

Ирина Якутенко. Вирус, который сломал планету

Коронавирус появился неожиданным подарком под новый, 2020 год, и за несколько месяцев мир превратился в сериал-катастрофу. Невероятными усилиями государства остановили распространение вируса, но уже осенью эпидемия вновь стала набирать обороты. Что мы знаем о SARS-CoV-2, почему он убивает одних и бессимптомно проходит у других, безопасна ли вакцина и когда будет найдено лекарство, как мы лечим COVID-19 без него, можно ли бороться с патогеном, не закрывая планету, — книга отвечает на эти и многие другие вопросы. Хотя пандемия еще не закончилась, и мы все время получаем новые данные о вирусе, изложенные в тексте фундаментальные основы уже не поменяются: они служат каркасом, на который читатель сможет нанизывать новые знания.

Ирина Якутенко. Вирус, который сломал планету. — М.: Альпина нон-фикшн, 2021. — 400 с.



Купить книгу в издательстве [Альпина Пабlisher](#), цифровую книгу в [ЛитРес](#), бумажную книгу в [Ozon](#)

Глава 1. Что такое вирусы и почему они так опасны

Вирусы — идеальные паразиты: у них редуцированы абсолютно все функции, кроме тех, которые необходимы для заражения и размножения. Вирусы считаются не совсем живыми: у них нет части свойств, характерных для живых объектов, например, отсутствует метаболизм.¹ Вирус представляет собой белковую оболочку, внутри которой содержится молекула ДНК или РНК с записанной на ней вредоносной программой.

Жизненный цикл вируса состоит всего из трех стадий: 1) заражение клетки, 2) размножение, 3) выход из клетки и поиск новых клеток для заражения. Для того чтобы воспроизводиться с максимальной скоростью, вирусы оставили в своем геноме лишь самые необходимые гены — маленький геном быстрее копировать. Недостающую генетическую информацию и всю машинерию, которая требуется, чтобы получить необходимую для воспроизводства энергию, они воруют у клетки.

Таким образом, клетка становится не только жертвой вируса, но и его главным убежищем. И для того, чтобы избавиться от вируса, организму приходится убивать собственные клетки. Не в последнюю очередь именно с этим связаны многие тяжелые последствия вирусных инфекций.

ВОЗ дала новой коронавирусной инфекции официальное название 11 февраля 2020 года — COVID-19. ВОЗ специально выбирает максимально блеклые и незапоминающиеся названия. ВОЗ предписывают не упоминать в названии конкретные регионы, виды деятельности, животных, а также группы людей или отдельных лиц. Все для того, чтобы не допустить дискриминации или негативного отношения.

У вирусов два важнейших свойства: сверхвысокая скорость размножения (ученые также говорят «репликации»), и повышенная склонность мутировать.

¹ [Метаболизм](#), или обмен веществ — набор химических реакций, которые возникают в живом организме для поддержания жизни. Эти процессы позволяют организмам расти и размножаться, сохранять свои структуры и отвечать на воздействия окружающей среды.

Глава 2. Как устроен коронавиру́с

SARS-CoV-2 устроен точно так же, как и множество других вирусов. Это сферическая частица со средним диаметром около 120 нанометров, покрытая многочисленными выростами. Крупные выросты образованы так называемым шиповидным белком, он же спайк-белок, или S-белок (от английского spike — шип). С его помощью коронавирус цепляется за клеточные белки-рецепторы, которые выступают далеко за поверхность клетки.

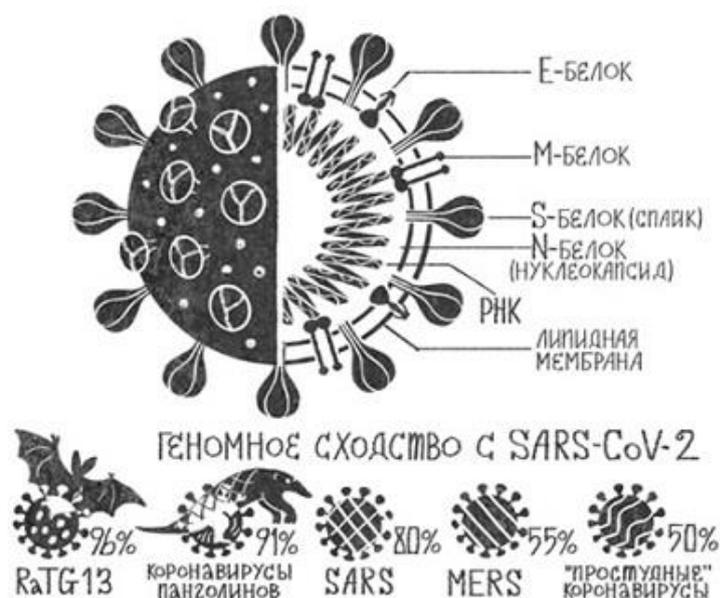


Рис. 1. Частица SARS-CoV-2

За миллиарды лет гонки вооружений со своими хозяевами вирусы идеально отточили навыки захвата и порабощения чужих клеток⁹. И все же у некоторых вирусов это получается лучше остальных. Например, из семи известных коронавирусов, которые способны заражать человека, только три — SARS, MERS и нынешний SARS-CoV-2 — представляют серьезную опасность, остальные же вызывают банальные простуды. SARS убил 10% всех заразившихся, MERS — 34%, от SARS-CoV-2 умирает, видимо, около 1% инфицированных. При этом пандемию устроил самый безобидный из «суровых» коронавирусов — SARS-CoV-2, — потому что научился отлично передаваться от человека к человеку. SARS и тем более MERS делали это существенно хуже.

Очень многие, в том числе и подкованные в биологии, люди уверены, что со временем все паразиты приспособляются к хозяевам и перестают убивать их направо и налево. Мы в основном видим вокруг себя приспособившиеся друг к другу пары паразит–хозяин (то есть первый использует последнего, но не убивает) не потому, что это обязательный конечный результат паразитизма. Просто пары, которые не приспособились, вымерли. Как вымерли 99,9% всех видов, которые когда-либо существовали на планете. Во Вселенной нет органа, который бы выдавал гарантии эволюционного успеха, и, если паразит «выбирает» слишком агрессивную стратегию, он вымирает (вместе с хозяевами). Считать, что раз мы наблюдаем в основном умеренный паразитизм, то это и есть эволюционная норма, — классическая ошибка выжившего.

