



COVID-19: клинико-эпидемиологические и иммунопатогенетические аспекты

Пшеничная Н.Ю.

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора



VOC Alpha 202012/01 GRY (B.1.1.7+Q.*) first detected ...

Map of tracked variant occurrence

Circle size proportional to number of variant genomes, zoom into region with red being most recent.

VOC ALPHA

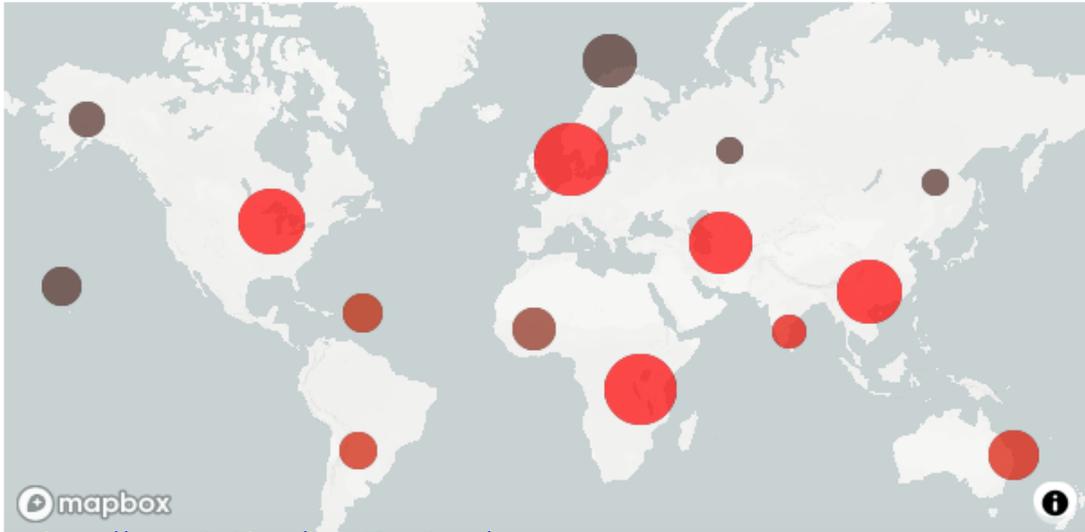


VOC Beta GH/501Y.V2 (B.1.351+B.1.351.2+B.1.351.3) ...

Map of tracked variant occurrence

Circle size proportional to number of variant genomes, zoom into region for m with red being most recent.

VOC BETA

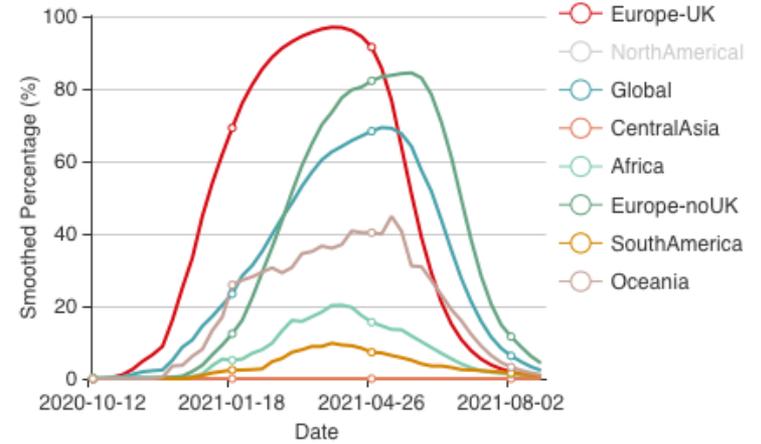


mapbox

<https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>

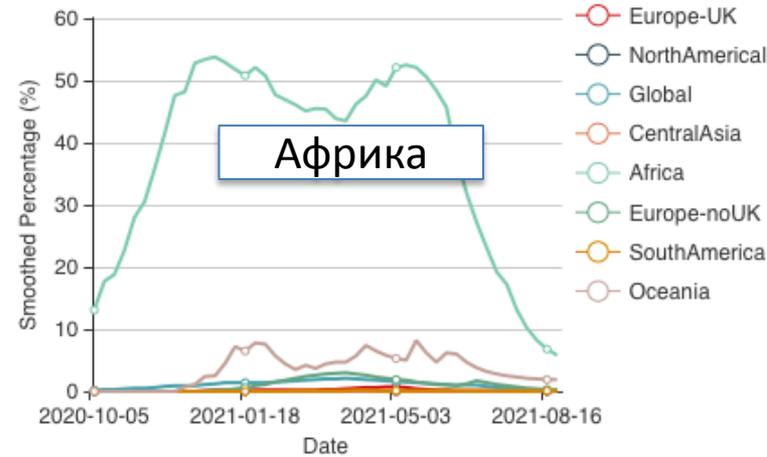
Relative Variant Genome Frequency per Region (exponentially smoothed alpha=0.3)

