

УДК 614.2

DOI: 10.25742/NRIPH.2020.04.014

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ОТ СОЗДАНИЯ ДО НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ

Тельнова Е.А.<sup>1</sup>, Щепин В.О.<sup>1</sup>, Загоруйченко А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация*

### Ключевые слова:

противовирусные препараты, инфекционные заболевания, вирусы, COVID-19, вакцины.

### Аннотация

Ежегодно, по данным Всемирной организации здравоохранения, доля инфекционных заболеваний составляет примерно 25% от общего числа болезней со смертельным исходом. Инфекции остаются в списке одной из главных причин смертности. В связи с этим открытие вирусов, а потом и появление лекарственных препаратов для лечения и профилактики заболеваний, вызванных вирусами, имеет огромное значение для всего человечества. Все это послужило серьезным импульсом для изучения структуры вируса, а также процессов их репродукции в организме «хозяина», исследования их распространения и профилактики. В обзоре говорится об истории открытия вирусов, а также истории создания современных противовирусных препаратов. До недавнего времени этому вопросу уделялось не так много внимания. В связи с особой активностью различных вирусных инфекций, таких как СПИД, гепатит, герпес, а также грипп, пневмония, а сейчас еще и COVID-19, конец XX и начало XXI века характеризуется бурным развитием вирусологии, иммунологии, микробиологии, а также биохимии, биотехнологии, генной инженерии и других наук. Благодаря этому удалось синтезировать много новых лекарственных препаратов для профилактики, диагностики и лечения вирусных заболеваний, относящихся к различным фармакологическим группам. Авторы статьи изучили современный арсенал противовирусных препаратов, принцип их действия и применения, классификации, структуры; рассмотрели особенности вируса как фармакодинамической мишени, проблемы фармакотерапии вирусных инфекций.

## ANTIVIRAL DRUGS: FROM CREATION TO THE PRESENT

Telnova E.A.<sup>1</sup>, Shchepin V.O.<sup>1</sup>, Zagoruychenko A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation*

### Keywords:

antiviral drugs, infectious diseases, viruses, COVID-19, vaccines.

### Abstract

Every year, according to the World Health Organization, infectious diseases account for approximately 25% of the total number of fatal diseases. Infections remain one of the leading causes of death. In this regard, the discovery of viruses, and then the appearance of drugs for the treatment and prevention of diseases caused by viruses, is of great importance for all of humanity. All this served as a serious impetus for studying the structure of the virus, as well as the processes of their reproduction in the body of the "host", researching their distribution and prevention. The review talks about the history of the discovery of viruses, as well as the history of the creation of modern antiviral drugs. Until recently, this issue has received little attention. Due to the special activity of various viral infections such as AIDS, hepatitis, herpes, as well as influenza, pneumonia, and now also COVID-19, the late XXth and early XXIst centuries are characterized by the rapid development of virology, immunology, microbiology, as well as biochemistry, biotechnology, genetic engineering and other sciences. Thanks to this, it was possible to synthesize many new drugs for the prevention, diagnosis and treatment of viral diseases belonging to various pharmacological groups. The authors of the article studied the modern arsenal of antiviral drugs, the principle of their action and use, classification, structure; considered the features of the virus as a pharmacodynamic target, the problems of pharmacotherapy of viral infections.

Пандемия COVID-19 актуализировала изучение и анализ проблем в области истории медицины, общественного здоровья, связанных с историей открытия вирусов, появления лекарственных препаратов для лечения и профилактики заболеваний, ими вызванных.

Начало исследования вирусов было положено в 1892 году русским ученым Д.И. Ивановским, который считается основоположником вирусологии [1; 2, с. 23-26; 3, с. 20-22]. В своей статье он описал патоген растений табака, а в 1898 году Мартином Бейеринком был открыт вирус табачной мозаики.

В конце XX века было обнаружено и изучено 1500 вирусов, 500 из которых порождают разные заболевания у человека.

По данным Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) ежегодно по всему миру регистрируется около 500 миллионов заболевших гриппом [2, с. 23-24; 4; 5, с. 10-15]. В России эта цифра составляет от 29,1 до 42,3 миллиона человек. Однако существует мнение, что в течении года гриппом в нашей стране переболевает каждый шестой-седьмой житель. В этом году весь мир столкнулись с новым заболеванием, вызванным коронавирусной инфекцией.

Важнейшей задачей стала разработка новых способов противовирусной защиты организма и препаратов для диагностики, профилактики и лечения. При разработке новых противовирусных лекарственных препаратов особого внимания требуют те инфекции, против которых не разработаны вакцины или имеющиеся вакцины малоэффективны.

Изначально уточним, что вирус (от лат. «virus» – яд) - «простейшая, внеклеточная форма жизни, микроскопическая частица, представляющая собой молекулы нуклеиновых кислот (ДНК или РНК), заключенные в белковую оболочку (капсид) и способные инфицировать живые организмы» [2, с. 24-27]. В зависимости от типа нуклеиновой кислоты, которая по сути является генетическим материалом, вирусы разделяют на ДНК-содержащие или РНК-содержащие вирусы. Существуют также исключения, имеющие только ДНК или РНК, или, например, такие мимивирусы, включающие два типа молекул.

ДНК-содержащие вирусы – вирусы герпеса, папиллом, аденовируса, оспы, цитомегаловируса, вирус гепатита Б, Эпштейн-Барра.

