COVID-19: ГОД ВМЕСТЕ

А.Н. Лукашев

Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

COVID-19: One year together

A.N. Lukashov

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Пандемия новой респираторной инфекции COVID-19 стала одним из самых значительных событий в истории инфектологии за последние 100 лет. В статье рассматриваются основные этапы развития пандемии и борьбы с ней, наиболее актуальные вопросы, которые стояли перед медицинской наукой в этом году, успехи и ошибки систем здравоохранения и ученых, современное состояние проблемы и ближайшие перспективы.

Ключевые слова: SARS-Cov-2, COVID-19, пандемия.

Abstract

The pandemic of COVID-19, a novel respiratory infection, has become one of the most significant events in the history of infectious diseases over the past 100 years. The article reviews the main stages in the development of a pandemic and the fight against it, the most appealing issues faced by medical science, the successes and mistakes of healthcare systems and researchers, the current state of the problem and the nearest prospects.

Key words: SARS-Cov-2, COVID-19, pandemic.

Возникновение нового коронавируса год назад стало одним из ключевых событий для всей цивилизации в XXI в., оказало и продолжит оказывать сильнейшее влияние на развитие нашего общества. В то же время для вирусологов это не стало неожиданностью. Возможность возникновения такого вируса обсуждалась всегда, а после появления в 2002 г. коронавируса — возбудителя атипичной пневмонии (SARS), ставшего своеобразной «учебной тревогой», в ведущих странах мира, особенно в США, Китае и Германии, шли активные работы по изучению потенциала практически всех вирусов млекопитающих как источника новых патогенов человека. Результатом этих работ стало понимание того, что мир вирусов намного более динамичный, чем считалось в XX в. Даже такие «древние» инфекции, как корь и бешенство, как оказалось, пришли к человеку лишь сотни лет назад [1, 2], а архивные источники, по всей видимости, описывали практически такие же вирусные заболевания, возбудители которых были близкими родственниками, но не являлись непосредственными предками современных вирусов. Затем эти вирусы (в частности, бешенство хищников) исчезали и вновь появлялись из природных резервуаров родственных вирусов, возможно, неоднократно. Поэтому в узком профессиональном сообществе отношение к проблеме возникающих вирусов было более чем серьезным. Следующими возникающими вирусами стали птичий грипп и вызываемый коронавирусами ближневосточный респираторный синдром (MERS). Оба заболева-

ния характеризовались высокой летальностью (до 50%), но сравнительно низкой эффективностью передачи от человека к человеку. Исключением стала вспышка MERS в Южной Корее после завоза вируса единственным больным. В результате ряда факторов, включавших неадекватную систему оказания первичной медицинской помощи и плохую организацию приемных отделений в больницах, а также, возможно, более высокую восприимчивость местного населения и мутации вируса, возникла вспышка пневмонии, включавшая 186 случаев, 38 из которых окончились летальным исходом. Забегая вперед, скажем, что противоэпидемическая служба Кореи оказалась одной из лучших в мире, что позволило предотвратить распространение вируса, иначе эпидемия заболевания с летальностью 30% могла бы иметь намного больший масштаб. Таким образом, эффективность передачи является не менее важной характеристикой пандемического вируса, чем летальность, и вирусы с респираторным путем передачи являются главным источником глобальной угрозы.

В результате изучения истории появления новых вирусов человека и домашних животных в XXI в. было показано, что передача вирусов между видами хозяев не редкий феномен, а перманентный процесс, и способность вирусов менять хозяев является важнейшим приспособительным признаком [3]. Было сформулировано понятие «зоонозной передачи» (zoonotic transfer), когда патоген однократно меняет хозяина и начинает устойчиво циркулировать в его популяции. Имен-

но таким событием стало возникновение вируса SARS-CoV-2, возбудителя COVID-19. Непосредственный источник вируса неизвестен, ближайший родственник найден у летучих мышей, обследованных в провинции Юньнань в Южном Китае. Если экстраполировать скорость накопления мутаций у коронавирусов человека на историю появления SARS-CoV-2 (что вообще-то следует делать очень осторожно), то можно предположить, что общий предок SARS-CoV-2 и вирусов летучих мышей существовал порядка 50 лет назад. Естественно, за это время вирус мог сменить нескольких хозяев (в качестве кандидата предполагался панголин, но полной уверенности нет), однако основной природный резервуар SARS-подобных коронавирусов — именно летучие мыши.

