


**ПРАВИТЕЛЬСТВО ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ
ОБЩЕСТВО БИОТЕХНОЛОГОВ РОССИИ ИМ. Ю.А. ОВЧИННИКОВА
III МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «БИОТЕХНОЛОГИИ – ДРАЙВЕР РАЗВИТИЯ ТЕРРИТОРИЙ»
Вологда
12-13 НОЯБРЯ 2020 г.**

«Коронавирус SARS-CoV-2: ситуация в мире, диагностика, профилактика и лечение»



**Сергей В. Нетёсов, член-корр. РАН, д.биол.наук, профессор
Заведующий лабораторией бионанотехнологии, микробиологии и вирусологии
Факультет естественных наук
Новосибирский государственный университет**

Этиология респираторных заболеваний в штате Мичиган, США

[по A.S. Monto/Am.J.Med.-2002.-V.112.-4S-12S.]



В 2000-е годы были открыты и идентифицированы метапневмовирусы человека. Последние обнаружены у 12% больных респираторными заболеваниями нижних дыхательных путей [по Williams J.V. et al. // N. Engl. J. Med.- 2004.- V. 350, N 5.- P. 443-450]

История открытия первых коронавирусов животных

Альфакоронавирусы собак и кошек.

- **Коронавирус собак** был впервые открыт в 30-х годах XX века в Германии: Коронавирусный гастроэнтерит у собак – это высококонтагиозное заболевание с острым поражением желудочно-кишечного тракта. Оно проявляется в виде рвоты, диареи, порой с кровью, отказом от корма, слабостью. Иногда может проявляться респираторная форма заболевания (чихание и кашель).

У кошек заболевания вызывают два штамма коронавируса:

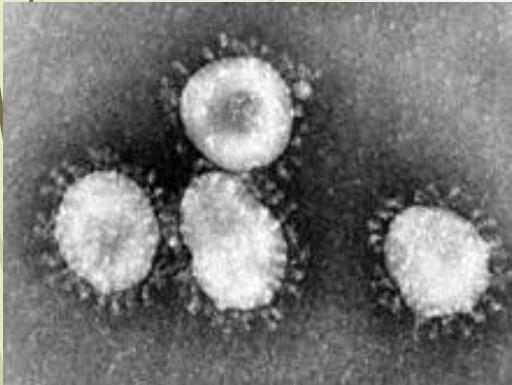
- **Первый приводит к гастроэнтериту** и поражает слизистую оболочку желудка и кишечника. Проявляется рвотой, диареей, отказом от корма. Он не является смертельно опасным.
- **Второй штамм приводит к инфекционному вирусному перитониту и поражает кишечный эпителий, кровеносные сосуды, дыхательный тракт, внутренние органы.** Это может приводить к гибели животного. Его симптомы: тяжёлое дыхание, вялость, отказ от корма и повышение температуры. Порой увеличение живота и увеит (поражение глаз). По протеканию выделяют три формы: бессимптомная (животное является носителем), лёгкая, тяжёлая.

Гаммакоронавирусы птиц

- Первые вспышки, вызванные вирусом инфекционного бронхита птиц, были описаны в 1931 году в США. Коронавирусы кур, индюшек, фазанов и других видов птиц, относят к роду Гамма коронавирусов. Летальность у цыплят достигает 25%. Выздоровевшие куры продолжают нести деформированные яйца, а их яичная продуктивность в полной мере не восстанавливается.