Глава 3. Откуда он взялся

Как бы ни казалось странным, но большинство вирусов мы получили от животных. Впрочем, странным это кажется лишь на первый взгляд. Если поразмышлять еще немного, странной как раз покажется идея уникальных человеческих вирусов. Люди всего лишь один из примерно 5,3 млн. обитающих на планете видов.

С одной стороны, раз вцепившись в какого-нибудь хозяина, вирус изо всех сил старается приспособиться к нему, шаг за шагом обходя всевозможные защитные механизмы. Это часто приводит к узкой специализации. Однако, если в результате случайного события патоген окажется в другом организме, который не сможет сразу дать отпор и позволит вирусу хоть немного размножиться, у него появляется колоссальное преимущество перед остальными за счет расширения кормовой базы.

Поэтому перескоки вирусов с одного хозяина на другого случаются, хотя и не очень часто. Но, учитывая гигантское число потенциальных хозяев и самих вирусов, даже такие редкие прыжки приводят к тому, что множество вирусов не ограничиваются одним носителем, а умеют заражать сразу несколько порой довольно далеких видов. Уникальная способность вирусов стремительно изменяться дополнительно помогает им, позволяя быстро подстроиться под особенности биохимии нового хозяина.

Вирусы перепрыгивают с хозяина на хозяина с неодинаковой вероятностью. Сочетание коронавирусов и летучих мышей уже очень давно обещало породить что-нибудь этакое. Впервые об этом всерьез забеспокоилась группа китайских исследователей под руководством Ши Чжэнли из Института вирусологии в Ухане.

В 2005 году Ши и соавторы опубликовали статью в Science, одном из самых авторитетных журналов, где печатаются работы ученых, занимающихся естественными науками. Ши и коллеги отметили, что мышинные коронавирусы обладают большим потенциалом по части смены хозяев. А учитывая склонность коронавирусов к мутациям, и особенно к мутациям в S-белке, вполне может случиться, что любитель экзотических блюд, охотник или продавец получит вирусный штамм, способный цепляться не только за мышинные, но и за человеческие рецепторы.

И хотя точное место, откуда летучемышинные коронавирусы перескочили на людей, неизвестно (версию про уханьский рынок морепродуктов поддерживают не все ученые), само по себе предсказание, что однажды какой-нибудь из сожителей рукокрылых захочет сменить партнера, сбылось с пугающей точностью. Следует думать, что после нынешней пандемии исследования летучих мышей, до сих пор уныло прозябавшие где-то на обочине науки, заметно интенсифицируются.

Глава 4. Как передается коронавирус

SARS-CoV-2 — респираторный вирус, то есть заражает клетки дыхательных путей. Заразиться можно, если: а) такие капельки попадут вам на слизистые (воздушно-капельный путь); б) капельки упадут на какую-нибудь поверхность, вы потрогаете ее рукой, затем потрете рот, нос или глаза — те самые слизистые (контактный путь); в) капельки останутся висеть в воздухе, а вы пройдете сквозь такое облачко (аэрозольный путь). Предполагается, что познакомиться с SARS-CoV-2 можно еще одним путем — так называемым фекально-оральным.

Вирусная активность убывает по экспоненте. На приведенных в одной из статей графиках видно, что уже через несколько часов на большинстве поверхностей остается очень мало вируса. Время полужизни патогена — то есть время, за которое его детектируемое количество сокращается вдвое, — для стали составило 5,6 часа, для пластика — 6,8.

Однако, установленные учеными предельные цифры по времени, после которых вирус уже не обнаруживается, — это абсолютный максимум. Скорее всего (даже наверняка), количество вирусных частиц становится слишком маленьким для заражения намного раньше этого срока. Большинство поверхностей уже через несколько часов должны быть вполне безопасными. Но вот сколько это — «несколько часов» — неизвестно. Так что по-прежнему стоит соблюдать меры гигиены, мыть руки, приходя с улицы, не лезть грязными руками к лицу. Но носить везде перчатки, маниакально меняя их каждые пять минут, точно не стоит. Тем более что косвенные данные свидетельствуют: опасность контактного способа передачи SARS-CoV-2 очень сильно переоценена.

Проанализировав историю нескольких тысяч ранних кейсов из Уханя и сопоставив результаты с созданной ими математической моделью, биоинформатики из Оксфордского университета заключили, что на контактный путь передачи приходится около 6% всех случаев инфицирования коронавирусом. Выводы об относительно малой значимости контактного заражения, похоже, не относятся к больницам, где лежат больные COVID-19.

Исследователи из Китая и Гонконга высчитали, что заразившийся начинает быть опасным для окружающих за 2,3 дня до того, как у него проявятся симптомы. Пик заразности приходится на 0,7 дня до момента, когда он затемпературит, начнет кашлять или еще как-то ощущать себя нездоровым. Через неделю после появления симптомов (на самом деле даже раньше) вирусная нагрузка в горле падает до значений, когда вероятность заразить кого-то близка к нулю, хотя ПЦР-тест может еще долго давать положительный результат.

Но похоже, эти оценки не относятся к тяжелым пациентам, у которых концентрация вируса сохраняется дольше. Впрочем, тяжелые и критические пациенты обычно не ходят по улицам, а лежат в больнице. Так что хотя теоретически они могут заражать окружающих дольше, в реальности такие больные опасны главным образом для врачей.

Заразность бессимптомных больных кажется загадкой. Каким образом человек, который не чихает и не кашляет, может передать кому-то вирус? На этот вопрос есть сразу два ответа. Первый: во время разговора изо рта вылетают тысячи капелек слюны. Причем чем громче вы говорите, тем их больше. Второй способ заразиться от человека без симптомов — аэрозольный. Аэрозолем ученые называют взвесь капелек, диаметр которых меньше 5 мкм. Аэрозоли могут образовываться не только при разговоре, но и при дыхании. В отличие от более крупных капель, они не падают на землю, а парят — такая взвесь может сохраняться часами. Аэрозольный путь заражения может давать до половины всех новых случаев.