Одним из наиболее обсуждаемых после появления вируса стал вопрос о естественности его происхождения. Изучение молекулярной эволюции сезонных респираторных коронавирусов указывает на то, что они возникли как вирусы человека в недавнем прошлом, несколько сотен, а то и десятков лет назад. Появление SARS и MERS в последние 20 лет также были яркими примерами естественного появления коронавирусов человека. С другой стороны, синтезировать вирус с заданными свойствами, как предполагали сторонники конспирологических теорий (например, «в интересах пенсионного фонда»), сегодняшний уровень развития технологии не позволяет. Чтобы убедиться в этом, достаточно оценить успех многолетних работ по созданию противоопухолевых вирусов и разработки на основе вирусов средств генной терапии — несмотря на потраченные миллиарды долларов, успехи очень скромные. Однако исключить, что новый вирус был результатом экспериментов по адаптации коронавируса летучих мышей к клеткам человека и к рецептору — ангиотензин-превращающему ферменту, практически невозможно. Такие опыты являются стандартным инструментом вирусологии и выглядели бы вполне логично при изучении механизма адаптации новых вирусов к человеку для оценки риска повторения эпидемии SARS [4], при этом четких следов в геноме вируса может и не оставаться.

Анализ скорости накопления мутаций в геноме нового коронавируса указывает, что наиболее вероятным моментом возникновения вируса является ноябрь 2019 г. При этом 95% доверительный интервал простирается от сентября до декабря. В научной литературе есть сообщения, которые могли бы указывать на более раннее возникновение вируса, однако методический уровень этих работ имеет значительные изъяны, а нуклеотидные последовательности якобы найденных в архивных образцах вирусов так и не были представлены. Та-

ким образом, убедительных доводов против возникновения вируса в ноябре 2019 г. нет.

Первые недели после возникновения вируса местные власти в Ухане сделали попытку скрыть появление нового заболевания. Это привело к потере времени и не позволило остановить эпидемию на месте. В начале января 2020 г. ситуация резко изменилась, власти Китая начали принимать энергичные меры и ввели практику максимально открытой политики. Первая полногеномная последовательность вируса была опубликована в первой декаде января, и это позволило другим странам оперативно разработать диагностические тест-системы. Наиболее широко применяющийся протокол ПЦР-диагностики был опубликован 22 января и затем рекомендован ВОЗ [5]. В то же время некоторые национальные протоколы, разработанные в спешке, значительно уступали стандартному протоколу по чувствительности и специфичности. В России разработка методов диагностики COVID-19 была значительно осложнена системой регистрации медицинских изделий, требовавшей проведения клинических исследований на больных, которых практически не было в первые два месяца пандемии. Страны, не имеющие жесткой системы регистрации медицинских изделий и использовавшие международно признанные методы, имели преимущество в экстренных условиях.

Власти Китая приняли беспрецедентные меры по борьбе со вспышкой коронавируса в Ухане. Полное закрытие города было введено 23 января 2020 г. С самого начала пандемии противоэпидемические мероприятия не давали ожидаемого эффекта, и это обескураживало. Сейчас понятно, что это было связано с очень значительной долей бессимптомных случаев и с поздним появлением специфических симптомов (пневмонии): сначала наблюдается широкое распространение вируса при небольшом числе явно заболевших, а затем ответ на противоэпидемические меры занимает не неделю (приблизительное время репродукции инфекции), а 2–4 недели, поскольку заразившиеся до введения карантина продолжают заболевать и передавать вирус в семье, а за медицинской помощью обращаются только через несколько дней после начала заболевания. Несмотря на эти сложности, властям Китая удалось практически полностью ликвидировать заболеваемость в стране, что обеспечило другим государствам как минимум месяц дополнительного времени на подготовку к пандемии.

