

# СОДЕРЖАНИЕ

|  |    |
|--|----|
| Авторы .....   | 5  |
| Список сокращений и условных обозначений .....                                     | 6  |
| Введение .....   | 7  |
| 1. История открытия и изучения коронавирусов, пандемия COVID-19 .....              | 8  |
| 2. Классификация коронавирусов, понятие о геновариантах и штаммах SARS-CoV-2 ..... | 17 |
| 3. Эпидемиология SARS-CoV-2-инфекции .....   | 20 |
| 4. Патогенез новой коронавирусной инфекции .....                                   | 22 |
| 4.1. Иммуитет к коронавирусу SARS-CoV-2 .....                                      | 23 |
| 4.2. «Цитокиновый шторм» .....   | 25 |
| 4.3. Синдром высвобождения цитокинов .....   | 26 |
| 4.4. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром .....         | 27 |
| 4.5. Синдром активации макрофагов .....  | 27 |
| 4.6. Мультисистемный воспалительный синдром (Кавасаки-подобная болезнь) .....      | 28 |
| 4.7. Гипервоспалительный синдром (синдром системного воспалительного ответа) ..... | 29 |
| 5. Патоморфологические изменения при коронавирусной инфекции .....                 | 31 |
| 6. Клинические проявления и варианты COVID-19 .....                                | 33 |
| 7. Легочные и внелегочные проявления COVID-19 .....                                | 36 |
| 7.1. Поражение легких при COVID-19 .....   | 36 |
| 7.2. Внелегочные поражения при COVID-19 .....                                      | 37 |
| 8. Постковидный синдром или «долгий» ковид (post-COVID-19 или long covid) .....    | 42 |
| 9. Порядок госпитализации в медицинские организации больных с COVID-19 .....       | 48 |

|  |    |
|--|----|
| 10. Специфическая лабораторная диагностика SARS-CoV-2-инфекции . . . . .             | 50 |
| 11. Лечение SARS-CoV-2-инфекции . . . . .  | 54 |
| 11.1. Этиотропная противовирусная терапия . . . . .                                  | 55 |
| 11.2. Упреждающая патогенетическая терапия . . . . .                                 | 71 |
| 11.3. Рациональная терапия «цитокинового шторма», вызванного COVID-19 . . . . .      | 77 |
| 11.4. Антикоагулянтная терапия COVID-19 . . . . .                                    | 79 |
| 11.5. Схемы лечения COVID-19 в амбулаторных и стационарных условиях . . . . .        | 82 |
| 12. Профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 . . . . .                    | 86 |
| 12.1. Медикаментозная и иммунная пред- и постконтактная профилактика . . . . .       | 87 |
| 12.2. Вакцинация против COVID-19 . . . . .   | 90 |
| 12.3. Дискуссионные вопросы и проблемы специфической профилактики COVID-19 . . . . . | 94 |
| Заключение . . . . .   | 95 |
| Список литературы . . . . .  | 97 |

# 1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСОВ, ПАНДЕМИЯ COVID-19

Коронавирус у человека был впервые выделен D. Tyrrell и M. Вупое в 1965 г. от больного острым респираторным заболеванием [1, 2].