Влажность или температура за окном не оказывают серьезного влияния на распространение вируса. Но риск подхватить SARS-CoV-2 внутри квартиры, офиса, магазина, церкви, кино, ресторана во много раз выше, чем на улице. Анализ 110 случаев заражения в Японии показал, что шанс заполучить коронавирус внутри помещения в 18,7 раза выше, чем на улице.

На данный момент у нас нет оснований считать, что домашние любимцы могут быть значимым источником коронавируса для человека. Пока все говорит о том, что в паре хозяин–питомец угрозу представляют именно люди, хотя бы потому, что нигде вне дома ни собаки, ни кошки не могут столкнуться со сравнимой концентрацией вируса.

Кроме двух самых популярных домашних питомцев коронавирусной инфекцией могут заразиться хорьки и норки. Это служит еще одним косвенным доказательством естественного происхождения коронавируса: хотя SARS-CoV-2 не идеально подходит к рецепторам норок, это не помешало ему не только перепрыгнуть на зверей, но еще и устроить среди них настоящую пандемию.

Глава 5. Доктор, я умру? Что коронавирус делает с нами

У большинства инфицированных — порядка 80% — болезнь протекает в легкой или средневыраженной форме. Это не вирус Эбола, от которого, в зависимости от штамма, умирают до 90% инфицированных, и не вирус бешенства, убивающий 100% заболевших.

SARS-CoV-2 — респираторный вирус, он инфицирует только определенные типы клеток, а не все подряд. Носовые ходы — магистральный путь, по которому вирус проникает в организм. Вирус также размножается в клетках пищеварительного тракта. Вирус может проникать в организм и через рот. Так что вполне вероятно, в будущем, чтобы определить, инфицирован ли человек SARS-CoV-2, его будут просить плюнуть в пробирку или прополоскать горло специальной жидкостью и потом также сплюнуть ее, а не делать соскоб с глотки, что гораздо безопаснее для персонала и приятнее для тестируемого.

Большинство детей, матери которых болели COVID-19 во время беременности, рождаются без вируса. Но в некоторых случаях — порядка 1,4% — тест на SARS-CoV-2 у таких новорожденных дает положительный результат.

Обычно, говоря о выработке защитных антител, мы подразумеваем иммуноглобулины типа G (IgG) или M (IgM). Однако, помимо этих двух разновидностей, у нас есть еще IgA, IgE и IgD. Они куда менее известны, но не менее важны. IgA также участвует в борьбе с SARS-CoV-2. Этот тип иммуноглобулинов работает преимущественно не в крови, а в секретируемых жидкостях вроде слез, слюны, грудного молока или пищеварительного сока, а также на слизистых оболочках. Это означает, что IgA — первая линия обороны против любых вторженцев. IgA борется с вирусом разными способами. Например, облепляют вирусные частицы, мешая им связаться с рецепторами клеток. Или же не дают вирусу, уже проникшему в клетку, реализовать программу по ее захвату, связывая вирусные белки.

В отличие от IgG или IgM, иммуноглобулины типа A редко запускают воспаление — в противном случае мы бы постоянно ходили с заложенным носом, слезящимися глазами и распухшими слизистыми. Если организм нейтрализовал вирус при помощи IgA, человек может вообще не заметить, что с ним произошло что-то плохое. У него не будет или почти не будет симптомов, а стандартные тесты на IgG и IgM дадут отрицательный результат: так как вирус был уничтожен на дальних подступах, иммунная система не успела запустить масштабную реакцию, клетки,

производящие антиковидные иммуноглобулины классов М и G, не были активированы и не начали бешено размножаться, как происходит при классическом иммунном ответе.

Среди всех, кто подхватил коронавирус, выделяется группа людей, которые переносят его вообще бессимптомно. Их доля, по разным оценкам, составляет от 4 до 45%. У бессимптомных больных сражения иммунитета с SARS-CoV-2 проходят менее масштабно: в них вовлекается меньше участников, и они не выходят на уровень системного воспаления. С чем это связано — неизвестно. То ли организм бессимптомных быстрее распознает вирус, то ли у них эффективнее работает клеточная ветвь иммунитета, то ли начальная инфицирующая доза у таких пациентов оказалась ниже — а может быть, все это вместе.

Тяжелое течение болезни заключается в том, что вирус проникает в легкие, в клетки альвеол. В альвеолах эритроциты крови избавляются от молекул углекислого газа и взамен получают кислород. Когда там начинает размножаться SARS-CoV-2, иммунная система поступает с ними так же, как и с любыми другими клетками, зараженными вирусом, — безжалостно убивает. На месте сложных и тонких устройств для газообмена образуется месиво из убитых клеток и ошметков вируса. Человеку становится трудно дышать, сатурация (содержание кислорода) в его крови падает, и без внешней поддержки шансы поправиться стремительно снижаются.

Пожалуй, самый «медийный» признак COVID-19 — характерные вкрапления в легких по типу матового стекла, которые выявляют на КТ. Многие пациенты, подозревающие, что могли подхватить SARS-CoV-2, настаивают на КТ-диагностике, а узнав, что в их легких есть то самое матовое стекло, начинают требовать немедленной госпитализации и глотать все таблетки, о которых прочли в интернете. При этом в подавляющем большинстве случаев таким пациентам не нужна никакая внешняя поддержка и они благополучно поправятся, сидя дома. Так что сам по себе этот признак не является показателем тяжелых необратимых изменений в легких.

Чаще всего опасные для жизни осложнения развиваются у пациентов из нескольких групп риска: пожилых, страдающих от высокого давления, сердечно-сосудистых заболеваний, хронических легочных заболеваний, диабета, ожирения и больных с ослабленной иммунной системой.

Анализ историй болезни 3600 больных с коронавирусной инфекцией из Нью-Йорка выявил, что пациенты с индексом массы тела (ИМТ31) больше 30 вдвое чаще попадают в реанимацию, чем люди без лишнего веса. ИМТ — индекс массы тела, определяется как вес в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах.