К сожалению, лишь отдельные страны (например, Южная Корея, Австралия, Сингапур) сумели рационально распорядиться полученной форой и практически предотвратить распространение вируса зимой — весной 2020 г. В большинстве государств повторился практически одинаковый

сценарий: недооценка и игнорирование угрозы, скрытое распространение вируса, затем резкий подъем регистрируемой заболеваемости по мере внедрения диагностики (так, в Европе время удвоения числа заболевших в конце февраля — начале марта составляло 2–3 дня, что вряд ли соответствовало реальной скорости распространения вируса, а скорее отражало улучшение диагностики), далее перегрузка системы здравоохранения и панические противоэпидемические мероприятия, вводимые на несколько недель позже, чем было бы рационально. В России усилия по изоляции прибывающих из эндемичных стран позволили выиграть 1–2 недели в первой половине марта (что имело решающее значение для ограничения масштабов «весенней волны»), но не смогли остановить распространение вируса, как стало понятно позже, из-за преобладания легких и бессимптомных случаев. Введение противоэпидемических мероприятий в России в марте — апреле 2020 г. запоздало всего на неделю. Это является отличным результатом на фоне других стран, но при введении более строгих мер, например, 20 марта и предотвраще-

нии выезда трудовых мигрантов из Москвы в регионы продолжительность «самоизоляции» могла бы быть более короткой, а географический масштаб — более ограниченным. С другой стороны, опыт большинства стран указывает на низкую вероятность понимания и принятия населением противоэпидемических мероприятий при небольшом числе заболевших и отсутствии смертности.

Пандемия COVID-19 стала беспрецедентной по уровню доступности информации по заболеваемости и смертности во всем мире. К сожалению, анализ данных затрудняется их низким качеством или сомнительностью для многих стран. Оценить качество системы регистрации заболеваемости можно по корреляции между заболеваемостью и смертностью, а также по длительности разрыва между изменениями этих показателей — свидетельством эффективности ранней диагностики, поскольку летальный исход наступает обычно через 14–28 дней после начала заболевания. Примером качественных эпидемиологических данных может быть Южная Корея (рис. 1а). Заболеваемость и смертность изменяются параллельно, но изменения смертно-

Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности в различных странах: а–г — графики заболеваемости COVID-19 и смертности за день (скользящее среднее за 7 дней), ось X — месяц и год; д, е — графики заболеваемости за день (скользящее среднее за 7 дней) и количество выполненных тестов. Графики построены с помощью инструмента Yandex DataLens

сти запаздывают примерно на 3 недели. В Белоруссии — пример данных, практически непригодных для анализа, так как корреляция между заболеваемостью и смертностью во многие периоды пандемии не прослеживается (рис. 1б). В США и в большинстве стран Европы, ярким примером которых является Великобритания (рис. 1г), эффективность выявления заболеваемости весной 2020 г. была крайне низкой, однако осенью эффективность диагностики значительно выросла, что связано с увеличением числа проводимых тестов (рис. 1е). В России удалось обеспечить достаточную эффективность тестирования в весеннюю волну пандемии (рис. 1д), и эффективность выявления легких случаев была одной из лучших в мире, однако осенью этот показатель снизился, и лаг между изменениями заболеваемости и смертности сократился примерно до 1 недели (рис. 1в). В настоящее время сложно оценить, что именно стало причиной этого — истощение ресурсов системы здравоохранения или невозможность поддерживать сотрудничество медицинских служб и общества в регистрации легких случаев и борьбе с пандемией.