РНК-содержащие вирусы – вирусы гриппа, кори, краснухи, гепатита А, полиомиелита, бешенства, респираторно-сцинтиальный вирус.

Вопрос появления вирусов в процессе эволюции недостаточно изучен. Предполагают, что они могли передаваться между клетками или образоваться из бактерий.

Поскольку важным свойством вирусов является способность размножаться вне клетки и выступать как химические соединения, то они представляют собой облигатные паразиты. Вирусы – образования, которые могут поражать все виды живых организмов от растений до бактерий.

В нынешнее время общеизвестно, что вирусы размножаются в клетках растений, животных, грибов и бактерий или бактериофагов. Отдельными исследованиями также выявлен вирус, способный поражать другие вирусные частицы, или вирус-сателлит [4; 5, с. 25–27].

Вирусы бывают простые и сложные. В состав просто организованных вирусов входит нуклеиновая кислота и нескольких белков, формирующих вокруг нее оболочку – капсид, например, вирус табачной мозаики. Сложно организованные вирусы имеют дополнительную оболочку – белковую или липопротеиновую. Иногда в наружных оболочках сложных вирусов, помимо белков, имеются углеводы. Примером сложно организованных вирусов служат возбудители гриппа и герпеса, а «их наружная оболочка – фрагмент ядерной или цитоплазматической мембраны клетки-хозяина, из которой вирус выходит во внеклеточную среду» [1; 3, с. 23–27; 4].

Необходимо отметить, что пока вирус находится вне клетки или в порядке зарождения, он является независимой частицей. Размеры вирусов составляют одну сотую бактерий.

Цель исследования - проанализировать современный арсенал противовирусных препаратов, принцип их действия и применения, классификации, структуры; рассмотреть особенности вируса как фармакодинамической мишени и сформулировать проблемы фармакотерапии вирусных инфекций.

Методы.

В ходе данного исследования применялись: библиографический, информационно-аналитический методы, контент-анализ. Информационной основой послужили литературные источники и данные средств массовой информации. В статье

были проанализированы отдельные аспекты истории открытия вирусов и создания современных противовирусных препаратов, изучены особенности, принципы действия и применения противовирусной терапии.

Результаты и обсуждение.

Вирусные заболевания являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем XXI века [1; 6; 7]. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции занимают первое место среди причин заболеваемости в мире. Ежегодно болеет до 500 миллионов человек, из которых около 2 миллионов – умирают. Например, больше 90% взрослых заражено вирусом простого герпеса 1-го типа. Более 70% – цитомегаловирусом, при этом у 75% инфицированных в течение жизни происходит рецидив заболеваний, а у некоторых они повторяются неоднократно. Вирусом иммунодефицита человека инфицировано более 40 миллионов человек, около 3 миллионов – ежегодно умирает от СПИДА, ежедневно заражается около 14 тысяч человек. ВИЧ передается от матери к ребенку при рождении в 30-50% случаев (трансплацентарно или при прохождении через родовые пути), а в 75% случаев – при грудном вскармливании. Знание врачами современного арсенала лекарственных средств, механизма их действия, способов проникновения в организм, фармакокинетических характеристик и последствий их использования, является необходимым базисом для эффективной и безопасной фармакотерапии вирусных заболеваний, значение которых трудно переоценить в условиях эпидемического неблагополучия.

Создание эффективных средств и стратегий борьбы с вирусными инфекциями является одной из приоритетных задач медицины, вирусологии и фармакологии.

Для разработки новых лекарственных препаратов, используемых в целях эффективного лечения и профилактики заболеваний инфекционного характера, важно знание путей передачи вирусов.

Существуют различные способы распространения вирусов: у растений - от растения к растению при помощи насекомых (тля); у животных - через кровососущих насекомых; у человека вирусные частицы передаются различными путями, что предопределяется локализацией клеток, чувствительных к механизму передачи инфекции.

Некоторые вирусы имеют определенный способ проникновения в организм человека или животного, например, коронавирусы, аденовирусы, риновирусы могут размножаться только в клетках слизистых оболочек дыхательных путей, поэтому один путь попадания в организм - воздушно-капельный. Репродукция других видов вирусов происходит в разных клеточных системах. Примером являются вирусы герпеса и оспы, которые способны вызвать заболевание при внутрикожном, внутривенном, интраназальном, внутримозговом введении [4; 6; 7].

В естественных условиях выделяют следующие пути попадания вируса в организм:

- воздушно-капельный путь. При таком способе распространения вирус попадает в организм человека в составе капель, попавших в воздух из дыхательных путей инфицированного. Чем меньше капли вирусных частиц попадают в организм человека, тем легче и глубже они туда могут проникать вместе с частицами пыли. Таким образом, крупные частицы пыли начинают оседать на слизистой оболочке носа, а мелкие (не более 2 мкм) могут проникнуть глубоко в дыхательные пути и достичь альвеол.

Две группы вирусов попадают в организм воздушно-капельным путем: 1) респираторные вирусы размножаются в эпителии слизистой оболочки дыхательных путей, вызывая местную (реже генерализованную) инфекцию, а затем выводятся из организма; 2) вирусы, для которых дыхательные пути являются только входными воротами инфекции. Не вызывая местных повреждений ткани, эти вирусы способствуют развитию генерализованной инфекции, часто сопровождающейся вторичным поражением дыхательных путей. К ним относятся вирусы натуральной и ветряной оспы, кори, свинки.