Риск свалиться в тяжелую стадию для мужчин заметно выше. В среднем они вдвое чаще оказываются в палате интенсивной терапии и на ИВЛ.

Общая схема развития COVID-19. В большинстве случаев — порядка 80% — иммунная система уничтожает SARS-CoV-2, пока он еще не успел добраться до легких или, по крайней мере, сильно не размножился там. В этом случае реакция иммунитета остается в границах и патологическое воспаление не развивается.

В более серьезных случаях вирусные частицы массово проникают в клетки альвеол и активно размножаются там. Иммунная система разворачивает полноценную атаку на зараженные клетки, попутно убивая и множество своих. Опять же в большинстве случаев организм все равно довольно быстро возвращает себе контроль над разбушевавшейся иммунной системой — возможно, с небольшой поддержкой извне, например, в виде дополнительного кислорода. Но для некоторых больных ситуация становится неуправляемой: у них развивается цитокиновый шторм. Остановить его можно только в больнице.

Болезнь можно условно разделить на три стадии. Первая — вирусная. Ее отсчитывают с момента заражения, и определяющим фактором развития в этот период является собственно размножение вируса. У большинства заболевших здесь все и закончится.

Вторую стадию можно условно назвать стадией воспаления. Она развивается примерно на вторую неделю после проявления симптомов, если организм не смог быстро расправиться с вирусом, и он продолжает активно размножаться в легких. Видя такое безобразие, иммунная система усиливает атаку, вводя в строй всё новые силы. На этой стадии у многих пациентов появляются сопутствующие патологии, в первую очередь связанные с повышением свертываемости крови и тромбозами.

Уничтожение вируса неизбежно сопровождается гибелью собственных клеток легких. Но большинство тех, кто оказался на этой стадии, тоже поправятся, хотя разбушевавшееся воспаление может попортить какие-то органы и системы

Наконец, третья стадия — стадия цитокинового шторма — резко сокращает шансы больного выжить. Среднее время ее начала — третья неделя после проявления симптомов. На этой стадии главным врагом человека становится не вирус, а собственная иммунная система. У пациентов могут отказывать многие внутренние органы, кроме того, к вирусу могут присоединяться бактерии, которые пользуются раздром в иммунной системе и с удовольствием размножаются в пораженных легких. В самых плохих случаях развивается септический шок — критически опасное для жизни состояние, когда из-за спровоцированного воспалительными процессами расширения сосудов по всему телу давление стабильно падает до очень низких значений. При септическом шоке кровь не может нормально снабжать органы и ткани кислородом и питательными веществами.

Это очень упрощенная схема, некий «усредненный ковид в вакууме».

Глава 6. Много маленьких загадок

Результат ПЦР-теста часто оказывается отрицательным, даже если вы подхватили инфекцию. Вирус активно размножается в верхних дыхательных путях только на ранних стадиях болезни. Затем он спускается ниже (или уничтожается иммунной системой), и выявить его в образце, взятом из глотки, невозможно.

Из различных данных видно, что процент переболевших COVID-19 детей и взрослых практически не отличается. Впрочем, можно предположить, что дети заражались в основном от своих родителей. Из-за того, что мы не понимаем реальную опасность распространения COVID-19 среди детей, неясно, как организовать учебный процесс. Очевидно, необходимо принимать меры предосторожности, но насколько суровыми они должны быть? Нужно ли заставлять детей все время носить маски, делить школьников на три смены и не разрешать выходить из своих классов — или достаточно просто проветривать помещение? Ничего другого наука пока предложить не может, так что политикам придется принимать решения на свой страх и риск.

Глава 7. Где лекарство?

Поиски лекарства от коронавирусной инфекции начались практически сразу, как стало понятно, что новая болезнь не просто очередная простуда, а весьма заразная и довольно смертельная напасть. Однако, когда появляется новое заболевание, ученые и врачи не бросаются синтезировать потенциальные лекарства, как думают многие, а первым делом изучают уже имеющиеся препараты. Это намного быстрее. Однако такая стратегия, это все равно поиск под фонарем — и именно по этой причине большинство проверок ожидаемо закончились ничем.

Самый громкий пример — история с исследованием гидроксихлорохина, древнего препарата для лечения малярии. Главным идеологом применения этого вещества в коронавирусной терапии был французский врач Дидье Раут, глава Института инфекционных и тропических заболеваний в Марселе. Это довольно эксцентричный ученый.

Культуролог Маршалл Маклюэн, исследовавший, как средства коммуникации влияют на общество, еще в 1964 году вывел знаменитую формулу: *The medium is the message*, то есть «Средство <передачи сообщения> само является сообщением». Другими словами, первичную оценку, насколько стоит доверять той или иной информации, можно сделать еще до того, как вы с ней ознакомитесь, посмотрев, в каком источнике эта информация появилась. Скажем, достоверность научной новости, опубликованной в «желтой прессе» по определению гораздо ниже сообщения в журнале *Nature*.

В эпоху COVID-19, когда все так ждут обнадеживающих новостей, представление о критериях особенно важно. Есть три условия — критерии двойного слепого рандомизированного исследования, «золотого стандарта» в медицине, который позволяет говорить, что результаты проведенного эксперимента действительно объективны.

«Гидроксихлорохиновые» работы Раута выполнены настолько криво (неясно, специально или по недомыслию), что сделать вывод, работает или не работает препарат, невозможно. Летом 2020 года неэффективность этого вещества была доказана вполне убедительно. Гидроксихлорохин в качестве лекарства от коронавируса оказался пшиком. Похожая судьба постигла и еще один препарат, с которым связывали большие ожидания, — ремдесивир. Ремдесивир прицельно мешает работать

вирусному ферменту, который создает новые копии РНК коронавируса для упаковки в вирусные частицы.

В середине октября 2020 г. слабый оптимизм в отношении ремдесивира окончательно угас: в проведенном ВОЗ большом исследовании препаратов против коронавируса препарат SOLIDARITY не показал достоверного эффекта в снижении смертности пациентов. Точно так же в очередной раз не показал его гидроксихлорохин, а также интерферон-β1а и комбинация лопинавир/ритонавир.

