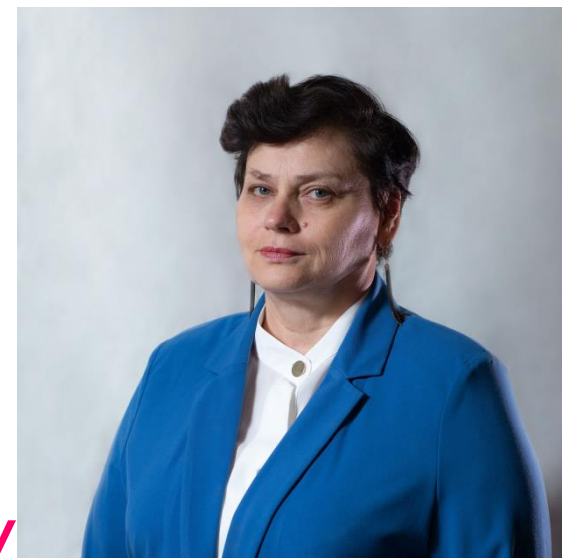
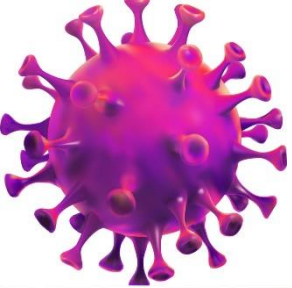


CoVID-19. Иммунопатогенез и иммунопатология

д.м.н. Топтыгина А.П.

Кафедра иммунологии
биологического факультета МГУ

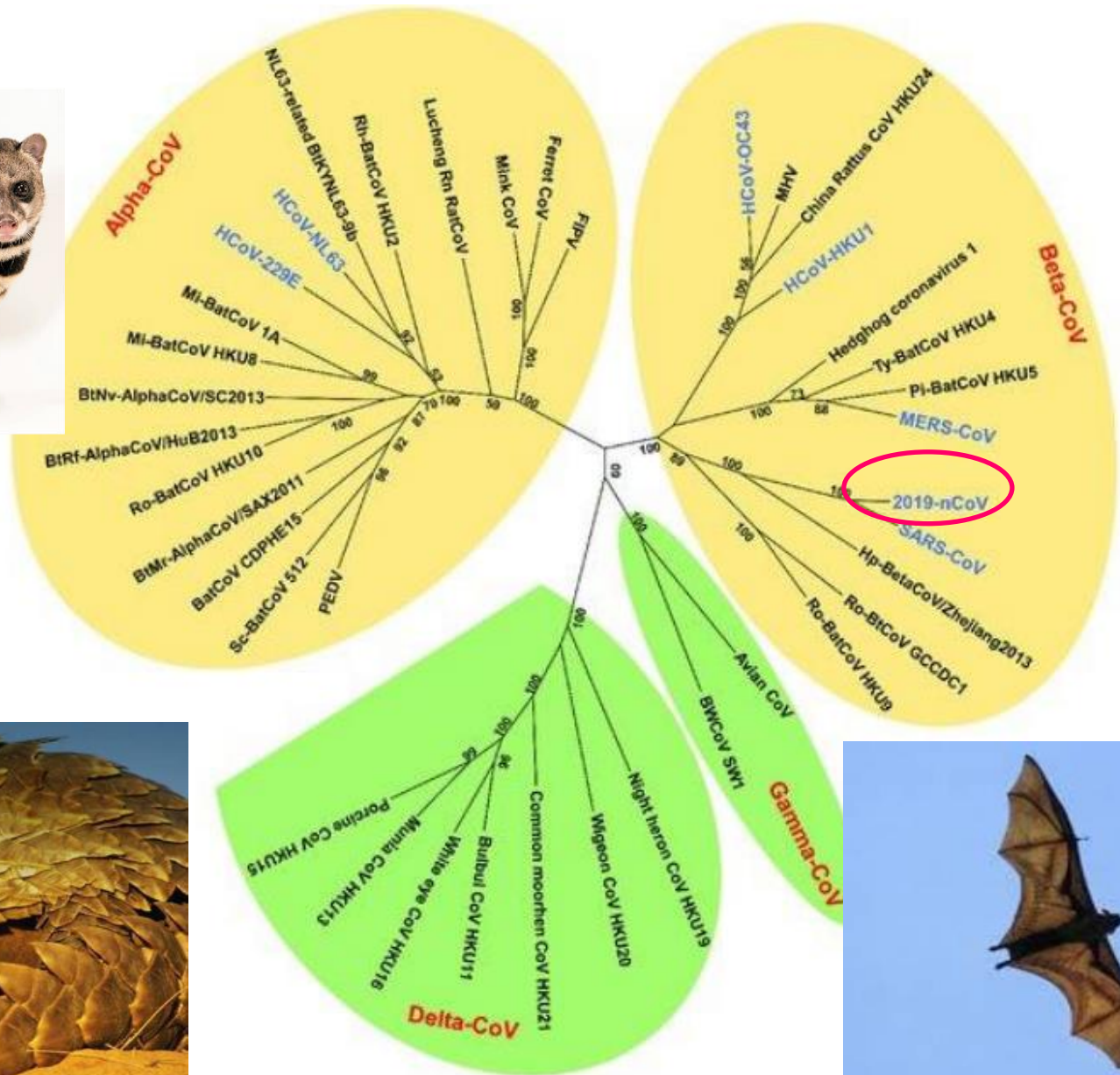




Семейство коронавирусов

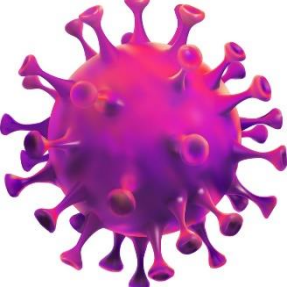


циветта



панголин





Тропизм коронавирусов и продолжительность иммунитета к НИМ

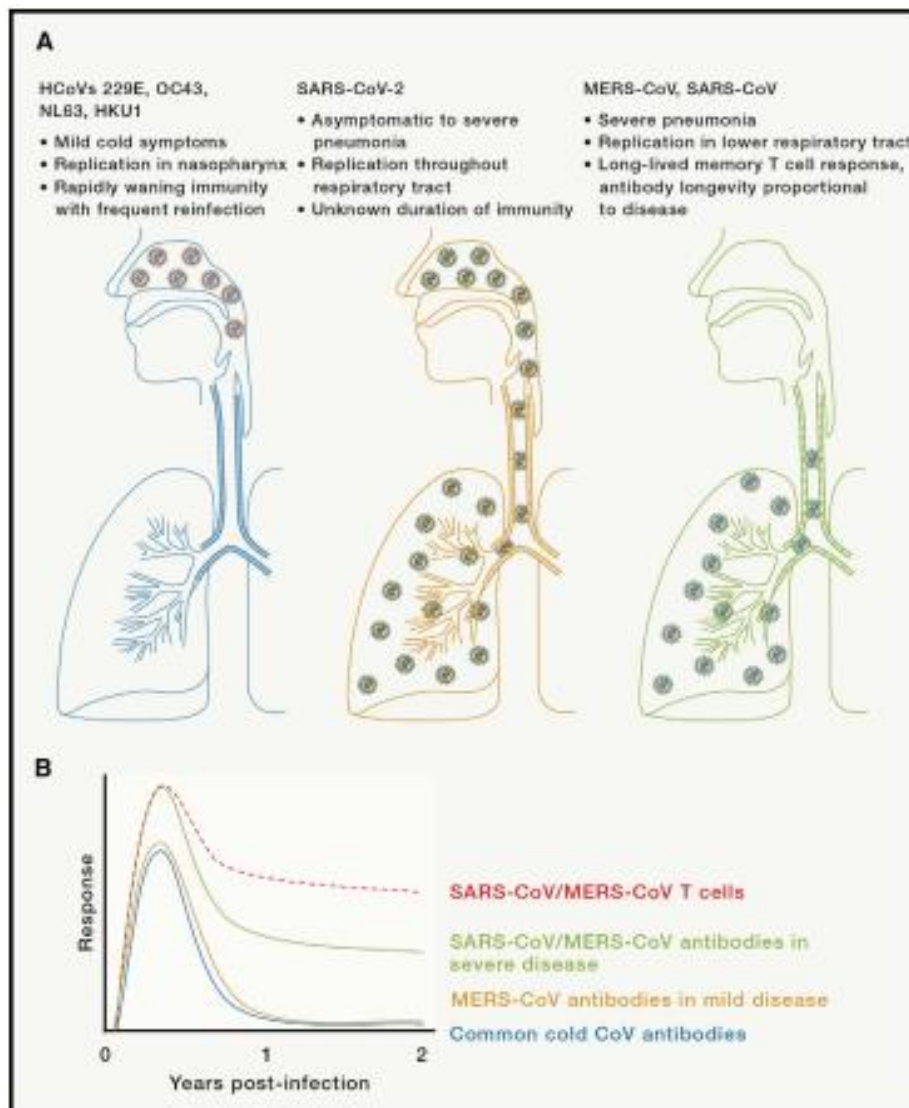
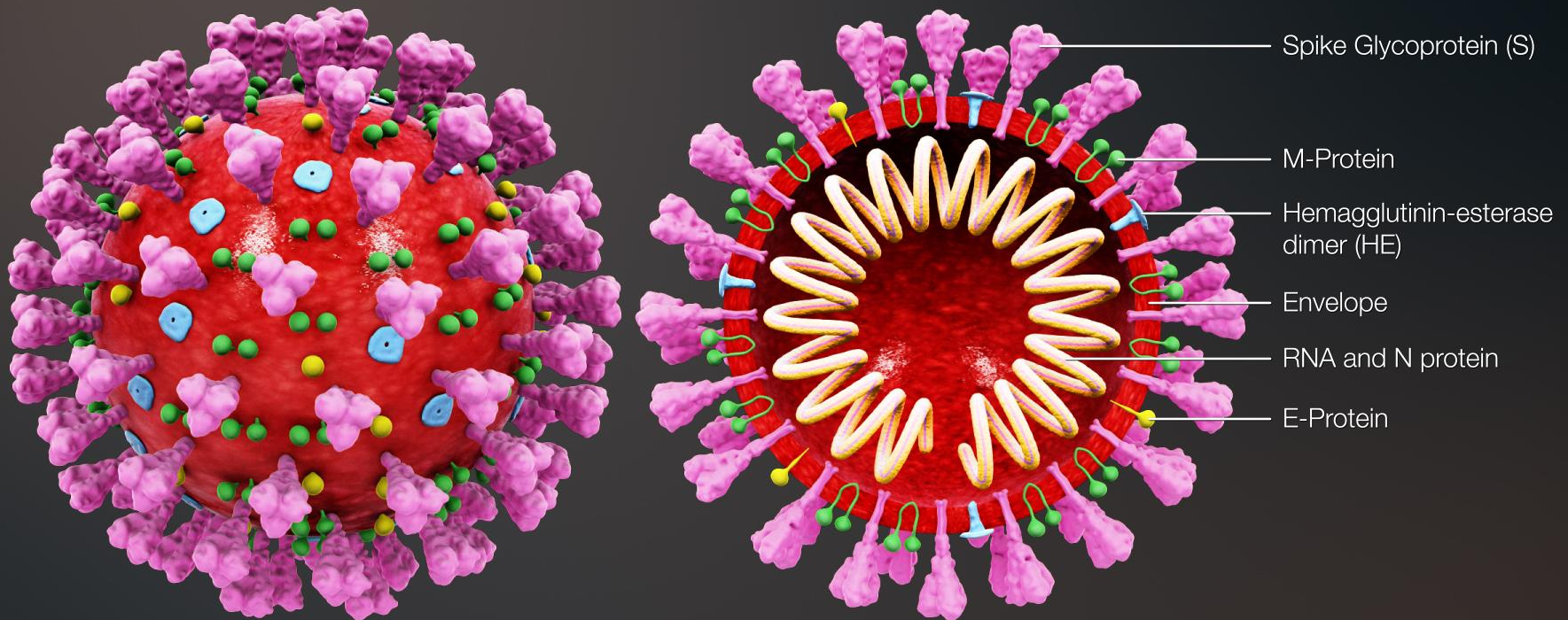
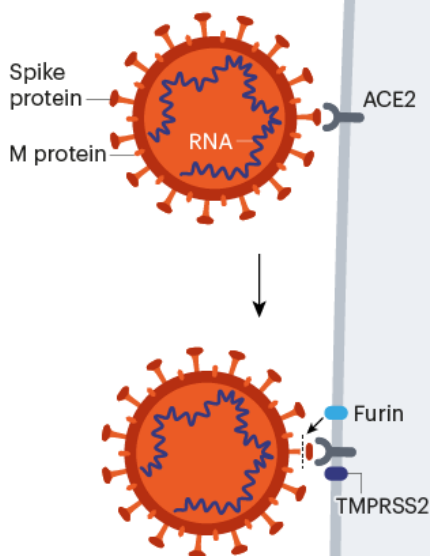


Схема строения SARS-CoV-2



DEADLY INVADER

Research suggests the SARS-CoV-2 virus has an array of adaptations that help it break into human cells — the first step in causing COVID-19 disease. Scientists are still debating many of the details.



Cell membrane

1. The spike proteins that stud the exterior of the virus have receptor binding domains that are extremely efficient at latching onto ACE2 receptors on human cells.

Spike protein

Receptor-binding domain

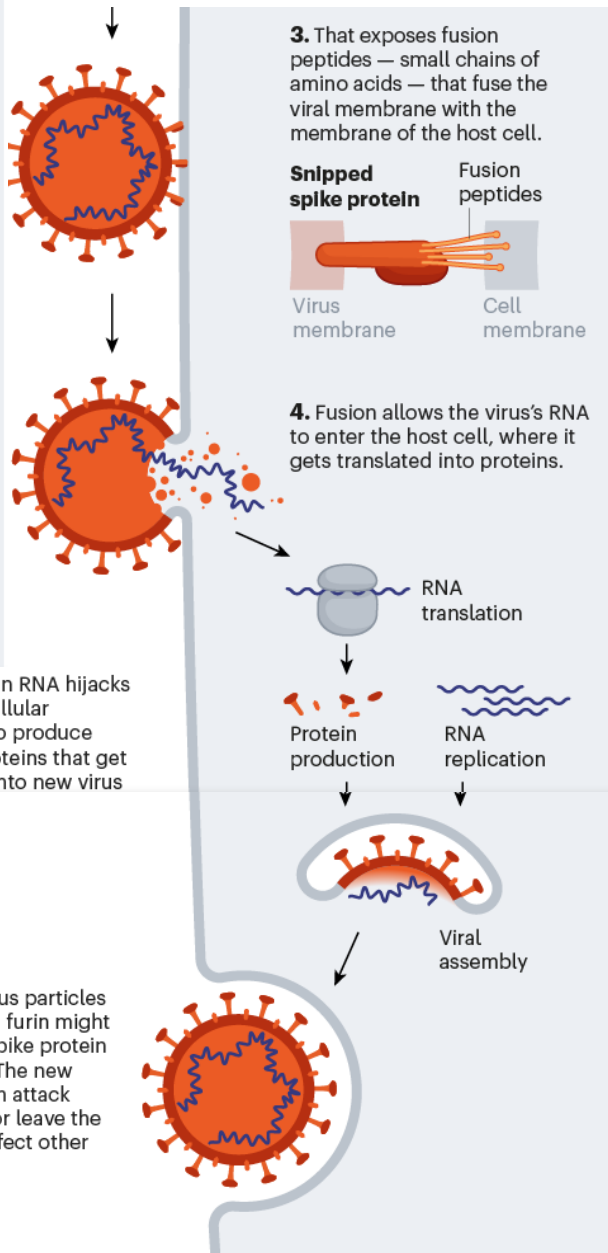
S2 subunit S1 subunit

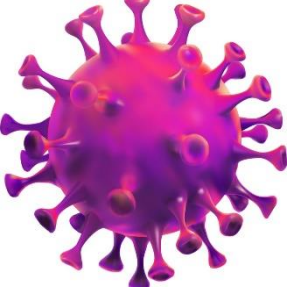
2. Furin or another enzyme, such as TMPRSS2, on the exterior of the host cell are thought to break the spike protein at one or more cleavage sites.

5. The foreign RNA hijacks the host's cellular machinery to produce RNA and proteins that get assembled into new virus particles.

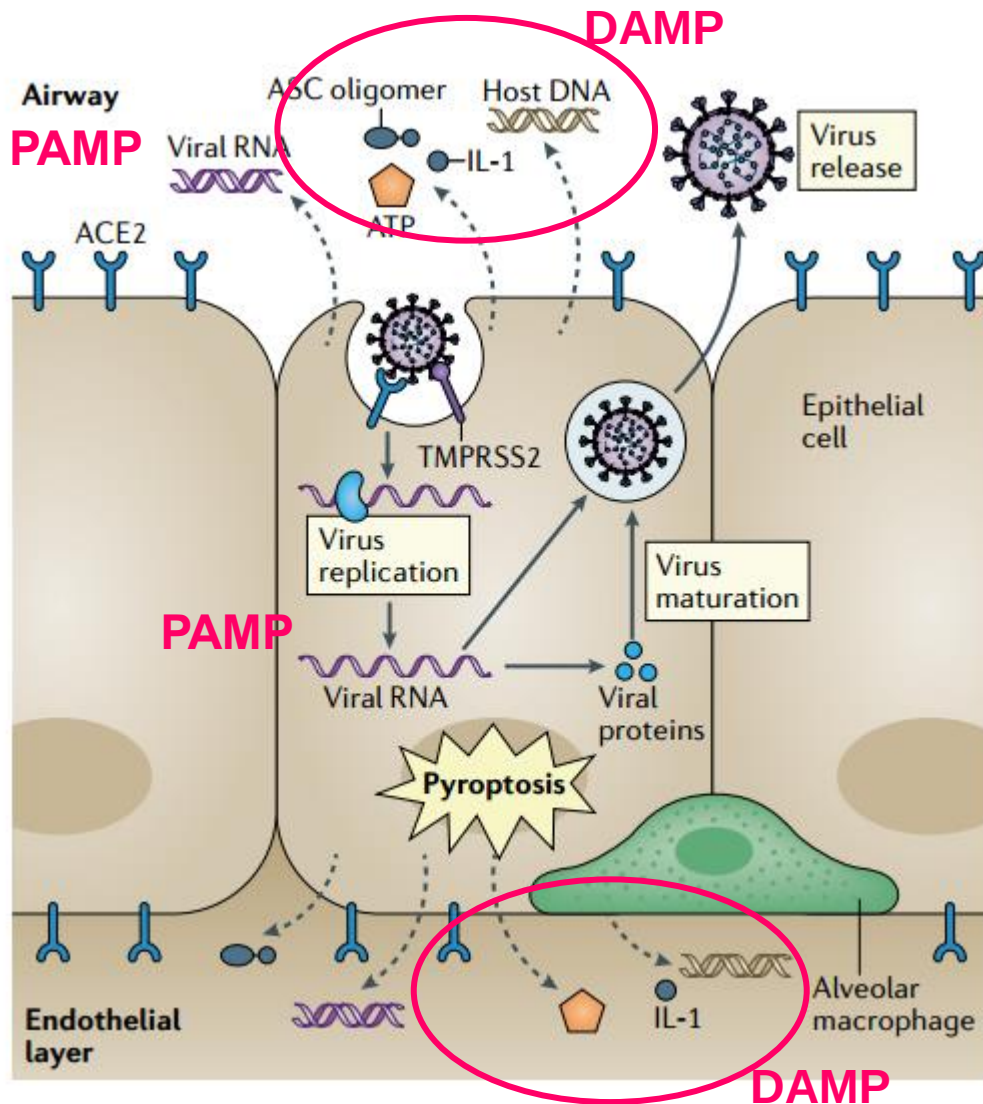
6. As the virus particles exit the cell, furin might act on the spike protein to prime it. The new particles can attack other cells or leave the body and infect other people.

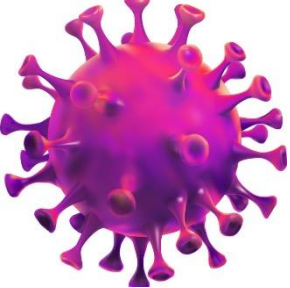
Жизненный цикл вируса



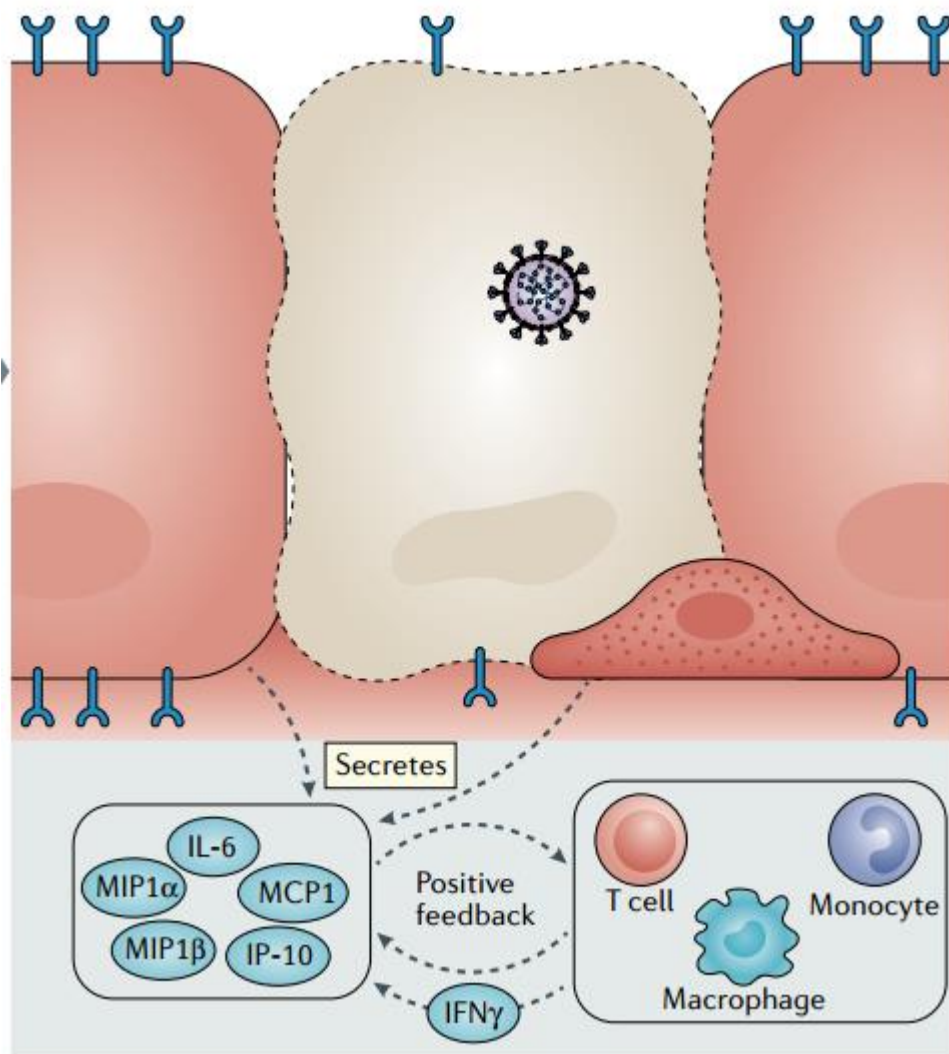


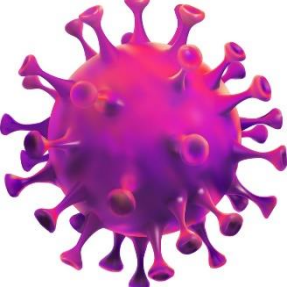
Начальный этап заражения SARS-CoV-2



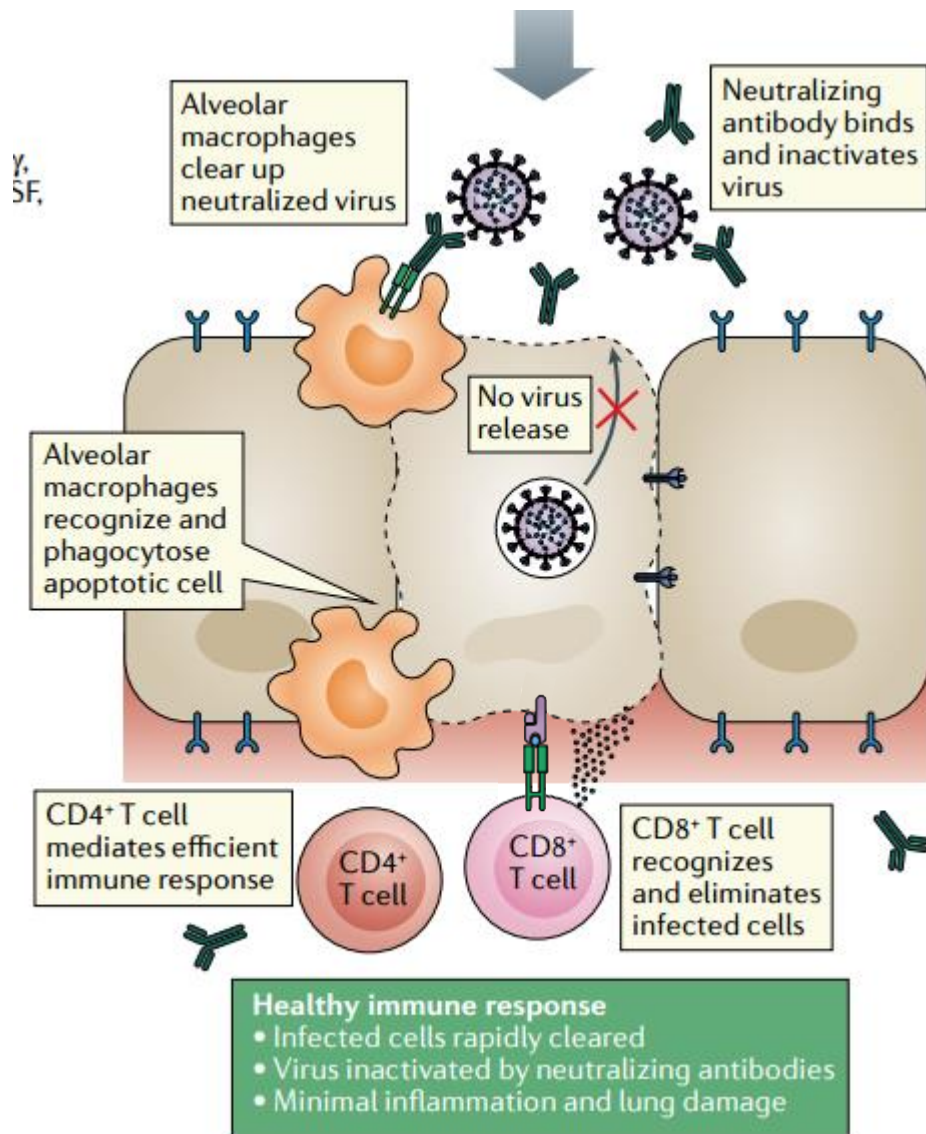


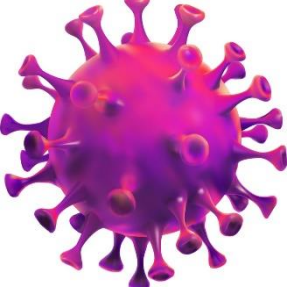
DAMP и PAMP распознаются TLR и запускают синтез ранних цитокинов



