК или окисленные фосфолипиды из инвазивных патогенов.

DAMP и PAMP, высвобождаемые на начальной стадии инфекции и лизис пневмоцитов (поверхностные эпителиальные клетки альвеол), активируют множественные пути врожденного иммунитета посредством Toll-подобных рецепторов (TLR), NLRP3 и/или активируют инфламмасому (мультипротеиновый комплекс, который активируется каспазой-1 и отвечает за активацию воспалительного ответа. – прим. ред.), или запускают действие цитоплазматических сенсоров ДНК, таких как RIG-I-MAVS и cGAS-STING (описано Vardhanai Wolchok, 2020).

Последующая передача сигнала приводит к выработке цитокинов, которые активируют программы экспрессии противовирусных генов в соседних клетках.

Они также отбирают дополнительные клетки врожденной и адаптивной (приобретенной) иммунной системы, выполняющие различные функции в противовирусном иммунитете, восстановлении тканей и гомеостазе.

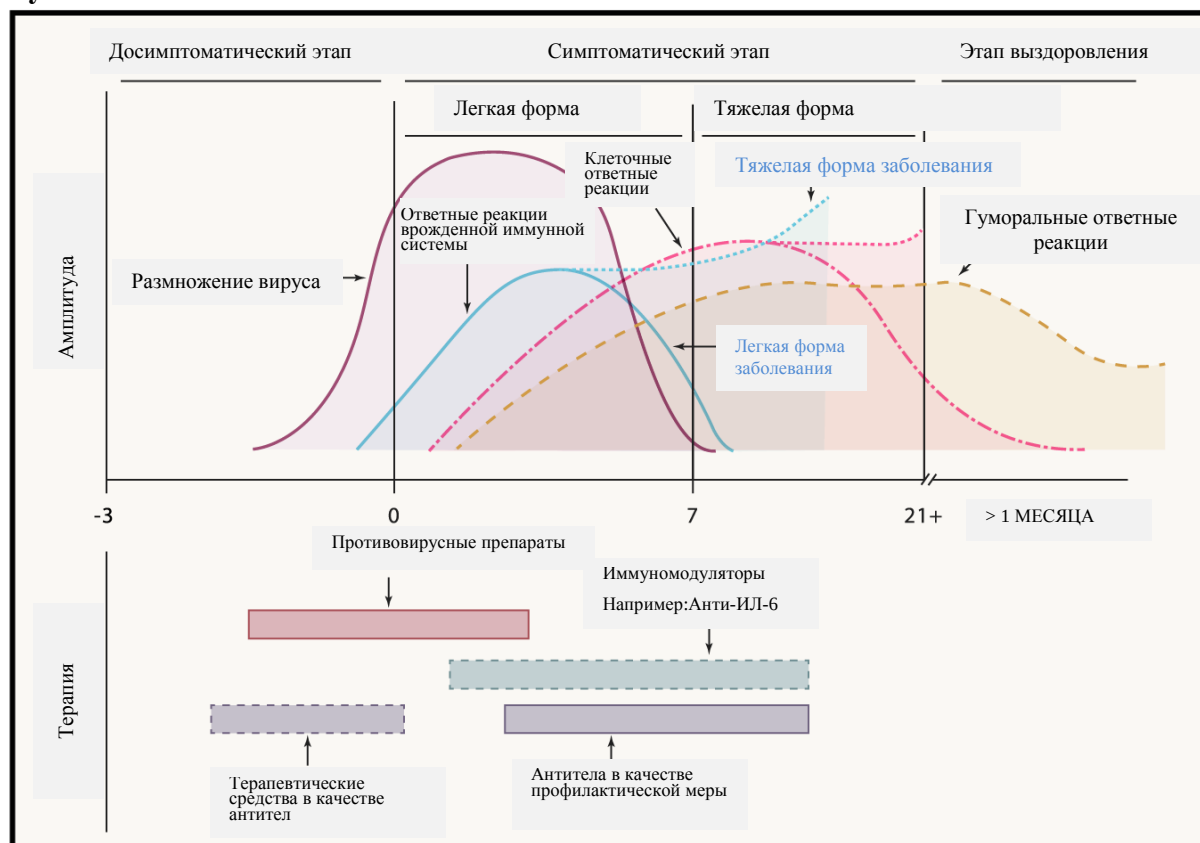
Нарушение регуляции ответной реакции врожденной иммунной системы способствует возникновению так называемого «цитокинового шторма», наблюдаемого при тяжелой форме птичьего гриппа А/Н5N1 и коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Кодированные вирусом белки стимулируют активацию, пролиферацию и дифференциацию наивных CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток. Эффективный клиренс вируса требует