Глава 8. Как лечат коронавирус

Вспомним, что течение коронавирусной инфекции можно очень условно разделить на три стадии: вирусную, воспалительную и цитокиновую. Больше всего вопросов возникает к первому этапу, когда у человека только-только проявились симптомы. В зависимости от фантазии врачей и упорства пациентов свежевывявленным коронавирусным больным без серьезных симптомов могут назначать самый широкий спектр препаратов от «стимуляторов иммунитета» и гидроксихлорохина до антибиотиков. И все они бесполезны: сегодня мы не знаем, как вычислить пациентов, у которых болезнь из обычной простуды перейдет в жизнеугрожающую патологию.

В большинстве стран пациентам с легкими проявлениями коронавируса не назначают ничего как минимум с лета 2020 года. Врачам рекомендуется лишь «пристально наблюдать» за людьми из групп риска. Так поступают, например, в Германии⁴⁴ — стране с одним из самых низких уровней смертности от коронавируса, в США, Великобритании. А, например, в России даже на начальных стадиях выписывают сразу несколько средств.

Пациентам с выраженными симптомами (условная вторая стадия) чаще всего назначают коктейли из препаратов. В Германии, например, используют камостат45, ингибитор протеазы TMPRSS2, которая помогает вирусу проникать в клетки. В России и некоторых других странах к противовирусным добавляют мощные противовоспалительные, которыми лечат заболевания, связанные с патологической активацией воспалительного ответа. При этом в американских рекомендациях специально уточняется, что использование кортикостероидов у некритических пациентов, даже если им необходима кислородная поддержка, категорически не рекомендуется. Пока последствия разбушевавшегося воспаления у пациента не стали критическими, сохраняется шанс, что организм все же справится с вирусом самостоятельно, и снижать иммунитет в этом случае неблагоприятно.

Если у пациента в крови падает концентрация кислорода (сатурация ниже 94% — ее измеряют пульсоксиметром, небольшим приборчиком, который надевается на палец) и наблюдаются другие признаки дыхательной недостаточности, ему могут начать подавать O₂ извне. Сначала при помощи приборов, которые снабжают легкие газом через маску или носовые канюли, а если это не помогает, то пациента подключают к аппарату ИВЛ и подают газовую смесь с кислородом по трубке, вставленной в трахею. При подозрении на присоединившуюся бактериальную инфекцию назначают антибиотики. Профилактическое назначение антибиотиков неразумно и вредно, и руководства по лечению COVID-19 многих стран, а также общее руководство от ВОЗ прямо указывают не делать этого.

В случае если болезнь переходит в тяжелую или критическую форму, главной задачей становится спасти пациента от его собственного иммунитета. И именно на этой стадии наконец появляются работающие препараты с хорошо доказанной эффективностью. Магистральные направления терапии — остановить патологическое воспаление, минимизировать риск и негативные последствия многочисленных микротромбов и дать поддержку тем органам, которые перестают нормально работать.

Еще одна линейка препаратов, которые применяют на поздних стадиях COVID-19, — антикоагулянты, вещества, мешающие крови сворачиваться.

Помимо описанных препаратов, пациентам с COVID-19 назначают лекарства, которые поддерживают работу различных внутренних органов, если те начинают барахлить.

Глава 9. Где вакцина?

В случае вирусных заболеваний предотвратить проще, чем лечить. Получение вакцины от SARS-CoV-2 куда приоритетнее, чем разработка лекарства. Смысл вакцинирования — безопасным образом познакомить организм с разными неприятными патогенами, чтобы он выработал против них средства защиты. Наша иммунная система — невероятно мощное оружие, и после такой тренировки

реальная встреча с уже знакомым вирусом или бактерией не принесет вреда. Потому что, едва попав в вакцинированный организм, вторженец будет тут же атакован и уничтожен.

Стандартный процесс создания новой вакцины занимает годы — обычно от десяти лет и более.

По международной классификации все лаборатории, где работают с живыми организмами, делятся на четыре класса защиты. Обычным лабораториям, в которых ученые не имеют дела с опасными существами или вирусами, присваивается класс биобезопасности 1 (Biosafety level 1, BSL-1). Чем выше риск, что объект исследования может серьезно навредить людям, тем выше уровень защиты. С самыми опасными патогенами, скажем с возбудителями сибирской язвы, чумы, лихорадки Эбола или Крым-Конго, желтой лихорадки, бактериями, выделяющими ботулинический токсин, работают в лабораториях BSL-4. Все манипуляции с вирусом можно проводить только в BSL-3-лабораториях.

Определившись с типом вакцины и наработав некоторое количество доз, ученые приступают к тестированию, которое включает минимум четыре фазы. Первый раунд проверок — доклинические, или предклинические, испытания. На этом этапе ученые вкалывают или иным способом вводят вакцину экспериментальным животным и в первую очередь смотрят, какие возникают нежелательные побочные эффекты. Заодно проверяют, насколько хорошо вакцина дает иммунный ответ. На этой же стадии исследователи приблизительно определяют максимальную безопасную и минимальную эффективную дозы — это дает диапазон концентраций для использования препарата.

Далее тестирование продолжается уже в клинических испытаниях на людях.

Вакцина не обязательно предохраняет от заражения. Критерием оценки эффективности может служить способность вакцины предотвращать не инфицирование, а тяжелое течение болезни. В качестве минимально допустимых критериев для вакцины от COVID-19 ВОЗ прописала способность предотвращать заражение, тяжелое течение и/или распространение вируса не менее чем у 50% привитых. Если эффективность первых вакцин окажется ближе к нижней границе определенного ВОЗ интервала в 50%, маски будут более эффективны как средство предотвращать инфекцию: согласно результатам метаанализа имеющихся работ, они снижают шансы того, кто их носит, заразиться более чем на 82%.

На каждом из этапов разработки вакцины что-то может пойти не так, и, например, в США меньше 10% препаратов, которые добираются до стадии клинических испытаний, получают одобрение FDA.