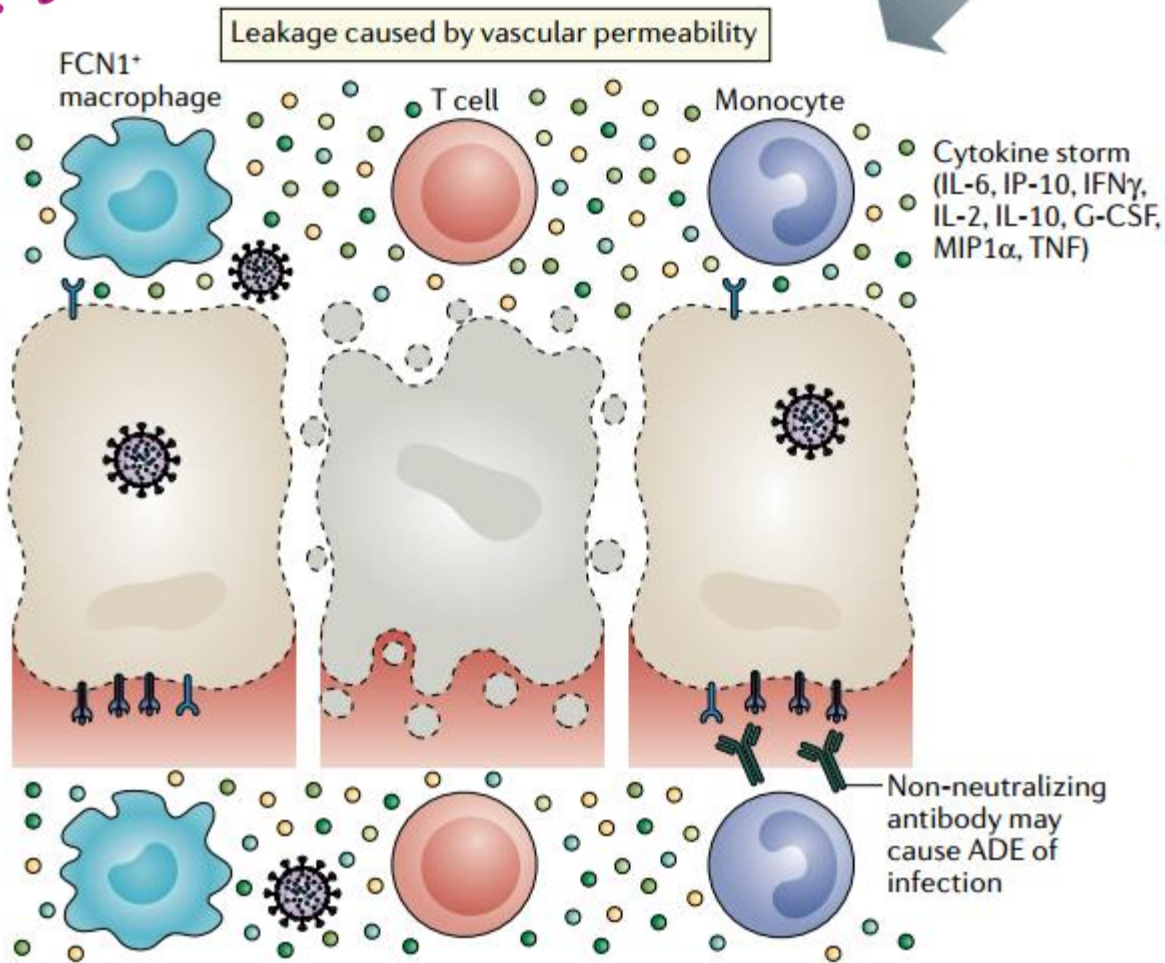


Протективный иммунный ответ



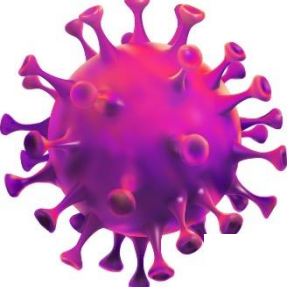


Патологический иммунный ответ

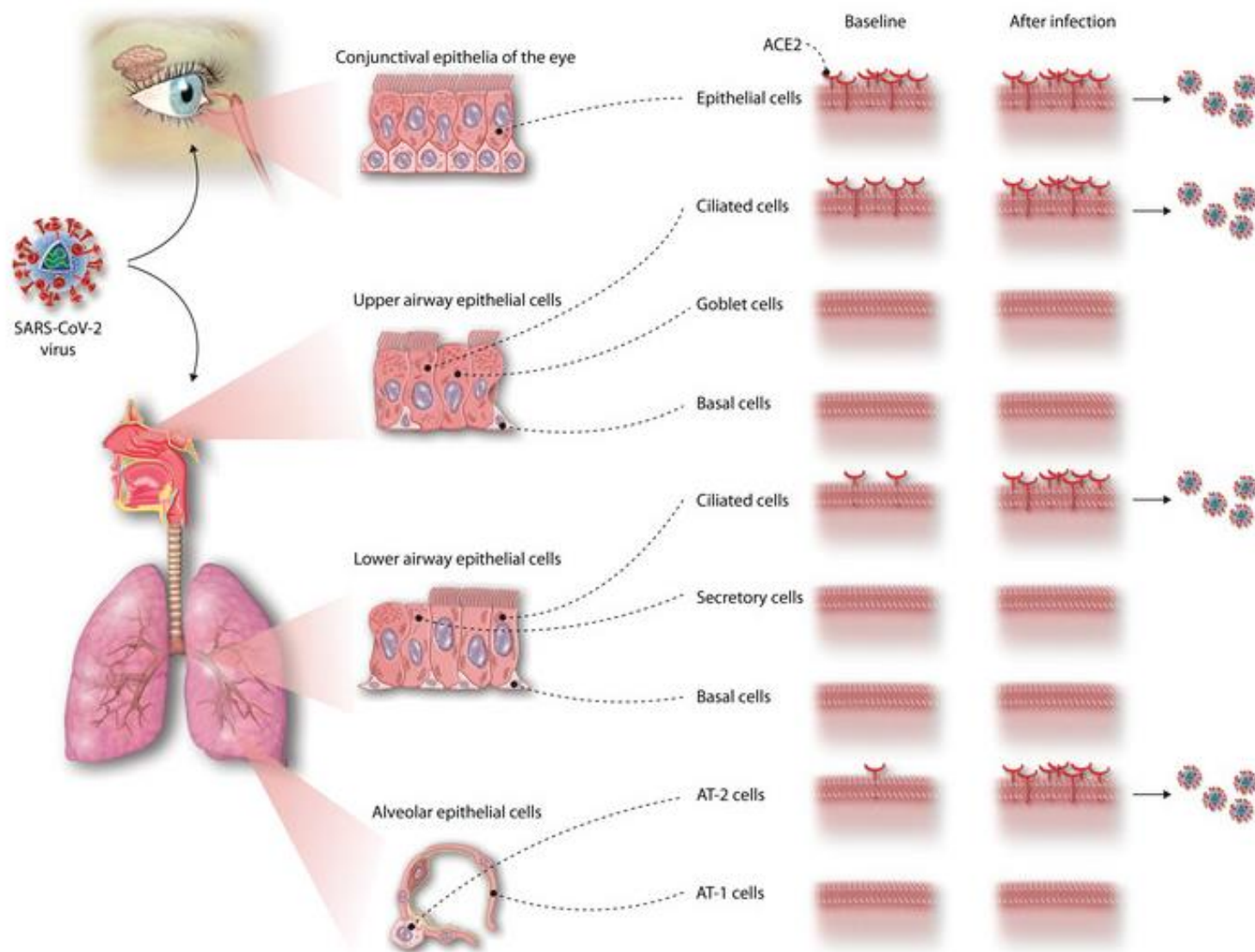


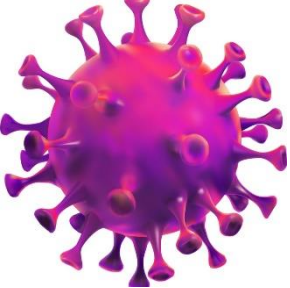
Dysfunctional immune response

- Excessive infiltration of monocytes, macrophages and T cells
- Systemic cytokine storm
- Pulmonary oedema and pneumonia
- Widespread inflammation and multi-organ damage



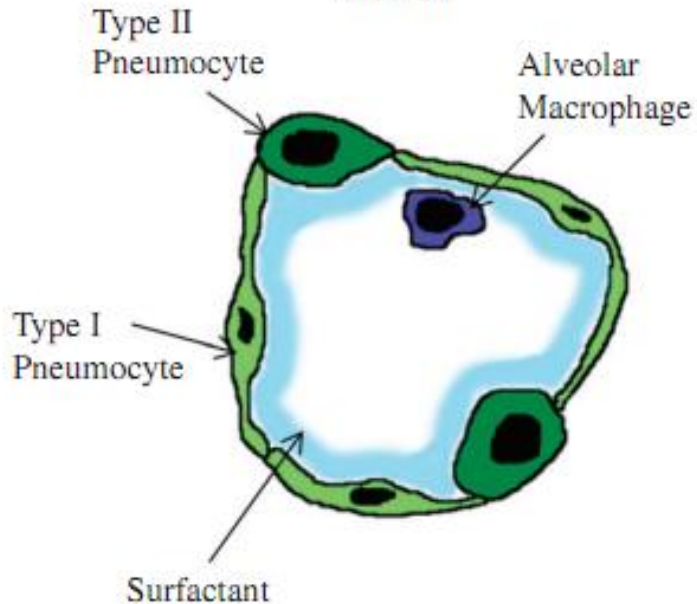
Входные ворота. Экспрессия рецептора ACE2



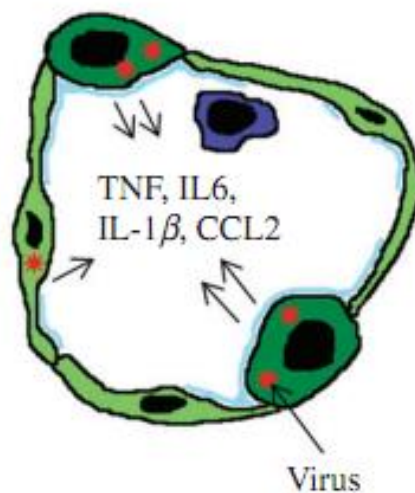


Модель инфекционного повреждения альвеол

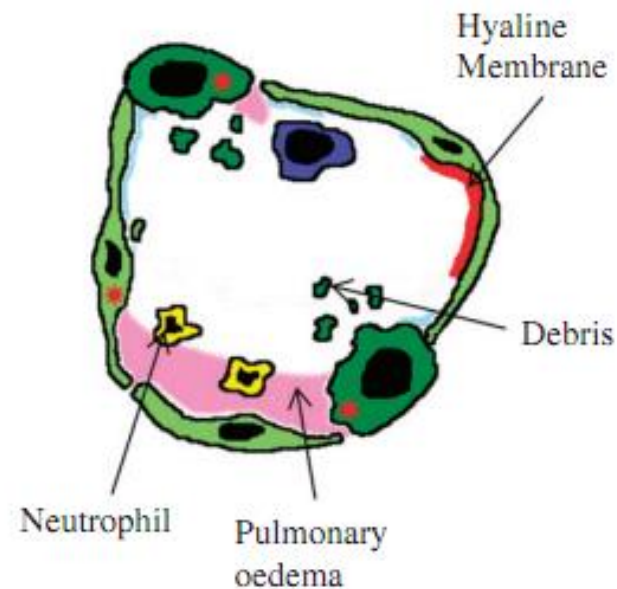
Uninfected Alveolus

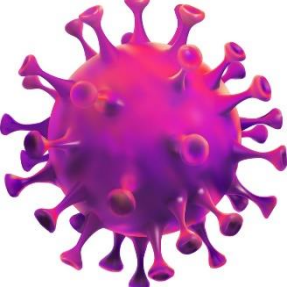


Acute Infection



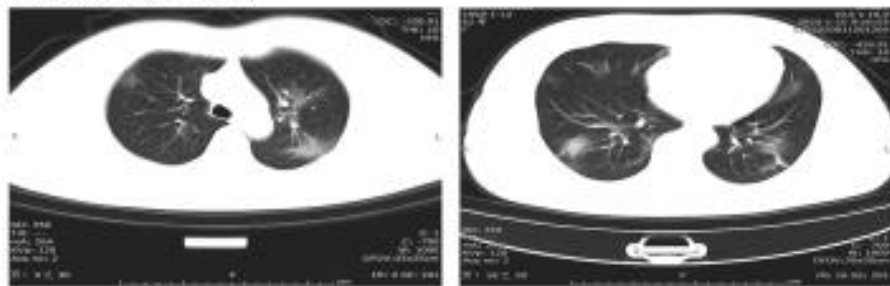
Tissue Damage



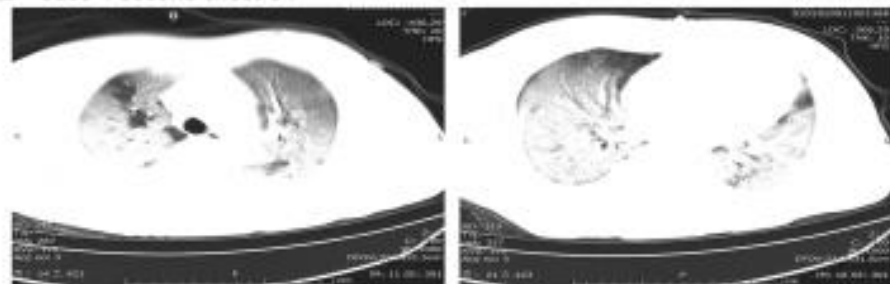


КТ-картина «матовое стекло»

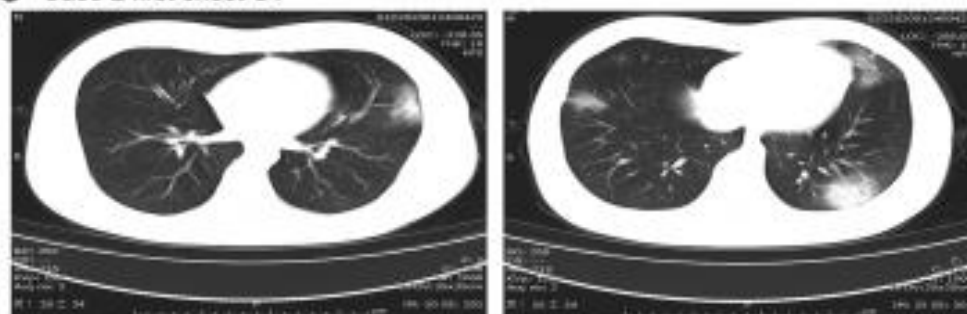
A Case 1 first chest CT



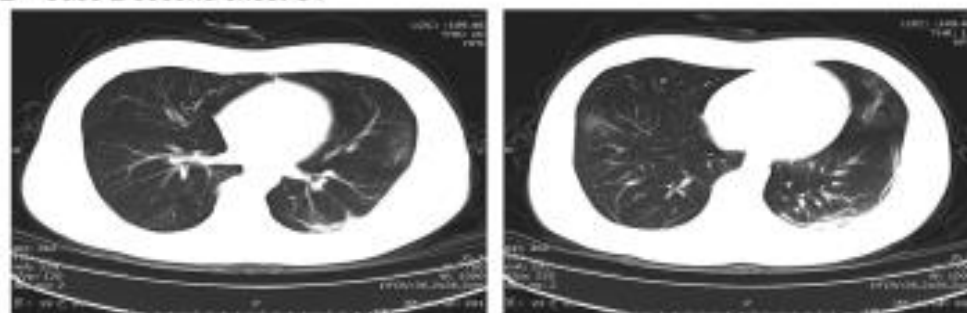
B Case 1 second chest CT

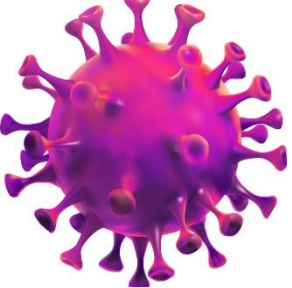


C Case 2 first chest CT

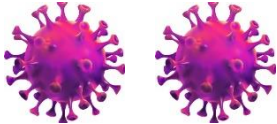


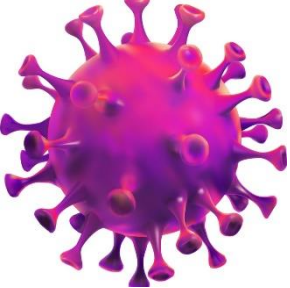
D Case 2 second chest CT



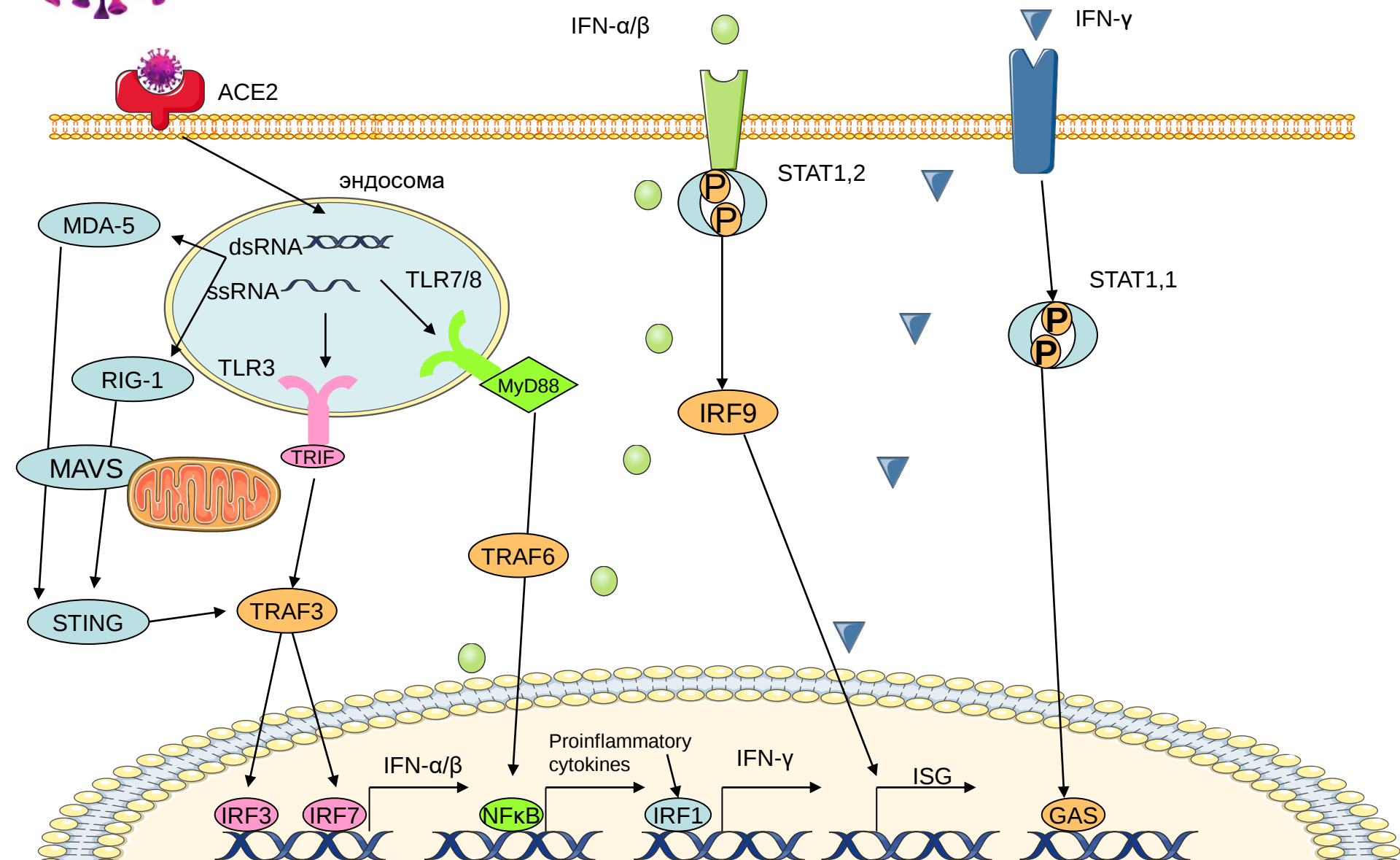


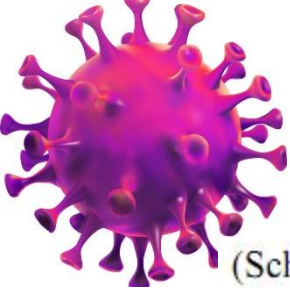
Клиническая картина обусловлена реакцией иммунной системы

	Течение COVID-19		
	Бессимптомное	Легкое/средней тяжести	Тяжелое
Вирусная нагрузка			
Реакция иммунной системы	Врожденный иммунитет: НК-клетки, интерфероны 1 и 3 типа Адаптивный иммунитет?	Врожденный+ адекватный адаптивный иммунитет: цитотоксические CD8+, протективные антитела	Гиперреакция иммунной системы: цитокиновый шторм, РДС, острый отек легких, полиорганная недостаточность