Отдельного внимания заслуживает роль ВОЗ в первые месяцы пандемии. Рекомендации сотрудников организации внесли значительный отрицательный эффект в борьбу с распространением вируса. Так, в середине января, за несколько дней до того, как власти Китая закрыли Ухань, представитель ВОЗ в России Мелита Вуйнович в прямом эфире телешоу «Пусть говорят» утверждала, что вирус не передается от человека к человеку. В конце января и феврале ВОЗ утверждала, что закрытие границ (к которому в итоге пришли почти все страны мира) не является необходимым [<https://www.who.int/news-room/articles-detail/updated-who-recommendations-for-international-traffic-in-relation-to-covid-19-outbreak>]. Как раз в это время (а не в марте — апреле) решительное введение таких ограничений могло оказать эффект на распространение вируса. О пандемии ВОЗ объявила только 11 марта, хотя еще в последние дни февраля ученым было понятно, что глобальная пандемия началась, и шансов избежать ее нет. Затем в марте ВОЗ заявила, что маски не рекомендованы для населения. В основе этого заведомо ложного утверждения лежала благородная цель обеспечить достаточное количество средств защиты для работников системы здравоохранения в США, но повторение этого заявления в России и других странах значительно затруднило введение общего масочного режима и внесло вклад в распространение вируса.

Одной из особенностей распространения заболевания в Европе и США весной 2020 г. был очень высокий уровень летальности, который был выше зарегистрированного в Китае (2–3%) и иногда превышал 10%. На тот момент обсуждалось несколько

объяснений этого феномена: большая доля пожилого населения, более высокая патогенность вируса для европеоидного населения, перегрузка системы здравоохранения и выявление только тяжелых случаев. Сейчас понятно, что последний фактор был решающим (рис. 1д, е). Динамика тестирования в феврале — марте значительно отставала от скорости роста заболеваемости, и большая часть случаев не были адекватно диагностированы. Сейчас мы знаем, что соотношение бессимптомных и клинически выраженных случаев как минимум 1:1 (прямые наблюдения в России), но, скорее всего, в весеннюю волну было намного больше — до 10:1 при сравнении числа зарегистрированных весной случаев и доли серопозитивного населения в Нью-Йорке и Северной Италии после весенней волны. Кроме того, при интенсивном распространении вируса до 5% населения могло быть инфицировано в каждый момент времени, и, соответственно, 5% случаев смерти от любых причин могли быть отнесены на счет коронавирусной инфекции.

В апреле — мае уровень заболеваемости в большинстве стран начал снижаться. На тот момент было неизвестно, какой вклад в это внесли противозидемические мероприятия, а какой — окончание «сезона» коронавирусной инфекции, который для респираторных коронавирусов длится в странах с умеренным климатом в Северном полушарии с октября по апрель. Сейчас представляется, что COVID-19 имеет приблизительно такую же сезонность, но тогда резкий спад заболеваемости мог привести к переоценке эффективности противозидемических мероприятий.

Еще одним фактором успешного контроля за вирусом стала прослойка невосприимчивых к вирусу людей. В апреле 2020 г. были получены первые данные по Т-клеточному иммунитету, и оказалось, что треть населения имеет клоны Т-лимфоцитов, которые могут узнавать фрагменты SARS-CoV-2 и появились они, вероятнее всего, после перенесенной инфекции «сезонными» коронавирусами [6]. Мы до сих пор не знаем, насколько в действительности эффективен этот иммунитет — какая часть этих людей не может быть инфицирована вообще, какая переносит инфекцию бессимптомно, а какая болеет в легкой форме. Кроме того, мы сегодня не знаем наверняка, есть ли люди, невосприимчивые к вирусу по генетическим причинам.