- пищевой. В пищеварительном тракте данным путем распространяются энтеровирусы, реовирусы, многие альфа-вирусы, аденовирусы, некоторые парвовирусы и др.

- трансмиссивный. В организм такой вирус попадает при укусе кровососущего насекомого (к таким возбудителям трансмиссивных инфекций относят арбовирусы и некоторые вирусы семейства рабдовирусов).

- через кожу. Иные вирусы передаются через поврежденную или даже неповрежденную кожу, например, вирусы бешенства (при укусе живот-

ных), коровьей оспы, папилломы.

- половой. В организм половым путем проникают вирусы герпеса, бородавок человека (семейство паповавирусов).

- парентеральный. Примером передачи такого вируса является гепатит В. Заражение вирусом может произойти при всякого рода парентеральных манипуляциях – хирургических вмешательствах, переливании крови, стоматологических операциях, при маникюре и педикюре и т.д.

- вертикальный. С этим механизмом передачи вируса можно столкнуться, в частности, при интеграционных инфекциях, когда в дочерние клетки попадает клеточный геном с интегрированными последовательностями вирусного генома, и при инфекциях с внутриутробным заражением плода, что характерно для вируса краснухи при заболевании женщин, особенно в первые 3 месяца беременности. Поражения плода могут вызывать вирусы цитомегалии, простого герпеса, Коксаки и др.

Первым специфическим противовирусным средством был признан тиосеиткарбазон, вирулоцидное действие которого в 1946 г. описал Г. Домагк. Лекарственный препарат этой группы, тиоцетозон, обладает некоторой противовирусной активностью, но недостаточно эффективен и его в настоящее время используют в качестве противотуберкулезного препарата. Производные этой группы 1,4-бензохинон-гуанил-гидразинотиосемикарбазон или «фарингосепт», произведенный в Румынии, используют в виде перлингвальных, рассасывающих во рту таблеток (табл. 1).

В дальнейшем был синтезирован метисазон, эффективно подавляющий размножение вирусов оспы, а в 1959 г. нуклеозид, изоксуридин, действующий против простого вируса герпеса.

Изучение действия противовирусных химиопрепаратов показало, что они селективно ингибируют отдельные этапы вирусной репродукции, и, соответственно, препараты этого типа могут угнетать адсорбцию вируса, проникновение его в клетку, высвобождение вирусного генома; подавляют синтез «ранних» и «поздних» вирусных белков-ферментов и синтез нуклеиновых кислот; угнетают «сборку» вирионов.

Другой тип препаратов опосредованно действует через клетку «хозяина» и соответственно оказывает влияние на структуру клеток, принимающих участие в механизме репродукции вируса. Сюда же можно отнести вещества, действующие на зараженные вирусом клетки и приводящие к их элиминации из организма. Таким образом, обобщая вопрос развития вируса, можно утверждать, что развитие вируса состоит из:

1. Адсорбции (фиксация) вируса на мембране клетки хозяина.
2. Проникновения (пенетрация) вируса в клетку.
3. Депротенинизации (утрата белковой оболочки вируса).
4. Репликации (размножение).
5. Сборки вирионов.
6. Выхода вирионов из клетки.

Таким образом, противовирусные препараты классифицируют по применению и по химической природе.

Клинико-фармакологическая классификация или классификация по применению выделяет: 1) противогерпетические и противцитомегаловирусные; 2) противооспенные; 3) препараты, влияющие на вирус иммунодефицита человека; 4) противогриппозные препараты; 5) лекарственные средства широкого спектра действия (интерфероны и интерферогены) (табл. 3).

Годы	Событие
1946	Предложен в качестве противовирусного препарата тиосемикарбазон (описал Г. Домагк)
1950	Открыт метисазон
1957	Открыт интерферон Айзексом и Линденманом
1959	Открыт идоксуридин, действующий против вируса простого герпеса
1957-1967	Исследованы общие закономерности продукции и действия интерферона. Установлена универсальность феномена образования клеток белка клетками всех позвоночных (от рыб до человека) и разработаны основные методы его получения и очистки.
1964	Синтезирован адамантан, затем ремантадин и другие производные адамантана
1970	Открыт тилоран индуктор интерферона

Таблица 2

Механизм действия антивирусных средств

Механизм действия антивирусных средств	Названия лекарств
Блокирование проникновения и освобождения генома вируса из капсулы внутри клетки хозяина.	Амантадин; Римантадин; Оксолин; Арбидол.
Ингибирование процесса сборки вирусных частиц и их выход из цитоплазмы клетки.	Ингибиторы протеаз ВИЧ; Интерфероны.
Блокирование синтеза вирусной РНК или ДНК	Видарабин; Ацикловир; Рибавирин; Идоксуридин.
Угнетение сборки вирионов	Метисазон.