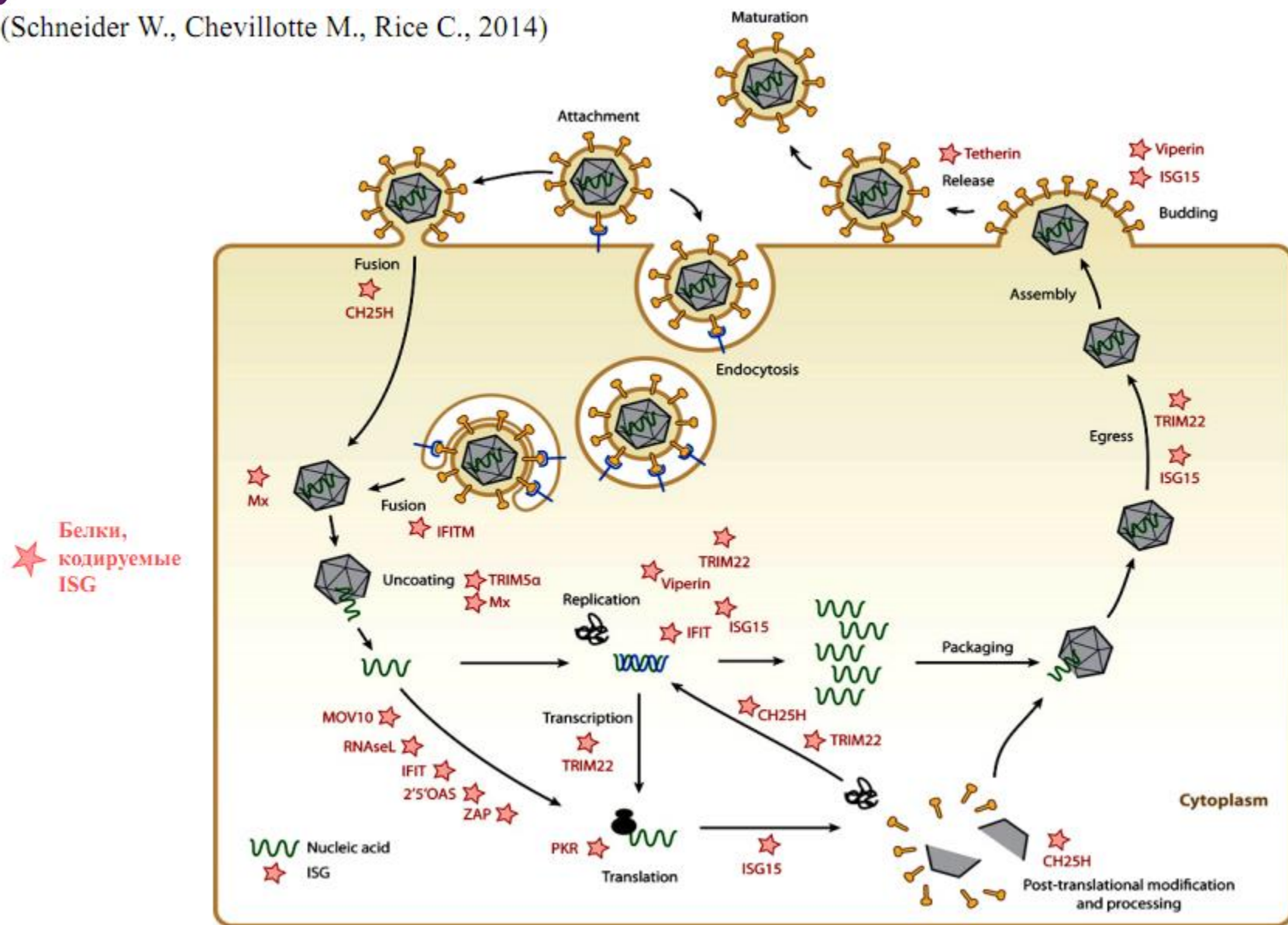
Нормальный противовирусный ответ

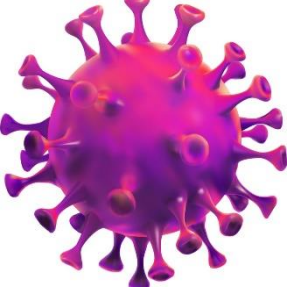




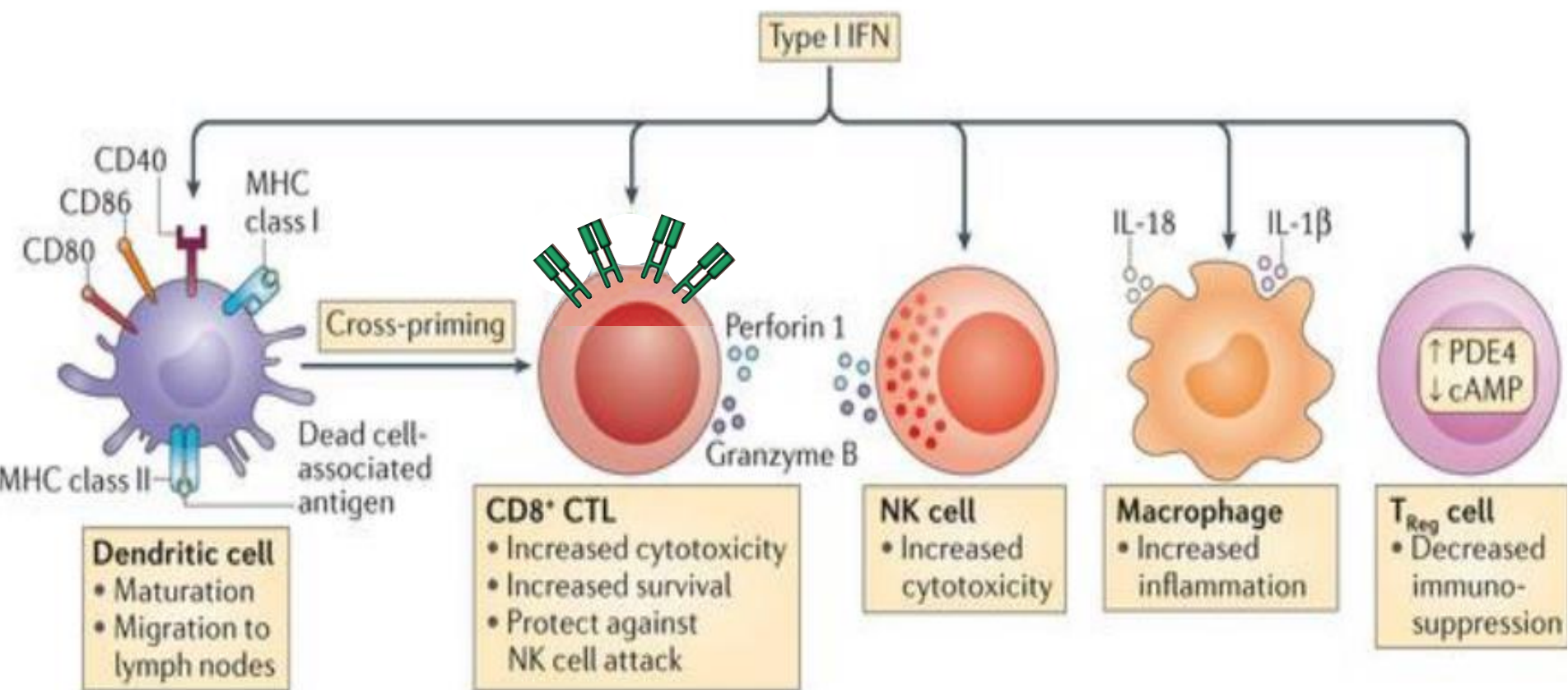
Мишени противовирусного действия белков, кодируемых ISG

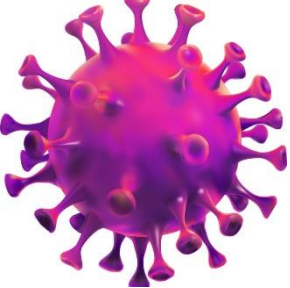
(Schneider W., Chevillotte M., Rice C., 2014)



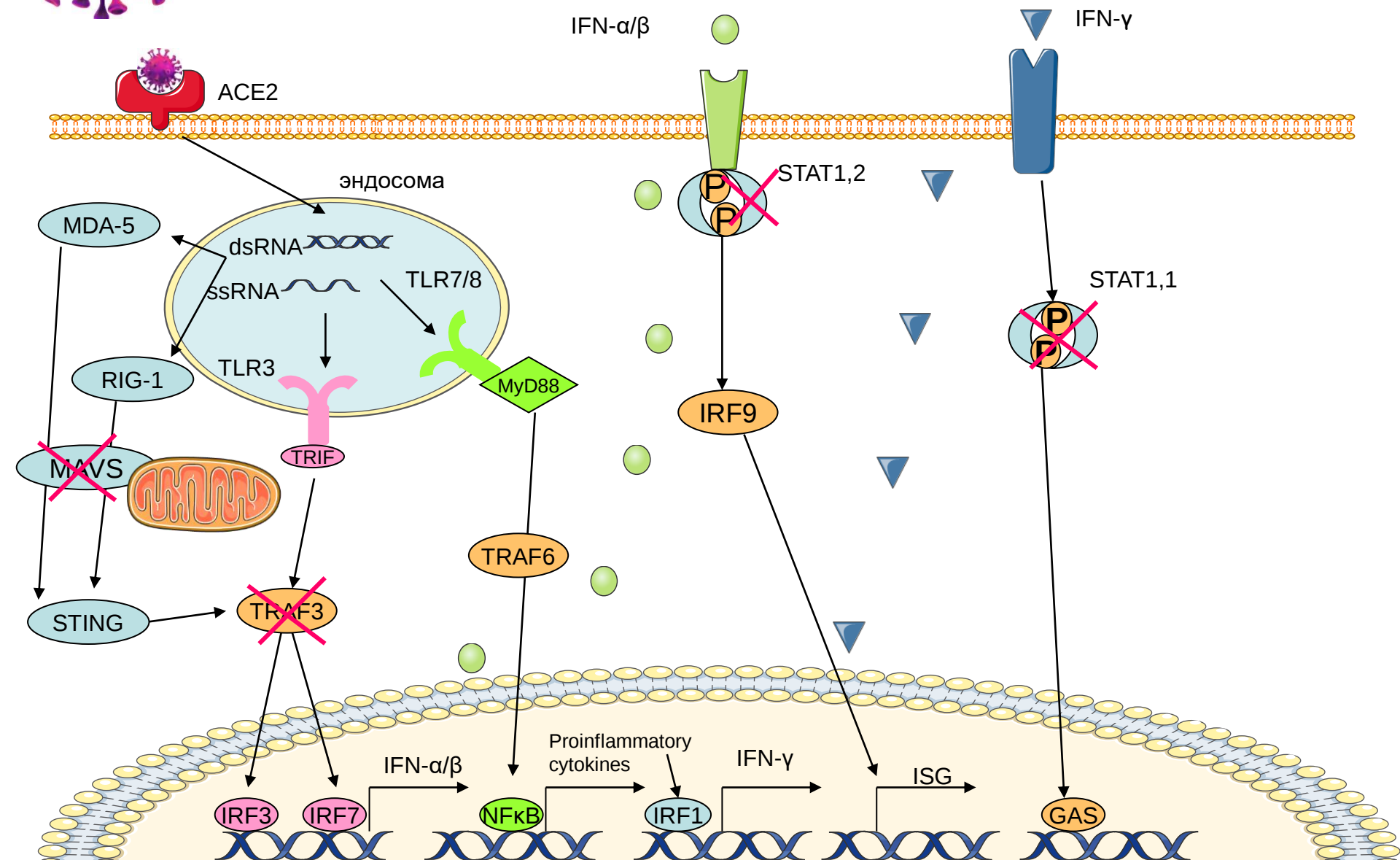


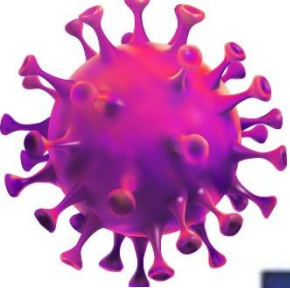
Биологическое действие интерферонов 1 типа



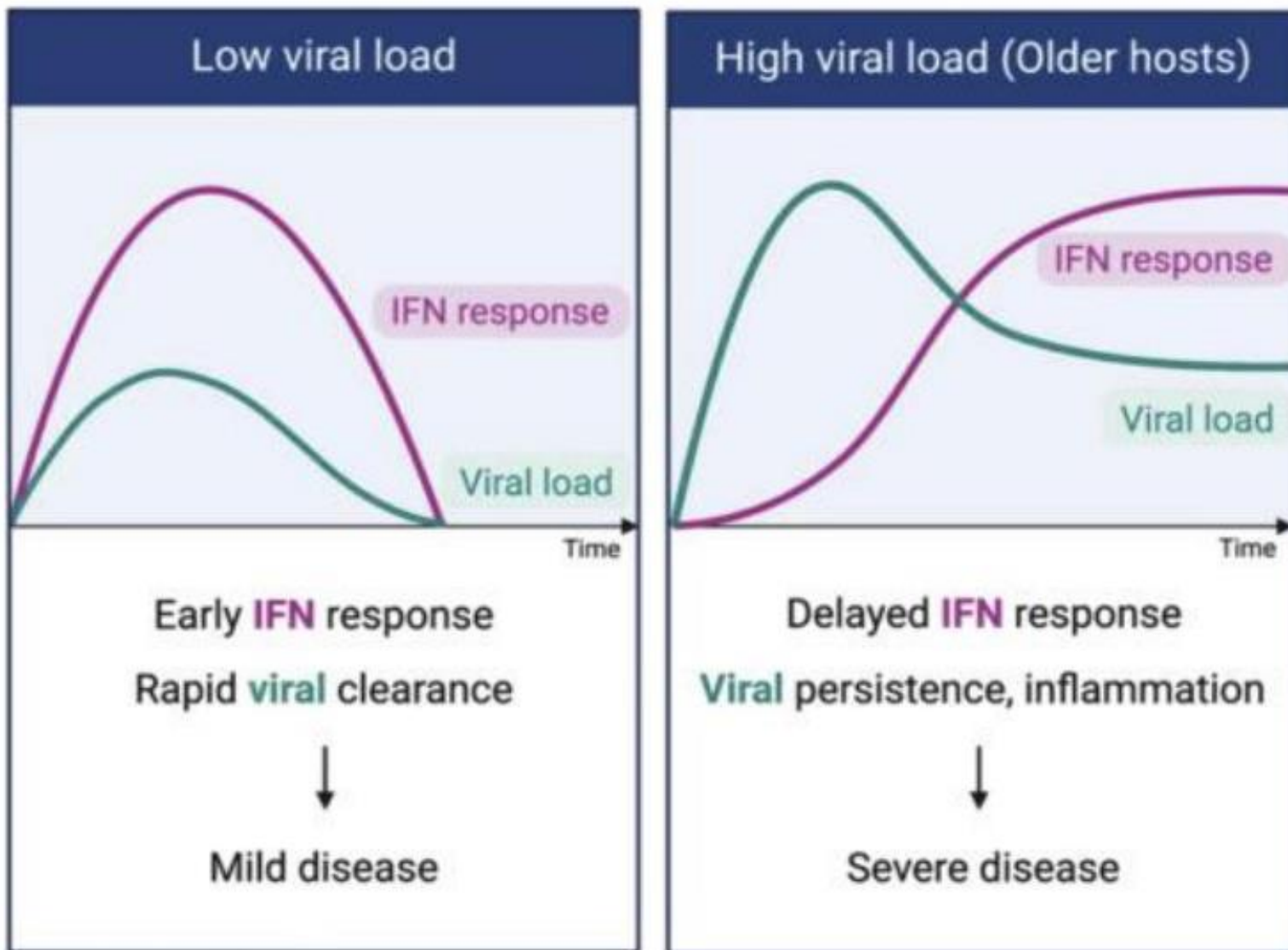


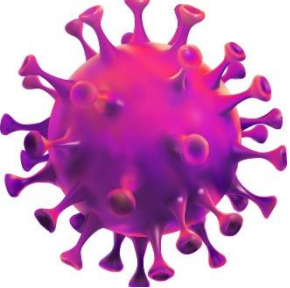
Сигнальные пути врожденного иммунитета, повреждаемые SARS-CoV-2



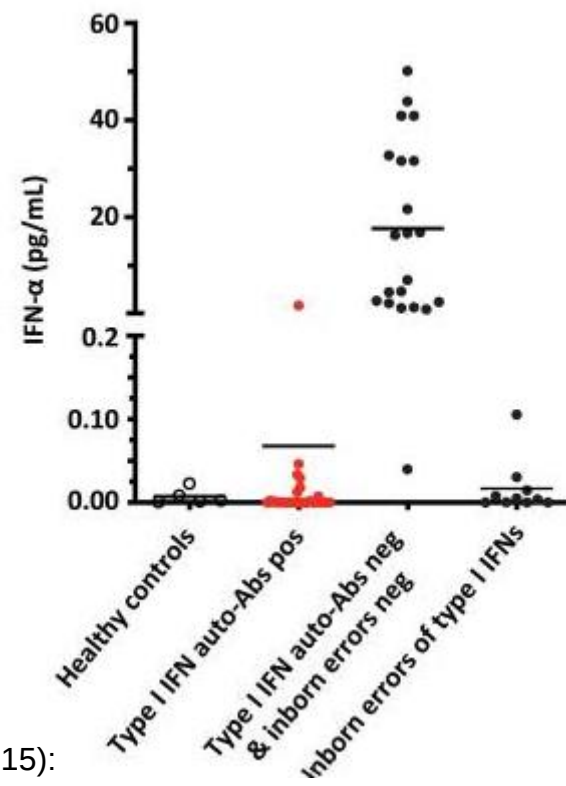
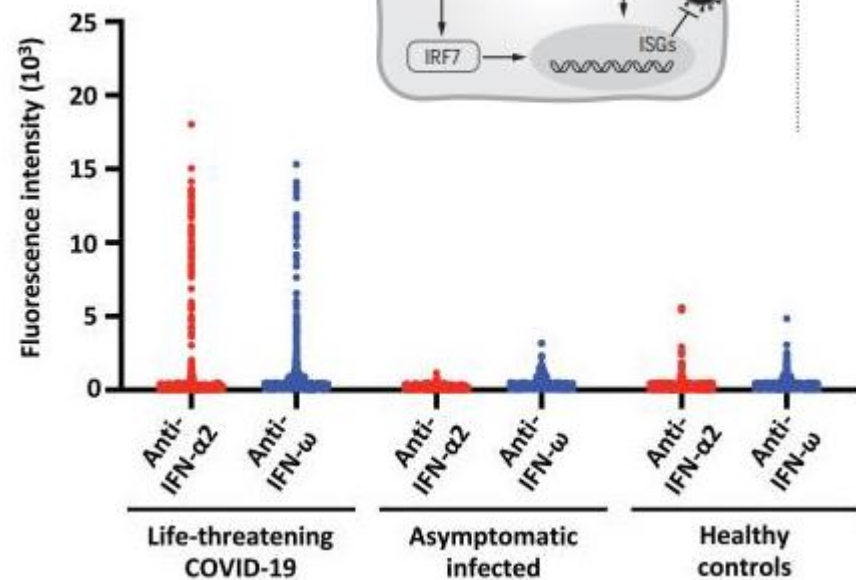
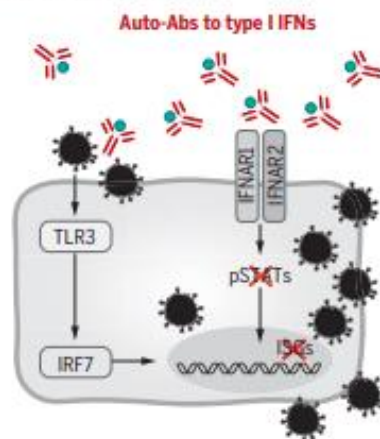
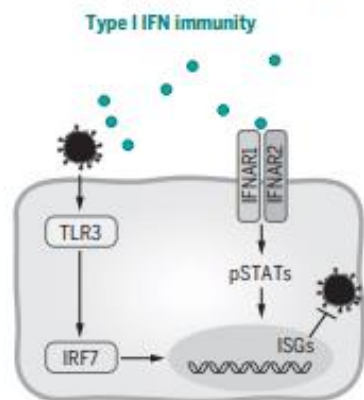
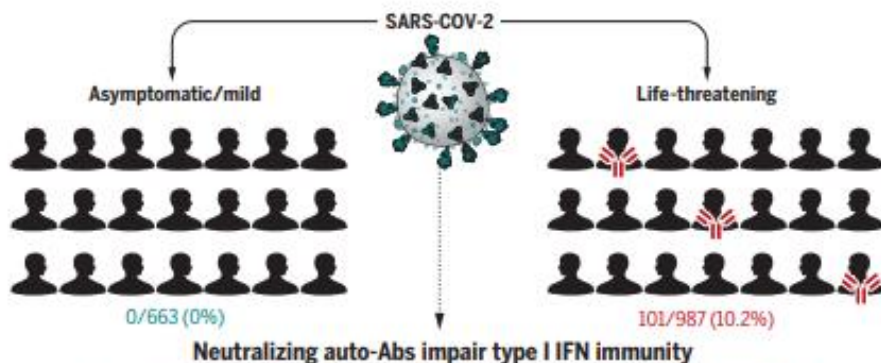