К сожалению, мы до сих пор только очень приблизительно представляем себе, сколько людей уже встретились с вирусом. В отличие от большинства инфекций, гуморальный иммунный ответ при COVID-19 (и в ответ на вакцинацию) не очень выраженный, вплоть до трудно детектируемого, высоковариабельный (причем нет убедительных данных о корреляции между тяжестью заболевания и титром антител) и быстро угасает. Поэтому

стандартный подход к оценке числа перенесших инфекцию, изучение серопораженности работают весьма ненадежно. Также ограниченно пригодны классические математические модели эпидемического процесса, основанные на числе восприимчивых, инфицированных и выздоровевших (SIR — susceptible, infected, recovered), и их более сложные вариации. Не все люди одинаково восприимчивы, есть неизвестного размера прослойка невосприимчивых. Не все симптоматически инфицированы, частота бессимптомных или клинически невыраженных форм очень высокая. Кроме того, описаны случаи повторного заражения, иногда практически сразу после перенесенной инфекции [7]. Достаточно регулярное повторное заражение также описано для сезонных респираторных коронавирусов [8]. Учитывая сложность в диагностике и доказательстве повторного заражения (необходимо как минимум молекулярное подтверждение обоих эпизодов, а в идеале — нуклеотидная последовательность от первого и второго случая, доказывающие реинфекцию новым вирусом), вопрос об истинной частоте повторных случаев остается открытым.

Работы по поиску противовирусных препаратов были начаты еще в январе — феврале, но в первые недели получить убедительные результаты не удалось. Интересно, что некоторые ранние работы показали выраженный отрицательный эффект на борьбу с заболеванием. Показателен пример исследований по эффективности кортикостероидов при COVID-19. Из 4 работ, выполненных в Китае в январе — феврале 2020 г., 2 показали негативный эффект противовоспалительных стероидов, одна показала отсутствие эффекта и только одна — положительный эффект [9]. Скорее всего, это было связано с недостаточным пониманием патогенеза заболевания на тот момент и, как следствие, с неправильными критериями начала лечения. В результате широкое применение этих препаратов началось только после завершения международного исследования в июне [10]. До этого момента стандартом иммуносупрессивной терапии при COVID-19 были биологические ингибиторы интерлейкина-6, дорогие и недоступные для большинства больных. Затем в марте было опубликовано исследование по эффективности гидроксихлорохина и азитромицина, которое повлияло на протоколы лечения во всем мире и результаты которого в дальнейшем не были подтверждены. Серьезным прорывом в лечении COVID-19 стало применение антикоагулянтов для борьбы с коагулопатией, вызванной активацией легочных макрофагов [11]. Сейчас антикоагулянты считаются одним из наиболее надежных средств в лечении тяжелых форм заболевания, хотя их эффект на выживание умеренный.

С самого начала пандемии большие надежды возлагались на использование иммунной сыворотки переболевших для лечения больных. Многочисленные клинические исследования показали возможность этого подхода, однако эффект был не столь выраженным, как ожидалось, особенно у больных с тяжелой формой COVID-19 [<https://www.fda.gov/media/141480/download>]. Сейчас этот метод применяется, но не очень широко, что связано, в том числе, со сложностью заготовки плазмы. В ноябре 2020 г. в США закончены клинические исследования двух препаратов на основе синтетических моноклональных антител к SARS-CoV-2. Оба препарата показали очень хороший терапевтический эффект и в 3 раза снижали вероятность развития тяжелых форм заболевания при раннем применении [12].

Особые надежды в борьбе с COVID-19 были связаны с противовирусными препаратами прямого действия. Совсем недавно лекарства с подобным механизмом действия произвели революцию в области лечения гепатита С, и ожидалось, что среди нескольких тысяч зарегистрированных или прошедших первые этапы клинических исследований препаратов найдутся эффективные в отношении SARS-CoV-2. Убедительно доказать клиническую эффективность гидроксихлорохина и мефлохина, которые активны против коронавирусов в культуре клеток, так и не удалось. Фаворитами в разработке препаратов прямого действия стали ремдесевир — препарат, разработанный против лихорадки эбола, и фавипиравир — препарат второго ряда против гриппа, разработанный в Японии. Производство фавипиравира было начато в России, и в клинических исследованиях, выполненных в разных странах, препарат показал эффективность при применении на ранних сроках заболевания [13]. Ремдесевир оказался неэффективен в исследовании Solidarity под эгидой ВОЗ и не был рекомендован у больных с пневмонией, однако в другом вполне достоверном исследовании снижал летальность в два раза и срок госпитализации в полтора раза [14]. Для противовирусных препаратов известно, что раннее начало лечения при острой инфекции является определяющим фактором успеха, а при развитии тяжелых форм COVID-19 размножение вируса уже не является определяющим фактором патогенеза, то есть противовирусная терапия в принципе не может быть эффективной. Успешные исследования фавипиравира проводились на ранних сроках и у больных с легкой и средней тяжестью COVID-19, а неуспешное исследование ремдесвира — у тяжелых больных, госпитализированных с пневмонией. Вероятнее всего, эффективность фавипиравира и ремдесвира сопоставима, а разница в результатах скорее объясняется разными