Click Legend to show/hide series



Relative Variant Genome Frequency per Region (exponentially smoothed alpha=0.3)

Click Legend to show/hide series



VOC Delta GK (B.1.617.2+AY.*) first detected in India

VOC DELTA

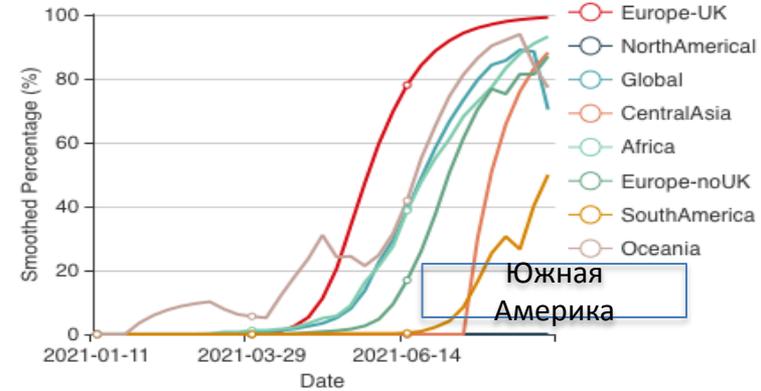
Map of tracked variant occurrence

Circle size proportional to number of variant genomes, zoom into region for more detail. Color by recency with red being most recent.



Relative Variant Genome Frequency per Region (exponentially smoothed alpha=0.3)

Click Legend to show/hide series



VOC Gamma GR/501Y.V3 (P.1+P.1.*) first detected in B...

VOC GAMMA

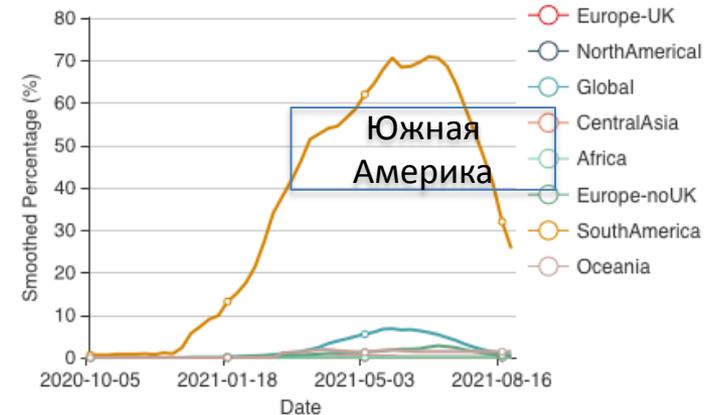
Map of tracked variant occurrence

Circle size proportional to number of variant genomes, zoom into region for more detail. Color by recency with red being most recent.



Relative Variant Genome Frequency per Region (exponentially smoothed alpha=0.3)

Click Legend to show/hide series



Map of tracked variant occurrence

Circle size proportional to number of variant genomes, zoom into region for more detail. Color by recency with red being most recent.

VOI ETA



Relative Variant Genome Frequency per Region (exponentially smoothed alpha=0.3)

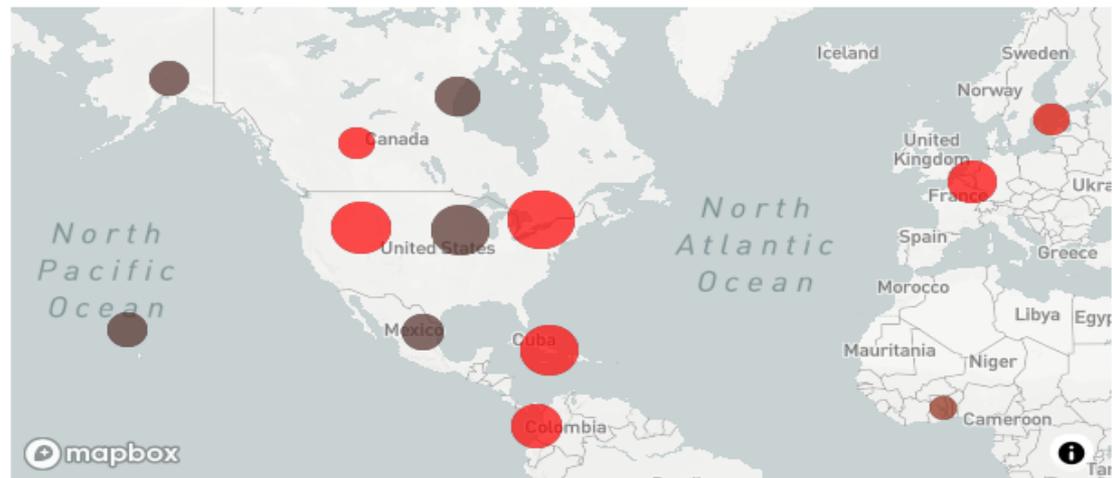
Click Legend to show/hide series



VOI IOTA

Map of tracked variant occurrence

Circle size proportional to number of variant genomes, zoom into region for more detail. Color by recency with red being most recent.