Открытие коронавируса и происхождение термина КОРОНАВИРУСЫ

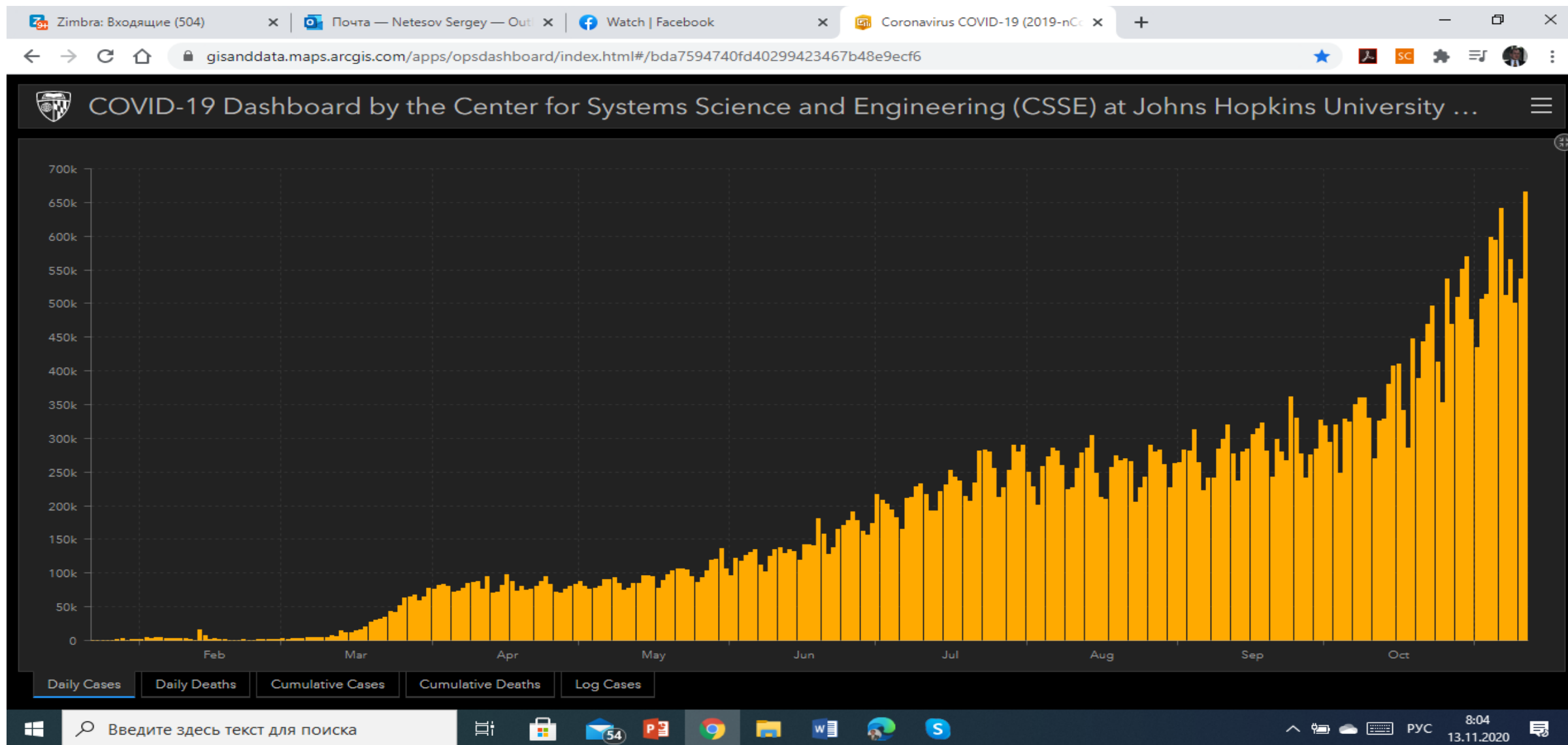
Коронавирусы человека были открыты в 1965 году и тогда же названы. Название «коронавирус» происходит от латинского «*corona*», означавшего исходно солнечную корону. В свою очередь латинское слово произошло от греческого *κορώνη korōnē*. Название это относится к форме вирионов, видимой в электронном микроскопе и напоминающей солнце с солнечной короной. Впервые их увидела в электронном микроскопе ученый в области микроскопии вирусов Джун Альмейда из Великобритании. Эта «корона» образована вирусными поверхностными S-белками, которые при входе вируса в клетку распознаются трансмембранными рецепторами ACE2, то есть молекулами ангиотензин-превращающего фермента 2.