опосредованной эффекторами CD8⁺ Т-клеток гибели инфицированных клеток, а также CD4⁺Т-клеточно-зависимого усиления CD8⁺и В-клеточных реакций. Сывороточный иммуноглобулин класса G (IgG) является доминирующим антителом, участвующим в защите от вирусов-возбудителей инфекций дыхательных путей в нижних отделах дыхательных путей, в то время как иммуноглобулин класса А (IgA) слизистой оболочки играет важную роль в иммунитете верхних отделов дыхательных путей.

Хотя клеточные и гуморальные ответные реакции способствуют клиренсу первичной инфекции, нейтрализующие антитела играют решающую роль в защите от повторной инфекции. Иммунологическая память определяется субпопуляциями Т- и В-клеток (Sant и McMichael, 2012).

Рисунок 2.



Схематическая иллюстрация стадий COVID-19, показывающая кинетику процессов репликации SARS-CoV-2 и ответные реакции врожденной и адаптивной иммунной системы

Клинические состояния при заболевании могут быть разделены на три стадии: досимптоматическую, симптоматическую и период выздоровления.

Вирусная репликация происходит на поздней досимптоматической и ранней симптоматической стадиях.

Ответные реакции врожденной иммунной системы, включая активацию макрофагов, естественных природных клеток-киллеров (NK), дендритных клеток и секрецию провоспалительных цитокинов.

При тяжелой форме заболевания ответные реакции врожденной иммунной системы патологически усилены и сохраняются повышенными, что способствует повреждению тканей.

Клеточные иммунные ответные реакции с антиген-специфичными В- и Т-клетками обнаруживаются в течение первой недели от начала инфекции при легкой или умеренно выраженной форме заболевания COVID-19 (Thevarajan и соавт., 2020).

В нижней части рисунка показано оптимальное время возможных интервенций, исходя из кинетики развития вирусной инфекции и ответной реакции иммунной системы.

Иммуномодуляторы представляют собой белки природного происхождения или образующиеся в генетически модифицированных организмах, мишенью для которых являются определенные части иммунной системы.

Персистенция или чрезмерная антигенная стимуляция Т- и В-клеток может вызвать состояние (иммунологической) толерантности, известное как Т- или В-клеточное «истощение». Данный фенотип был зарегистрирован при многих хронических вирусных инфекциях и часто связан с лимфопенией. В таких условиях присутствующие в легочной ткани и циркулирующие Т-клетки активируют специфические маркеры истощения Т-клеток, такие как PD-1, Tim-3, MKI67 и TYMS (Blank и соавт., 2019). В частности, лимфопения и истощение Т-клеток наблюдались при недавних эпидемиях вирусных инфекций, вызванных ТОРСи пандемическим гриппом H1N1.

Что происходит при заболевании COVID-19?

После прохождения инкубационного периода инфекция прогрессирует от досимптоматической стадии (1-3 дня) в симптоматическую инфекцию (2-4 недели), после чего переходит в длительную пост-симптоматическую стадию или период восстановления (2-8 недель) (Рис. 2).

При SARS-CoV-2 клиническая картина заболевания достаточно разнообразна и варьируется от бессимптомно протекающей инфекции до тяжелой формы, часто со смертельным исходом.

У пациентов с заболеванием в легкой форме (80%) могут наблюдаться лихорадка, кашель, боль в горле, потеря обоняния, головная боль и боли в теле.

Течение заболевания с умеренно выраженными симптомами характеризуется вовлечением нижних отделов дыхательных путей.

При гриппе количество инфицирующей дозы вируса (инокулюма) коррелирует с большей степенью тяжести инфекции.

Пока неизвестно, справедливо ли это высказывание для SARS-CoV-2; в частности, пациенты с бессимптомным течением коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19; от 10% до 50% инфекций) могут выделять большое количество вируса (Vardhana и Wolchok, 2020).