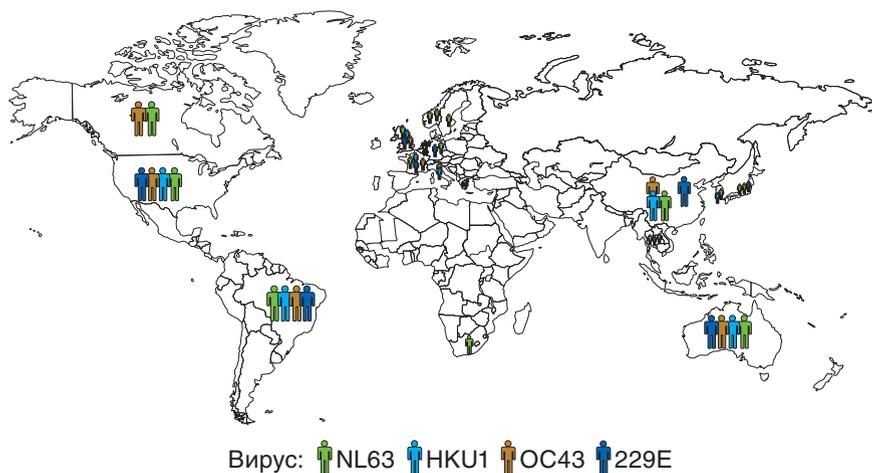
Коронавирусы (лат. *Coronaviridae*) — семейство, включающее на январь 2020 г. 40 видов вирусов, объединенных в 2 подсемейства, которые поражают человека и животных (кошек, птиц, собак, крупный рогатый скот, свиней и зайцев). Геном представлен одноцепочечной (+) РНК. Нуклеокапсид окружен белковой мембраной и липосодержащей внешней оболочкой, от которой отходят булавовидные шиповидные отростки, напоминающие солнечную корону, за что семейство и получило свое название. Назначение «короны» у коронавирусов связано с их специфическим механизмом проникновения в клетку через трансмембранные рецепторы обманным путем, благодаря схожести поверхностного белка вируса с белками макроорганизма, регулирующими нормальную работу клетки.

На сегодняшний день известны семь видов коронавирусов, вызывающих заболевания у человека.

К сезонным коронавирусам человека относятся:

- ♦ 229E (α-коронавирус) — впервые выявлен в 1965 г.;
- ♦ NL63 (α-коронавирус) — выявлен в Нидерландах в 2004 г.;
- ♦ OC43 (β-коронавирус) — выявлен в 1967 г.;
- ♦ HKU1 (β-коронавирус) — обнаружен в Гонконге в 2005 г.

Эти коронавирусы являются возбудителями острых респираторных заболеваний человека и не относятся к числу опасных вирусных инфекций. Как правило, они вызывают сезонные подъемы острых респираторных вирусных инфекций и постоянно циркулируют в различных странах и континентах (рис. 1) [3–5].



**Рис. 1.** Циркуляция сезонных коронавирусов в различных регионах планеты (Su et al., 2016)

В XXI в. были открыты новые, более опасные для человека  $\beta$ -коронавирусы:

- ♦ коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) — вызвал тяжелый острый респираторный синдром, атипичную пневмонию в 2002–2003 гг. в КНР и ряде других стран;
- ♦ коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) — вызывает ближневосточный респираторный синдром — с 2012 г. на Аравийском полуострове и в некоторых странах;
- ♦ второй коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) — возбудитель COVID-19, с декабря 2019 г. впервые выявлен в КНР, затем распространился по странам планеты, в 2020 г. вызвал пандемию, которая продолжается до настоящего времени.

В 2002 г. в КНР разразилась эпидемия атипичной пневмонии, или тяжелого острого респираторного синдрома. Первый случай заболевания зарегистрирован в ноябре 2002 г. в КНР, в провинции Гуандун, откуда эпидемия распространилась на близлежащие регионы. Эпидемия к февралю 2003 г. быстро распространилась на соседние территории Гонконга и Вьетнама и далее на другие страны и континенты. Наибольшее количество заболевших было зарегистрировано в Китае,

Сингапуре, Канаде. Благодаря проведению жестких противоэпидеми-ческих мероприятий эпидемию удалось достаточно быстро победить. Последний случай заболевания тяжелым острым респираторным син-дромом был зафиксирован в Китае в июне 2003 г. Общее число забо-левших составило 8437 чел., 813 случаев заболевания закончились ле-тальным исходом, летальность составила около 10%.

Возбудителем эпидемии оказался новый  $\beta$ -коронавирус, который получил название SARS-CoV.