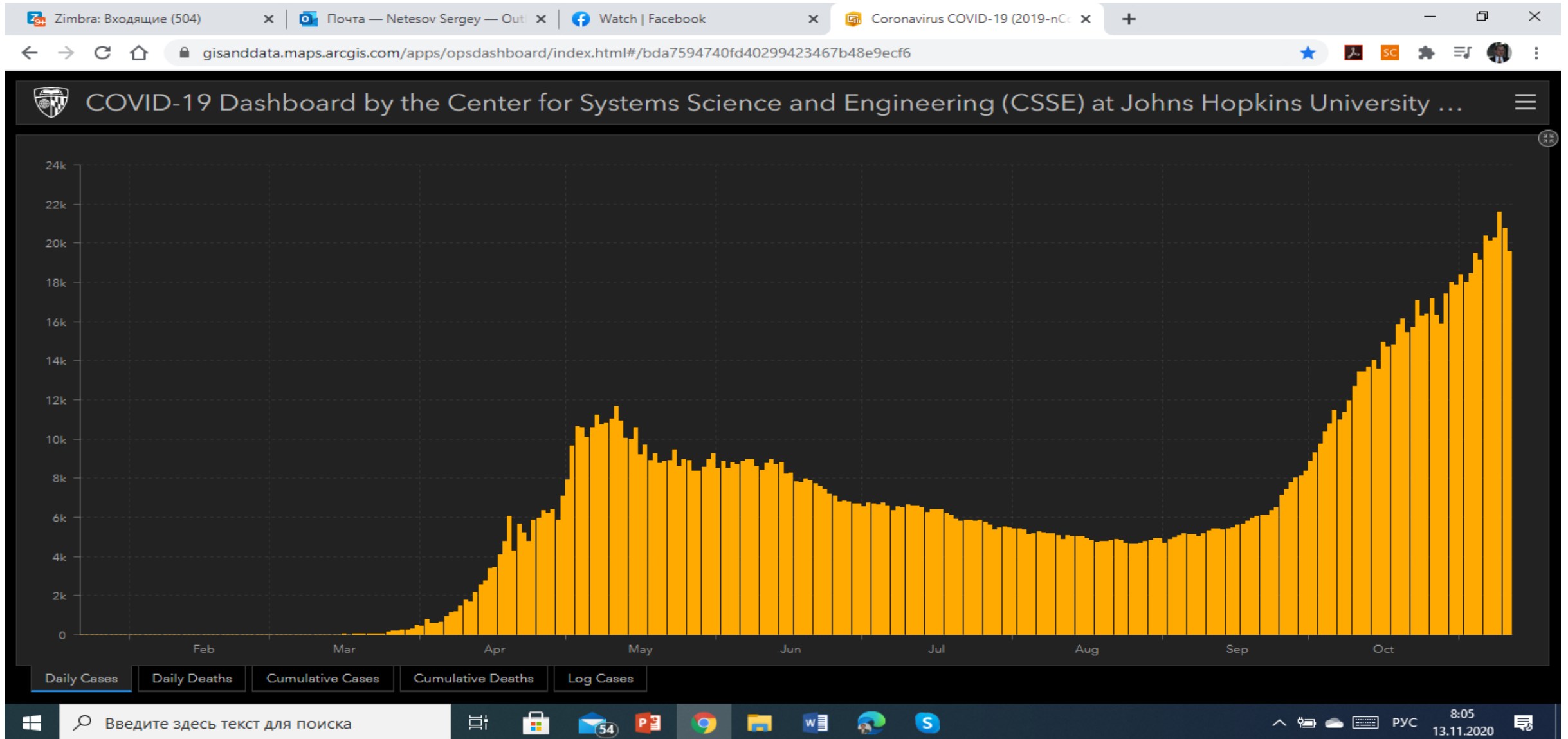
Хронология открытия коронавирусов человека

- HCoV-229E — *Alphacoronavirus*, впервые выявлен в середине 1960-х годов;
- HCoV-OC43 — *Betacoronavirus*, возбудитель выявлен в 1967 году;
- HCoV-NL63 — *Alphacoronavirus*, был выявлен в Нидерландах в 2004 году;
- HCoV-NKU1 — *Betacoronavirus*, возбудитель выявлен в Гонконге в 2005 году;
- SARS-CoV — *Betacoronavirus*, возбудитель тяжёлого острого респираторного синдрома; первые случаи заболевания зарегистрированы в Китае в 2002 году;
- MERS-CoV — *Betacoronavirus C*, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, выявлен в Саудовской Аравии в 2012 году.
- SARS-CoV-2 — *Betacoronavirus B*, выявлен в декабре 2019 года; вызвал пандемию пневмонии COVID-19.

Динамика заболеваемости CoViD-19 в мире на утро 13 ноября 2020 года (данные JHU)



Динамика заболеваемости в России на утро 13 ноября 2020 года (данные с сайта JHU)