протоколами исследований, чем истинной эффективностью лекарств. К сожалению, в реальной практике возможность применения этих препаратов будет ограничена, в первую очередь, слишком поздней постановкой диагноза, особенно в сезон ОРВИ, поскольку в первые дни у многих больных нет специфических симптомов коронавирусной инфекции.

Летом 2020 г. в большинстве стран Северного полушария заболеваемость находилась на низком уровне и начала расти в сентябре — октябре. Осенью в большинстве стран повторяли те же ошибки, которые весной делались по незнанию: запоздалая реакция, а затем паническое введение серьезных мер тогда, когда ситуация очевидно вышла из-под контроля. Уже известный лаг в 2–4 недели между противоэпидемическими мерами и соответствующим изменением заболеваемости снова не принимался во внимание. Отличием осенней волны от весенней стала намного меньшая летальность в большинстве стран Европы и в США (1,5–2% против 7–15%). Очевидно, что, в первую очередь, это связано с возросшими возможностями по диагностике и с высокой частотой выявления легких случаев осенью (см. рис. 1 г, е). Поскольку весенние данные по летальности практически неинформативны, оценить эффективность разработанных за год методов лечения на популяционном уровне (т.е. эффект на общую летальность) будет практически невозможно.

Истинное количество зараженных в наиболее пораженных регионах значительно превосходило официально зарегистрированные данные, и прослойка серопозитивного населения по итогам весенней волны позволяет оценить возможную цену коллективного иммунитета при недостаточной эффективности ограничительных мероприятий и отсутствии вакцинации. В отдельных штатах США смертность относительно населения достигала 0,5%. В некоторых случаях это может быть результатом статистических отклонений, однако в областях с большим населением (в частности, в Нью-Йорке) смертность составила порядка 0,3% населения. В осеннюю волну вирус распространялся в этих областях, но смертность была на достаточно низком уровне. Таким образом, ожидаемое число потерь для достижения коллективного иммунитета составляет не менее 0,3–0,5% населения. На сегодня в России от COVID-19, по официальным данным, погибло около 0,04% населения.

Разработка вакцин против SARS-CoV-2 началась практически сразу после появления вируса, в ряде случаев до объявления пандемии. Было предложено более 100 прототипов вакцин, основанных на самых разных принципах [15]. Более 20 вакцин дошли до клинических исследований. Осенью 2020 г. практически одновременно была

завершена третья фаза клинических исследований трех вакцин (РНК-вакцин «Phizer-BioNTech» и «Moderna» и российской векторной вакцины «Sputnik-V»). Еще раньше, летом, две российских и китайская вакцины были зарегистрированы для ограниченного применения по итогам 1–2-й фазы клинических исследований. На сегодня обнародованы результаты третьей фазы клинических исследований двух американских и одной российской вакцины. Принципиальных и статистически значимых отличий в заявленной эффективности этих вакцин нет, все они имели эффективность более 90%. В декабре было объявлено о завершении 3-й фазы клинических исследований китайской инактивированной вакцины производства Sinopharm. Окончательные результаты не опубликованы, по предварительным данным двух исследований, ее эффективность составляет 79–86%.