Природным резервуаром SARS-CoV-инфекции оказались летучие мыши (*Chiroptera: Microchiroptera*). От летучих мышей в природных условиях стали заражаться виверровые (*Viverridae*) млекопитающие, которых жители Юго-Восточной Азии содержат в качестве домашних животных и часто употребляют в пищу. Был определен наиболее веро-ятный путь проникновения SARS-CoV-инфекции в человеческую попу-ляцию: летучие мыши → мелкие дикие млекопитающие (гималайские циветты (*Paguma larvata*), енотовидные собаки (*Nyctereutes procyonoides*), бирманские хорьковые барсуки (*Melogale personata*) и др.) → непро-жаренное мясо в ресторанах (мясо диких млекопитающих считается деликатесом в китайской кухне) → больной человек. В дальнейшем инфекция стала передаваться от человека к человеку через воздушно-капельный и контактный механизмы передачи.

Парадоксально, что после 2003 г. коронавирус — возбудитель SARS-CoV-инфекции полностью перестал циркулировать как в человеческой популяции, так и у летучих мышей и других животных и до настоящего времени не выявляется.

С апреля 2012 г. в странах Ближнего Востока (Саудовская Аравия, Объединенные Арабские Эмираты) стала регистрироваться еще одна новая коронавирусная инфекция, которая, помимо симптомов острого респираторного заболевания, сопровождалась развитием респиратор-ного дистресс-синдрома с тяжелым клиническим течением. Заболева-ние получило название ближневосточного респираторного синдрома, а выделенный коронавирус получил аббревиатуру MERS-CoV. За пе-риод с 2012 г. по 31 января 2020 г. общее число сообщенных во Все-мирную организацию здравоохранения (ВОЗ) лабораторно подтверж-денных случаев заражения MERS-CoV в 27 странах мира составило 2519 случаев (82% — в Саудовской Аравии), из которых 866 закончи-лись летальным исходом. Летальность составила 34,4% [39, 40].

Средний возраст заболевших — 49 лет. В 65,6% случаев болели муж-чины. Из всех заболевших до 18% составляли медицинские работники.

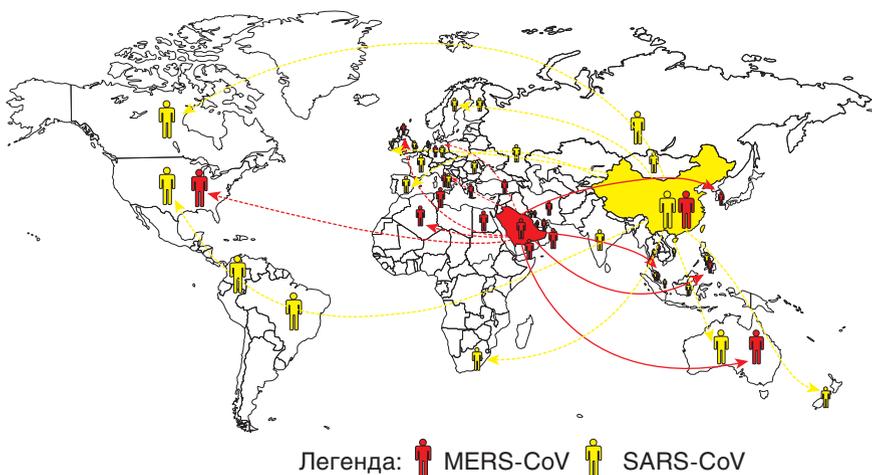
Установленным природным резервуаром MERS-CoV-инфекции оказались летучие мыши (египетский могильный мешкокрыл), от которых заразились и стали болеть одногорбые верблюды, при тесном контакте с последними стали заражаться люди. В дальнейшем MERS-CoV-инфекция приобрела способность передаваться от человека к человеку воздушно-капельным путем при тесном контакте. Как правило, регистрировались спорадические случаи или небольшие групповые очаги инфекции [6–21].

Но в 2015 г. произошла внезапная эпидемическая вспышка MERS-CoV-инфекции в Южной Корее, охватившая около 200 человек с летальностью 18%. Можно утверждать, что борьба с эпидемией ближневосточного респираторного синдрома в Южной Корее позволила использовать опыт этой страны в борьбе с COVID-19.