Таблица 3

Классификация противовирусных лекарственных средств по применению

Противогриппозные	Оксолин Римантадин Осельтамивир Арбидол
Препараты широкого спектра действия	Интерфероны и интерфероногены
Лекарства, влияющие на вирус иммунодефицита человека	Фосфаноформат Азидотимидин Ставудин Ритонавир Индинавир
Противогерпетические	Пенцикловир Теброфен Флореналь Фамцикловир Ацикловир Идоксуридин
Против вируса ветряной оспы	Метисазон Ацикловир Фоскарнет
Противоцитомегаловирусные	Фоскарнет Ганцикловир
Против вируса гепатита В и С	Интерфероны альфа
Антиретровирусные	Абакавир Диданозин Ритонавир Ампренавир Ставудин

Таблица 4

Классификация противовирусных лекарственных средств по происхождению

Группа средств	Примеры наименований
Аналоги нуклеозидов	Ацикловир Видарабин Идоксуридин Зидовудин
Производные липидов	Саквинавир Инвираза
Производные тиосемикарбазона	Метисазон
Производные адамантана	Мидантан Ремантадин
Биологические вещества, продуцируемые клетками макроорганизма	Интерфероны

Следует отметить, что антивирусными свойствами обладают разные вещества, поэтому препараты на их основе имеют классификацию и по происхождению, по которой выделяют некоторые виды лекарств (табл. 4).

Согласно классификации, основанной на химической природе антивирусных препаратов, различают следующие группы: 1) аномальные нуклеозиды; 2) производные адамантана; 3) производные тиосемикарбозонов; 4) синтетические аминокислоты; 5) аналоги пиррофосфата; 6) вируслицидные препараты; 7) интерфероны и индукторы интерферона; 8) прочие.

Применительно к определению, данному действующим законодательством, «иммунобиологические лекарственные препараты (далее – ИЛП) это лекарственные препараты биологического происхождения, предназначенные для иммунологической диагностики, профилактики и лечения заболеваний»<sup>1</sup>.

Этиотропная терапия, направленная на устранение причины заболевания, бывает:

1. Специфическая (вакцины);
2. Неспецифическая (достигается с помощью интерферонов или иммуномодуляторов);
3. Химическая (подавляющие репродукцию вирусов химиопрепаратов).

<sup>1</sup> Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Российская газета. – 2010. – № 78 (5157).

Не меньшее значение чем лечение имеет профилактика вирусных заболеваний. Основное средство профилактики – это вакцины [4]. Организм способен сам оказать сопротивление большинству болезнетворных микроорганизмов. При этом слизистые оболочки, кожа и иммунная система организма – это своего рода барьер организма. Чтобы он успешно сопротивлялся вирусам, необходим набор средств для уничтожения чужеродных структур. Такие свойства имеют иммунитет и интерфероны. Открытие интерферонов – своего рода сенсация для всего человечества.

Таким образом, интерфероны – гликопротеины, которые создаются клетками организма в ответ на вирусную инфекцию. Они блокируют репликацию вируса в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы. Различают две серологические группы интерферонов: 1-типа интерфероны (альфа и бета) и 2-го типа. Интерфероны 1-го типа оказывают противовирусное и противоопухолевое действие, в то время как интерфероны 2-го типа регулируют специфический иммунный ответ и неспецифическую резистентность. Все лекарства, применяемые для профилактики вирусных инфекций, условно разделяют на группы по различным критериям (табл. 1, 3, 4). Так, имеются лекарственные средства для специфической и неспецифической профилактики заболеваний.

Нужно подчеркнуть, что наиболее эффективными средствами специфической профилактики, создания активной иммунной защиты, являются вакцины, сыворотки, иммуноглобулины [4; 7]. В ответ на введение вакцин в организме образуются антитела, способные обезвредить вирус в любой момент. Активная иммунизация хорошо работает и предотвращает такие заболевания как: грипп, гепатит, корь, краснуху и другие. Такой способ профилактики является долгосрочным, а иногда достаточно одного, разового введения вакцины для предотвращения развития болезни вплоть до конца жизни человека. Формирование пассивного иммунитета происходит в тот момент, когда нужна срочная помощь, так как развивается быстро, что позволит иммуноглобулинам, сывороткам уничтожить вирусы бешенства, клещевого энцефалита, гепатита [7]. В результате вводятся в организм готовые иммуноглобулины и сыворотки, которые могут разрушить вирусы во время их вторжения. Данный метод используется, когда наблюдается отсутствие возможности для создания активной иммунизации населения, а человек может находиться в контакте с инфицированными людьми, либо вирус проник в организм другими путями. Иммуноглобулин – глобулярный белок, который содержится в крови позвоночных животных и человека, связывает и обезвреживает проникающие в организм чужеродные белки и микроорганизмы.

Неспецифическая профилактика происходит после использования противовирусных препаратов, поливитаминов. Лекарственная терапия для профилактики вирусов может иметь синтетическую структуру или растительное происхождение и быть получена из крови человека или с применением генной инженерии [4; 7].

Эффективными профилактическими средствами являются препараты интерферона, которые способствуют не только предотвращению размножения вирусов герпеса, гриппа, ОРВИ, но также увеличивают число защитных клеток-макрофагов. К ним относятся: виферон, инфагель, гриппферон, реаферон, генферон и др. К лекарственным средствам, стимулирующим образование интерферона в организме и предотвращающим развитие вирусной инфекции, относят: циклоферон, неовир, тилорон (амиксин, лавомакс, тилаксин, иммустат, арбидол, арпепфлю), умифеновир, кагоцел.