Клинические исследования эффективности всех вакцин (3-я фаза клинических исследований) были проведены по ускоренной программе, когда срок наблюдения за вакцинированными составил несколько недель. Этого достаточно, чтобы обеспечить регистрацию вакцин, однако при более длительных сроках наблюдения эффективность может оказаться ниже. Нет оснований ожидать от этих вакцин ни полной защиты, ни прекращения циркуляции вируса, особенно с учетом того, что пожизненный иммунитет после инфекции сезонными коронавирусами не формируется. Скорее всего, мы даже не будем знать, с какой частотой развиваются бессимптомная и легкая формы инфекции у вакцинированных, так как не знаем даже истинной доли населения, перенесшего первичную инфекцию. На сегодня также нет данных о сравнительной эффективности защиты от повторной инфекции после вакцинации и перенесенной инфекции. Делать какие-либо выводы о защите от инфекции только на основании титра антител в крови категорически недопустимо, а проведение клинических исследований по частоте повторной инфекции (включая бессимптомные формы) у переболевших и привитых разными вакцинами потребует очень значительных ресурсов и займет длительное время. Очень важным результатом испытания вакцин можно считать отсутствие случаев антител-зависимого усиления инфекции (ADE — antibody dependent enhancement). При разработке вакцин от SARS-CoV-2 это был наиболее значимый риск, поскольку этот феномен хорошо известен для вакцин от первого SARS-CoV и коронавирусов животных [16]. Теоретически для минимизации риска ADE желательны вакцины, вызывающие сильный Т-клеточный иммунный ответ и максимально имитирующие инфекцию вирусом. С этой точки зрения РНК-вакцины и векторные вакцины выглядят предпочтительнее,

однако прямых сравнений иммунного ответа на разные вакцины пока что не проводилось.

Важным фактором распространения вакцин в мире будет не столько эффективность, сколько простота производства и применения (требования к соблюдению холодовой цепи). Оценить возможности масштабирования производства на основе опубликованных данных сложно, а по условиям логистики на сегодня наименее предпочтительной выглядит вакцина «Phizer-BioNTech», требующая транспортировки при -70°C . В любом случае, чтобы вакцины начали вносить заметный вклад в борьбу с коронавирусом, необходимо привить хотя бы 20–30% населения. Темпы прививочных кампаний во всех странах, которые их начали (за исключением Израиля), на сегодня (январь 2021 г.) не позволяют рассчитывать на быстрый результат.

Новым вызовом в борьбе с пандемией в декабре 2020 г. стало появление в Великобритании нового штамма вируса, который обладает в полтора раза большей контагиозностью. Этот вариант вируса быстро вытеснил из циркуляции другие штаммы и обнаружен уже в десятках стран. Молекулярное расследование истории появления этого вируса показало, что перед возникновением он накапливал мутации во много раз быстрее, чем другие варианты SARS-CoV-2, но после возникновения и широкого распространения стал накапливать их с той же скоростью, что и обычные варианты [17]. Одним из объяснений этого феномена может быть несколько межвидовых переходов в истории этого вируса, например, от человека к норкам и обратно, поскольку при этом возрастает скорость мутации вируса [18]. Другим объяснением может быть экспериментальное использование препаратов, повышающих скорость мутаций у коронавируса. Примером является препарат Molnupiravir (известный ранее как EIDD-2801), аналог нуклеозидов, предложенный для борьбы с коронавирусом. В отличие от других препаратов этой группы, которые блокируют работу вирусной полимеразы, этот препарат действует за счет повышения частоты ошибок при копировании генома [19]. В оптимальных условиях это делает невозможным репликацию вируса, но при недостаточной дозировке может вести к ускоренному возникновению новых вариантов вируса. Появление нового более заразного штамма уменьшает вероятность быстрого окончания пандемии. Во-первых, резко снижается общая эффективность ставших уже привычными ограничительных мероприятий (достигнутый уровень разобщения населения и соблюдения масочного режима). Во-вторых, возрастает риск перегрузки системы здравоохранения. Но самая важная проблема заключается в том, что размер иммунной прослойки, которая требуется для прекращения распространения вируса, напрямую зависит от его

контагиозности. Если для контроля вируса с базовым числом репродукции (средним количеством новых случаев на одного больного) 3 теоретически достаточно иммунной прослойки 66%, то для вируса с базовым числом репродукции 5 нужно уже 80%. Таким образом, появление нового варианта вируса отодвигает окончание пандемии и требует дополнительных ресурсов.