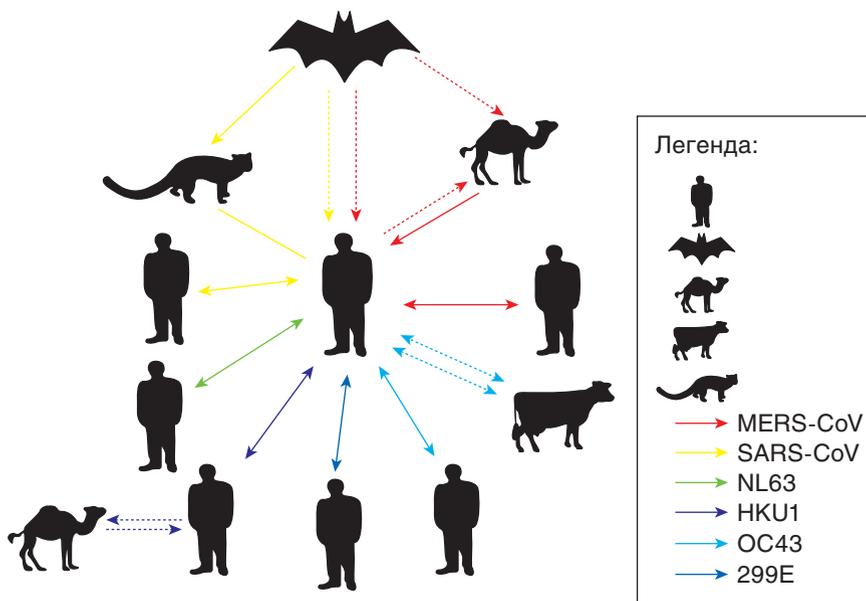
Первый случай заболевания на территории Южной Кореи был зафиксирован 20 мая 2015 г. Коронавирус MERS-CoV был завезен гражданином Южной Кореи, вернувшимся из турпоездки в страны Ближнего Востока. Будучи больным с симптомами острого респираторного заболевания, пациент обращался в поликлинику, затем был госпитализирован по поводу пневмонии в стационар. Первичные противоэпидемические мероприятия не проводились. Стали появляться новые случаи атипичной пневмонии, вызванной MERS-CoV-инфекцией. Общее число заболевших составило 182 человека, карантинными мероприятиями было охвачено 2240 человек. Сам «первый» пациент и еще 32 человека погибли. Распространение SARS-CoV и MERS-CoV-инфекций на разных континентах планеты представлено на рис. 2 [5, 41, 42].

К 2016 г. была изучена эпидемиология новых коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV. Были установлены природный резервуар коронавирусной инфекции, промежуточные хозяева для SARS-CoV и MERS-CoV-инфекции — животные, в организме которых возбудитель приобрел возможность адаптации к человеку и в дальнейшем передавался от человека к человеку (рис. 3) [23].

Источником инфекции при вышеперечисленных коронавирусных заболеваниях являлся больной человек или животные. В качестве возможных механизмов передачи рассматривались воздушно-капельный, воздушно-пылевой, фекально-оральный и контактный варианты. Было установлено, что заболеваемость сезонными коронавирусами нарастает зимой и ранней весной. В структуре острой респираторной вирусной инфекции у госпитализированных больных коронавирусная инфекция ранее составляла около 12%, а по некоторым оценкам в эпидсезонах — до 30% случаев всех острых респираторных заболеваний.



**Рис. 2.** Распространение инфекций SARS-CoV (2002–2003) и MERS-CoV (2012–2021) на разных континентах планеты (Su et al., 2016)



**Рис. 3.** Циркуляция коронавирусов у животных и человека в природе (Su et al., 2016)

Иммунитет после перенесенной болезни непродолжительный, как правило, не защищает от реинфекции. Специфичные антитела к сезонным коронавирусам NL63, 229E, HKU1 и OC43 выявлялись у 80% людей.

Клиническая характеристика всех известных до пандемии COVID-19 коронавирусных инфекций приведена в табл. 1 (Su et al., 2016) [23].