Зависимость тяжести заболевания от интерферонового ответа



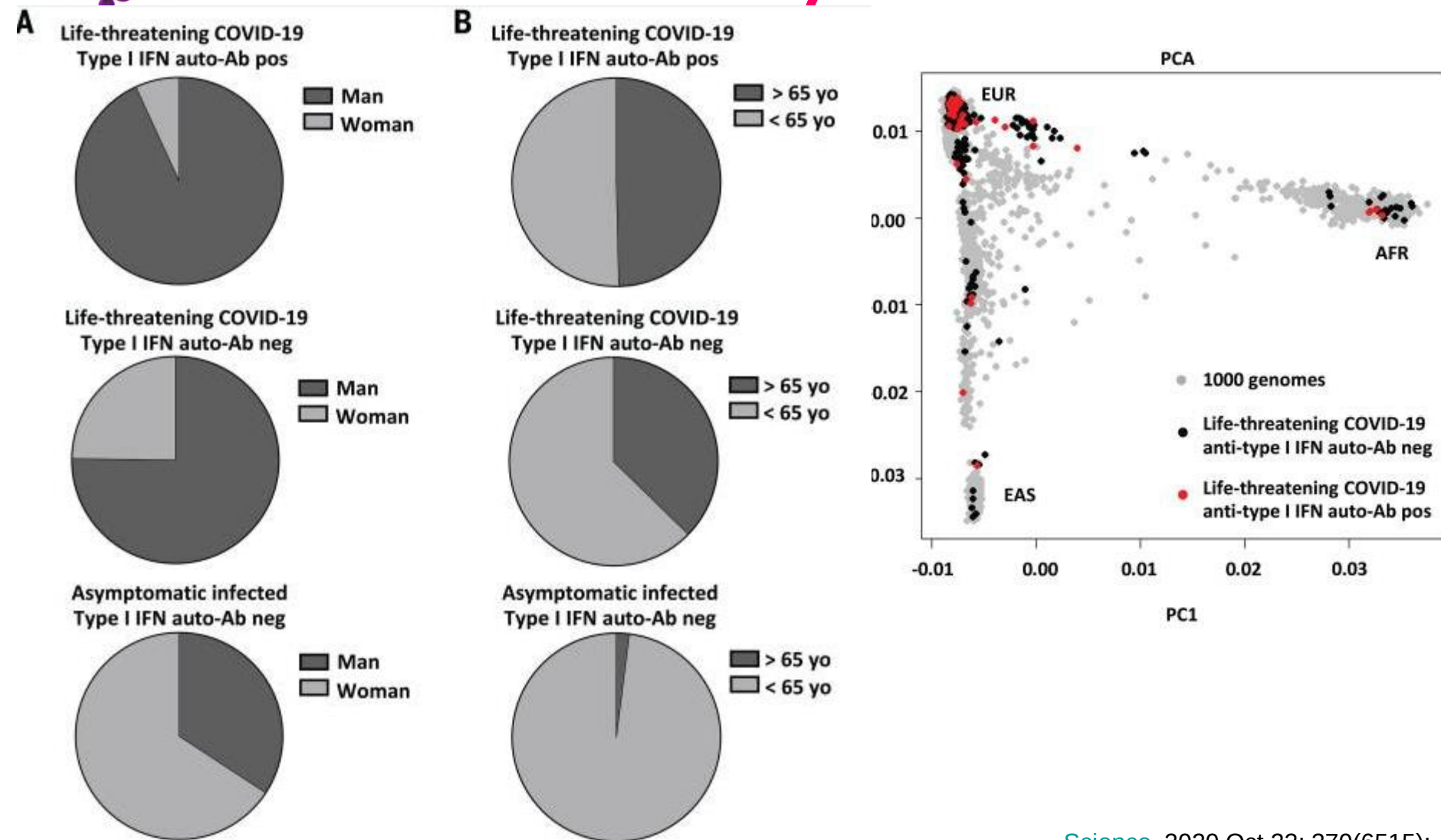


Анти IFN I типа аутоантитела

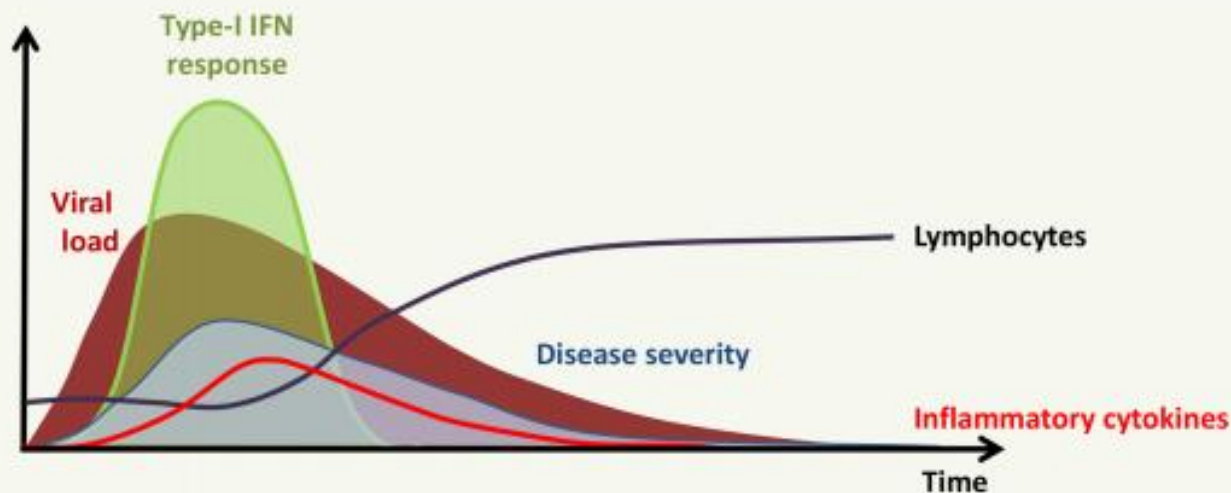




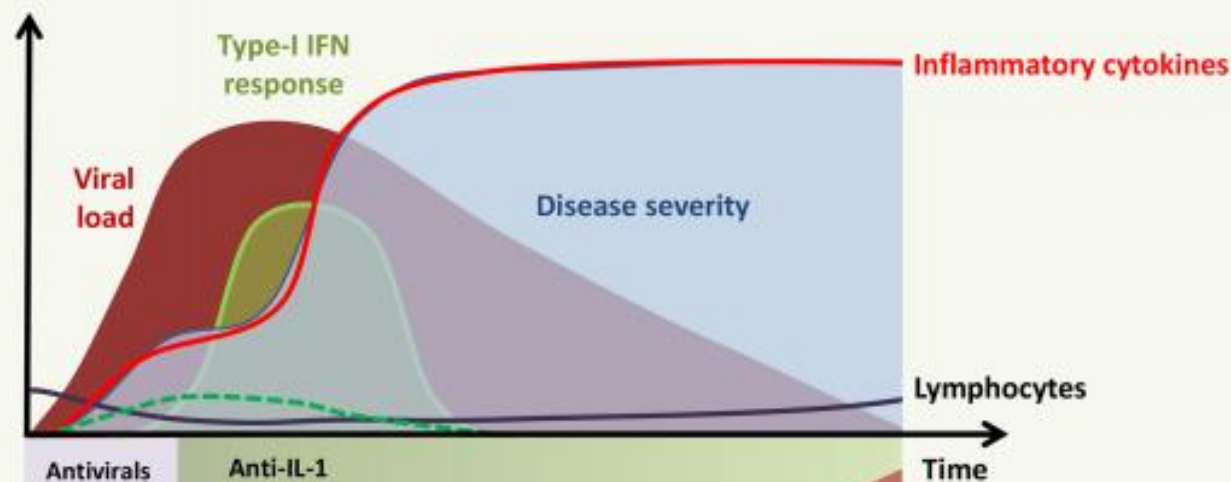
Демографическое и этническое распределение носителей анти IFN I типа аутоантител



Mild / moderate
disease



Severe
disease

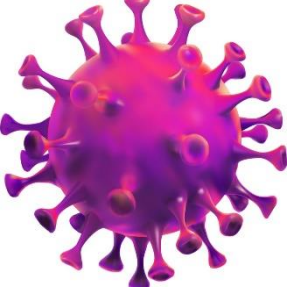


Intervention
opportunities

Antivirals
Type-I IFN
CQ/HCQ ?
IL-7 ?

Anti-IL-1
Anti-IL-6
IL-7 ?
CS ?
Colchicine ?
JAKi ?

Supportive care



Иммунный ответ при вирусных инфекциях

Нормальный
защитный ответ

Патогенез:

Низкая вирусная репликация.
Ранний синтез IFN.
↑↑ Инфильтрация легких М/Мф и Н
↑↑ Синтез провоспалит. ЦК и ХК

Последствия:

Минимальный апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток альвеол.
Низкая проницаемость сосудов.
Сильный Т-клеточный ответ и синтез антител.

Исходы:

Эффективное освобождение от вируса. Протективный иммунитет.

Выздоровление

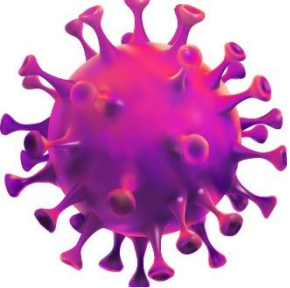
Несбалансированный
иммунный ответ

Высокая вирусная репликация.
Сниженный и отсроченный синтез IFN
↑↑↑↑ Инфильтрация легких М/Мф и Н
↑↑↑↑ Синтез провоспалит. ЦК и ХК

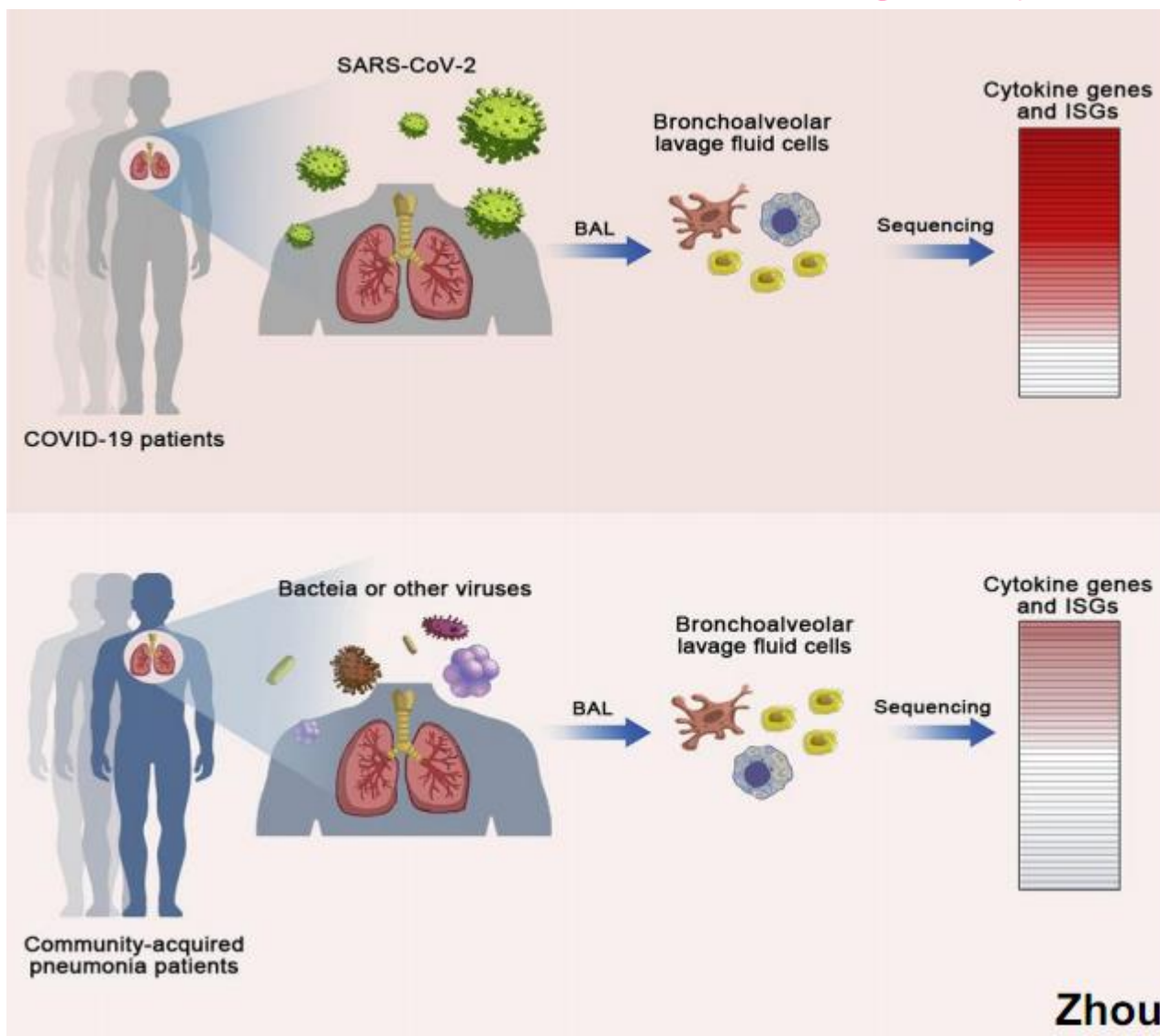
Апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток альвеол.
Увеличение проницаемости сосудов.
Слабый Т-клеточный ответ и низкий синтез антител.

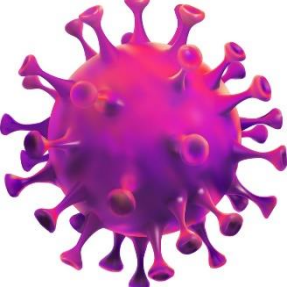
РДС

Гибель больного

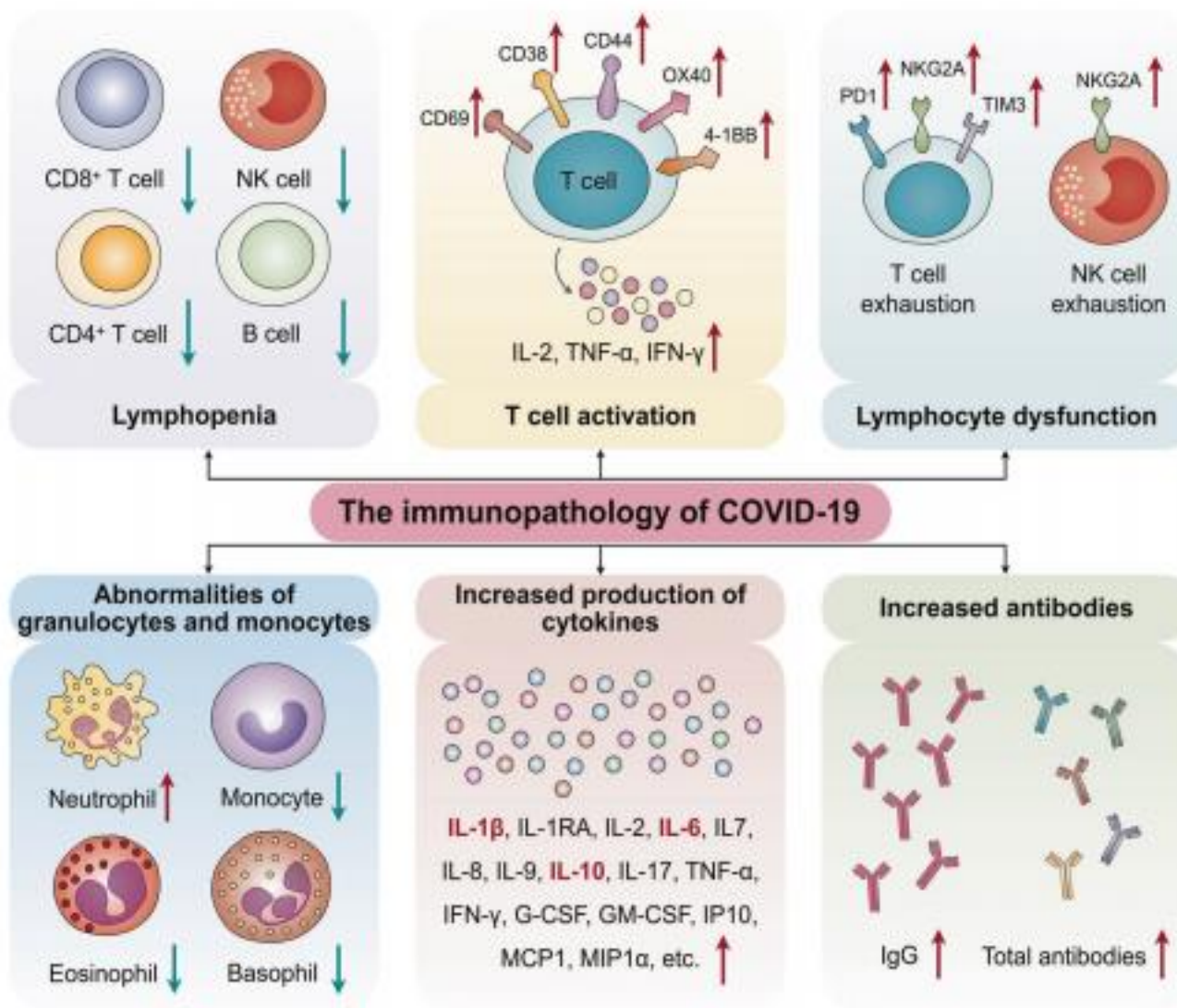


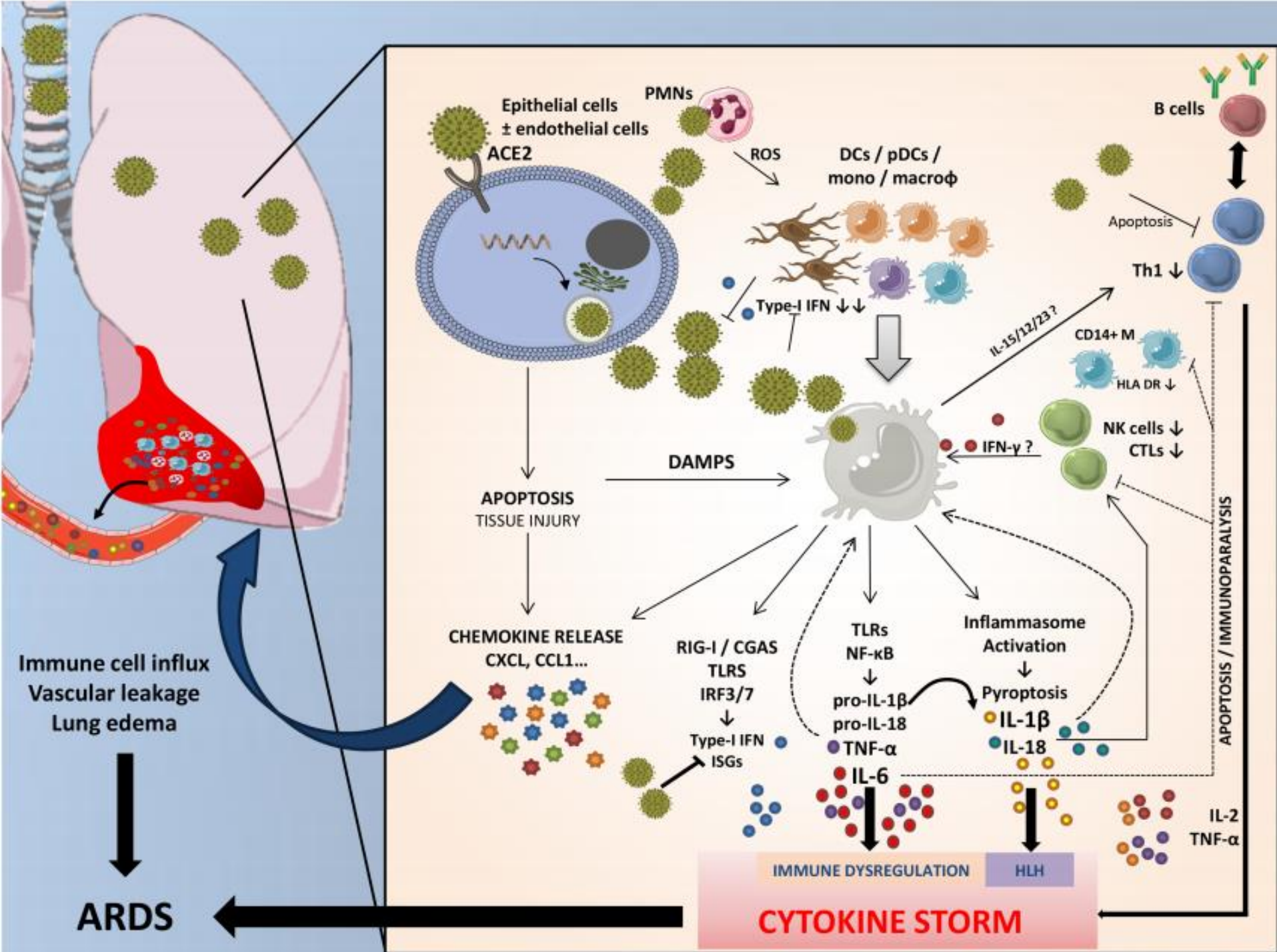
Повышенная активация врожденного иммунитета в респираторном тракте больных CoVID-19





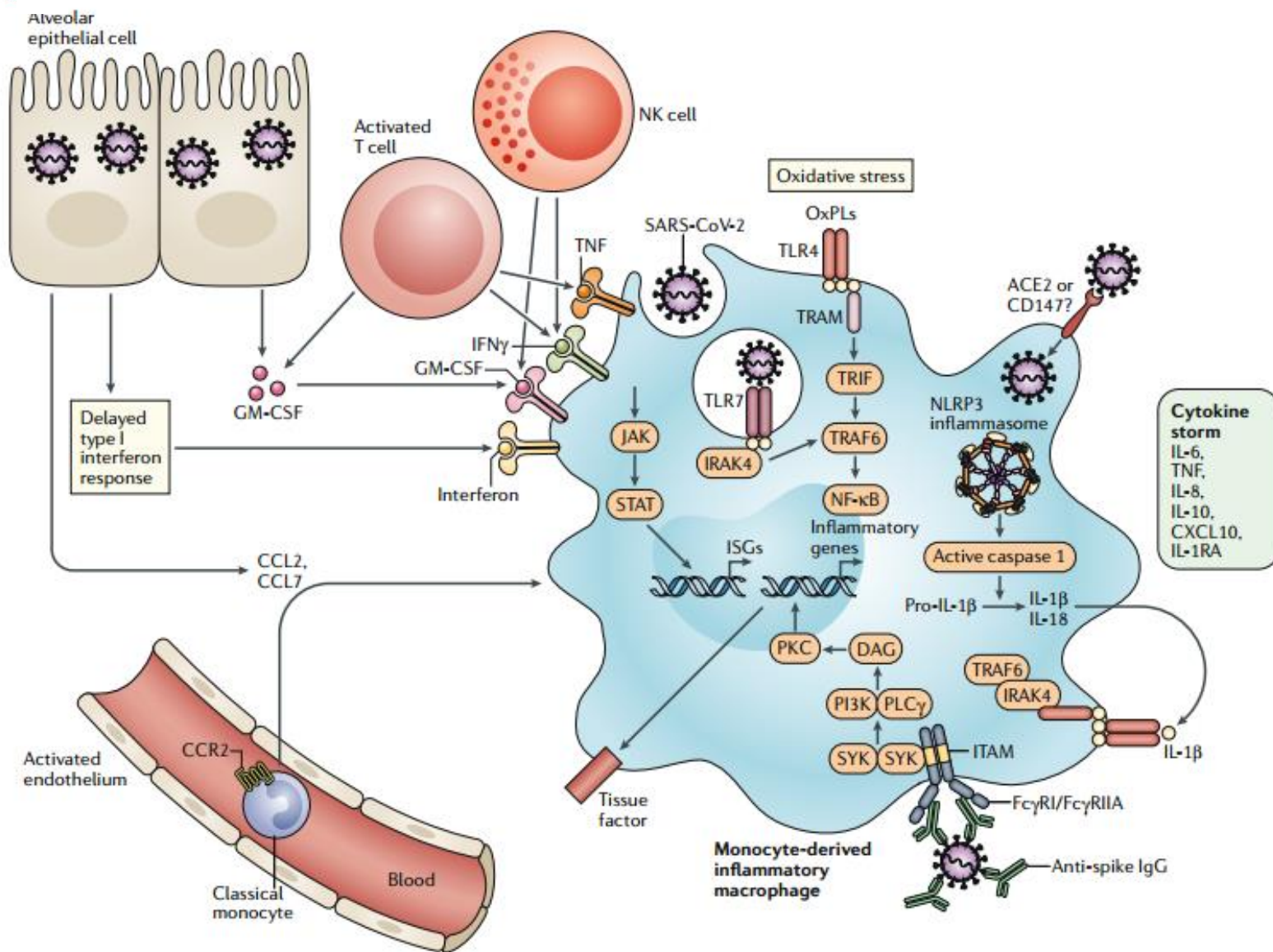
Иммунопатология CoVID-19

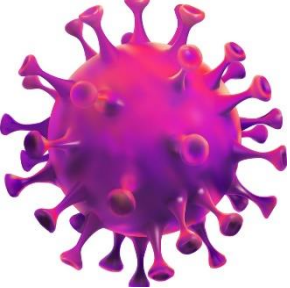




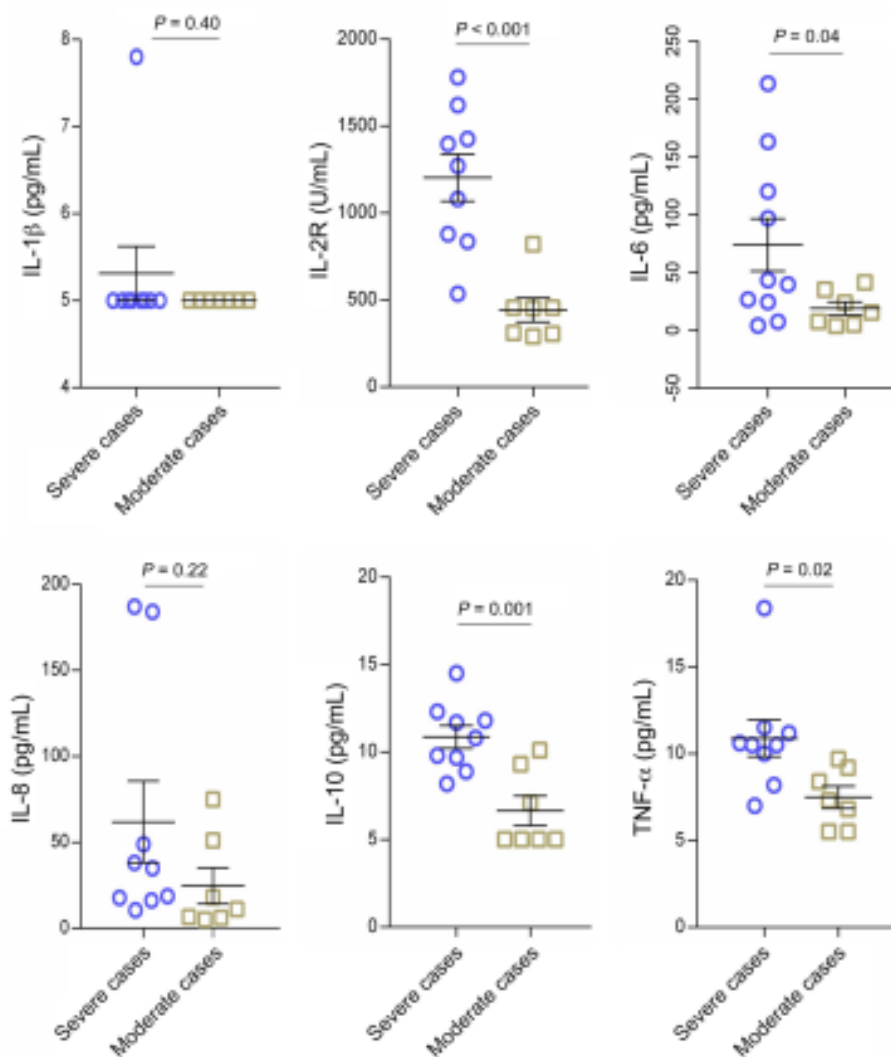


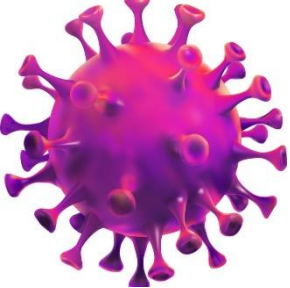
Гиперактивация моноцитов/макрофагов и гипервоспаление при CoVID-19