Relative Variant Genome Frequency per Region (exponentially smoothed alpha=0.3)

Click Legend to show/hide series



VOI Kappa G/452R.V3 (B.1.617.1) first detected in India

VOI KAPPA

Map of tracked variant occurrence

Circle size proportional to number of variant genomes, zoom into region for more detail. Color by recency with red being most recent.



VOI Lambda GR/452Q.V1 (C.37) first detected in Peru

VOI LAMBDA

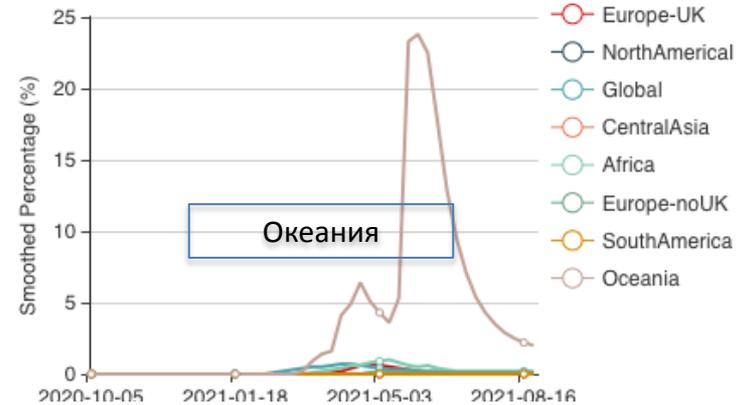
Map of tracked variant occurrence

Circle size proportional to number of variant genomes, zoom into region for more detail. Color by recency with red being most recent.



Relative Variant Genome Frequency per Region (exponentially smoothed alpha=0.3)

Click Legend to show/hide series

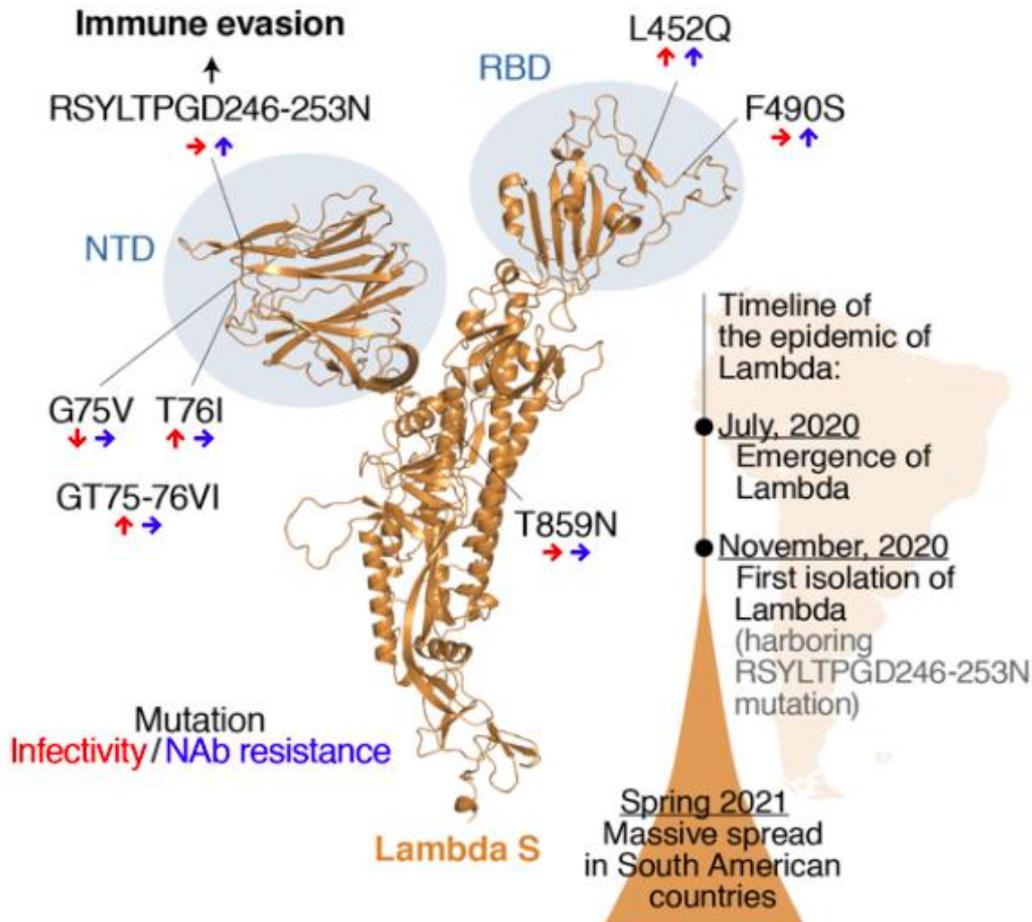


Relative Variant Genome Frequency per Region (exponentially smoothed alpha=0.3)

Click Legend to show/hide series



Лямбда-вариант SARS-CoV-2



Мутация RSYLTPGD246-253N в NTD белка Lambda S связана с повышенной вирулентностью. Эта мутация ответственна за быстрое распространение варианта лямбда в странах Южной Америки.