Вакцины. Открытие вакцинации как нового метода терапии дало толчок для нового витка в

истории борьбы с инфекциями [4]. Разработанные для иммунизации по основным характеристикам лекарственные препараты разделяют на несколько классов:

1. Живые вакцины. Основу препаратов составляют ослабленные микроорганизмы – возбудители болезней, способные вызвать адекватный иммунный ответ. К данной группе относятся вакцины от полиомиелита, кори, краснухи, гриппа, эпидемического паротита, ветряной оспы, туберкулеза, ротавирусная инфекция.

2. Инактивированные вакцины. В состав данного вида вакцин входят мертвые (убитые) вирусы или их фрагменты. В данную группу входят прививки против гриппа, брюшного тифа, клещевого энцефалита, бешенства, гепатита А, менингококковой инфекции.

3. Анатоксины (токсоиды). Представляют собой особым образом обработанные токсины вирусов, на основе которых изготавливают прививочный материал от коклюша, столбняка, дифтерии.

4. Химические вакцины – содержат компоненты клеточной стенки или других частей возбудителя, например, вакцина против менингококковой инфекции.

5. В последнее время создали такой вид вакцин как молекулярные вакцины. Материалом для них стали рекомбинантные белки или их фрагменты, синтезированные в лаборатории на основе применения методов генной инженерии (рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита).

В Государственном реестре лекарственных средств в настоящее время зарегистрировано свыше 6200 иммунобиологических препаратов, около 270 торговых названий и около 70 действующих веществ. В том числе в России зарегистрированы следующие варианты:

Неживые вакцины от следующих инфекций условно подразделяются на:

- вирусный гепатит В (Регевак, Вакцина рекомбинантная дрожжевая, Комбиотех);
- вирусный гепатит А (Хаврикс, Аваксим, Альгавак);
- полиомиелит ИПВ (Полимилекс, Полиорикс, Имовакс Полио в составе комплексных вакцин);
- грипп (инфлювак, ваксигрип, ультрикс, грипполы, совигрипп);
- клещевой энцефалит (Клещ-Э-Вак, Энцевир, Энцевир Нео, Энцепур, ФСМЕ-иммун, вакцина от клещевого энцефалита от института Чумакова без фирменного наименования);

- вирус папилломы человека (Гардасил, Церварикс);
- коклюш, дифтерия, столбняк (в составе комплексных вакцин: АКДС, Бубо-Кокк, Бубо-М, Пентаксим, Тетраксим, Инфанрикс, Адасель);
- гемофильная инфекция тип b (Акт-хиб, Хиберикс, в составе комплексных вакцин);
- пневмококк (Превенар 13, Синфлорикс, Пневмо 23, Пневмовакс 23);
- менингококк (Менактра, Менвео, Менцевакс и другие).

Живые вакцины включают:

- вакцина от туберкулеза (БЦЖ, БЦЖ-М);
- коревая вакцина (моновакцина без фирменного наименования);
- краснушная вакцина (моновакцина без фирменного наименования);
- паротитная вакцина (моновакцина без фирменного наименования);
- корь+паротит (дивакцина без фирменного наименования);
- вакцина от кори, краснухи, паротита (Приорикс, MMR-II);
- вакцина от ветряной оспы (Варилрикс);
- оральная полиомиелитная вакцина (Бивак полио);
- вакцина оральная от ротавируса (Ротатек).

Сегодня особую актуальность имеют две инфекции: грипп и COVID-19 [8; 9; 10]. Оба заболевания, с одной стороны, схожи, и в то же время имеют существенные отличия. Сезонный грипп – это вирусная инфекция, поражающая органы дыхания. COVID-19 – это вирусная инфекция с полиорганным поражением, включающим органы дыхания, обонятельный анализатор, сердце, почки, кишечник, сосуды [10; 11 с. 191–195].

Впервые вирусы гриппа громко и трагически заявили о себе в 1918-1919 гг., когда пандемия испанского гриппа, известная так же, как «испанка», забрала жизни более 50 миллионов человек. Она является наиболее масштабной пандемией гриппа за всю историю. Относительно недавно, в 2009 году, человечеству пришлось пережить еще одну пандемию так называемого «свиного» гриппа. Практически через 100 лет после «испанки» очень громко о себе заявил COVID-19.

Поэтому очень важно определиться как с профилактикой, так и с лечением COVID-19. Что касается профилактики, то сегодня мы уже имеем вакцину «Спутник-V», разработанную в Национальном исследовательском центре эпидеми-

ологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалея и проходящую третью фазу испытаний, в которой примут участие тысячи человек. Практически на подходе вакцины, разработанные в научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, в Федеральном медико-биологическом агентстве и ЗАО «БИОКАД».

Если говорить о лечении коронавирусной инфекции, то Минздравом, в основном, на основе клинического опыта по ведению пациентов с атипичной пневмонией специалистами Сеченовского университета, Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, представлена обновленная, 8-ая версия «Временных методических рекомендаций «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19» [6]. Подбор лекарственных препаратов происходит методом проб и ошибок. Основу предлагаемого Минздравом перечня препаратов составляют противовирусные препараты и препараты интерферона. «В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся фавипиравир, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), препараты интерферона-альфа, а также ремдесивир, умифеновир» [9].

Отмечается, что на сегодня нельзя привести однозначный вывод об эффективности или неэффективности этих лекарств. Допустимо их использование только по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения.

При этом препараты лопинавир и ритонавир были исключены из рекомендаций, как не показавшие достаточной эффективности. Кроме того, в схему лечения включен новый российский препарат для системной противовоспалительной терапии — левелимаб.