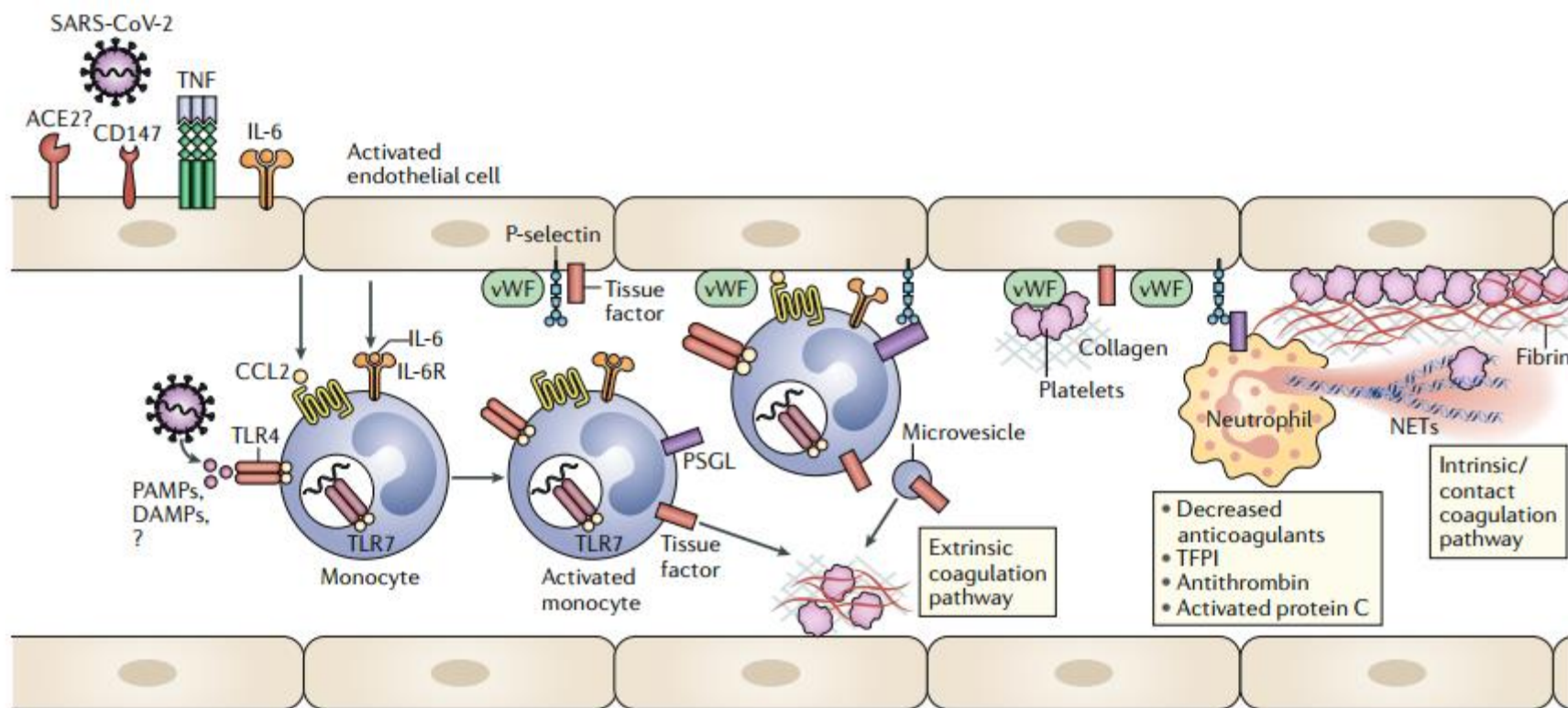


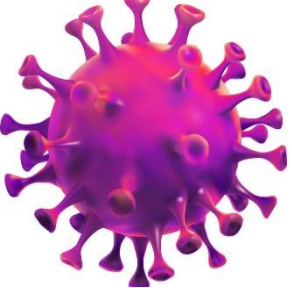
Уровень цитокинов в плазме крови больных CoVID-19



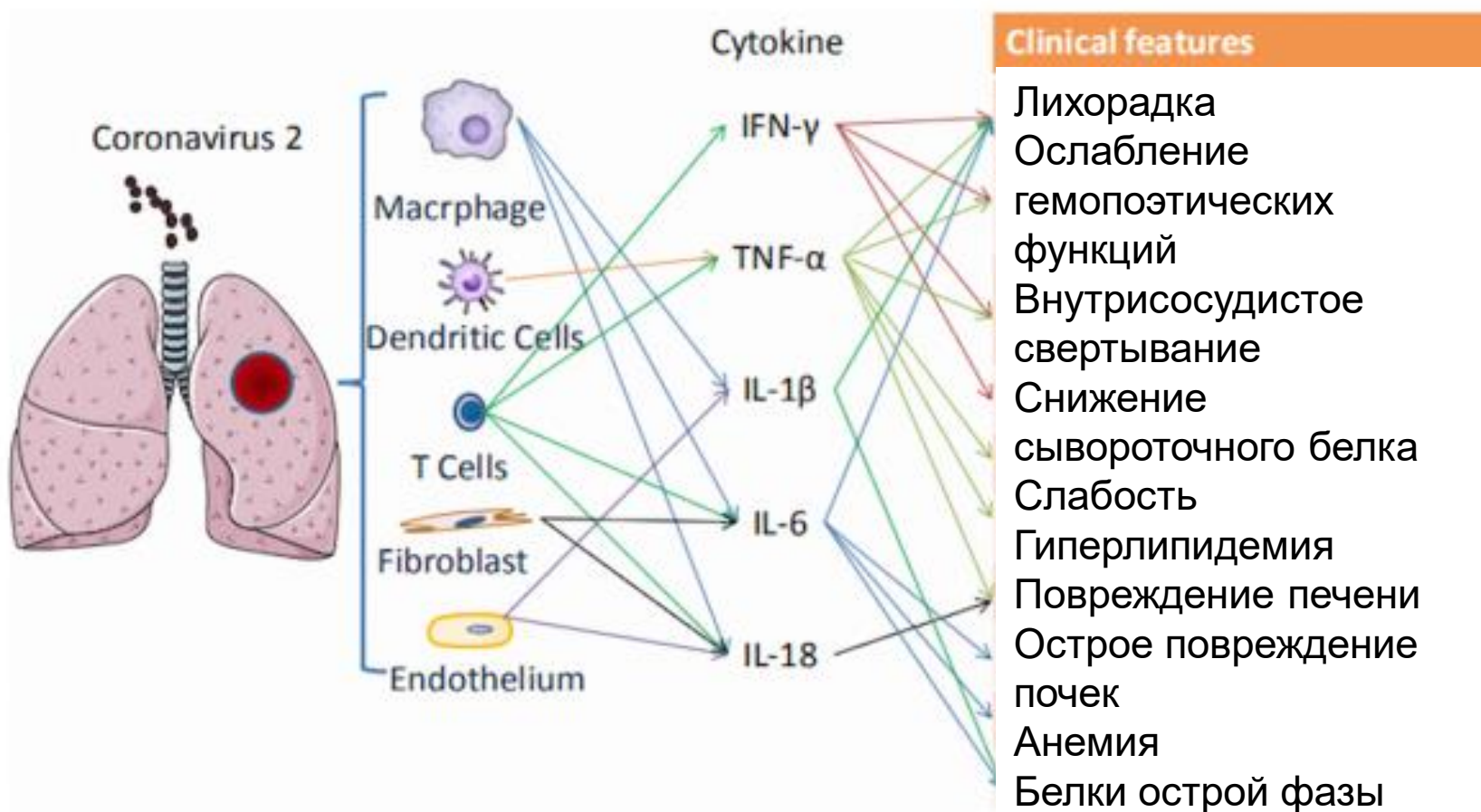


Вклад гиперактивированных моноцитов в коагуляцию при CoVID-19



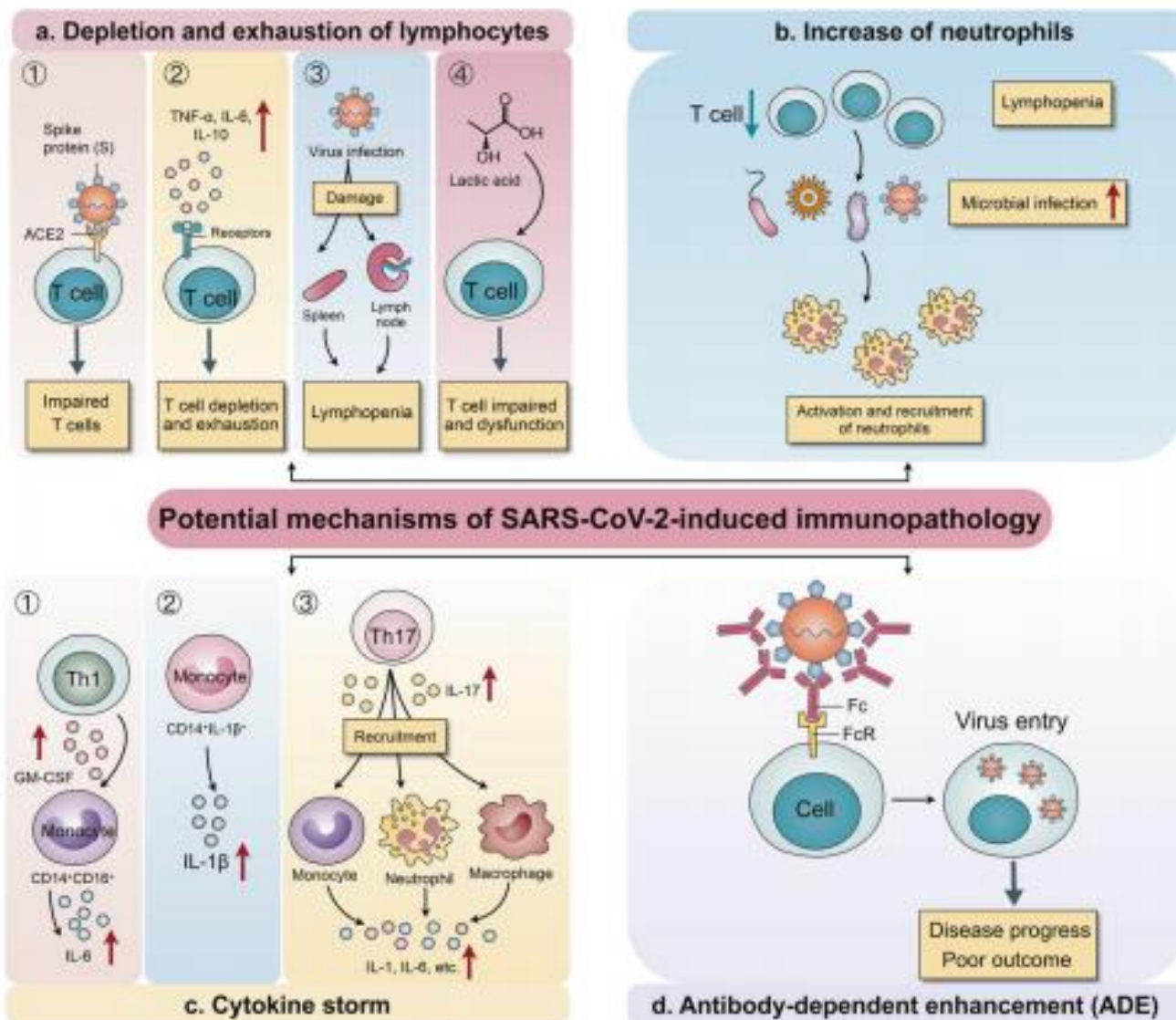


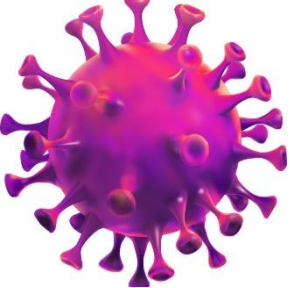
Цитокиновая регуляция клинических симптомов



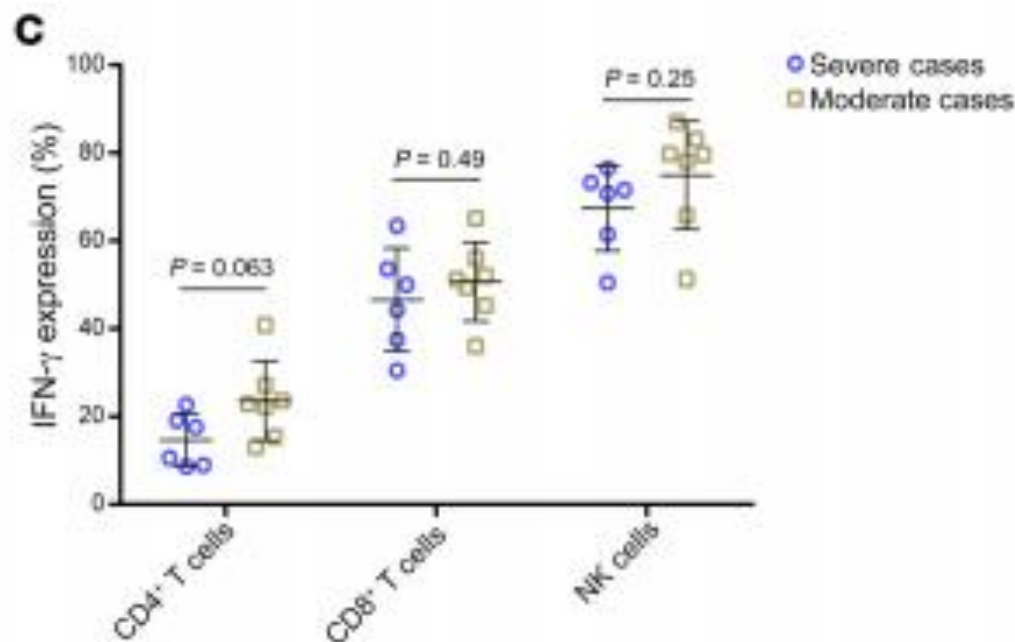
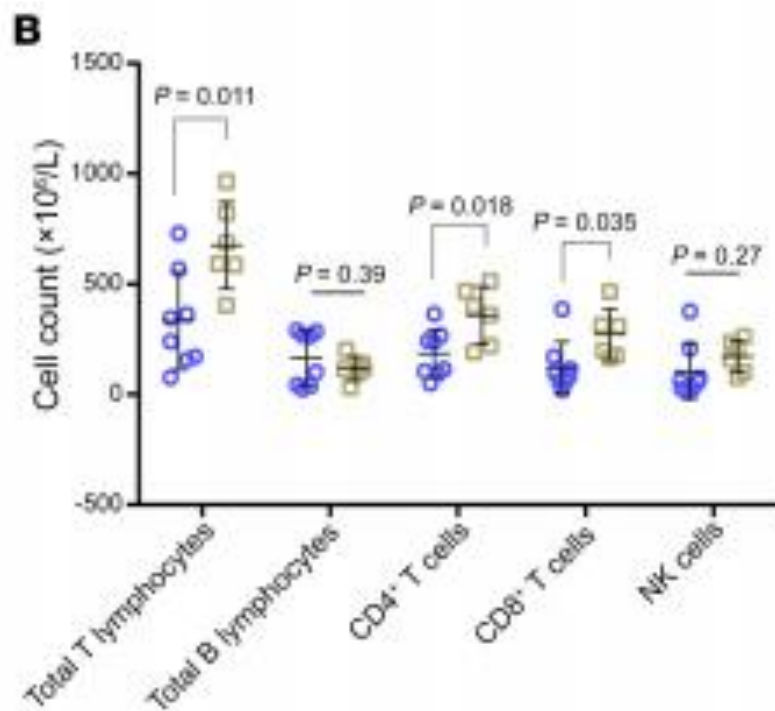


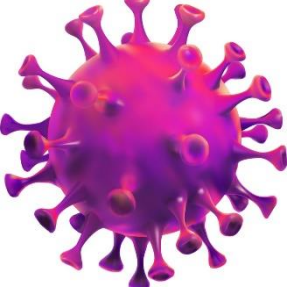
Механизмы индукции иммунопатологии при CoVID-19





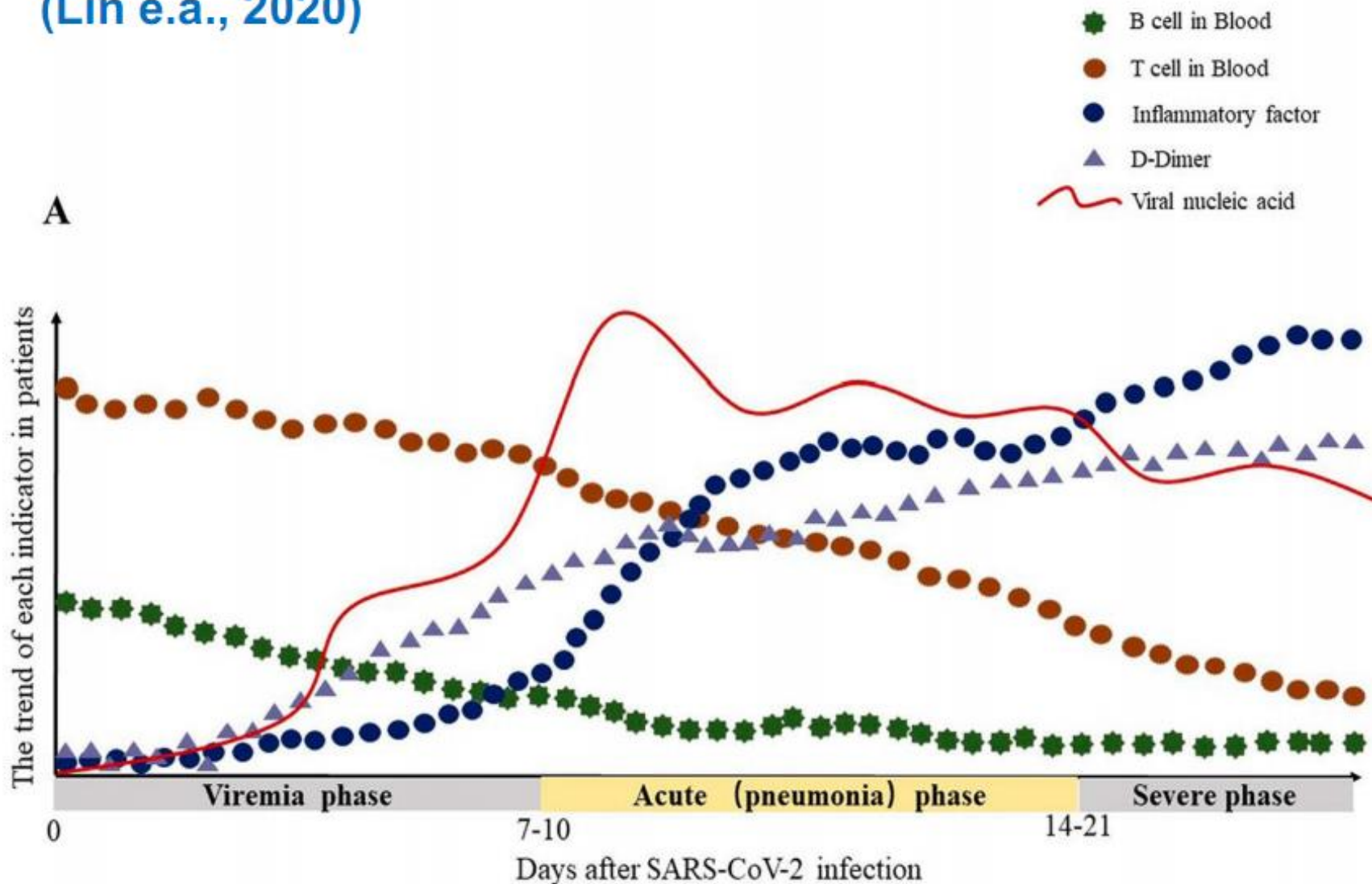
Субпопуляции лимфоцитов и продукция IFN- γ у больных CoVID-19

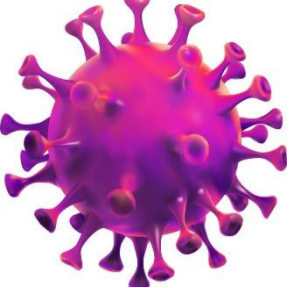




Иммунологические изменения при CoVID-19

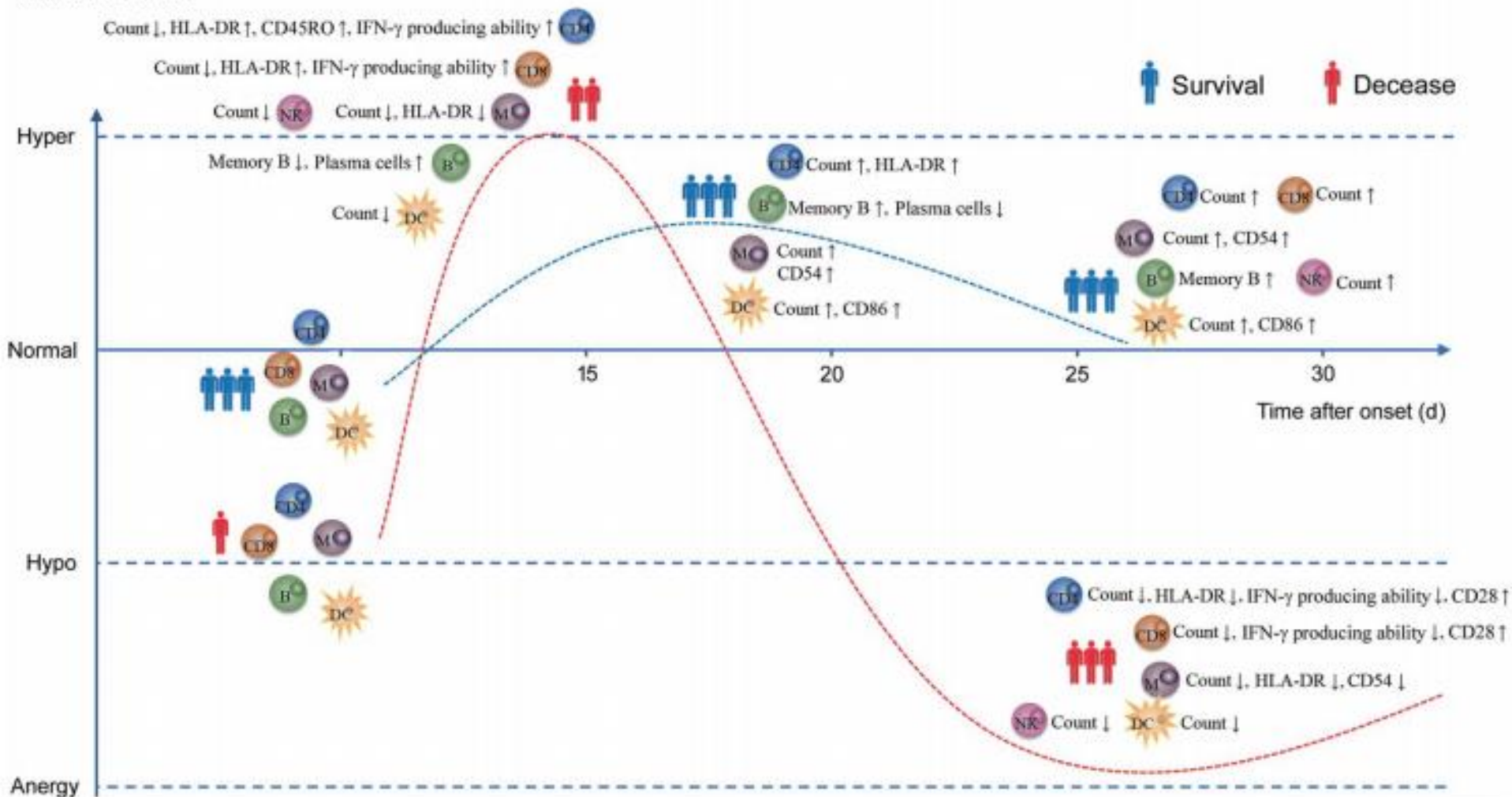
(Lin e.a., 2020)