Особенности варианта лямбда:
а) устойчивость к вирусным иммунным ответам из-за мутаций RSYLTPGD246-253N, L452Q и F490S и б) повышение скорости передачи. из-за мутаций T76I и L452Q.

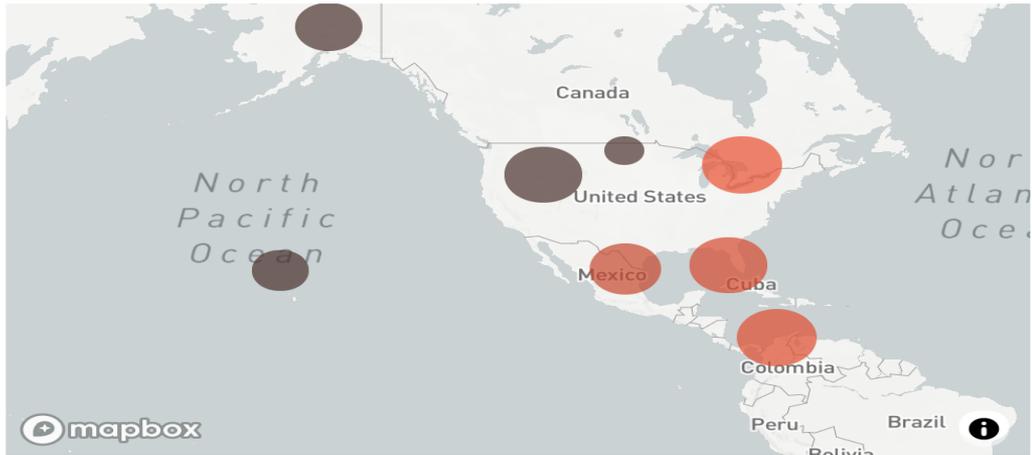
Производное этого варианта (Лямбда S) может ускользать от гуморального иммунного ответа

VOI Mu

VOI Mu GH (B.1.621+B.1.621.1) first detect... ▾

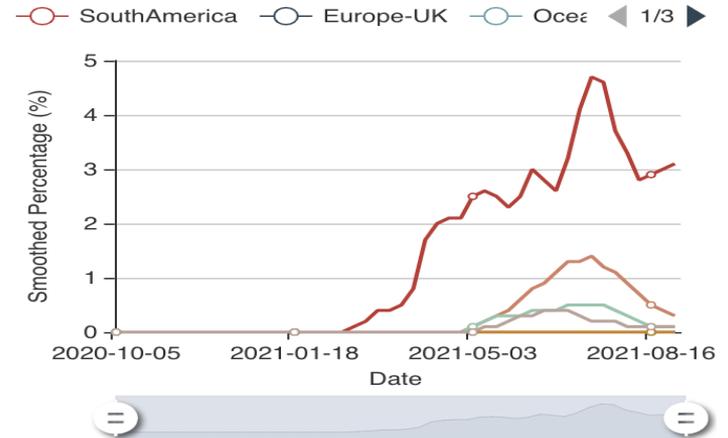
Map of tracked variant occurrence

Circle size proportional to number of variant genomes, zoom into region for more detail. Color by recency with red being most recent.