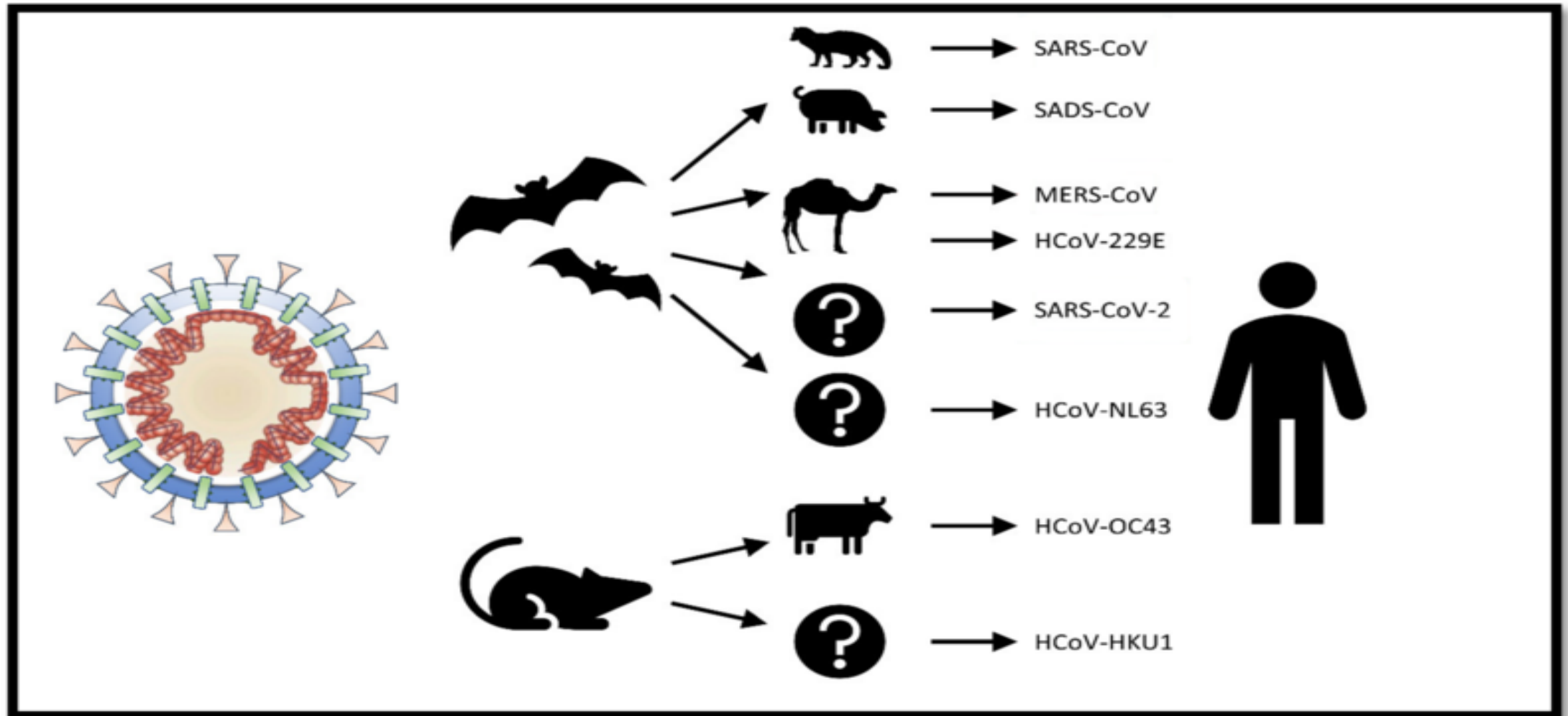


Чистая статистика

- ▶ По приблизительным оценкам специалистов, число переболевших за эпидемию 2009-2011 годов пандемическим свиным гриппом составило **от 0,7 до 1.4 млрд человек, а число погибших за полтора года - от 151,700 до 575,400** [данные ВОЗ].
- ▶ 12 ноября официальное число заболевших SARS-CoV-2 превысило **52 миллиона человек, а число смертей - более 1,28 млн. человек** [данные ВОЗ].
- ▶ Таким образом, летальность от пандемического гриппа была от 0,03% до 0,2%, а от нынешнего коронавируса – в среднем около 2,5%. Это означает, что **заболевание SARS-CoV-2 как минимум в 10 раз более летально, чем пандемический грипп 2009-2010 годов.**
- ▶ **Поэтому все заявления о том, что коронавирус не опаснее гриппа – проявление невежества.**

Происхождение коронавирусов человека

(This file is a derivative work of an image by Firas A. Rabi, Mazhar S. Al Zoubi, Ghena A. Kasasbeh, Dunia M. Salameh, and Amjad D. Al-Nasser <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/3/231/htm>)



Эпидемиологические характеристики вируса SARS-CoV-2

- Показатель трансмиссивности (Основное репродуктивное число) R_0 ~ 3-5
- Летальность по всем странам средняя от числа выявленных ПЦР-диагностикой ~ 2,6%
- Инкубационный период средний 5,7 дня
- Инфицированный выделяет вирус за 2 дня до появления симптомов
- Бессимптомность или легкие симптомы с выделением вируса - до 2 недель.