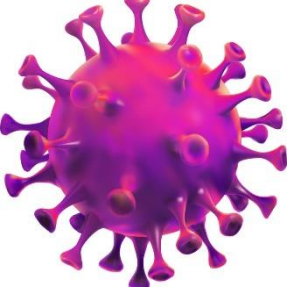




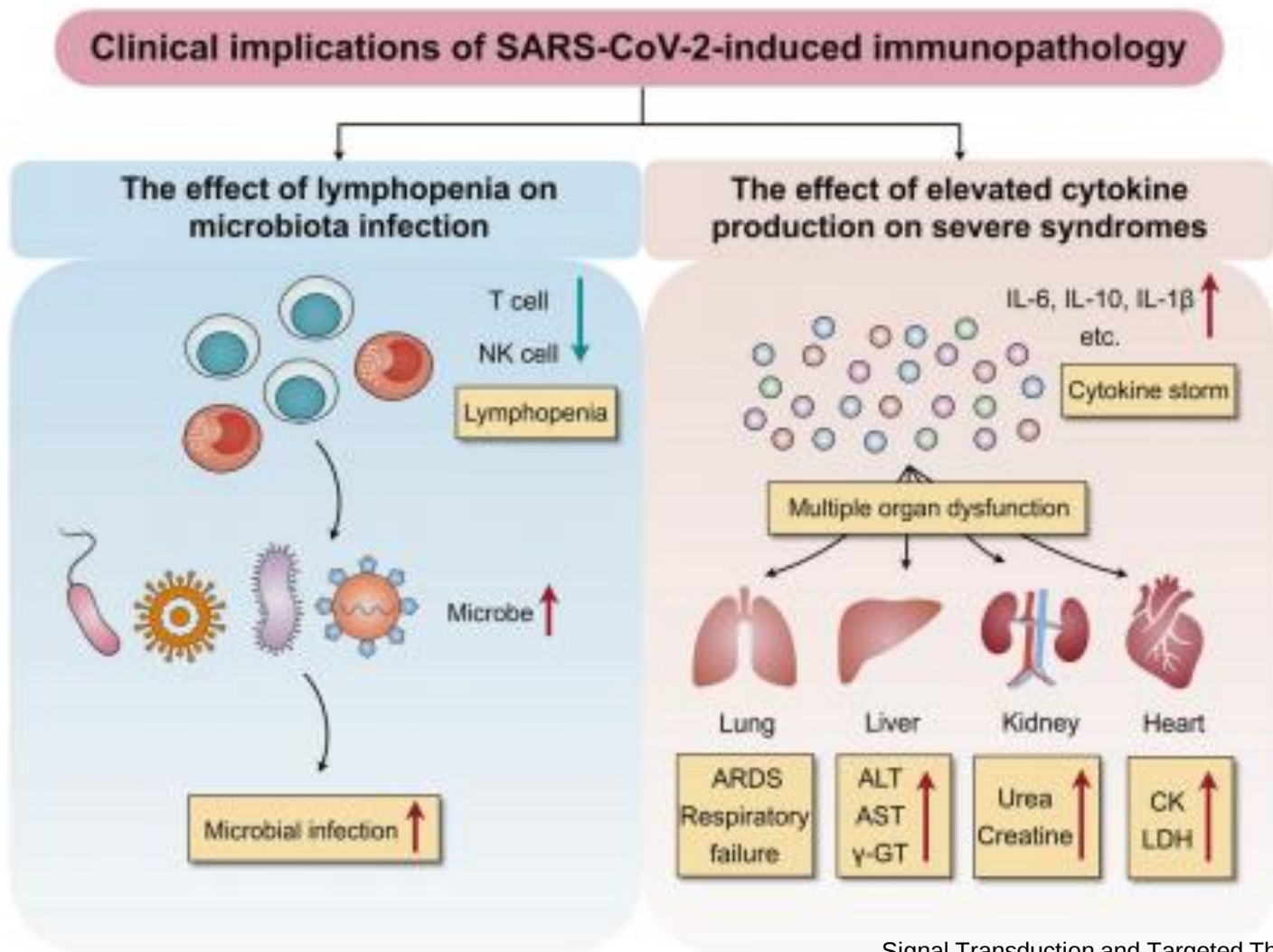
Иммунный ответ у выживших и умерших пациентов с CoVID-19

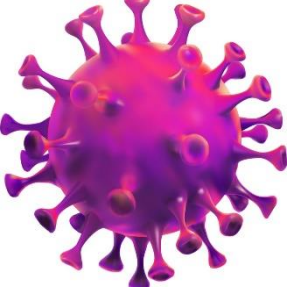
Immune status





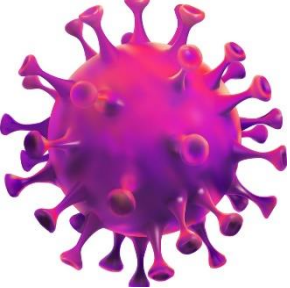
Клинические проявления иммунопатологии при SARS-CoV-2





Лабораторные изменения при COVID-19

	Normal range	All patients (n = 21)	Severe cases (n = 11)	Moderate cases (n = 10)	P value
White blood cell count, $\times 10^9/L$	3.5–9.5	5.7 (4.6–8.3)	8.3 (6.2–10.4)	4.5 (3.9–5.5)	0.003
<4, n (%)		3 (14.3%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)	0.017
4–10, n (%)		15 (71.4%)	8 (72.7%)	7 (70.0%)	
≥ 10 , n (%)		3 (14.3%)	3 (27.3%)	0 (0.0%)	
Neutrophil count, $\times 10^9/L$	1.8–6.3	4.8 (2.8–6.9)	6.9 (4.9–9.1)	2.7 (2.1–3.7)	0.002
Lymphocyte count, $\times 10^9/L$	1.1–3.2	0.9 (0.7–1.1)	0.7 (0.5–0.9)	1.1 (1.0–1.2)	0.049
<0.8, n (%)		9 (42.9%)	8 (72.7%)	1 (10.0%)	0.008
Hemoglobin, g/L	130–175	137.0 (127.0–147.0)	136.0 (125.5–144.5)	139.5 (132.8–146.0)	0.78
Platelet count, $\times 10^9/L$	125–350	160.0 (137.0–189.0)	157.0 (134.0–184.5)	175.6 (148.3–194.0)	0.88
<100, n (%)		1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0.48
Alanine aminotransferase, U/L	≤ 41	26.0 (16.0–42.0)	42.0 (32.5–50.0)	16.0 (13.3–21.8)	0.000
Aspartate aminotransferase, U/L	≤ 40	27.0 (21.0–47.0)	47.0 (28.0–74.5)	24.0 (21.5–26.5)	0.014
>40, n (%)		6 (28.6%)	5 (45.5%)	0 (0.0%)	0.035
Albumin, g/L	35.0–52.0	33.7 (29.6–37.4)	29.6 (28.6–33.0)	37.2 (35.8–38.8)	0.013
<32 g/L, n (%)		8 (38.1%)	7 (63.6%)	1 (10.0%)	0.024
Total bilirubin, mmol/L	≤ 26	8.8 (6.8–10.3)	8.8 (7.9–10.5)	7.8 (6.4–9.5)	0.24
Blood urea nitrogen, mmol/L	3.1–8.0	5.1 (4.1–6.4)	6.1 (5.2–9.1)	4.0 (3.4–4.8)	0.015
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	59–104	81.0 (67.0–85.0)	82.0 (67.5–91.5)	76.5 (63.3–81.0)	0.21
Creatine kinase, U/L	<190	73.0 (63.0–287.0)	214.0 (90.0–329.0)	64.0 (57.5–83.5)	0.16
Lactate dehydrogenase, U/L	135–225	336.0 (221.0–537.0)	537.0 (433.5–707.5)	224.0 (200.3–251.8)	0.001
>300 U/L, n (%)		11 (52.4%)	10 (90.9%)	1 (10.0%)	0.000
Prothrombin time, seconds	11.5–14.5	13.7 (13.0–14.5)	14.3 (13.6–14.6)	13.4 (12.8–13.7)	0.15
Activated partial thromboplastin time, seconds	29.0–42.0	39.4 (33.6–44.5)	33.7 (32.1–38.4)	44.0 (42.6–47.6)	0.002
D-dimer, $\mu\text{g/mL}$	<0.5	0.5 (0.4–1.8)	2.6 (0.6–18.7)	0.3 (0.3–0.4)	0.029
Procalcitonin, ng/mL	0.02–0.05	0.11 (0.05–0.24)	0.18 (0.13–0.81)	0.05 (0.04–0.06)	0.059
<0.1, n/N (%)		7/18 (38.9%)	0/10 (0.0%)	7/8 (87.5%)	0.002
0.1–0.25, n/N (%)		6/18 (33.3%)	6/10 (60.0%)	0/8 (0.0%)	
0.25–0.5, n/N (%)		2/18 (11.1%)	1/10 (10.0%)	1/8 (12.5%)	
≥ 0.5 , n/N (%)		3/18 (16.7%)	3/10 (30.0%)	0/8 (0.0%)	
High-sensitivity C-reactive protein, mg/L	<1	108.4 (28.0–139.5)	139.4 (86.9–165.1)	22.0 (14.7–119.4)	0.003
>60, n/N (%)		14/20 (70%)	11/11 (100.0)	3/9 (33.3%)	0.002
Ferritin, $\mu\text{g/L}$	30–400	1424.6 (337.4–1780.3)	1598.2 (1424.6–2036.0)	337.4 (286.2–1275.4)	0.049
>800, n/N (%)		12/19 (63.2%)	9/9 (100.0%)	3/10 (30.0%)	0.003
Bilateral involvement of chest CT scan on admission, n/N (%)		17/21 (81.0%)	10/11 (90.9%)	7/10 (70.0%)	0.31



Больной ПА. Дата поступления в стационар: 12.10.2020 21:09

Дата выписки из стационара: 26.10.2020 14:29

Основной диагноз: 1107.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (Мазок/отделяемое из носоглотки и ротоглотки Исследование выполнено по пробе 2020-10-12 ОБНАРУЖЕНО)

Компьютерная томография органов грудной полости.

12.10.2020 23:26 Полисегментарно, с обеих сторон, отмечены отдельные и преимущественно сливные участки инфильтрации по типу гомогенно и неоднородного «матового стекла» с ретикулярными изменениями разной выраженности и тяжистыми консолидациями.

Объем поражения легочной ткани: справа до 30%, слева до 10% КТ2

16.10.2020 13:37: В сравнении с данными от 12.10.2020г отмечается выраженная отрицательная динамика увеличения протяженности сливных участков ретикулярно-измененного матового стекла, типа плотной булыжной мостовой с дольковыми и субсегментарными участками консолидации, занимающих до 75% паренхимы легких. КТ4

20.10.2020 15:20: В сравнении с данными от 16.10.2020г отмечается умеренная положительная динамика изменения плотности зон инфильтрации в рамках течения вирусной пневмонии (частичное диффузное уплотнение зон по типу матового стекла гомогенной структуры и с малыми ретикулярными изменениями, за счет нарастания ретикулярных изменений с формированием тяжистых консолидаций; диффузное снижение плотности зон по типу матового стекла с выраженными ретикулярными изменениями / консолидациями в структуре, за счет регресса ретикулярного паттерна) с минимальным уменьшением размеров отдельных зон, без появления новых участков инфильтрации. Объем пораженной паренхимы правого легкого до 70%, левого легкого до 75%. КТ3

24.10.2020 07:33 В сравнении с данными КТ ОГК от 20.10.2020г отмечается выраженная положительная динамика за счет уменьшения размеров и протяженности ранее выявленных воспалительных инфильтратов, с частичным регрессом ретикулярных изменений и уплотнением структуры отдельных участков.

Объем пораженной паренхимы правого легкого до 60%, левого легкого до 65%. КТ3

Медикаментозное лечение

Парацетамол 1000 мг. В/В, Симптоматически, постоянно, дата начала курса: 13.10.2020

Ацетилцистеин 600 мг. перорально., 1 раз в сутки утром, постоянно, дата начала курса: 13.10.2020

Ривароксабан 20 мг. перорально, 1 раз в сутки утром, постоянно, дата начала курса: 13.10.2020

Омепразол 20 мг. перорально. Перорально, 2 раза в сутки утром, вечером, постоянно, дата начала курса: 13.10.2020

Фавипиравир 800 мг. перорально. Перорально, 2 раза в сутки утром, вечером., 15.10.2020-23.10.2020

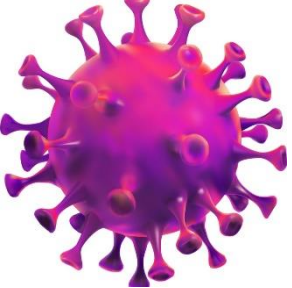
Левелимаб 324 мг. трансдермально. Подкожно, однократно, 16:00 ч., 1 дн., дата начала курса: 16.10.2020

Дексаметазон 8 мг. **Натрия хлорид** 500 мл. В/В, 1 раз в сутки утром, 3 дн., 21.10.2020-23.10.2020

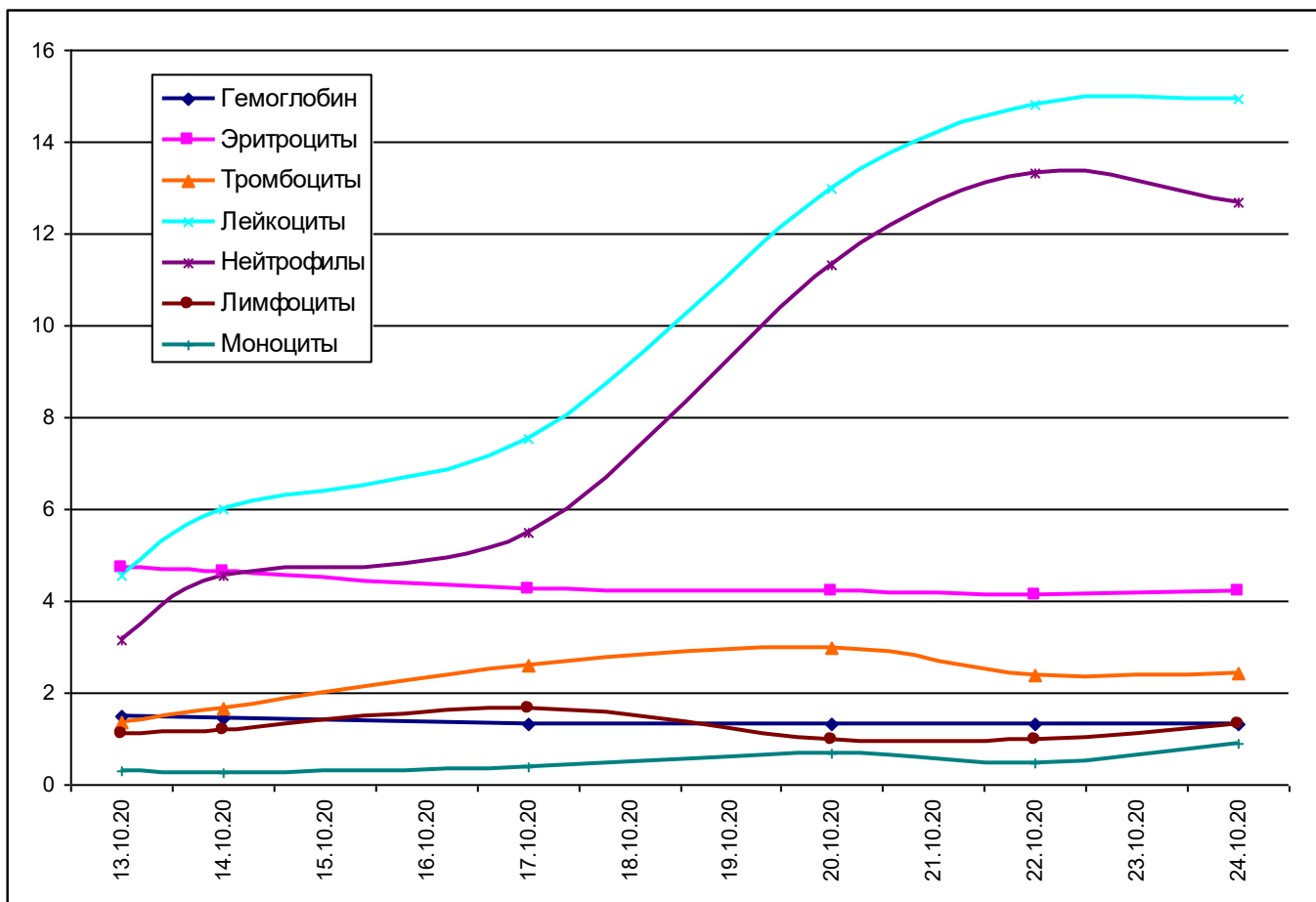
Кровь, цельная (сыворотка)
Исследование выполнено 2020-10-12
pCoV IgM: 0.27 (<2)
pCoV IgG: 0.86 (<10);

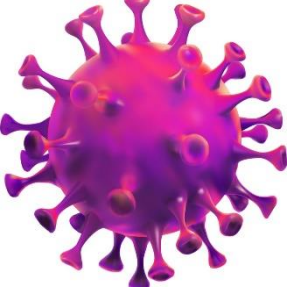
Кровь, цельная (сыворотка)
Исследование выполнено 2020-10-25
pCoV IgM: 28.62 (<2)
pCoV IgG: 116.36 (<10)

Мазок/отделяемое из носоглотки и ротоглотки. Исследование выполнено 2020-10-14 Не обнаружено

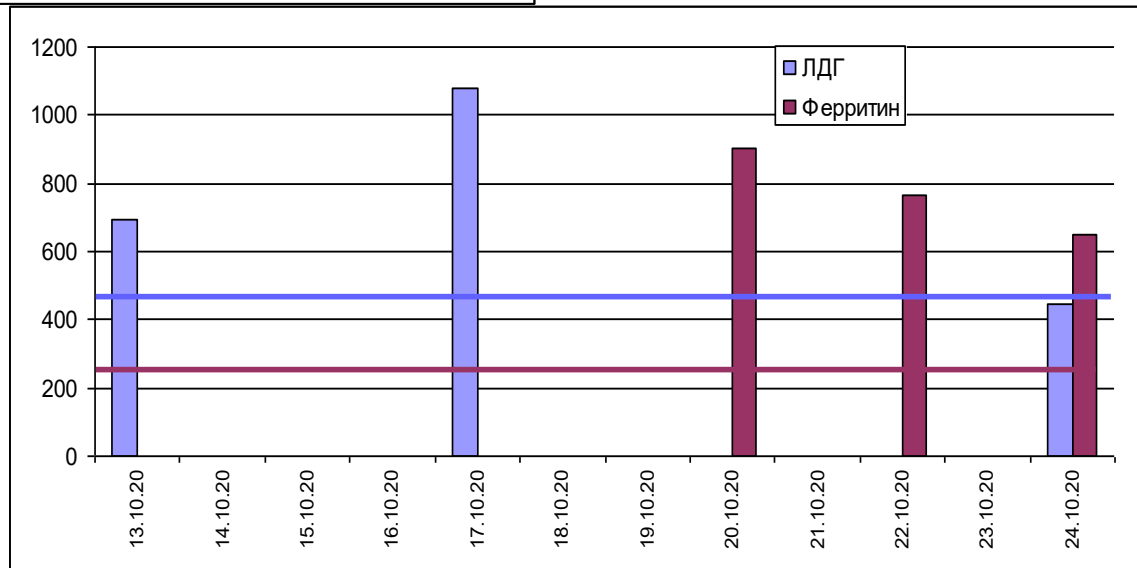
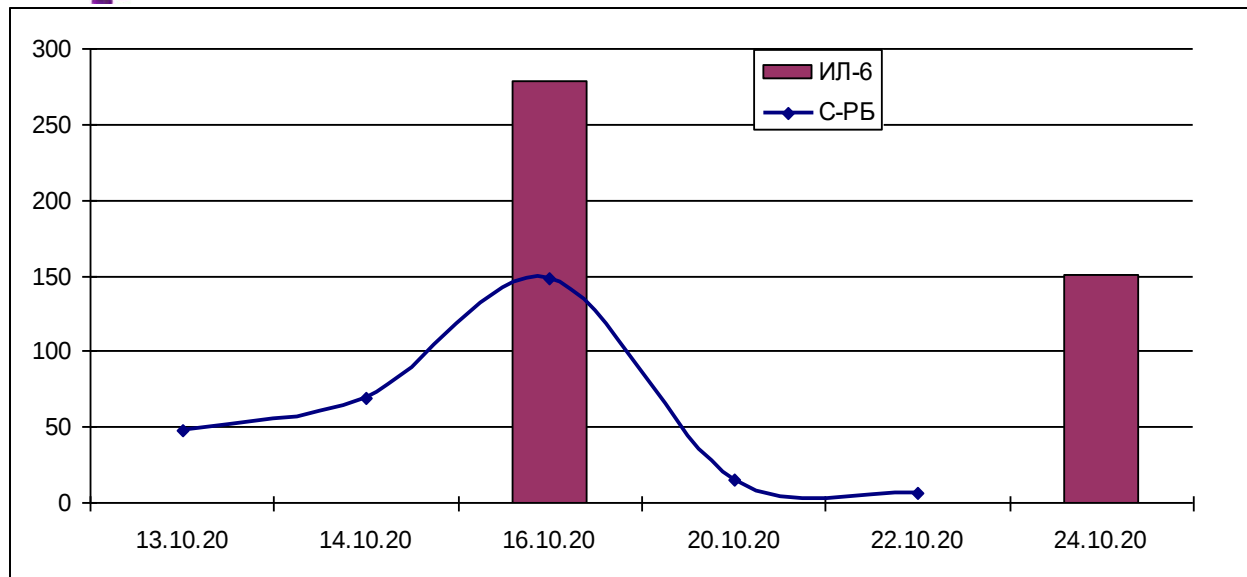


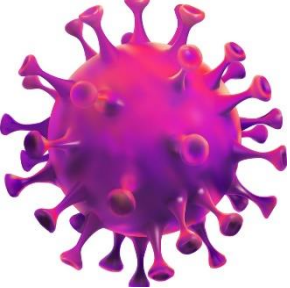
Изменение параметров клинического анализа крови