Несмотря на огромные социальные и экономические потери, COVID-19 нельзя назвать пессимистичным сценарием пандемии. Возникновение этого вируса более 100 лет назад могло вообще пройти незамеченным по причине низкого количества лиц из «групп риска» и высокой общей смертности. По некоторым оценкам, в природе существует порядка миллиона вирусов млекопитающих, которые потенциально могут перейти к человеку. Вирусы других групп много раз в год переходят от человека к животным и обратно, а затем распространяются по всей Земле. Они не вызывают видимых пандемий, но на их примере видно, что теоретических препятствий для повторения событий 2020 г. нет. В природе обнаружены сотни вирусов, родственных вирусу кори, который имеет у взрослых летальность, сопоставимую с COVID-19, однако на порядок более заразный. С другой стороны, вспышка SARS в 2002–2003 гг. характеризовалась летальностью порядка 10% и по чистой случайности не переросла в полномасштабную пандемию.

Пандемия COVID-19 не только выявила недостатки систем здравоохранения во всем мире, но и показала ограниченную способность стран учиться на чужих (и на своих) ошибках и неготовность большинства общественных институтов к противодействию биологическим угрозам. С другой стороны, пандемия позволила значительно модернизировать медицинские службы и дала новый толчок развитию вирусологии. Кроме того, пандемия доказала ценность научных коллективов, способных быстро переключаться с одного патогена на другой, и огромное значение опыта фундаментальных исследований и разработки средств диагностики, противовирусных препаратов и вакцин даже в тех условиях, когда их коммерческая ценность ранее представлялась сомнительной.

Благодарности

Автор благодарит Г.Г. Карганову за ценные замечания и предложения.

Литература

1. Düx A. et al. Measles virus and rinderpest virus divergence dated to the sixth century BCE // *Science* (80-.). 2020. Vol. 368, № 6497.
2. Troupin C. et al. Large-Scale Phylogenomic Analysis Reveals the Complex Evolutionary History of Rabies Virus in Multiple Carnivore Hosts // *PLoS Pathog.* 2016. Vol. 12, № 12.

3. Karesh W.B. et al. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories // *Lancet*. 2012. Vol. 380, № 9857.
4. Menachery V.D. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21, № 12.
5. Corman V.M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR // *Eurosurveillance*. 2020. Vol. 25, № 3.
6. Braun J. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19 // *Nature*. 2020. Vol. 587, № 7833.
7. Tillett R.L. et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study // *Lancet Infect. Dis.* 2021. Vol. 21, № 1.
8. Galanti M., Shaman J. Direct Observation of Repeated Infections With Endemic Coronaviruses // *J. Infect. Dis.* 2020.
9. Veronese N. et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature // *Front. Med.* 2020. Vol. 7.
10. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report // *N. Engl. J. Med.* 2020.
11. Paranjpe I. et al. Association of Treatment Dose Anti-coagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 76, № 1.
12. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>.
13. Joshi S. et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 102.
14. Beigel J.H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383, № 19.
15. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development // *Nature*. 2020. Vol. 586, № 7830.
16. de Alwis R. et al. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 55.
17. Rambaut A. et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations [Electronic resource] // Pre-print. 2020. URL: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563> (accessed: 09.01.2021).
18. Oude Munnink B.B. et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans // *Science* (80-.). 2021. Vol. 371, № 6525.
19. Sheahan T.P. et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice // *Sci. Transl. Med.* 2020. Vol. 12, № 541.

Автор:

Лукашев Александр Николаевич — директор Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., член-корреспондент РАН; тел.: 8 (499)245-35-78, e-mai: alexander_lukashev@hotmail.com