На основе данных клинического опыта лечения атипичной пневмонии в прошлые эпидемии, были обозначены лекарства для лечения коронавирусной инфекции. Эти этиотропные препараты рекомендованы в настоящее время к применению. При этом эффективность лекарств, перечислен-

ных ниже, в отношении вируса SARS-CoV-2, нуждается в дальнейшем изучении [12, с. 25-30; 13; 14, с. 5; 15, с. 197-200].

Механизм действия противомаларийных препаратов (хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин) на вирус не изучен до конца, поэтому предполагается, что эта терапия не дает внедряться вирусу в клетку и препятствует его размножению. Хлорохин блокирует связывание вируса с порфирином эритроцитов, поэтому не допускает появления гипоксии.

Выявлено, что противовирусная терапия в настоящий момент обеспечивается назначением ингибиторов протеазы ВИЧ. Протеаза – фермент, который вирус иммунодефицита использует для синтеза белков [14, с. 5; 15, с. 197-199].

Лекарственная комбинация лопинавира+ритонавира (оригинальный препарат Калетра; дженерики – Ритокон, Калидавир, Алувиа, Лопимун) эффективно применяется как антиретровирусная терапия и зарегистрирована для лечения ВИЧ-инфекции. Если анализировать антиретровирусные препараты, то какие препараты стоит принимать при коронавирусе и какие конкретно разрешается? Есть сведения о возможности приема препаратов лопинавира+ритонавира, так как имеется способность этих веществ подавлять протеазу коронавируса, но в данном случае такая терапия расценивается как экспериментальная.

Иммуномодулирующая терапия предусматривает назначение препаратов интерферонов, которые «пробуждают» клетки организма для борьбы с коронавирусом. Интерферон бета-1b применяется для подкожного введения, оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие. Вводится подкожно каждые 2 суток. Он также используется в комбинации с лопинавиром+ритонавиром и более эффективен, чем ИФН- $\alpha$ 1b, ИФН- $\alpha$ 1a.

За счет того, что препарат стимулирует синтез противовоспалительных цитокинов, он оказывает патогенетическое действие. Рекомбинантный интерферон альфа-2b в виде раствора для введения в нос также оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное и противовирусное действие и запускает процесс подавления репликации вируса, так как организм сам начинает вырабатывать интерфероны, блокирующие размножение вирусов. Также проводится применение антибиотика Азитромицин в комбинации с гидроксихло-

рохином.

Согласно рекомендациям ВОЗ, противовирусные препараты с возможной эффективностью могут использоваться без показаний, указанных в инструкции. Если противовирусные препараты эффективны, они могут использоваться в режиме «off-label» (за пределами инструкции).

Основываясь на опыте китайских врачей, есть случаи применения плазмы переболевших пациентов, в которой уже имеются антитела и этот опыт дает положительные результаты.

При симптоматической терапии коронавируса используются жаропонижающие средства, которые назначаются при температуре более 38°C. Жаропонижающим первого уровня является парацетамол.

Лечение ринита проводится увлажняющими средствами на основе морской воды и сосудосуживающими каплями (деконгестанты) [16, с. 319-323; 17, с. 52-53]. Изотонические растворы морской воды хорошо увлажняют слизистую и способствуют устранению слизи, а гипертонические растворы применяются при заложенности носа. Для лечения кашля применяют муколитики (Амброксол) и бронхолитики (Бронхолитин, Сальбутамол).

Однако, имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии перечисленными препаратами не позволяют сделать однозначные выводы об их эффективности или неэффективности.

Так, при среднетяжелой и тяжелой форме пневмонии применение моноклональных антител тоже дает хорошие результаты. Проведенные исследования в ряде стран показали, что смертность при коронавирусной инфекции неразрывно связана с повышением воспалительного цитокина интерлейкина-6 (далее – ИЛ-6), который координирует иммунный воспалительный ответ. ИЛ-6 — самый важный медиатор острой фазы воспаления. Учитывая то, что определенные препараты моноклональных антител являются ингибиторами рецепторов интерлейкина-6, то их целесообразно использовать при данной инфекции как патогенетическое лечение [17, с. 52-55; 18, с. 106-107].

Интересен опыт иностранных коллег, например китайских врачей. Эффективный препарат от коронавируса в Китае в настоящее время не найден. Согласно рекомендации Национальной комиссии по здравоохранению Китая рекомендуется следующая противовирусная терапия:

- интерферон альфа и комбинация лопинавир+ритонавир (препарат Алувиа, Калетра);
- Рибавирин с интерфероном альфа-2b;
- Рибавирин и лопинавир+ритонавир;
- лопинавир + ритонавир, хлорохин, Арбидол.

В целом опыт иностранных коллег пока недостаточно представлен в научной литературе.

Заключение.

В настоящее время во многих странах продолжают разработки новых групп лекарственных препаратов, позволяющих достигнуть высокой эффективности противовирусной терапии.

Основной целью противовирусной терапии является излечение от инфекции, то есть достижение устойчивого иммунного ответа, который означает отсутствие РНК вируса, определяемой методом полимерной цепной реакции (ПЦР) в

сыворотке крови, после окончания лечения и сохранения этого результата через 12 или 24 недели после завершения противовирусной терапии. Применяемые в настоящее время лекарственные препараты, как для профилактики, так и для лечения коронавирусной инфекции, требуют дальнейшего исследования их эффективности.