Инфекция в тяжелой форме и осложнения чаще встречаются у мужчин и у людей с соответствующими состояниям их здоровья заболеваниями (так называемыми сопутствующими заболеваниями), включая гипертонию, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и состояния с ослабленным иммунитетом.

Результаты, связанные с клиническими исходами, которые считаются «неблагоприятными», включают увеличение количества лейкоцитов с лимфопенией, увеличенное протромбиновое время (свидетельствующее о наличии коагулопатии) и повышенный уровень содержания ферментов печени, лактатдегидрогеназы, D-димера, интерлейкина-6, С-реактивного белка и прокальцитонина (Gandhi и соавт., 2020).

Патогенез тяжелой формы инфекции SARS-CoV-2 является довольно сложным, и к моменту написания настоящей статьи все еще изучается.

Шиповидный гликопротеин вируса связывается с рецептором АПФ2, находящимся на поверхности клеток (Hoffmann и соавт., 2020), который выполняет важную регуляторную роль при функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Физиологическая роль АПФ2 заключается в регуляции артериального давления; АПФ2 метаболизирует ангиотензин II, вызывающий сужение кровеносных сосудов, с образованием ангиотензинов 1-7, которые обладают сосудорасширяющим действием.

Клетки, выстилающие слизистую поверхность носа и легких, обеспечены АПФ2, что облегчает проникновение инфекции в дыхательные пути. Тем не менее, АПФ2 также экспрессируется в клетках многих других тканей, включая эндотелий, сердце, кишечник и почки, что делает эти органы восприимчивыми к заражению вирусом.

Отличительной особенностью протекания инфекций SARS-CoV-2 в тяжелой форме является синдром высвобождения цитокинов.

Инфекция SARS-CoV-2 поражает клетки эпителия дыхательных путей активизируя моноциты, макрофаги и дендритные клетки, что в результате приводит к секреции ряда провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Высвобождение ИЛ-6 индуцирует каскад амплификации, который непосредственно приводит к дифференциации Т-хелперов 17 (Th17), наряду с другими лимфоцитарскими изменениями.

Циркуляция ИЛ-6 и растворимых рецепторных комплексов ИЛ-6 косвенно активируют многие типы клеток, в том числе клетки эндотелия, что приводит к волнообразной динамике системной выработки цитокинов, что, в свою очередь, способствует развитию гипотензии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Ключевая роль ИЛ-6 в этом каскаде навела на мысль о необходимости оценки возможности применения антагонистов ИЛ-6, таких как препараты Тоцилизумаб, Сарилумаб и Силтуксимаб при лечении тяжелой формы заболевания COVID-19 (Moore и June, 2020).

Помимо повышенной проницаемости сосудов, цитокиновый шторм также приводит к повышению содержания фибриногена и активации каскада свертывания крови на эндотелиальных поверхностях мелких кровеносных сосудов, о чем свидетельствует очень высокий уровень содержания продукта распада фибрина (так называемого D-димера).

Нарушение регуляции РААС из-за конкурентного связывания АФП2 вирусом также может вызвать сужение кровеносных сосудов.

При пневмонии, вызванной COVID-19, отмечалось загадочное явление: у некоторых пациентов наблюдался экстремально низкий уровень кислорода в крови, но они не жаловались на одышку.

Было высказано предположение о том, что поглощение кислорода при пневмонии, вызванной COVID-19, затруднено из-за закупорки и сужения кровеносных сосудов в легких, а не из-за накопления отеочной жидкости в альвеолах, что наблюдалось при пневмониях, вызванных другими вирусами.

Стр.3

В связи с этим применение антикоагулянтов при лечении тяжелой формы коронавирусной инфекции COVID-19 представляет значительный интерес с точки зрения возможной пользы.

Становится очевидным, что патогенетический каскад, запускаемый инфекцией SARS-CoV-2, повреждает многие органы в организме, от почек до мозга.

При других респираторных вирусных инфекциях такие патофизиологические изменения наблюдаются достаточно редко.

Стратегии лечения инфекции SARS-CoV-2

Лицензированные препараты, которые специально предназначены для воздействия на SARS-CoV-2 (или другие) коронавирусы, на момент написания данной статьи отсутствовали.