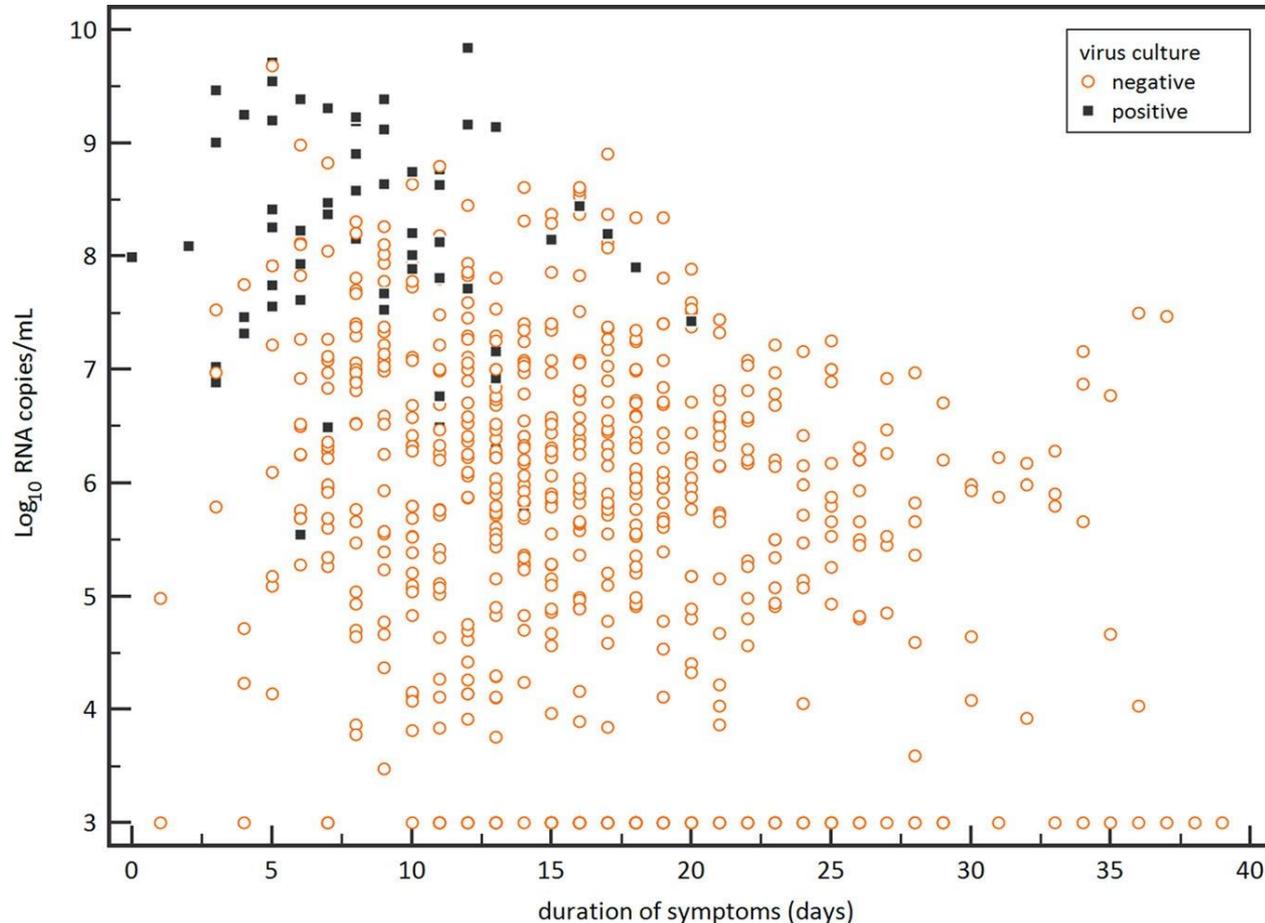


Relative Variant Genome Frequency per Region (exponentially smoothed alpha=0.3)

Click Legend to show/hide series

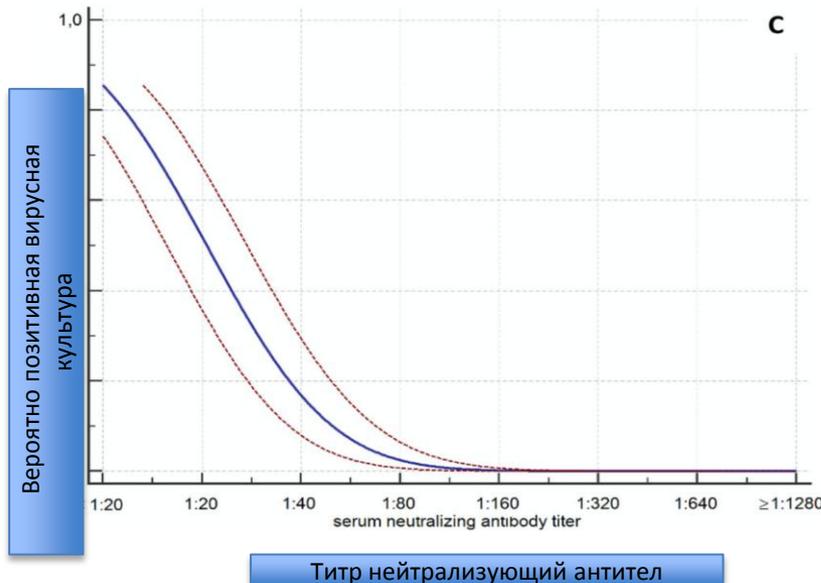
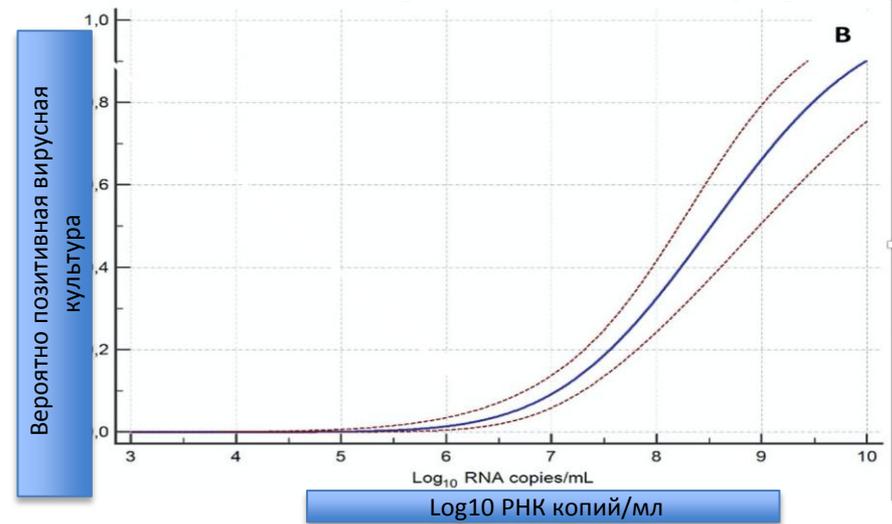
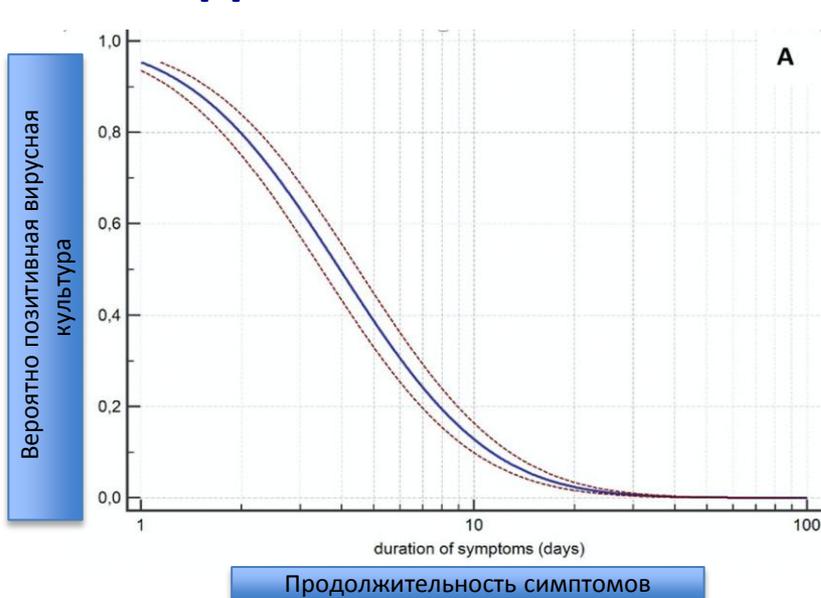