Распределение летальности по возрастам, % (википедия со ссылками)

Возраст	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90+
Канада, 29/04	0.0		0.2		0.6		5.5		17.3	
Китай, 11/02	0.0	0.2	0.2	0.2	0.4	1.3	3.6	8.0	14.8	
Дания, 30/04	0.2						4.5	15.9	24.8	39.9
Германия, 04/05	0.1	0.0	0.1			1.6		17.2		26.7
Израиль, 30/04	0.0	0.0	0.5	0.5	1.4	2.8	9.3	24.5	33.3	27.3
Италия, 28.04	0.1	0.0	0.1	0.3	0.9	2.6	9.8	24.2	29.0	24.7
Нидерланды, 25.04	0.0	0.3	0.1	0.2	0.5	1.5	7.6	23.2	30.0	29.3
Португалия, 28.04	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.7	3.0	8.7	17.2	
Юж.Корея, 30.04	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2	0.8	2.6	10.4	24.3	
Испания, 29.04	0.3	0.4	0.2	0.3	0.6	1.4	4.7	13.7	20.8	21.6
Швеция, 26.04	0.0	0.0	0.4	0.4	1.0	2.3	6.9	21.2	30.0	34.0
Швейцария,30.04	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.5	2.8	10.5	25.2	

Факторы, влияющие на тяжесть заболевания и риски смертельных исходов

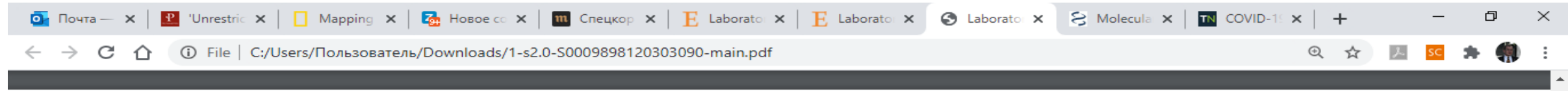
В число факторов с большей вероятностью протекания болезни в тяжёлой форме, входят:

- Пожилой возраст;**
- Повышенный вес тела (ожирение с индексом массы тела более 30);**
- Диабет 1 или 2 типа;**
- Хронические заболевания лёгких, включая астму;**
- Сердечно-сосудистые заболевания;**
- Гипертония;**
- Хронические заболевания почек;**
- Хронические болезни печени.**

Диагностика SARS-CoV-2

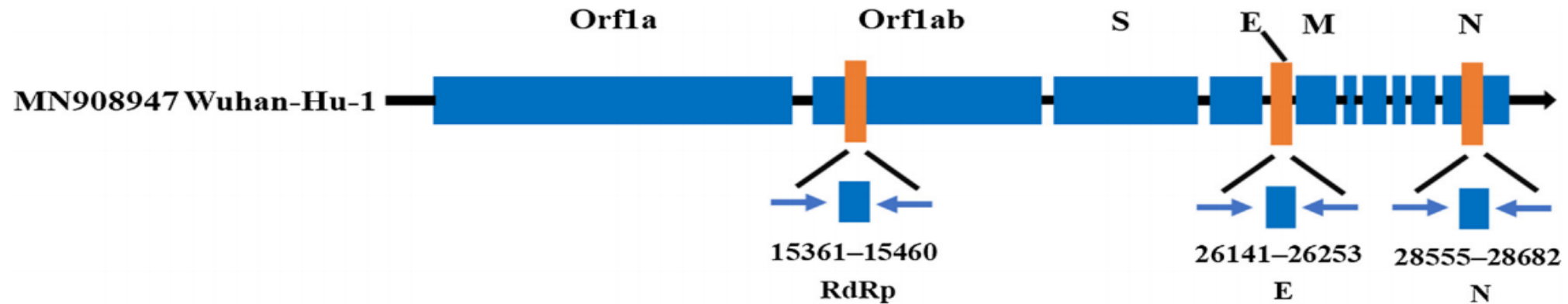
- Коронавирус состоит из трех типов молекул: **рибонуклеиновая кислота (РНК)**, липиды (от клетки, в которой вирус размножился) и **вирус-специфические белки**.
- Поэтому диагностировать сам вирус можно двумя путями: по выявлению РНК (метод ОТ-ПЦР) или по выявлению поверхностного S-белка или белка N - нуклеопротеина (иммуноферментный анализ).
- Можно также выявлять заболевание COVID-19 по появлению антител класса IgM после седьмого дня. А прошедшее заболевание – по наличию антител класса IgG. Но здесь надо помнить, что некоторые тест-системы на антитела IgG могут давать положительные результаты, если человек недавно болел одним из обычных бета-коронавирусов.
- В России зарегистрировано на 1 сентября было более 150 тест-систем: 126 выявляют антитела к коронавирусу, 31 – вирусную РНК. Среди тест-систем, зарегистрированных в России, 33 экспресс-теста выявляют антитела, 1 экспресс-тест – вирус SARS-CoV-2 (его РНК).