В случае с SARS-CoV-2 самый первый — исследовательский — этап удалось заметно сократить благодаря наработкам по вирусам SARS и MERS. Ученые уже через несколько недель после начала эпидемии расшифровали первый геном нового коронавируса, и, так как он сходен с геномом SARS более чем на 80%, в дело немедленно пошли заделы по вакцинам против атипичной пневмонии и ближневосточного респираторного синдрома. Их разработку в свое время прервали, в частности, из-за того, что вирусы практически исчезли и не на ком стало проводить фазу три.

В начале осени 2020 года в разработке находилось больше 200 вакцин-кандидатов. До какой-либо фазы клинических испытаний к этому моменту добралось больше 30. Среди создаваемых препаратов представлены как традиционные, так и совершенно новые типы вакцин.

Цельновирусные вакцины

Содержат целые вирусные частицы.

«Мертвая» (инактивированная). Вирус SARS-CoV-2, выращенный на культурах клеток и убитый тем или иным воздействием (агрессивные химические вещества, нагревание). «Мертвые» вакцины несложно создавать и не нужно хранить и перевозить в холоде. Однако такие вакцины зачастую дают не очень эффективный иммунный ответ. Убитые вирусы не размножаются, и иммунная система довольно быстро вычищает «трупы», лишаясь возможности выработать по-настоящему специфичное оружие против паразита.

«Живая» (аттенуированная). Выращенный на культурах клеток вирус SARS-CoV-2, который был особым образом ослаблен. Такие вакцины дают хороший иммунный ответ. К сожалению, ослабленный вирус может мутировать и вернуть себе патогенность. Вероятность этого крайне мала, но не равна нулю. Кроме того, вакцина требует хранения в холоде на всем протяжении — от производства до момента введения.

Векторные вакцины

Гены отдельных белков SARS-CoV-2 вставляют в геномы других вирусов (векторов), откуда ученые предварительно вырезали «опасные» гены. Так как векторная вакцина — это настоящий вирус, который внедряется в клетки и высвобождает свои компоненты, она вызывает не только антительный, но и выраженный Т-клеточный ответ. С другой стороны, векторные вакцины, созданные на основе распространенных вирусов (например, на основе аденовируса), провоцируют иммунный ответ к самим себе: так как организм раньше встречался с настоящими аденовирусами и запомнил их, он немедленно начинает производить антитела к аденовирусным белкам и активировать заточенные специально против них Т-клетки. В результате иммунный ответ на белки SARS-CoV-2 или другого вируса-«пассажира» может оказаться слабее, чем рассчитывают исследователи.

Векторы для производства этого типа вакцин наращивают в культурах клеток. Это осложняет производство в развивающихся странах, где нет необходимого оборудования и обученных специалистов. Еще один недостаток векторных вакцин — их новизна. Ни одна подобная вакцина не использовалась для массового прививания людей.

Субъединичные (пептидные) вакцины

Включают вирусные белки или их фрагменты. Пептидные вакцины не требуют сложного производственного процесса, их можно быстро наработать в больших количествах и хранить в высушенном виде без холодильника. Они гарантированно не вызывают инфекции и практически никогда не приводят к развитию аллергических реакций. Но голые пептиды в организме быстро разрушаются, поэтому иммунный ответ на них слабый. Такие вакцины обычно не стимулируют Т-клеточную ветвь иммунитета, а в случае коронавируса, похоже, она играет существенную роль.

Генетические вакцины

ДНК-вакцины. Один или несколько генов, кодирующих белки вируса, записаны в молекуле ДНК. Она проникает сначала в клетку, а потом в ядро, где с нее синтезируются мРНК — молекулы, служащие матрицей для строительства белка. Они выходят из ядра в цитоплазму, там рибосома считывает записанную в мРНК информацию и на ее основе собирает вирусные белки. Дальше эти белки нарезаются на кусочки и выносятся на поверхность клетки, где их узнают дозорные иммунной системы и запускают Т-клеточный защитный ответ. Точно такая же схема работает, когда клетку заражает обычный вирус. Кроме того, часть вирусных белков оказывается во внеклеточном пространстве, где их ловят так называемые антиген-презентирующие клетки (АПК). Они тоже нарезают чужеродные белки на кусочки и показывают другим игрокам иммунной системы — тем, которые запускают синтез антител.

ДНК-вакцины стимулируют обе ветви иммунитета: клеточную и гуморальную. ДНК-вакцины относительно дешево и несложно производить, они не требуют хранения в холоде и гарантированно не вызывают инфекцию. Но возможны и побочные явления. До сих пор для людей ДНК-вакцины не

РНК-вакцины. Один или несколько генов, кодирующих вирусные белки, записанные непосредственно в молекуле мРНК — той самой, на основе которой рибосома строит белки. РНК-вакцины не могут вызвать инфекцию, зато с их помощью можно натренировать иммунный ответ сразу против нескольких вирусных белков. Так же, как и ДНК-вакцины, они стимулируют обе ветви иммунитета. РНК-вакцины лишены риска возможной онкогенности, так как не проникают в ядро и не могут встроиться в геном. РНК-вакцины относительно просто выпускать, но из-за нестабильности молекул РНК препараты нужно все время держать в холоде. Организм по умолчанию разрушает любые РНК, обнаруженные в неположенных местах, поэтому РНК-вакцину сложно доставить в клетки, и ученые пытаются маскировать их, заворачивая в другие молекулы. Полноценных испытаний РНК-вакцин на людях не было.

Поскольку разобраться со всеми вопросами в режиме скоростной разработки не удастся, первые вакцины будут компромиссом между безопасностью, качеством и длительностью защиты, простотой производства и многими другими факторами.

Глава 10. Тесты: какие они бывают, зачем нужны и почему так плохо работают

Есть два основных вида тестов: на РНК вируса и на антитела к нему.

РНК-тесты. Белки вируса не похожи на человеческие, а значит, его можно выявить, обнаружив в клетках нетипичные для Homo sapiens последовательности нуклеотидов, кодирующих эти белки. Но в соскобе слишком мало «неправильных» нуклеиновых кислот, поэтому ученые придумали хитрую технологию: они многократно копируют отдельные кусочки вирусного генома. В 1993 году изобретатель этой реакции — американский биохимик [Кэри Муллис](#) был удостоен Нобелевской премии по химии. Метод называется ПЦР (полимеразная цепная реакция), и он полностью перевернул молекулярную биологию: фактически именно благодаря ПЦР началась эта наука в современном ее понимании.