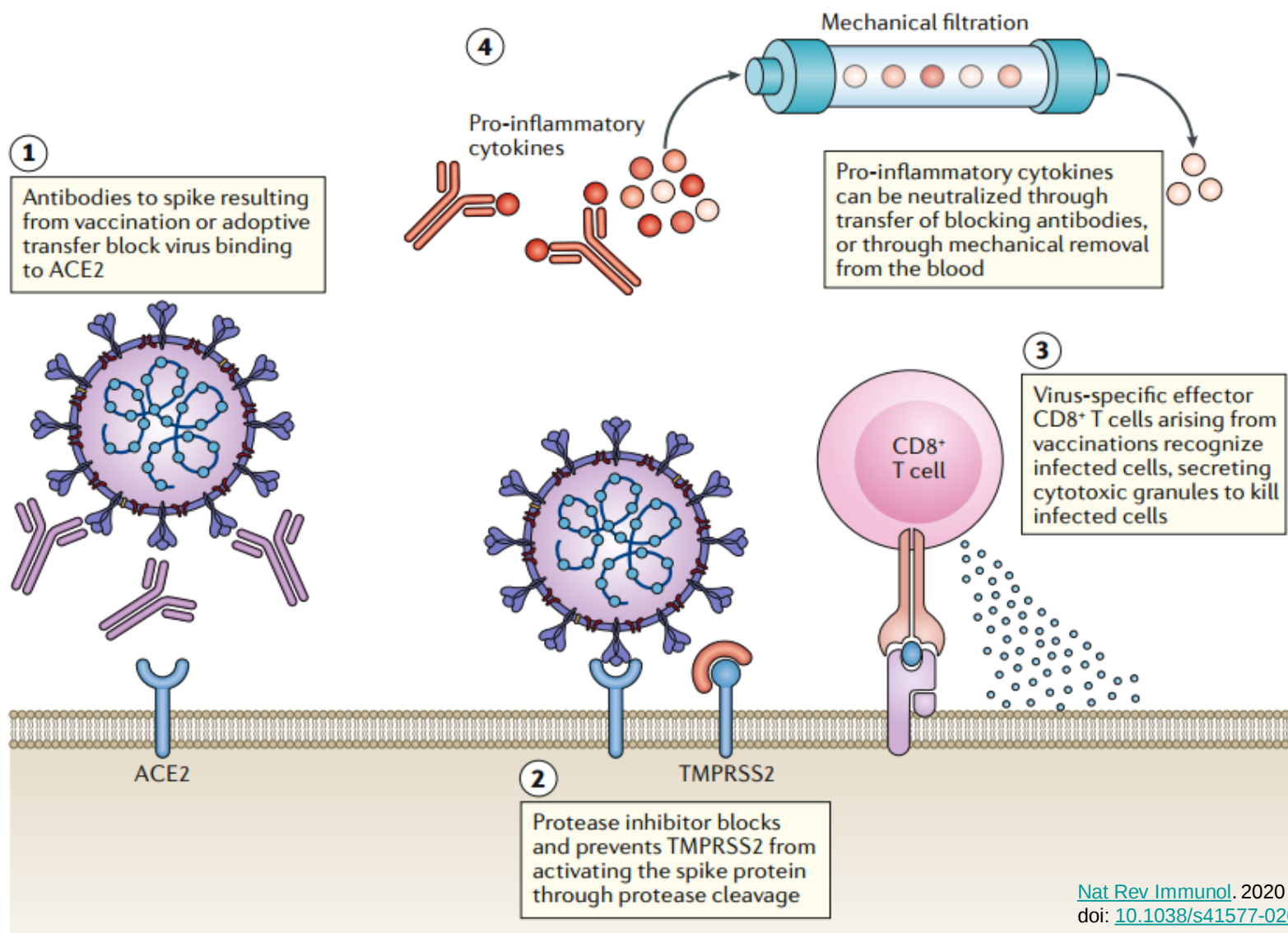


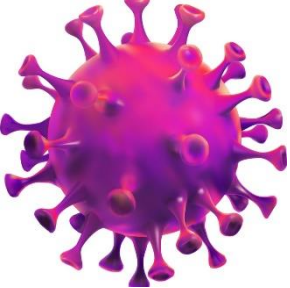
Маркеры воспаления



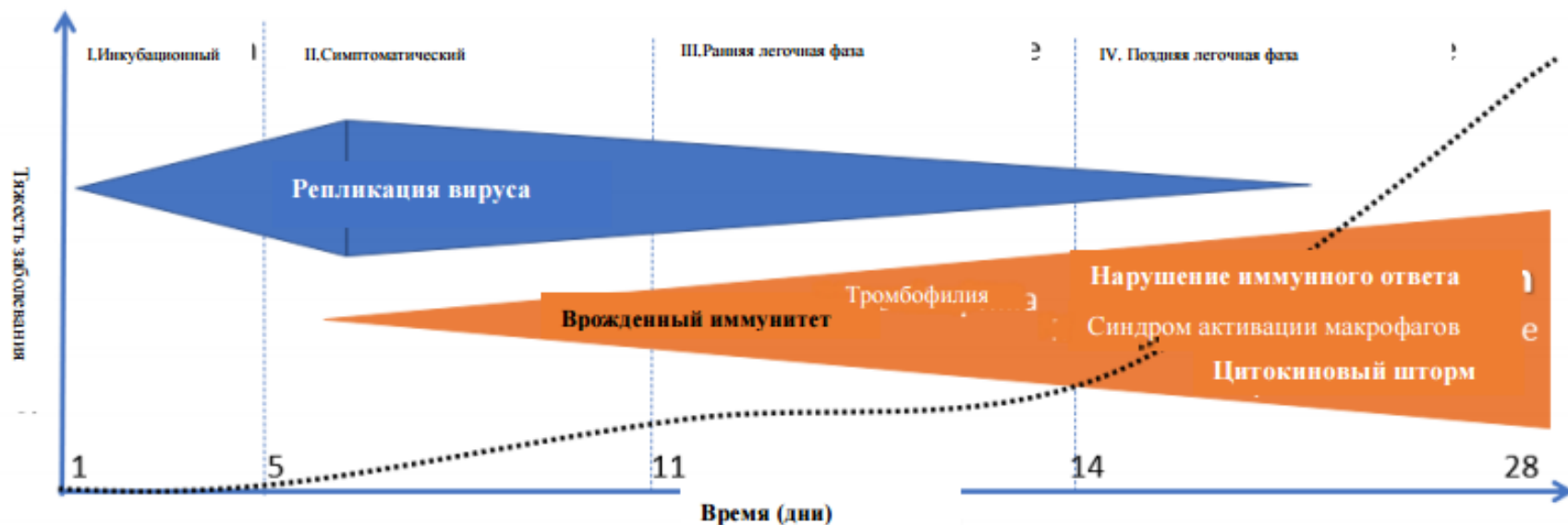


Потенциальные терапевтические подходы против SARS-CoV-2.





Поэтапное лечение (США)



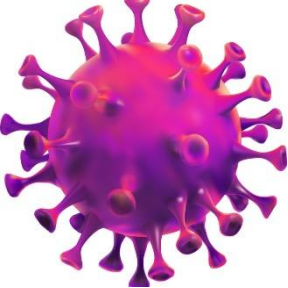
Симптом матового стекла

Клинические симптомы

Подход к лечению

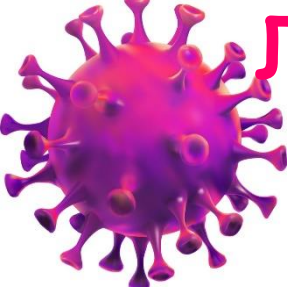
Возможное лечение

	+	++	+++	++++
Симптом матового стекла				
Клинические симптомы	Т, недомогание, кашель, головная боль, диарея	Одышка – легкая гипоксия $O_2 \leq 4$ л/мин наз. каниюли и $aSat < 94\%$	Прогрессирующая гипоксия	
Подход к лечению	Противовирусная терапия	Противовоспалительное: Иммуносупрессивная терапия		
Возможное лечение	?? Ремдесивир	Метилпреднизолон 40 мг 2 р/сут. При необходимости повысить до 80 мг 2 р/сут		
	?? Ивермектин	Эноксапарин 60 мг/сут	Эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/сут	
	?? ГХ* 400/ 200 5 дней			
	Витамин С 500 мг ПО, 2 р/сут	Витамин С 500 мг ПО, 4 р/сут	Витамин С 500 мг в/в, 4 р/сут	

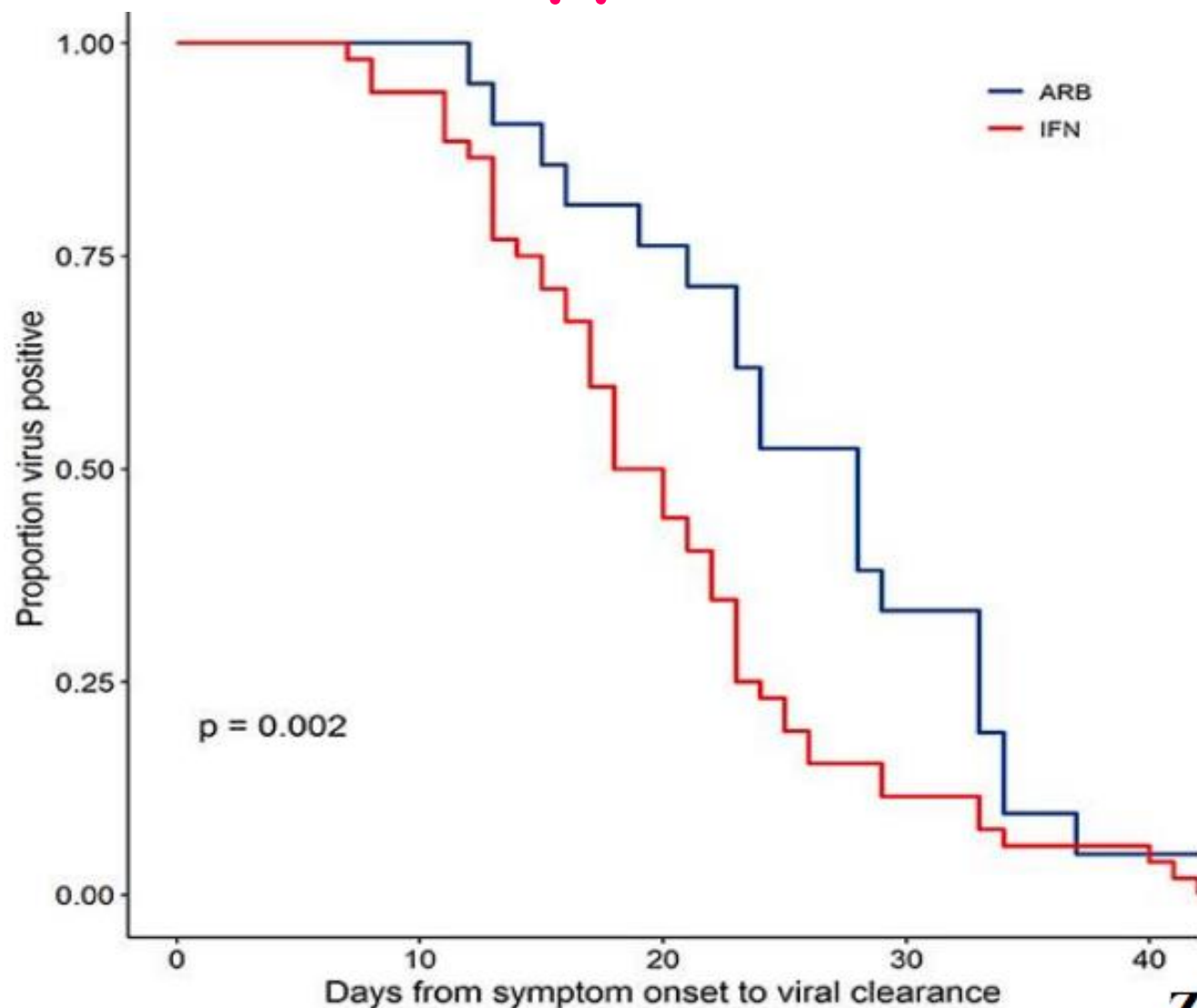


Перспективы иммунотерапии при инфекции SARS-CoV-2

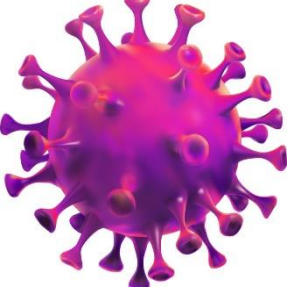
- Лечение препаратами интерферона альфа в начальной стадии инфекционного процесса.
- Применение антицитокиновой терапии при развитии пневмонии и цитокинового шторма.
- Пассивная иммунизация с использованием плазмы крови переболевших пациентов, препаратов терапевтических МАТ и химерных рецепторов.
- Профилактическая вакцинация.



Лечение препаратом рекомбинантного IFN- α 2b ускоряет освобождение от вируса SARS-CoV-2

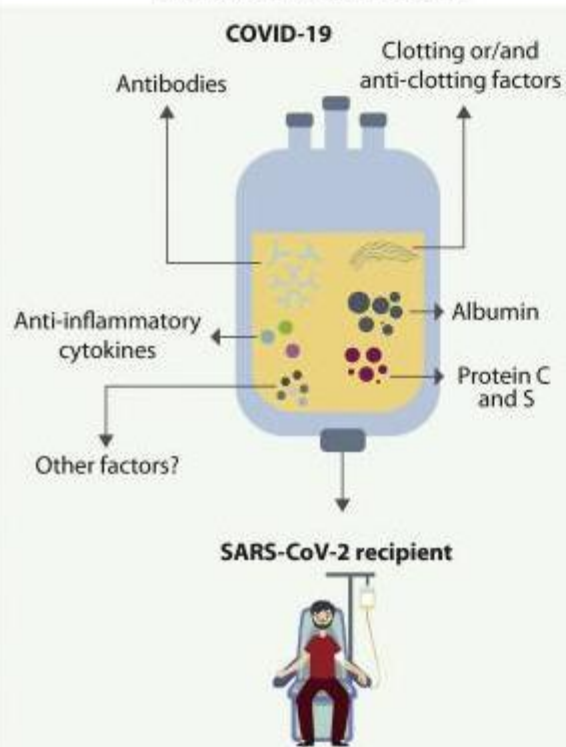


Zhou e.a., 2020



Переливание плазмы крови от выздоровевших пациентов

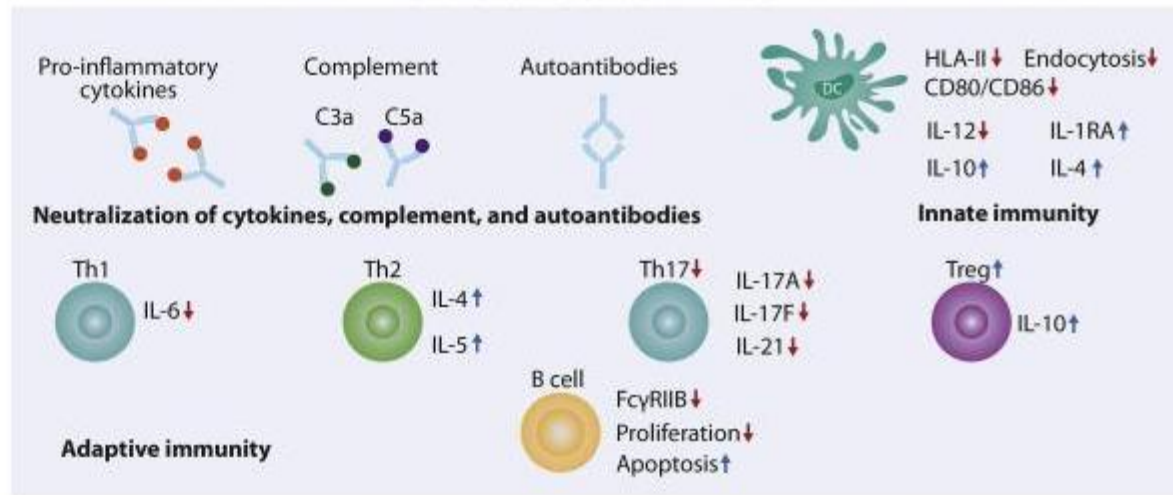
A. CONVALESCENT PLASMA

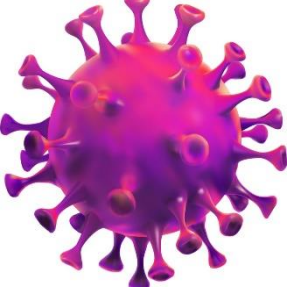


B. ANTIVIRAL EFFECTS

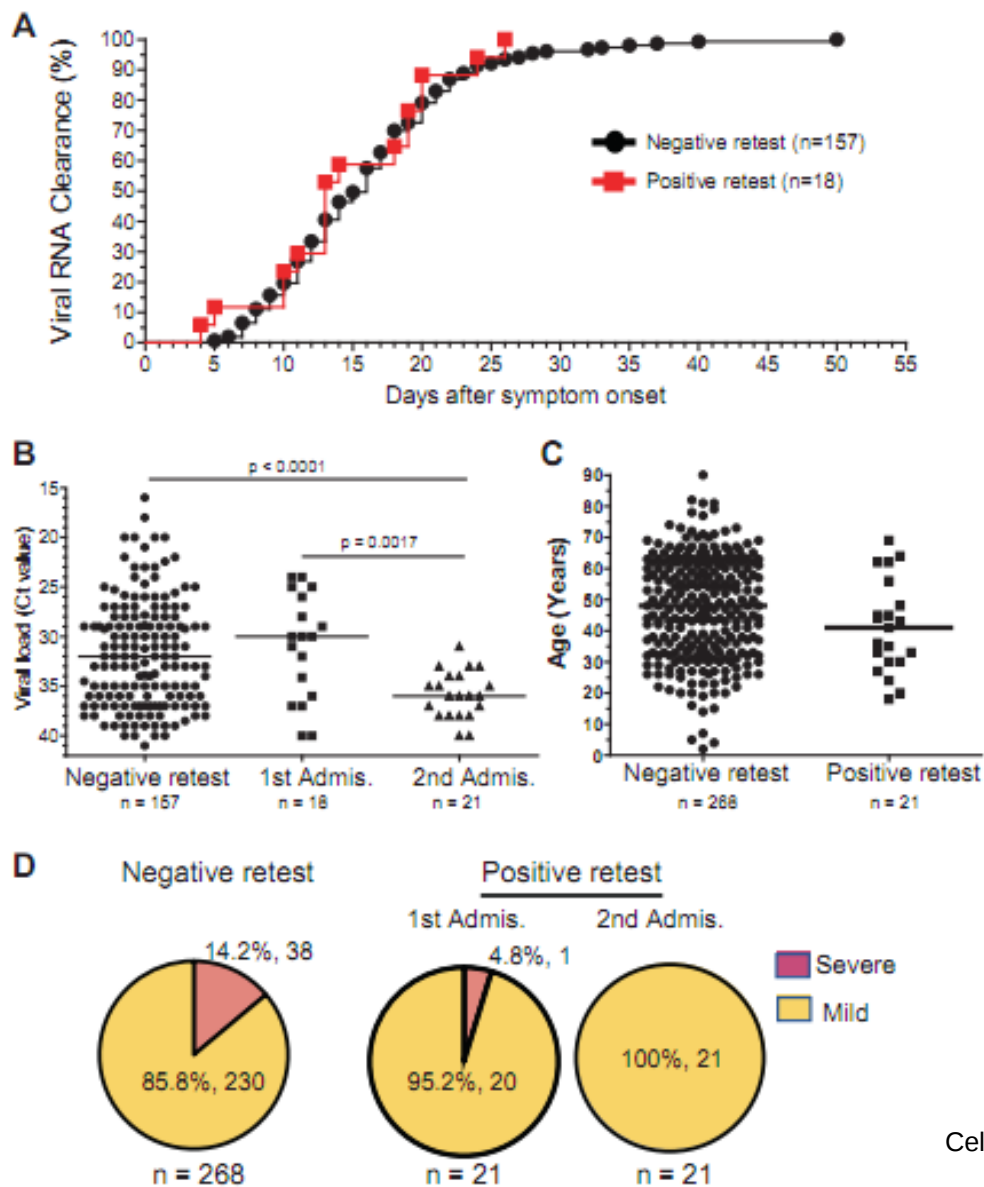


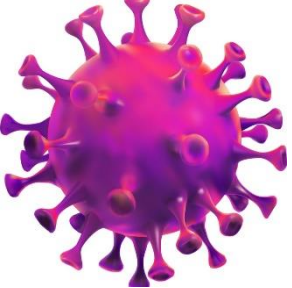
C. IMMUNOMODULATORY EFFECTS



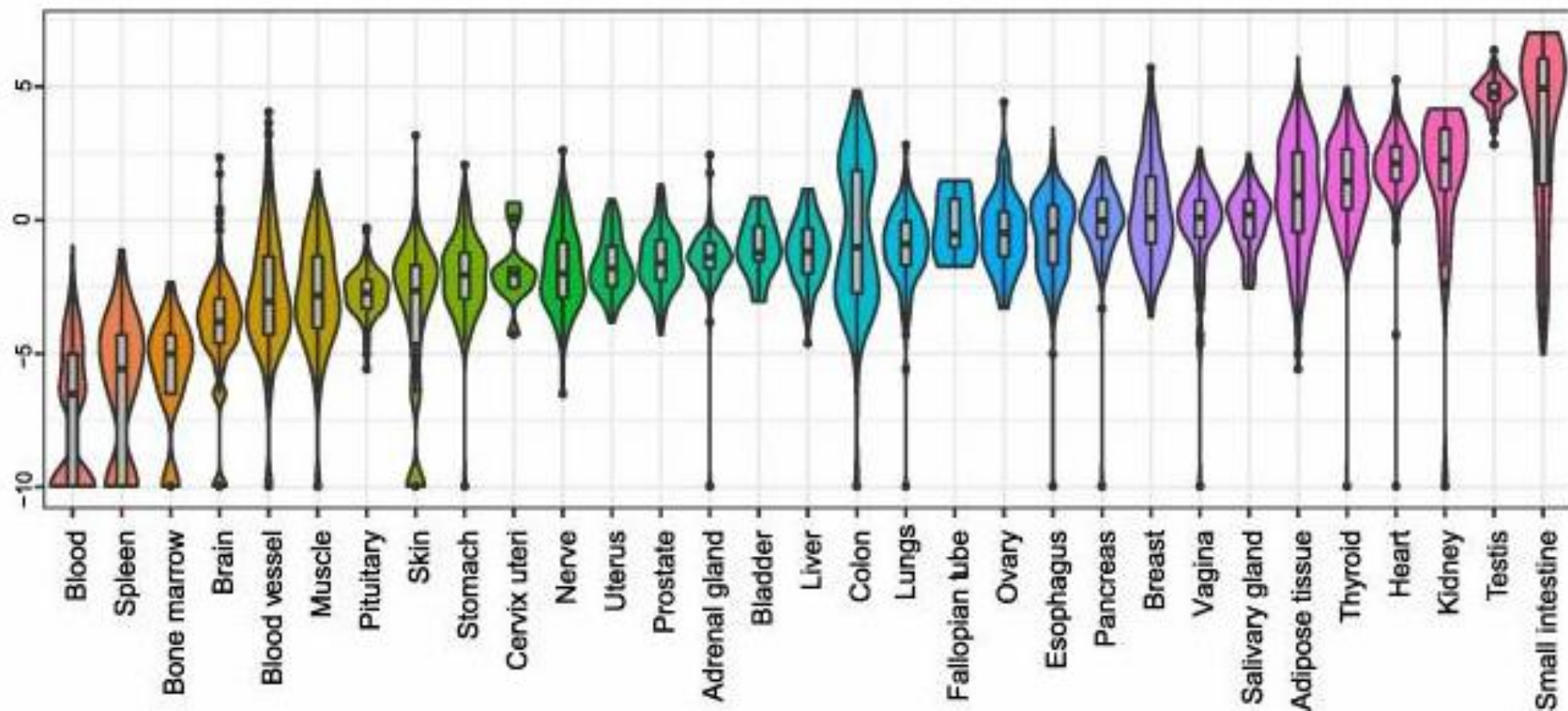


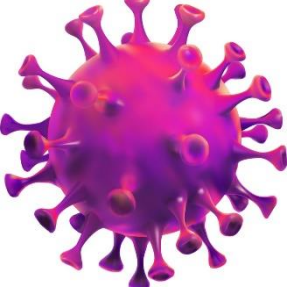
Можно ли заболеть повторно?