Диагностические мишени для ПЦР-диагностики SARS-CoV-2



al.

Clinica Chimica Acta 510 (2020) 35-46



The different positions of amplicon targets on SARS-CoV-2 genome. Wuhan-Hu-1 genome (GenBank MN908947) as a reference. ORF: open reading frame; rNA-dependent RNA polymerase gene; S: spike protein gene; E: envelope protein gene; M: membrane protein gene; N: nucleocapsid protein gene.

in Japan. As of 8 February 2020, the method developed has fully identified 25 positive patients in Japan [51]. Recently, Ji

of Cq values, and matched with RT-PCR in the field and point-of-care settings without sophisticated instrumentation [56]. Yu et al. [57] de-

1-s2.0-S00098981....pdf

Show all

Диагностика антител к SARS-CoV-2

- В состав вирионов коронавирусов входят четыре белка: поверхностный S-белок, мембранный М-белок, также фактически мембранный Е-белок и связанный с РНК белок N или нуклеопротеин. Самые массовые белки вириона – это S-белок и N-белок. И именно на них вырабатывается наибольшее количество антител в организме-хозяине.
- Диагностировать антитела на N-белок - наиболее просто, поскольку он негликозилирован в организме –хозяине, и поэтому для нанесения на подложку в методе ИФА его рекомбинантный аналог можно наработать в больших количествах в бактериях. Да и очистка его трудностей не представляет. Подавляющее большинство иммуноферментных тест-систем именно поэтому построено на нем и именно поэтому под выражением «антитела к SARS-CoV-2» большинство фирм –производителей тест-систем молчаливо предлагает именно такие тест-системы. Но ведь самый массовый поверхностный белок вируса – это S-белок. И именно на него и вырабатываются нейтрализующие антитела. Что же тогда означает положительный сигнал тестируемых сывороток крови в основанных на белке N тест-системах?
- А то, что данный организм действительно встречался с данным вирусом. Но вот все ли иммунные сыворотки такая тест-система ловит? Вопрос этот до сих пор пока открытый.

Coronavirus vaccine tracker (NY Times - 12.11.2020):
87 кандидатных вакцин – в доклинической фазе исследований
и 52 – в различных фазах клинических испытаний

Фаза 1

Фаза 2

Фаза 3

Огран. использование

Разрешены



Кандидатные вакцины против COVID-19 в 3 фазе клинических испытаний

1. мРНК-вакцина в липидной оболочке: Moderna, США (с 27 июля).
2. Рекомбинантная вакцина: аденовирус 5 серотипа (Ад) с геном S-белка: CanSino, Китай (9 августа).
3. Вакцины на основе аденовирусов человека 26 и 5 серотипов с геном S-белка, центр «Гамалея», Россия (с 4 сентября).
4. мРНК вакцина в липидной оболочке: BionTech (Германия)+Pfizer (США)+FOSUN Pharma (Китай)
5. Рекомбинантный Ад ChAdOx шимпанзе с S-геном: Оксфордский университет + Astra-Zeneca (сентябрь).
6. Рекомбинантный человеческий Ad26 с S-геном: Johnson & Johnson (сентябрь).
7. Инакт. вакцина: Уханьский институт биопродуктов + Sinopharm (Китай). В ОАЭ, Перу и Марокко.
8. Инакт. вакцина против SARS-CoV-2: Sinopharm+Институт биопродуктов в Пекине, в ОАЭ.
9. Инактивированная вакцина: Sinovac Biotech (Китай) - в Бразилии, Индонезии и Турции.
10. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) проходит испытания в Детском исследовательском институте Мердока для определения защитного эффекта против коронавируса в Австралии.
11. Вакцина Новавакс на основе вирусных белков, прикрепленных к микрочастицам.
12. Вакцина ГНЦ ВБ «Вектор» на основе пептидов.