В России началось применение вакцины «Спутник-V», разработанной сотрудниками Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалея. Авторы будут следить за результатами этой вакцинации и знакомить с ними читателей журнала «Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко».

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. История открытия вирусов. Известные микробиологи. - URL: <https://fb.ru/article/357518/istoriya-otkryitiya-virusov-izvestnyie-mikrobiologi>
2. Кузнецов Н.И. Современные принципы противовирусной терапии гепатита С. Современный взгляд на проблему / Н.И. Кузнецов, Е.С. Романова, Г.Ю. Старцева // Российский семейный врач. - 2018. - Т. 22. - № 3. - С. 23-27.
3. Бизунок Н.А. Противовирусные средства / Н.А. Бизунок, А.В. Гайдук. - Минск: БГМУ, 2016. - 52 с.
4. Зверев В.В. Вакцины: от Дженнера и Пастера до наших дней. - URL: [https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya\\_bibliotheca/430109/Vaktsiny\\_ot\\_Dzhennera\\_i\\_Pastera\\_do\\_nashikh\\_dney](https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_bibliotheca/430109/Vaktsiny_ot_Dzhennera_i_Pastera_do_nashikh_dney)
5. Дьячкова С.Я. Противовирусные средства / С.Я. Дьячкова, В.А. Николаевский. - Воронеж: ВГУ, 2008. - 149 с.
6. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8. - URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf)
7. Новые средства лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ. - URL: <https://www.lvrach.ru/2004/10/4531893>
8. Райта К. 10 препаратов для борьбы с коронавирусом / К. Райта. - URL: <https://basetop.ru/10-preparatov-dlya-borby-s-koronavirusnoj-infekciej/>
9. Минздрав заявил об эффективности препарата «Фавипиравир» от COVID-19. - URL: [https://yandex.ru/news/story/Minzdrav\\_opublikoval\\_novye\\_rekomendacii\\_po\\_lecheniyu\\_COVID-19-13500b9ba6b645b981ce568f02fd1c16?from=newswizard&lang=ru&persistent\\_id=111517257&rubric=koronavirus&stid=5\\_WtLpua9pJzcfnGAo4e&tt=true&wizart=story](https://yandex.ru/news/story/Minzdrav_opublikoval_novye_rekomendacii_po_lecheniyu_COVID-19-13500b9ba6b645b981ce568f02fd1c16?from=newswizard&lang=ru&persistent_id=111517257&rubric=koronavirus&stid=5_WtLpua9pJzcfnGAo4e&tt=true&wizart=story)
10. Лучшие препараты для профилактики коронавируса. - URL: <https://vyborexperta.ru/krasota-i-zdorove/luchshie-preparaty-dlja-proflaktiki-koronavirusa/>
11. Смирнов Д.В. Возможное лекарство от COVID-19 / Д.В. Смирнов, А.Р. Садыкова // Индустриальная Россия: вчера, сегодня, завтра. - Екатеринбург, 2020. - С. 191-197.
12. Гуменюк Н.И. Эффективность декамтоксина против сложных вирусов, независимо от их антигенного строения: перспективы использования при современных вирусных заболеваниях дыхательных путей / Н.И. Гуменюк, Г.Л. Гуменюк, С.Г. Опимах // Актуальная инфектология. - 2020. - Т. 8. - № 1. - С. 25-32.
13. Применение даларгина для производства средств лечения коронавирусной инфекции COVID-19 - URL: <https://patenton.ru/patent/RU2728939C1>
14. Шамшева О.В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2) / О.С. Шамшева // Детские инфекции. - 2020. - № 19 (1). - С. 5-6.
15. Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций / М.Н. Болдырева // Иммунология. - 2020. - № 41 (3). - С. 197-205.
16. Драпкина О.М. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19 / О.М. Драпкина, Л.Э. Васильева // Кардиоваскуляр-

ная терапия и профилактика. - 2020. - Т. 9. - № 3. - С. 319-326.

17. Кураков Ф.А. Оценка перспектив разработки вакцины от коронавирусной инфекции средствами патентного анализа

Ф.А. Кураков, Л.А. Цветкова // Менеджер здравоохранения. - 2020. - № 4. - С. 52-57.

18. Суховская О.А. Коронавирус 2019-NCOV / О.А. Суховская // Медицинский альянс. - 2019. - № 7 (4). - С. 106-108.