Критерии, косвенно отражающие длительность выделения жизнеспособного SARS-CoV2 у больных (1)



van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, van den Akker JP, Endeman H, Gommers DA, Cornelissen JJ, Hoek RA. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). Nature communications. 2021 Jan 11;12(1):1-6.

Критерии, косвенно отражающие длительность выделения жизнеспособного SARS-CoV2 у больных (1)



Инфекционный вирус не мог быть выделен из образцов дыхательных путей, если у пациентов титр антител, нейтрализующих сыворотку, составляет не менее 1:80.

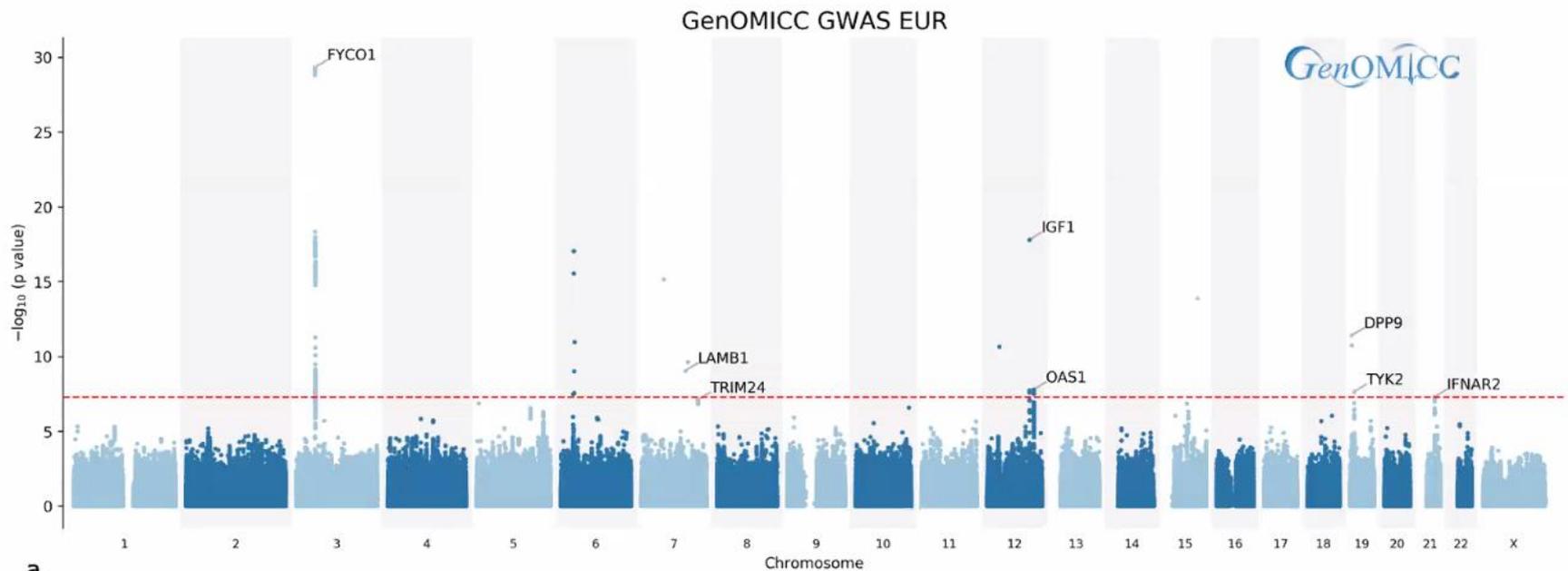
Вероятность выделения инфекционного вируса составляла менее 5%, когда нагрузка вирусной РНК была ниже 6,63 Лог₁₀ копий РНК/мл, Инфекционный вирус не мог быть выделен из диагностических образцов, когда значения Ct были выше 24.