Масштабы пандемии COVID-19, в результате которой в 185 странах мира в течение 4-х месяцев было зарегистрировано более 3 миллионов случаев заболевания и 230 000 случаев с летальным исходом, поставили перед учеными сложную задачу в кратчайшие сроки найти препараты с противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2.

Самый быстрый путь к поиску эффективного метода лечения может заключаться в изменении назначения лицензированных препаратов, которые ранее были утверждены для медицинского применения по другим показаниям.

Для оценки действия в отношении SARS-CoV-2 *in vitro* и при проведении клинических исследований (Рис. 2) были выбраны лекарственные препараты, которые целенаправленно воздействуют на конкретные белки вирусов или критически важные процессы в клетках «хозяина».

По всему миру на момент написания данной статьи было зарегистрировано более 300 клинических исследований (перечень приведен на сайте ClinicalTrials.gov), но не все они

являются рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ), считающимися «золотым стандартом» при проведении клинических исследований.

При проведении РКИ распределение участников проводится только случайным образом (рандомизированно); рандомизация сводит к минимуму наличие систематической ошибки при оценке эффективности нового вмешательства или метода лечения.

Была выполнена оценка некоторых лекарственных препаратов, таких как комбинация ингибиторов протеазы ВИЧ Лопинавир-Ремдесивир, Хлорохин, Гидроксихлорохин и Ремдесивир.

По состоянию на сегодняшний день применение комбинации лекарственных препаратов Лопинавир+Ритонавир и Гидроксихлорохин не продемонстрировали явных клинических преимуществ, хотя проведение некоторых РКИ все еще продолжается.

При изучении применения лекарственного препарата Ремдесивир из гуманных соображений (по протоколу «*Compassionate use*»), при проведении которого препарат использовался для лечения пациентов с тяжелой формой заболевания вне клинических исследований, когда другое лечение не было доступно, отмечалось клиническое улучшение в отношении потребности в кислородной поддержке и механической вентиляции легких.

По результатам плацебо-контролируемого РКИ (по изучению эффективности и безопасности применения) лекарственного препарата Ремдесивир, проведенного в Китае, не было подтверждено статистически значимое клиническое преимущество у пациентов, получавших препарат в ходе лечения (Wang и соавт., 2020), но результаты промежуточного анализа, полученные при проведении масштабного международного клинического исследования, показали, что при лечении препаратом Ремдесивир продолжительность госпитализации была снижена в среднем на 4 дня.

К настоящему времени уже был составлен предварительный отчет о данных, и препарат был утвержден для лечения COVID-19 в США (Beigel и соавт., 2020).

Иммуномодуляторы могут улучшить состояние пациента при тяжелой форме COVID-19 и могут быть полезны в качестве средства дополнительной терапии к противовирусным препаратам (Рис. 2).

Синдром высвобождения цитокинов и наблюдение повышенного уровня содержания ИЛ-6 в сыворотке крови и других провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 стали поводом для проведения клинических исследований препаратов, которые подавляют сигнальные пути ИЛ-6, таких как Астоцилизумаб и Сарилумаб.

Антитела, которые могут блокировать инфицирующую способность вируса, могут быть получены из плазмы выздоровевших пациентов или из моноклональных антител, генерируемых из В-клеток выздоровевших пациентов, или фаг-дисплейных библиотек.

Реконвалесцентная плазма ранее уже использовалась при лечении ТОРС и тяжелых форм гриппа (Mair-Jenkins и соавт., 2015), а также при лечении COVID-19 только в нерандомизированных исследованиях или в качестве средства дополнительной терапии к противовирусным препаратам для лечения тяжелой формы заболеваний (Рис. 2).

Людам, которые находятся в группе риска, антитела также могут вводиться (Рис. 2), для так называемой иммунопрофилактики.

Оптимальные сроки введения противовирусных препаратов, иммуномодуляторов и терапевтических средств на основе антител должны определяться фазой заболевания и кинетикой вирусной репликации и ответной реакции иммунной системы (Рис. 2).

Резюме

Разнообразная группа вирусов, включая коронавирусы, риновирусы, РСВ, парагрипп и вирусы гриппа, целенаправленно воздействует на дыхательные пути, вызывает целый ряд инфекций от ринита до пневмонии и представляет собой основную часть глобального бремени болезней. Вирусы поражают эпителиальные клетки дыхательных путей после связывания различных рецепторов поверхности клеток, и инфекция быстро запускает

триггерный механизм ответных реакций врожденной иммунной системы. Однако, для подавления противовирусного иммунитета у организма-«хозяина» вирусы используют несколько стратегий.