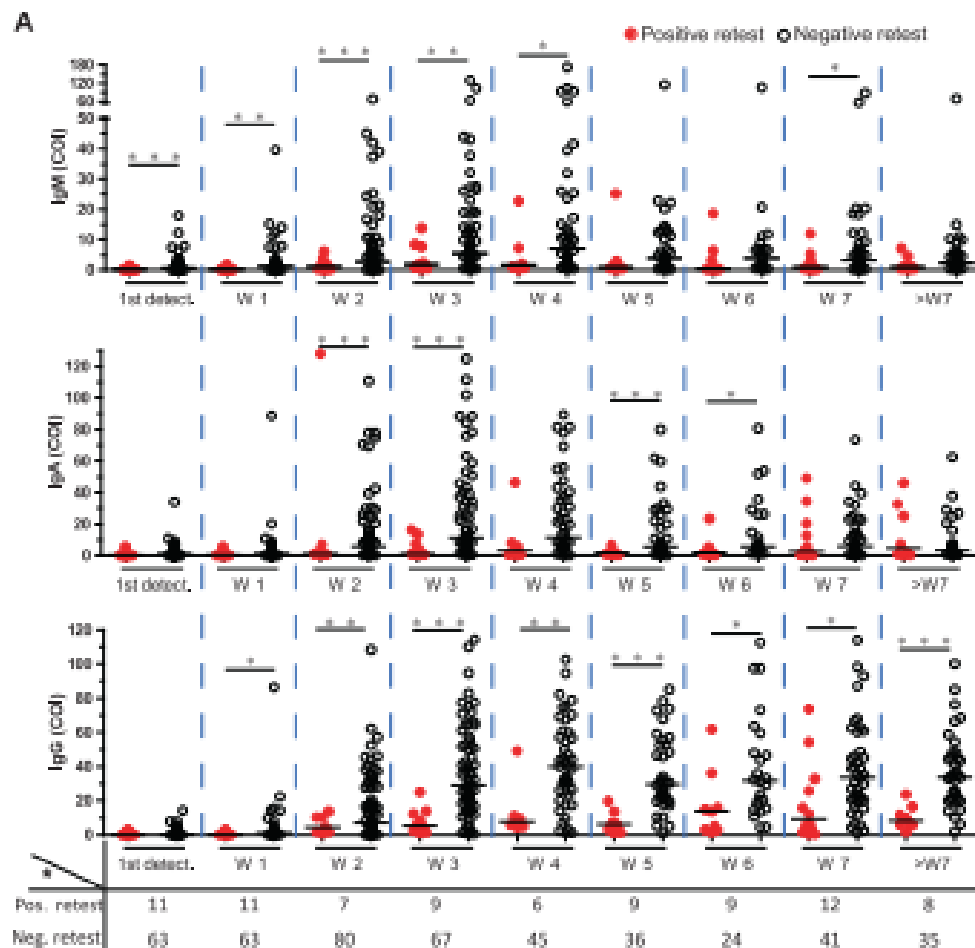


Экспрессия ACE2 в тканях организма

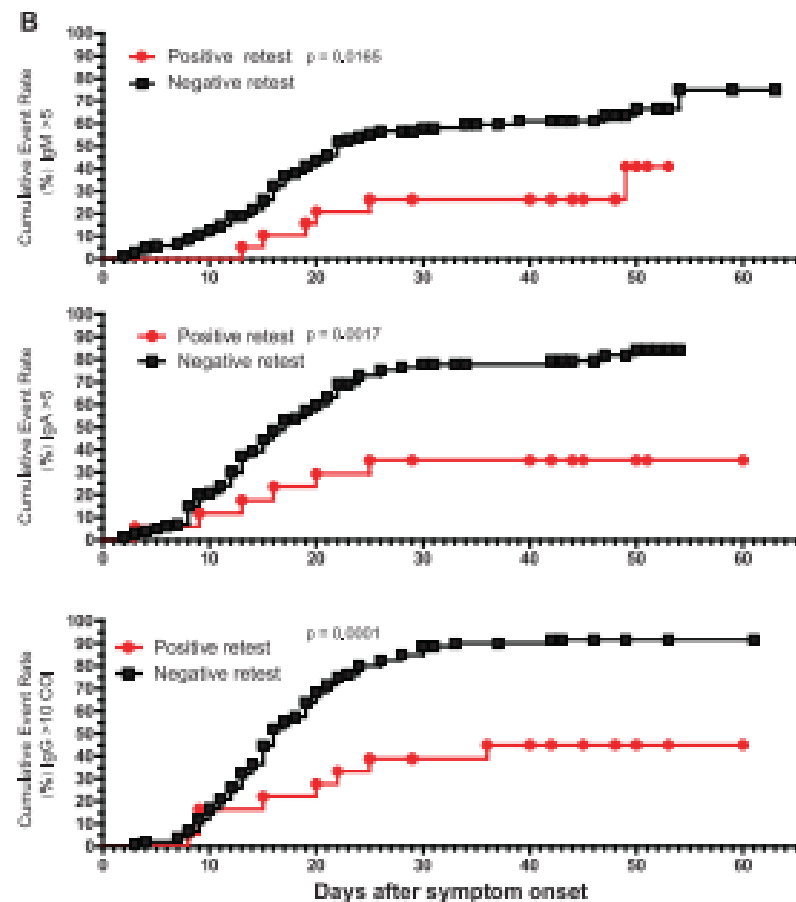


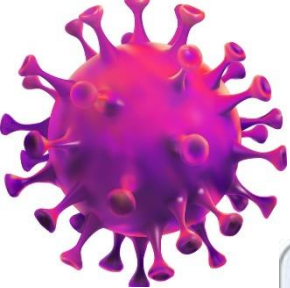


Можно ли заболеть повторно?

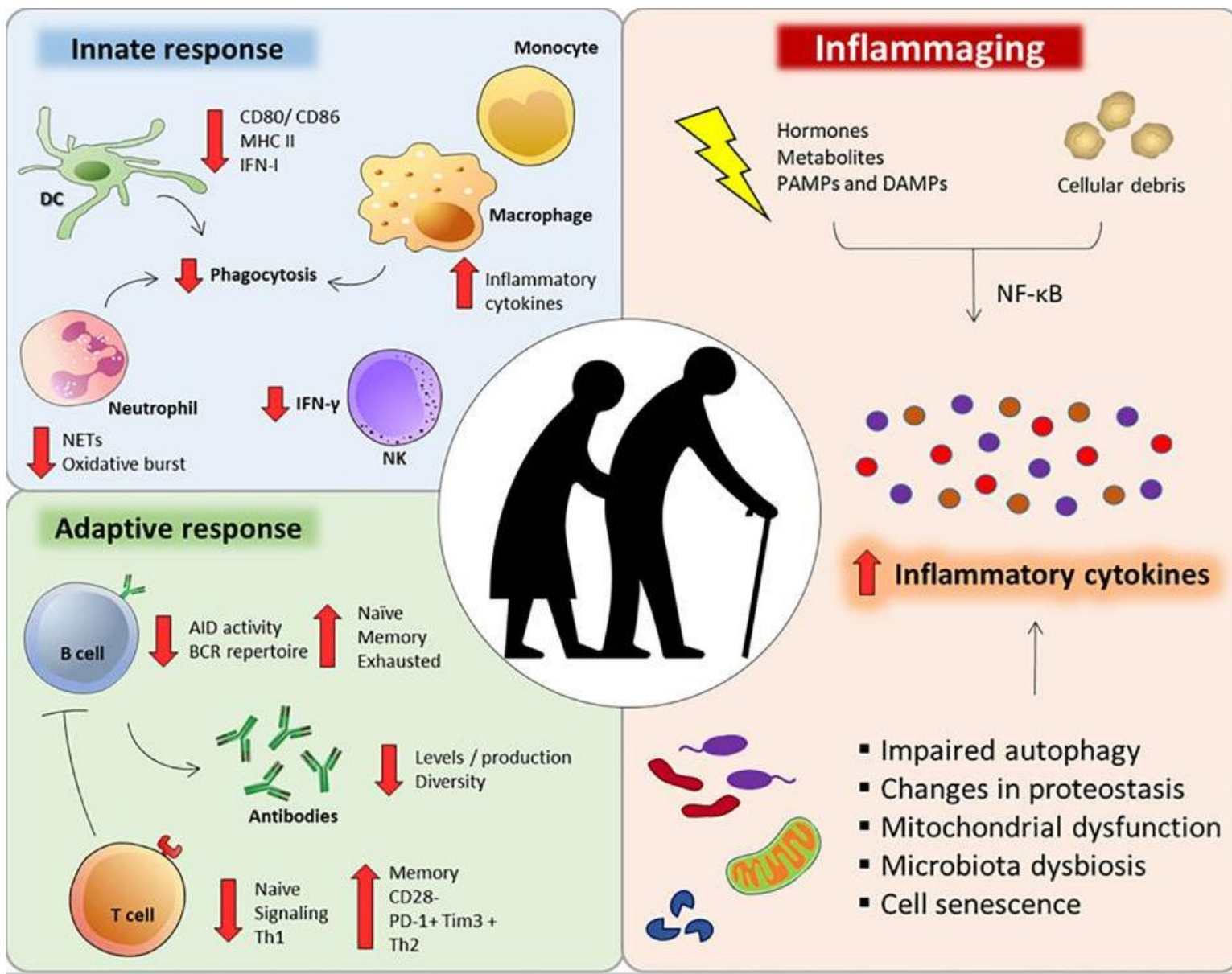


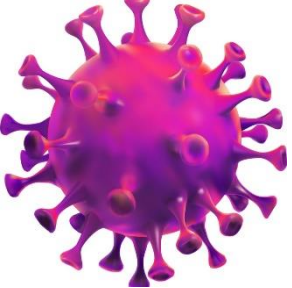
*Patient numbers





Возрастные особенности иммунитета





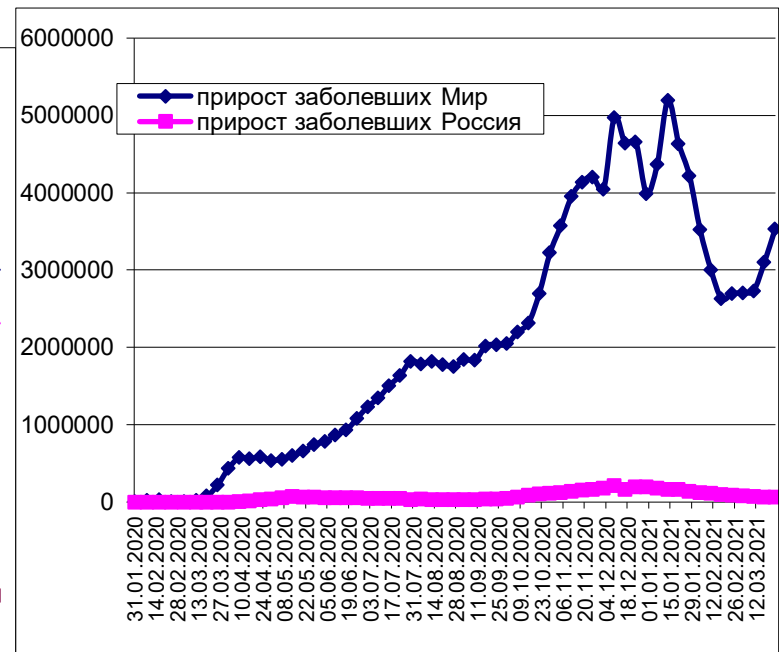
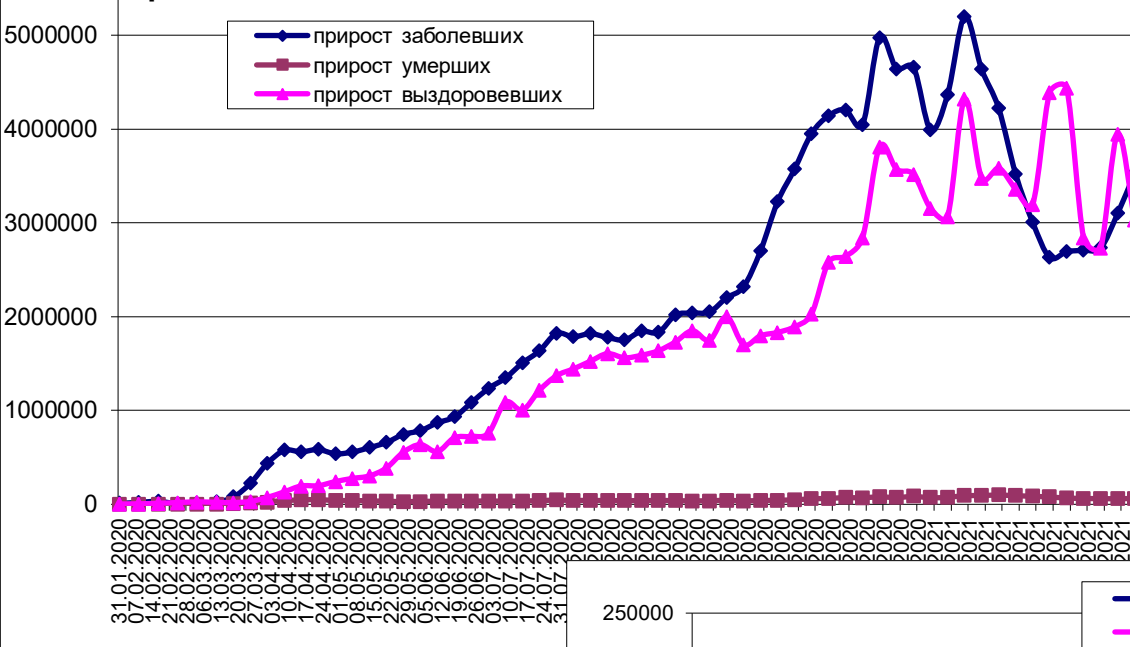
Взаимное влияние CoVID-19 и заболеваний иммунной системы

Аутоиммунная патология	Утяжеляет течение CoVID-19. Повышена вероятность возникновения аутоиммунной патологии после CoVID-19. Вероятен цитокиновый шторм. Необходимо использовать антицитокиновую терапию.
Аллергия (Бронхиальная астма)	Более легкое течение CoVID-19. Th2 тип реакции не дает цитокинового шторма. ACE2 меньше экспрессирован в легких при БА. Необходимо использовать специфическую противовирусную терапию. Возможно плазму реконвалесцентов.
Первичные иммунодефициты	Не дают цитокинового шторма, но сами не могут справиться с инфекцией. Необходимо использовать специфическую противовирусную терапию и плазму реконвалесцентов.
Онкология	Более легкое течение CoVID-19 из-за угнетенного иммунитета и иммуносупрессивной терапии. Не дают цитокинового шторма. Необходимо использовать специфическую противовирусную терапию и плазму реконвалесцентов.
Лимфопролиферативные заболевания	Не дают цитокинового шторма, но сами могут не справиться с инфекцией из-за иммуносупрессивной терапии и дисбаланса в иммунитете. Необходимо использовать специфическую противовирусную терапию. Возможно плазму реконвалесцентов. Возможно повторное заражение CoVID-19.
Хронические инфекции	Есть данные, что больные герпесвирусными инфекциями легче болеют CoVID-19 (интерференция вирусов?), но маловероятно.

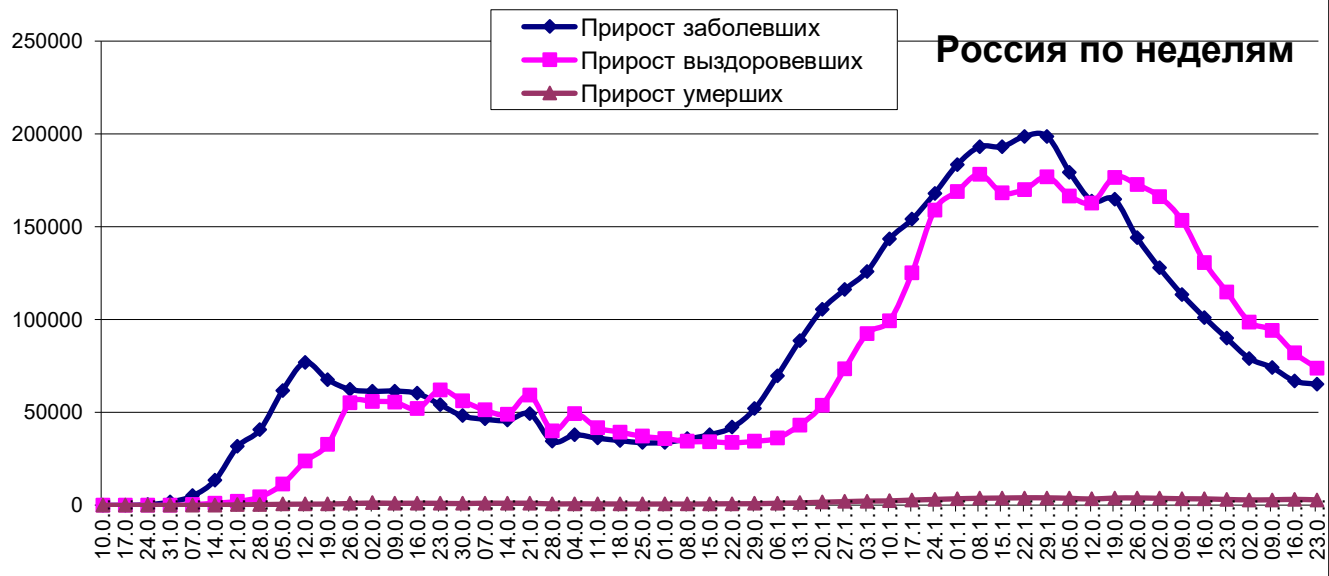


CoVID-19 прирост

Мир по неделям

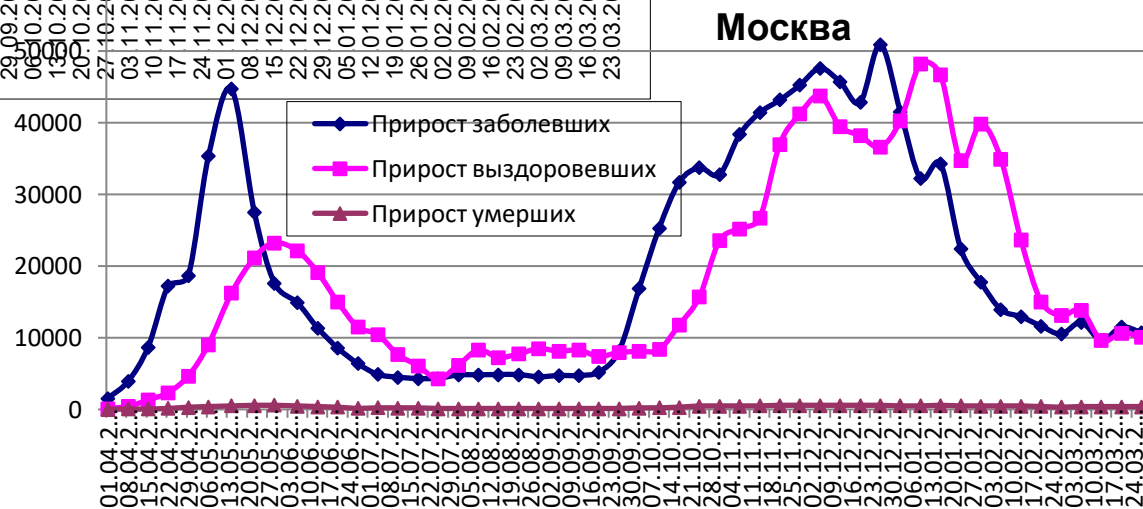
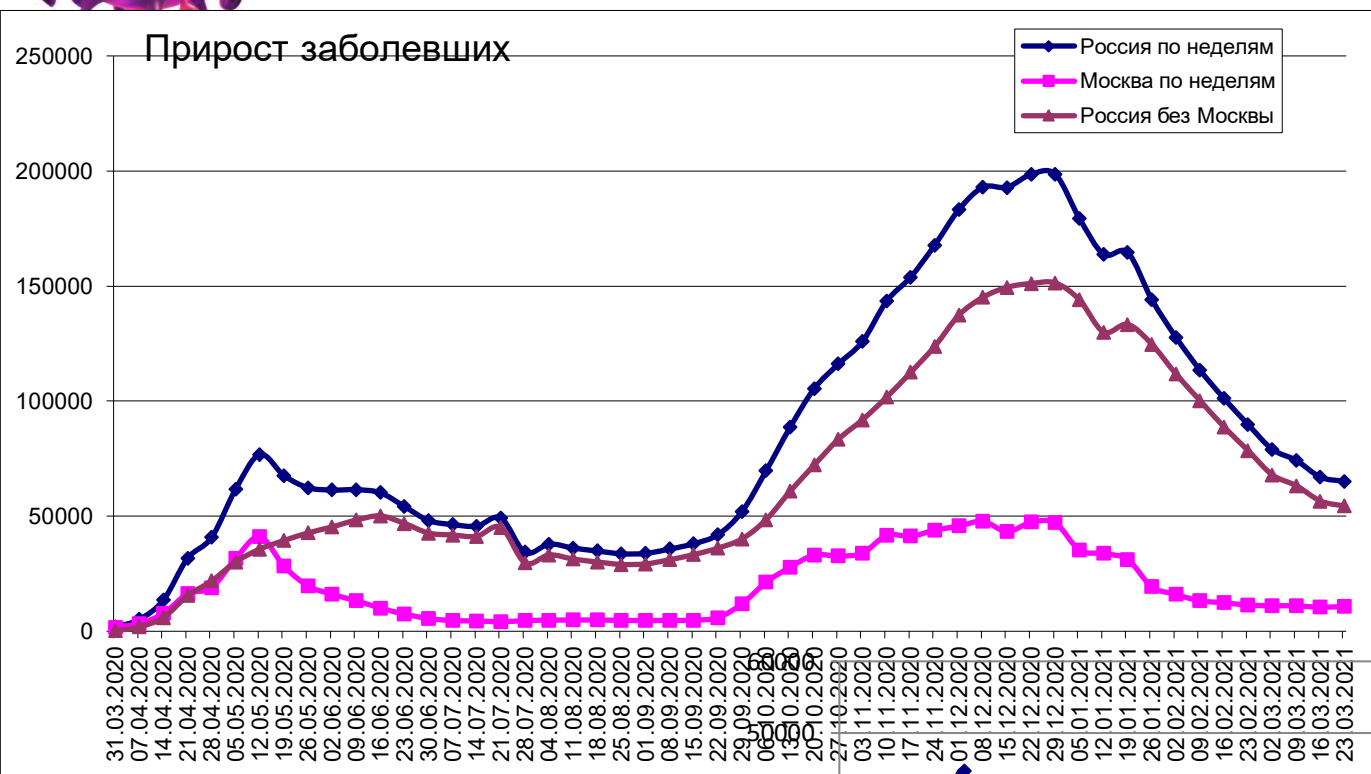


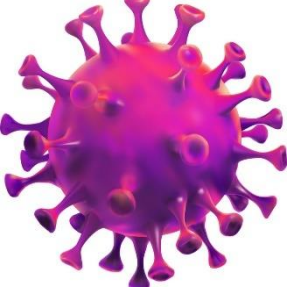
Россия по неделям





Прирост заболевших





Контрольные вопросы:

1. Какие белки вируса SARS-Cov-2 отвечают за связывание с рецептором клетки хозяина?
2. Какие коронавирусы, поражают человека?
3. Какая молекула клетки хозяина является рецептором для вируса SARS-Cov-2?
4. В каких органах отмечается высокая экспрессия ACE2 ?
5. Какова роль интерферона- α при COVID-19?
6. Что обуславливает различия в тяжести течения COVID-19?
7. Основные принципы иммунотерапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2.
8. Основные принципы лечения COVID-19
9. Можно ли заболеть COVID-19 повторно?
10. Что такое цитокиновый шторм?

COVID19 PROTECTION

Благодарю за внимание!

LEVEL 100