**Таблица 1.** Клиническая характеристика коронавирусной инфекции у людей

| НCoV     | Симптомы   | Летальность | Инкубационный период, дней | Среднее время до смерти, дней |
|----------|--|-------------|----------------------------|-------------------------------|
| 229E     | Общее недомогание, головная боль, выделения из носа, чихание, боль в горле, лихорадка и кашель (10–20% больных)                          | Нет данных  | 2–5                        | –                             |
| OC43     | Общее недомогание, головная боль, выделения из носа, чихание, боль в горле, лихорадка и кашель (10–20% больных)                          | Нет данных  | 2–5                        | –                             |
| NL63     | Кашель, ринорея, тахикардия, лихорадка, гипоксия, обструктивный ларингит (круп)  | Нет данных  | 2–4                        | –                             |
| NKU1     | Лихорадка, насморк, кашель, одышка   | Нет данных  | 2–4                        | –                             |
| SARS-CoV | Лихорадка, миалгия, головная боль, недомогание, озноб, непродуктивный кашель, одышка, респираторный дистресс, диарея (30–40% больных)    | 9%          | 2–11                       | 23                            |
| MERS-CoV | Лихорадка, кашель, озноб, боль в горле, миалгии, артралгии, одышка, пневмония, диарея и рвота (1/3 больных), острое почечное повреждение | 36%         | 2–13                       | 14                            |

Коронавирусы активно изучались в различных странах мира, в том числе и в Китайской Народной Республике (КНР), а именно в Уханьском институте вирусологии Академии наук Китая. Этот научно-исследовательский институт по вирусологии был открыт еще в 1958 г. В 2015 г. в результате модернизации в нем открыли первую в Китае лабораторию для работы с патогенами 4-го класса (самыми опасными по международной классификации). 05.05.2018 китайское телеграфное агентство Синьхуа информировало: «Можно с гордостью сказать, что в исследованиях иммунных механизмов летучих мышей, позволяющих им длительное время быть переносчиками вирусов и при этом не болеть самим, мы вошли в число мировых лидеров. Есть надежда, что летучие мыши, которые переносят вирусы, не боля, научат и людей, как сопротивляться вирусам [24–29].

35-летний Чжоу Пэн из Уханьского института вирусологии (провинция Хубэй, Центральный Китай) Академии наук Китая в прошлом месяце стал в один ряд с ведущими авторами международного научного журнала Nature, разместив на сайте издания результаты исследований, в ходе которых в организме летучих мышей был обнаружен коронавирус — возбудитель эпидемии смертельной диареи у поросят.

Этот молодой ученый, опубликовавший в авторитетном международном издании по вирусологии и иммунологии высококачественную научную статью из 28 глав, говоря об успехах своей исследовательской группы, излучает присущие молодости оптимизм и веру в собственные силы».

Вспышка болезни, вызванная новым коронавирусом 2019-nCoV, в последующем — COVID-19, началась в середине декабря 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй Центрального Китая, где были выявлены первые случаи необычно тяжело протекающей пневмонии. Все заболевшие местные жители связывали заболевание с посещением рынка животных и морепродуктов. Изначально SARS-CoV-2 циркулировал среди летучих мышей, затем передался человеку от пока еще неизвестного промежуточного животного. Предположение, что чешуйчатые млекопитающие (броненосцы или панголины) могли быть промежуточным хозяином коронавируса, на сегодняшний день отвергнуто, равно как и предположение, что таковыми могли быть пресмыкающиеся, например змеи. Версия искусственного происхождения возбудителя и какого-либо злого умысла его создания сегодня отвергается научным сообществом [30–31, 45].

Китайские ученые в течение последующих 2 нед выделили новый вид коронавируса — 2019-nCoV, который не менее чем на 70% был

похож по генетической последовательности на коронавирус 2002–2003 гг., вызвавший тяжелый острый респираторный синдром — атипичную пневмонию SARS-CoV. К 25.01.2020 вирус зафиксирован уже в большинстве административных образований КНР [32–33].

20.01.2020 в китайской провинции Гуандун была подтверждена передача вируса от человека к человеку.