ПЦР тест проверяет, есть ли в исследуемом образце фрагменты генов вирусных белков. Делать вывод о заразности человека или поверхности только по результатам ПЦР-теста нельзя: вирус может быть давно мертвым или же его количество недостаточно для передачи.

Так как для выявления РНК SARS-CoV-2 используется не просто ПЦР, а ПЦР в реальном времени, мы не только видим сигнал или его отсутствие по итогам нескольких раундов умножения копируемого фрагмента ДНК, но можем сказать, на каком именно раунде (ученые говорят «цикле») он появился. Если мы видим положительный сигнал на 34-м цикле, это означает, что исходно РНК в образце очень мало и человек, вероятнее всего, уже — или еще — не заражен. Появление сигнала на 25-м цикле указывает, что РНК очень много, то есть вылетающие изо рта капли слюны содержат большое количество живого вируса и человек вполне может эффективно заражать окружающих.

Однако такая практика не применяется для массового тестирования, и итоги генетического анализа рассматривают бинарно: либо «да», либо «нет». Причем за стандартную границу, которая отделяет положительный и отрицательный результаты ПЦР-теста часто принимают $C(t)=40$, что, безусловно, избыточно, и способно дать ложноположительный сигнал.

По мере прогрессирования болезни SARS-CoV-2 спускается из верхних дыхательных путей в нижние, на второй-третьей неделе болезни вирусная РНК в мазках из глотки может не определяться, хотя коронавирус замечательно размножается в легких и может загнать пациента в реанимацию.

Тест на антитела. Если РНК-тест выявляет активную стадию болезни, то серологический, он же тест на антитела, показывает, перенес ли человек COVID-19 в прошлом.

Массовые тесты определяют антитела начиная с 14-го – 21-го дня. Концентрация IgG и IgM увеличивается со временем и выходит на плато примерно на 17-й –19-й день после появления симптомов. С течением времени количество антител быстро уменьшается. Так что не стоит расслабляться и переставать соблюдать меры предосторожности, если вы переболели.

Чувствительность и специфичность — два главных параметра, которые определяют ценность теста в качестве диагностического инструмента. Не путаться в терминах отлично помогает мем:



Рис. 2. Чувствительность и специфичность

Когда тест не находит заболевание у тех, кто болеет, — это низкая чувствительность. Когда находит у того, кто здоров, — низкая специфичность. Увеличивая одно, мы неизбежно занижаем другое. Обычно тесты, используемые для диагностики заболеваний, выкручивают на максимум чувствительности. Потому что мы хотим обнаружить всех носителей. В тестах на антитела к SARS-CoV-2 разумнее увеличивать специфичность: если тест будет выдавать положительный результат всем, кто недавно болел простудой коронавирусного происхождения, мы будем думать, что в обществе существенно больше перенесших COVID-19, чем на самом деле.

Глава 11. Правда ли нужен карантин и как вообще можно бороться с эпидемиями

В случае локальных вспышек задача систем здравоохранения — сдержать их, не дав разползтись по миру. В случае пандемии главное — постепенно задавливать все вторичные эпидемии и минимизировать вред от распространяющейся заразы. Чтобы не допустить коллапса систем здравоохранения, необходимо попытаться как можно сильнее растянуть пик прироста новых инфицированных, чтобы тяжелые и критические пациенты, заболевшие раньше, успели выздороветь (или умереть) и освободили койки. Стратегию растягивания пика по-английски называют *flattening the curve*, то есть «сглаживание кривой»:



Рис. 3. Карантин призван замедлить распространение пандемии

Главным орудием, благодаря которому властям почти всех стран удалось сгладить кривую и даже временно остановить развитие эпидемии, как раз и был карантин.

Помимо сглаживания кривой, карантин должен был затормозить распространение эпидемии. Для оценки того, насколько хорошо это удастся, в эпидемиологии используют так называемое эффективное репродуктивное число R_{eff} . Оно показывает, сколько людей в конкретной популяции в среднем заражает один носитель, и измеряется от 0 до (теоретически) бесконечности. Если R_{eff} больше единицы, то есть один носитель передает вирус более чем одному человеку, эпидемия распространяется. Если R_{eff} меньше единицы, эпидемия угасает.

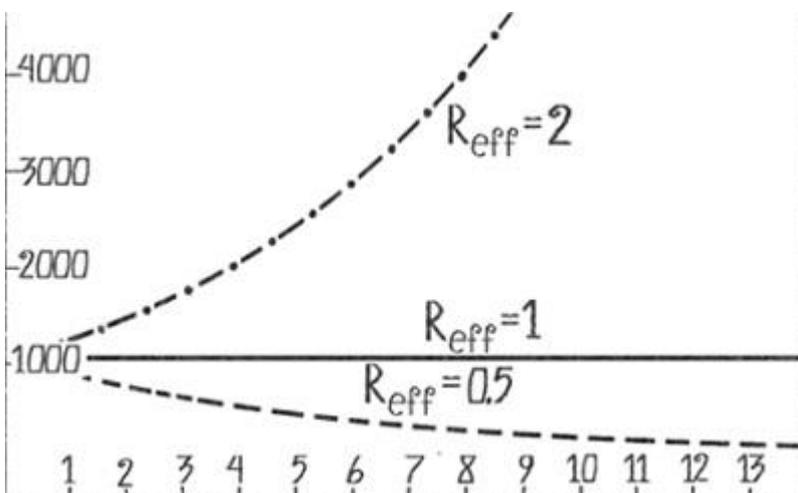


Рис. 4. Влияние эффективного репродуктивного числа R_{eff} на распространение пандемии

Сбивать R_{eff} можно двумя путями. Первый — ввести сверхжесткий карантин и быстро загасить динамику распространения вируса до $R_{\text{eff}} < 1$. Второй путь — не столь жестко замораживать социальную жизнь, но держать ограничения достаточно долго, чтобы R_{eff} опустилось ниже единицы. И тут возникает вопрос, до каких значений сбивать R_{eff} . Очевидно, что жесткий карантин и меньшие значения R_{eff} надежнее в смысле быстрого избавления от вируса, но такая стратегия заодно очень эффективно убивает экономику.