Шесть условно разрешенных вакцин

- **Китайская рекомбинантная вакцина от CanSino на основе аденовируса серотипа 5 и гена белка S коронавируса. В Интернете есть сообщения о фазах 1 и 2 клинических испытаний, их результаты опубликованы, а клинические испытания фазы 3 на десятках тысяч добровольцев в Саудовской Аравии начались 9 августа. Эта вакцина одобрена 25 июня сроком на год как «особенно необходимое лекарство».**
- **Российская вакцина «Спутник В», также рекомбинантная, но на основе аденовирусов 26 и 5 серотипов, обе с геном белка S коронавируса, встроенным в геном аденовируса. Выдано временное Регистрационное удостоверение, продление которого будет зависеть от результатов испытаний фазы 3, в которых участвует 40 000 добровольцев.**
- **Инактивированная вакцина Уханьского института биологических продуктов + государственная китайская компания Sinopharm. ОАЭ дали экстренное разрешение на его испытания.**
- **Инактивированная вакцина против SARS-CoV-2: Sinopharm + Пекинский институт биологических продуктов. Испытания - в ОАЭ и Аргентине.**
- **Инактивированная вакцина компании Sinovac Biotech тестируется в Бразилии, Индонезии и Турции.**
- **Российская кандидатная пептидная вакцина разработки ГНЦ ВБ «Вектор»**

Средства и методы терапии - 1

- В самом начале последних версий Рекомендаций ВОЗ и Рекомендаций по лечению больных CoViD-19 известной Массачусетской главной больницы (Massachusetts General Hospital) честно сказано, что препаратов с доказанным специфическим действием против болезни, вызываемой новым коронавирусом, пока не разработано.
- Подтверждена эффективность известного препарата Дексаметазон при лечении тяжелых больных, потому что он снимает цитокиновый шторм.
- Массово применяется режим пребывания больных в положении лежа на животе, что облегчает удаление мокроты из легких.
- Также широко продолжают применяться искусственная вентиляция легких и кислородные маски с подушками для поддержания критических больных.
- Есть публикации о том, что антитромболитические препараты эффективны при лечении тяжелых поражений легких, поскольку выявлено, что поражения легких обусловлены, как правило, образованием тромбов в их сосудах. Идет ряд клинических испытаний таких препаратов для лечения коронавирусных пневмоний.

Специфические средства терапии – ситуация и испытания

- **Препарат Ремдесивир (Gilead) как ингибитор РНК-полимеразы.** Два независимых испытания, проведенные недавно в США, выявили сокращение сроков заболевания в 1,5 раза и уменьшение летальности на 20%. Этот препарат в мае зарегистрирован FDA в США и разрешен там для лечения COVID-19. В России не зарегистрирован.
- **Противоречивые результаты получены для японского (а теперь и российского) препарата Фавипиравир, который также известен под названиями Т-705, Фавилавир и Avigan (в России – Арепливир, Авифавир и Коронавир).** Механизм его действия понятен: он - ингибитор РНК-полимераз для некоторых вирусов, разработан и выпускается в Японии компанией Toyama Chemical (Fujifilm group). В опытах на животных он показал активность в отношении вирусов гриппа и флавивирусов. Но вызывает сильный тератогенный эффект.
- **Результаты финальных клинических испытаний препаратов Арепливир, Авифавир и Коронавир в России пока не опубликованы в международных научных журналах.** В Инструкции по применению препарата Арепливир на сайте www.rlsnet.ru сказано только про его эффективность на культуре клеток, не на животных и не на людях. Противопоказан при хронических болезнях почек и печени, для детей до 18 лет и для беременных женщин.

Специфические средства терапии - 2

- Изучаются также препараты – ингибиторы интерлейкина 6. Один из них - Тозилисумаб – препарат на основе моноклонального антитела против интерлейкина 6. Врачи в Италии сообщили, что этот препарат облегчил течение пневмонии за счет предотвращения воспаления легких.
- **Ранее испытывалось сочетание гидроксихлорохина (российские аналоги – мефлоксин и плаквенил) и азитромицина (сумамед).** Предполагалось, что первый препарат снижает воспаление в легких, и его иногда применяли, помимо лечения малярии, системной красной волчанки и ревматоидного артрита. Его роль – в снижении излишней воспалительной реакции, которая и приводит к отказу легких. Вторым препаратом предотвращают вторичную бактериальную пневмонию. Однако, первая статья французских авторов об успехе данной комбинации вызвала бурю критики, поскольку приведенное там описание клинических испытаний и сами их результаты сделаны не по правилам доказательной медицины. **В США от него уже отказались ввиду неэффективности и массы побочных эффектов – 26%.** Тем не менее, их применяют для лечения CoViD-19 в ряде стран, включая Россию.
- **Ритонавир+Лопинавир (Калетра) и другие ингибиторы вирусных протеаз вирусов ВИЧ и гепатита С. Эффективность есть в случае ВИЧ-инфекции; данных по эффективности против коронавируса нет.** В США и странах ЕС их применение исключено из Рекомендаций.