## REFERENCES

1. *Istoriya otkrytiya virusov. Izvestnye mikrobiologi [History of discovery of viruses. Famous microbiologists]*. URL: <https://fb.ru/article/357518/istoriya-otkryitiya-virusov-izvestnyie-mikrobiologi> (in Russian).
2. Kuznecov N.I., Romanova E.S., Starceva G.Ju. Modern principles of antiviral therapy for hepatitis C. a Modern view of the problem. *Rossijskij semejnyj vrach [Russian family doctor]*, 2018, no. 3 (22), pp. 23-27 (in Russian).
3. Bizunok N.A., Gajduk A.V. *Protivovirusnye sredstva [Antiviral agents]*. Minsk, 2016, 52 p. (in Russian).
4. Zverev V.V. *Vakciny: ot Dzhennera i Pastera do nashih dnej [Vaccines: from Jenner and Pasteur to the present-day]*. URL: [https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya\\_bibliotheca/430109/Vaktsiny\\_ot\\_Dzhennera\\_i\\_Pastera\\_do\\_nashikh\\_dney](https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_bibliotheca/430109/Vaktsiny_ot_Dzhennera_i_Pastera_do_nashikh_dney) (in Russian).
5. D'jachkova S.Ja., Nikolaevskij V.A. *Protivovirusnye sredstva [Antiviral agents]*. Voronezh, 2008. 149 p. (in Russian).
6. *Vremennye metodicheskie rekomendacii: Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 8 [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 8]*. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf) (in Russian).
7. *Novye sredstva lecheniya i profilaktiki grippa i drugih ORVI [New tools for the treatment and prevention of influenza and other acute respiratory infections]*. URL: <https://www.lvrach.ru/2004/10/4531893> (in Russian).
8. Rajta K. *10 preparatov dlya bor'by s koronavirusom [10 drugs to fight the coronavirus]*. URL: <https://basetop.ru/10-preparatov-dlya-borby-s-koronavirusnoj-infekciej/> (in Russian).
9. *Minzdrav zayavil ob effektivnosti preparata «Favipiravir» ot COVID-19 [Ministry of Health care announced the effectiveness of the drug "Favipiravir" from COVID-19]*. URL: [https://yandex.ru/news/story/Minzdrav\\_opublikoval\\_novye\\_rekomendacii\\_po\\_lecheniyu\\_COVID-19-13500b9ba6b645b981ce568f02fd1c16?from=newswizard&lang=ru&persistent\\_id=111517257&rubric=koronavirus&stid=5\\_WtLpua9pJzcfnGAo4e&tt=true&wizard=story](https://yandex.ru/news/story/Minzdrav_opublikoval_novye_rekomendacii_po_lecheniyu_COVID-19-13500b9ba6b645b981ce568f02fd1c16?from=newswizard&lang=ru&persistent_id=111517257&rubric=koronavirus&stid=5_WtLpua9pJzcfnGAo4e&tt=true&wizard=story) (in Russian).
10. *Luchshie preparaty dlya profilaktiki koronavirusa [The best drugs for the prevention of coronavirus]*. URL: <https://vyborexperta.ru/krasota-i-zdorove/luchshie-preparaty-dlja-profilaktiki-koronavirusa/> (in Russian).
11. Smirnov D.V., Sadykova A.R. Possible cure for COVID-19. *Industrial'naja Rossija: vchera, segodnja, zavtra [Industrial'naya Rossiya: vchera, segodnya, zavtra]*, 2020, pp. 191-197 (in Russian).
12. Gumenjuk N.I., Gumenjuk G.L., Opimah S.G. Effectiveness of decamethoxin against complex viruses, regardless of their antigenic structure: prospects for use in modern viral diseases of the respiratory tract. *Aktual'naja infektologija [Topical infectology]*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 25-32 (in Russian).
13. *Primenenie dalargina dlya proizvodstva sredstv lecheniya koronavirusnoj infekcii COVID-19 [The use of dalargin for the production of drugs for the treatment of coronavirus infection COVID-19]*. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2728939C1>
14. Shamsheva O.V. Novyj koronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). *Detskie infekcii [Childhood Infections]*, 2020, no. 1 (70), pp. 5-6 (in Russian).
15. Boldyreva M.N. SARS-CoV-2 virus and other epidemic coronaviruses: pathogenetic and genetic factors of infection development. *Immunologija [Immunology]*, 2020, no. 41 (3), pp. 197-205 (in Russian).
16. Drapkina O.M., Vasil'eva L.Je. Controversial use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*, 2020, no. 3 (9), pp. 319-326 (in Russian).
17. Kurakov F.A., Cvetkova L.A. Assessment of prospects for developing a vaccine against coronavirus infection by means of patent analysis. *Menedzher zdravoohraneniya [Health care Manager]*, 2020, no. 4, pp. 52-57 (in Russian).
18. Suhovskaya O.A. Coronavirus 2019-NCOV. *Medicinskij al'yans [Medical alliance]*, 2019, no. 7 (4), pp. 106-108 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Тельнова Елена Алексеевна* - главный научный сотрудник, Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, доктор фармацевтических наук, Москва, Российская Федерация; e-mail: [telnovaea@yandex.ru](mailto:telnovaea@yandex.ru)  
ORCID: 0000-0002-8893-1453

*Щепин Владимир Олегович* - главный научный сотрудник, Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, член-корреспондент Российской Академии Наук, доктор медицинских наук, профессор, Москва, Российская Федерация; e-mail: [shchepin131@mail.ru](mailto:shchepin131@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-0657-7623

*Загоруйченко Анна Анатольевна* - научный сотрудник, Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация; e-mail: [zagoranna@mail.ru](mailto:zagoranna@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-4040-2800

## AUTHORS

*Elena Telnova* - Chief Researcher, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Doctor habil. in Pharmacology, Moscow, Russian Federation; e-mail: [telnovaea@yandex.ru](mailto:telnovaea@yandex.ru)  
ORCID: 0000-0002-8893-1453

*Vladimir Shchepin* - Chief Researcher, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor habil. in Medicine, Professor, Moscow, Russian Federation; e-mail: [shchepin131@mail.ru](mailto:shchepin131@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-0657-7623

*Anna Zagoruychenko* - Researcher, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation; e-mail: [zagoranna@mail.ru](mailto:zagoranna@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-4040-2800