Среднее время выделения инфекционного вируса составило 8 дней после появления симптомов (IQR 5-11), вероятность ≤5% для выделения инфекционного SARS-CoV-2, спустя 15,2 дня (95% ДИ 13,4-17,2) или более от начала болезни.

Вирусная нагрузка, превышающая 7 Лог₁₀ РНК копий/ мл, симптомы менее 7 дней, отсутствие антител, нейтрализующих сыворотку, и иммуносупрессия - все это было связано с положительной культурой вируса.

Гены, регулирующие иммунный ответ, определяют факторы риска по тяжелому течению COVID-19

Genes regulating innate immunity are risk factors for severe disease

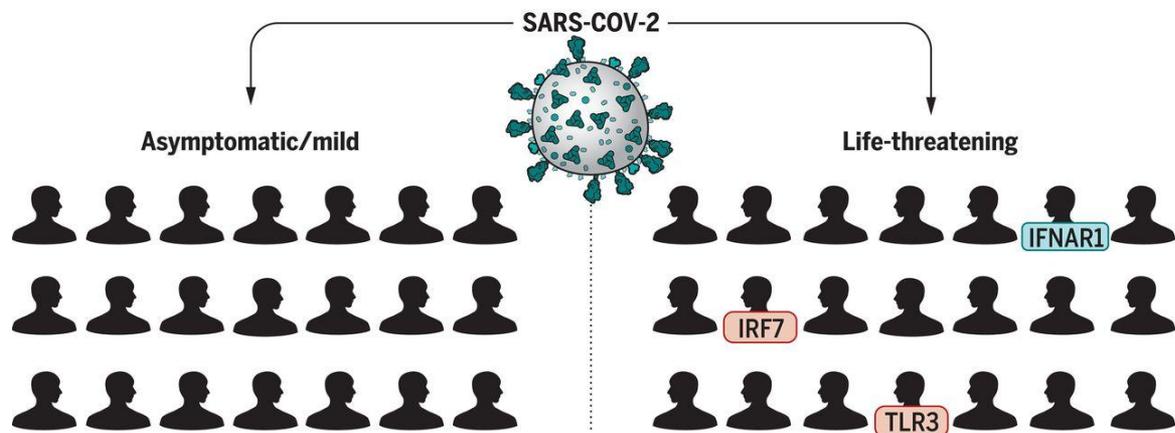


a.

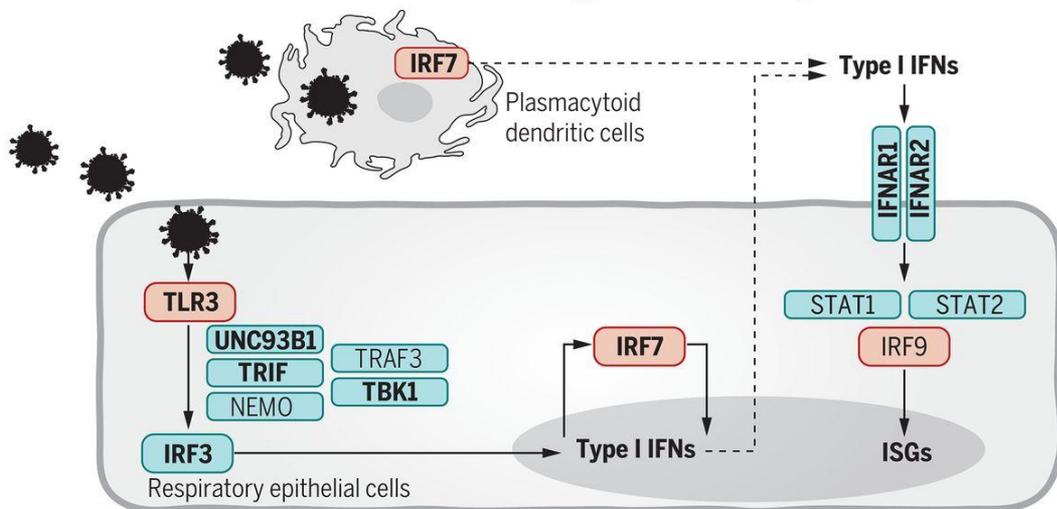
Pairo-Castineira et al. 2020

Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, Walker S, Parkinson N, Fourman MH, Russell CD, Furniss J. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. Nature. 2021 Mar;591(7848):92-8.