Пояснения по мифам и предрассудкам

- 1. Нет доказательств переноса коронавируса комарами, слепнями и домашними мухами. Потому что эти вирусы не способны размножаться в их слюнных железах.**
- 2. Сети 5G не имеют никакого отношения к распространению коронавируса.**
- 3. Употребление внутрь спиртов, другого алкоголя или наркотиков не спасает от коронавируса.**
- 4. Солнце и загар не защищают от коронавируса.**
- 5. Морозная погода не защищает от коронавируса.**
- 6. Облучение тела ультрафиолетом не спасает от коронавируса.**
- 7. Поедание острого перца и чеснока не вредно и даже полезно, поскольку обеспечивает социальное дистанцирование. Но не защищает от коронавируса.**
- 8. Нельзя поливать себя дезинфектантами, предназначенными для обработки поверхностей.**

Очки и заражаемость SARS-CoV-2

- Weibiao Zeng, MS; Xiaolin Wang, MS; Junyu Li, MS; et al. **Association of Daily Wear of Eyeglasses With Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 Infection.**//JAMA Ophthalmology-September, 16. On-line. |
- Люди, которые носят очки, заражаются COVID-19 в пять раз реже, выяснила команда китайских ученых из Наньчанского университета. Очки мешают людям трогать глаза, таким образом защищая от инфекции, поясняют они. Исследование было опубликовано в журнале JAMA Ophthalmology. «Более 80% населения Китая сегодня имеет близорукость, и ношение очков широко распространено среди китайцев всех возрастов, — пишут авторы работы. — Однако после вспышки COVID-19 в Ухане в декабре 2019 года мы заметили, что в больницах пациентов в очках совсем мало».
- Ученые обследовали 276 пациентов с диагнозом COVID-19. Тридцать из них (10,9%) носили очки. Никто из пациентов не носил контактные линзы и не делал коррекцию зрения. Более восьми часов в день очки носили 16 человек (5,8%).

Заключение - 1

- **Ценой жесточайших и, главное, соблюдаемых подавляющим большинством граждан противоэпидемических мер коронавирус в одной отдельно взятой стране временно победить можно. Примеры – Китай, Южная Корея, Словения и ряд других стран. Но далеко не все страны способны такие меры организовать. Нынешняя ситуация вошла в такую вот исходную развилку:**
- **1. Нам удастся искоренить этот вирус с помощью противоэпидемических мер и других мероприятий.**
- **2. Нам не удастся искоренить этот вирус сейчас, и он продолжит циркуляцию как минимум до изобретения и внедрения в практику эффективной вакцины.**
- **3. Нам не удастся его искоренить, эффективную вакцину не удастся разработать, и он войдет в нашу жизнь так же, как в нее вошел «свиной» грипп 2009 года..**
- **Ситуация явно развивается по 2 или 3 варианту. По какому конкретно - покажет результат усилий всех стран, борющихся с инфекцией. Прежние меры в России без их модификаций привели бы к коллапсу экономики, что, в свою очередь, привело бы к еще большему ухудшению ситуации с здравоохранением.**
- **Но для снижения заболеваемости надо ужесточить меры по ношению масок.**
- **А сейчас жесткости мер в России по ношению масок пока НЕ ХВАТАЕТ.**
- **Поэтому ситуация у нас не улучшается. Но после введения жестких мер по штрафам за отсутствие масок наметилась стабилизация ситуации.**

Заключение - 2

- На сегодняшний день пока нет вакцин со строго доказанной эффективностью и защитой от инфекции.
- Первые предварительные положительные результаты по эффективности вакцин на основе мРНК международного консорциума с фирмой Пфайзер были обнародованы 9 ноября.
- Позавчера также предварительные положительные результаты появились в отношении российской вакцины Спутник V.
- **Все решат сравнительные результаты испытаний вакцин в третьей фазе - после оценки их реального защитного эффекта и безопасности.**
- **Вакцины будут как минимум двух категорий – для здоровых людей и для людей с проблемами иммунитета и хроническими инфекциями.**

Почему надо носить маски ?

- Смертность от КОВИД-19 людей после 75 лет – 25-30%
- Бессимптомность с выделением вируса - до 2 недель.
- Инкубационный период (от заражения до первых признаков болезни) – в среднем 5,7 дней, и инфицированный начинает выделять вирус за 2 дня до появления симптомов.
- Эффективность обычных масок – около 80%, но они уменьшают получаемую дозу в 100-1000 раз, а это удлиняет инкубационный период и дает организму больше времени для выработки иммунитета.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