Хотя почти все страны обязали граждан носить маски в общественных местах, дебаты о том, помогают ли они в борьбе с эпидемией, не угасают до сих пор. Поскольку главные пути передачи COVID-19 — аэрозольный и воздушно-капельный, маски должны играть существенную роль в замедлении эпидемии.

А вот перчатки большинство экспертов считают избыточной мерой: достаточно просто мыть руки или обрабатывать их санитайзером, в котором не меньше 60% спирта, когда вы приходите с улицы, перед едой и после посещения туалета. Перчатки рекомендуется носить только медикам и тем, кто ухаживает за больными.

Еще одна мера, без которой невозможно замедлить эпидемию и предотвращать новые вспышки, — массовое и постоянное тестирование на РНК коронавируса. Важно не просто находить людей, у которых SARS-CoV-2 активно размножается, но еще и максимально быстро изолировать их, а также выявлять, кому они потенциально могли передать инфекцию. В английском языке совокупность этих мер обозначают аббревиатурой TETRIS — test, trace, isolate, то есть «тестируй, отслеживай, изолируй».

Для эффективного выявления возможных распространителей достаточно куда менее чувствительного теста, чем сегодняшний «золотой стандарт» — ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени. Большая группа специалистов по компьютерному моделированию и эпидемиологов показала, что частые проверки с использованием не слишком чувствительных, но дающих ответ в тот же день систем гораздо эффективнее предотвращают новые вспышки, чем редкое проведение даже очень точного тестирования.

Глава 12. Когда все это закончится

Похоже, что самая действенная стратегия, позволяющая не вводить губительные для экономики карантины, — проводить массовое тестирование и отслеживать недавние контакты выявленных носителей (TETRIS). Математические модели показывают, что, если изолировать и тестировать всех, кто близко общался с зараженным в последние дни, можно поддерживать R_{eff} на уровне 0,8, не вводя дополнительные меры (при условии, что большинство все же соблюдает дистанцию и люди регулярно не общаются друг с другом подолгу на близком расстоянии).

Еще один способ быстро находить и изолировать всех, кто потенциально может быть носителем вируса, — трекинговые приложения на смартфонах. Они позволяют моментально оповестить людей, которые, не зная того, общались с зараженным, и тогда эти люди не будут в самой опасной для других фазе болезни ездить в метро, проводить по восемь часов в офисе или на заводе, ходить на семинары в университет, церковные службы и в другие места массового скопления народа. Выключая возможных носителей из общественной жизни, мы не дадим сформироваться новым цепочкам заражения и максимально сократим ситуации суперраспространения.

Несколько месяцев тщательного анализа паттернов распространения коронавирусной инфекции показали, что, по счастью, они не подчиняются простейшим эпидемиологическим моделям, предполагающим, что новые заражения происходят в популяции равномерно. «По счастью», потому что болезни с неомогенным расползанием контролировать проще, чем те, которые с равной эффективностью передаются любому члену общества.

Одна из работ посвящена параметру гомогенности k . Эта характеристика отражает, насколько равномерно носители вируса заражают друг друга. Если каждый, кто подхватил некую заразу с R_0 (базовое репродуктивное число, определяющее, сколько в среднем человек инфицирует один заболевший), скажем три человека, заражает ровно троих, параметр k оценивается в единицу. Если же из десяти заразившихся девять не заражают никого (в предельном случае) или почти никого, а один — сразу 30 человек, то $k = 0,1$. И при одном и том же R_0 вероятность развития эпидемии в конкретной популяции в этих двух ситуациях будет отличаться. Патогенам с маленьким k для

обеспечения эволюционного успеха (то есть развития полноценной эпидемии) необходимо много носителей, причем распределенных по территории равномерно. Если восприимчивых особей мало или они кучкуются небольшими группками, всерьез распространиться такому паразиту будет не очень просто.

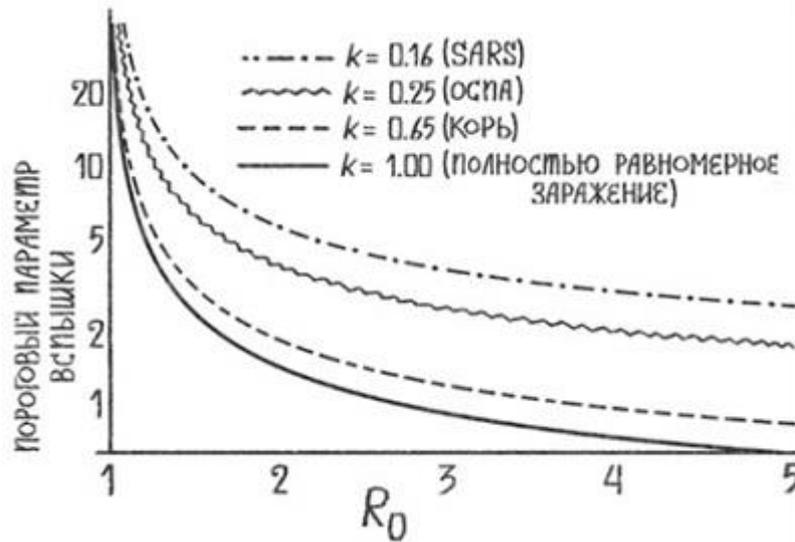


Рис. 5. Пороговый параметр вспышки — количество инфицированных, необходимое для того, чтобы начавшаяся эпидемия не рассосалась самостоятельно (ось ординат логарифмическая)

Видно, что чем ближе k к единице, тем меньше зараженных нужно для поддержания эпидемии при одном и том же значении R_0 .

Меры задавливания эпидемии для болезней с большим и маленьким параметром гомогенности отличаются. С патогенами, у которых k близка к 1, бороться сложно: чтобы эффективно пресечь распространение, необходим всеобщий карантин, так как цепочек распространения много, и они равномерно распределены в популяции. Маленький параметр гомогенности дает шанс удушить эпидемию, используя только локальные меры, так как ловить цепочки нужно не по всему обществу, а только в кластерах, берущих начало от суперраспространителей.