Ответные реакции Т-клеток имеют решающее значение для клиренса вируса, а ответные реакции со стороны антител, направленные против вирусов-возбудителей инфекций дыхательных путей, могут защитить от повторного инфицирования, хотя повторное инфицирование многими вирусами-возбудителями инфекций дыхательных путей происходит в течение всей жизни человека.

COVID-19 относится к респираторным заболеваниям, вызванным SARS-CoV-2, зоонозным коронавирусом, который появился в Китае в 2019 году и быстрое распространение которого было охарактеризовано как пандемия. Пневмония, вызванная COVID-19 отличается от пневмонии, вызванной другими вирусами-возбудителями инфекций дыхательных путей, по степени тяжести и продолжительности воспаления, которое, как представляется, вызвано гипертрофированной ответной реакцией врожденной иммунной системы, волнообразным увеличением производства провоспалительных цитокинов и полиорганной дисфункцией, вызванной нарушением нормального физиологического функционирования легких и системы свертывания крови.

По мере развития пандемии мы приходим к более ясному пониманию сложной патофизиологии, лежащей в основе коронавирусной инфекции COVID-19.

В настоящее время исследуемые стратегии лечения включают применение противовирусных препаратов, иммуномодуляторов, антител и средств дополнительной терапии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Функционирование сотрудничающего центра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Мельбурне по справочной информации и исследованиям в области гриппа осуществляется при поддержке Министерства здравоохранения Австралии.

Библиография

1. Beigel, J.H., Tomashek, K.M., Dodd, L.E., Mehta, A.K., Zingman, B.S., Kalil, A.C., Hohmann, E., Chu, H.Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., et al.; ACTT-1 Study Group Members (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
2. Blank, C.U., Haining, W.N., Held, W., Hogan, P.G., Kallies, A., Lugli, E., Lynn, R.C., Philip, M., Rao, A., Restifo, N.P., et al. (2019). Defining 'T cell exhaustion'. *Nat. Rev. Immunol.* 19, 665–674.
3. Chen, J., and Subbarao, K. (2007). The Immunobiology of SARS*. *Annu. Rev. Immunol.* 25, 443–472.
4. Gandhi, R.T., Lynch, J.B., and Del Rio, C. (2020). Mild or Moderate Covid-19. *N. Engl. J. Med.* Published online April 24, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMcip2009249>.
5. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.H., Nitsche, A., et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271–280.e8.
6. Lauer, S.A., Grantz, K.H., Bi, Q., Jones, F.K., Zheng, Q., Meredith, H.R., Azman, A.S., Reich, N.G., and Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann. Intern. Med.* 172, 577–582.
7. Mair-Jenkins, J., Saavedra-Campos, M., Baillie, J.K., Cleary, P., Khaw, F.M., Lim, W.S., Makki, S., Rooney, K.D., Nguyen-Van-Tam, J.S., and Beck, C.R.; Convalescent Plasma Study Group (2015). The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 211, 80–90.
8. Matrosovich, M.N., Matrosovich, T.Y., Gray, T., Roberts, N.A., and Klenk, H.D. (2004). Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 4620–4624.
9. Moore, J.B., and June, C.H. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 368, 473–474.
10. Paules, C., and Subbarao, K. (2017). Influenza. *Lancet* 390, 697–708.
11. Sant, A.J., and McMichael, A. (2012). Revealing the role of CD4(+) T cells in viral immunity. *J. Exp. Med.* 209, 1391–1395.

12. Thevarajan, I., Nguyen, T.H.O., Koutsakos, M., Druce, J., Caly, L., van de Sandt, C.E., Jia, X., Nicholson, S., Catton, M., Cowie, B., et al. (2020). Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* 26, 453–455.
13. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D.H., Holbrook, M.G., Gamble, A., Williamson, B.N., Tamin, A., Harcourt, J.L., Thornburg, N.J., Gerber, S.I., et al. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 382, 1564–1567.
14. Vardhana, S.A., and Wolchok, J.D. (2020). The many faces of the anti-COVID immune response. *J. Exp. Med.* 217, e20200678.
15. Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., et al. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 395, 1569–1578.
16. Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273.