С 22.01.2020 на г. Ухань был наложен карантин, весь общественный транспорт остановлен, город был полностью закрыт на въезд и выезд; аналогичный карантин с 24 января установлен в отношении городов Хунган, Эчжоу, Чибя и Чжицзян, прилегающих к Уханю [33].

Первые больные получали в основном симптоматическую и поддерживающую терапию. Уже в январе 2020 г. в Китае опробовали метод лечения пневмонии, вызванной коронавирусом 2019-nCoV, насыщением крови кислородом с использованием аппарата экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), который позволил получить лишь симптоматический эффект.

30.01.2020 комитет по чрезвычайным ситуациям Всемирной организации здравоохранения признал вспышку новой коронавирусной инфекции чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение.

11.02.2020 заболевание получило название новой коронавирусной болезни — COVID-19 (аббревиатура от англ. *CO*rona*VI*rus *D*isease 2019), а новый коронавирус получил окончательное название — SARS-CoV-2 [34, 35].

В феврале 2020 г. новая коронавирусная инфекция стала быстро распространяться по разным странам, несмотря на принимаемые властями Китая строгие карантинные меры.

11 марта ВОЗ объявила, что вспышка приобрела характер пандемии, а 13 марта — что ее центром стала Европа. В конце марта—апреле 2020 г. в РФ началась эпидемия SARS-CoV-2-инфекции — COVID-19.

Пандемия COVID-19, несмотря на проводимые противоэпидемические мероприятия, массовую вакцинацию и возможности современной противовирусной терапии, длилась более трёх лет. 05.05.2023 генеральный директор ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус сделал заявление, что COVID-19 в настоящее время больше не представляет собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение — «Пандемия имеет «тенденцию к снижению»; чрезвычайная фаза завершилась».

Новый коронавирус оказался достаточно устойчивым во внешней среде (Geng, Wang, 2022), что в значительной мере обуславливает повсеместное распространение инфекции. При комнатной температуре (20–25 °С) SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в высушенном виде до 3 сут, в жидкой среде — до 7 сут. Вирус остается стабильным в широком диапазоне значений pH (до 6 дней при значении pH от 5 до 9 и до 2 дней при pH 4 и 11). При температуре +4 °С стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37 °С полная инактивация вируса происходит в течение 1 дня, при 56 °С — в течение 45 мин, при 70 °С — в течение 5 мин [5, 36–37].

Глобальная статистика случаев заболеваний COVID-2019 на 17.05.2022: общее число заболевших — 523 млн 343 тыс. 363 чел., число погибших 6 млн 290 тыс. 813 чел. Суммарная летальность составила 1,2%. Лидирующее место по количеству случаев заболевания занимают Соединенные Штаты Америки (США) — 84 млн 357 тыс. 607 случаев, на втором месте Индия — 43 млн 125 тыс. 370 случаев, на третьем месте Бразилия — 30 млн 701 тыс. 900 случаев, за ними следуют Франция, Германия, Великобритания. Российская Федерация занимает седьмое место в мире с более чем 18 млн заболевших и с около 378 тыс. умерших. Летальность в РФ составила 2,07%.

Глобальная статистика случаев заболевания COVID-2019 на 01.11.2022: общее число заболевших — 635 млн 743 тыс. 885 чел., число погибших — 6 млн 594 тыс. 801 чел. Суммарная летальность составила 1,04%. Лидирующее место по количеству случаев заболевания занимают США — 99 млн 374 тыс. 721 случай, на втором месте Индия — 44 млн 654 тыс. 638 случаев, на третье место вышла Франция — 36 млн 813 тыс. 385 случаев, на четвертое место Германия — 35 млн 619 тыс. 687 случаев, Бразилия опустилась на пятое место — 34 млн 870 тыс. 394 случаев, далее следуют Южная Корея, Великобритания, Италия, Япония. Российская Федерация занимает десятое место в мире — 21 млн 429 тыс. 506 заболевших, 390 тыс. 175 чел. умерших. Летальность в стране снизилась до 1,82%.