Врожденные ошибки TLR3 - и IRF7-зависимой продукции и амплификации IFN I типа лежат в основе угрожающей жизни пневмонии COVID-19



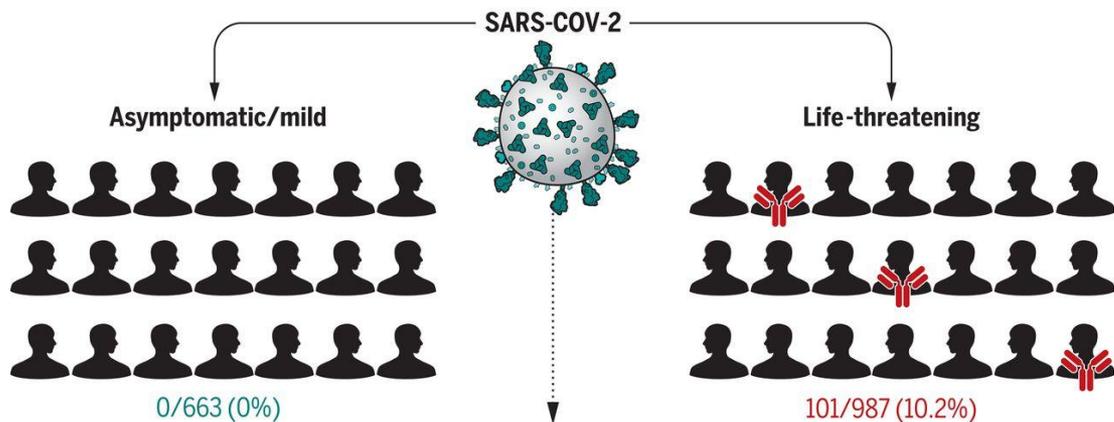
Inborn errors of type I IFN immunity



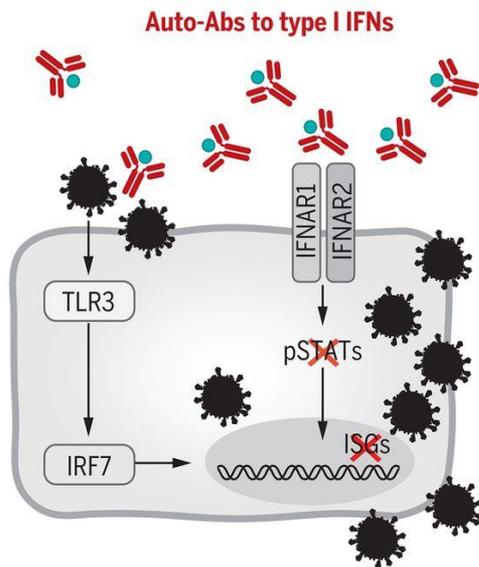
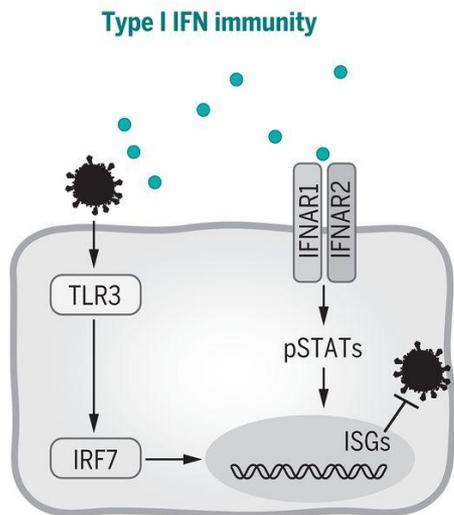
Qian Zhang et al. Science 2020;370:eabd4570

Врожденные ошибки TLR3 - и IRF7-зависимой продукции и амплификации IFN I типа лежат в основе угрожающей жизни пневмонии COVID-19. Молекулы красного цвета кодируются основными генами, вредоносные варианты которых лежат в основе критической гриппозной пневмонии с неполной пенетрантностью, а вредоносные варианты генов, кодирующих биохимически родственные молекулы синего цвета, лежат в основе других вирусных заболеваний. **Молекулы, представленные жирным шрифтом, кодируются генами с вариантами, которые также лежат в основе критической пневмонии COVID-19.**

Нейтрализующие аутоантитела к интерферону 1 типа ведут к жизнеугрожающей COVID-19 пневмонии



Neutralizing auto-Abs impair type I IFN immunity



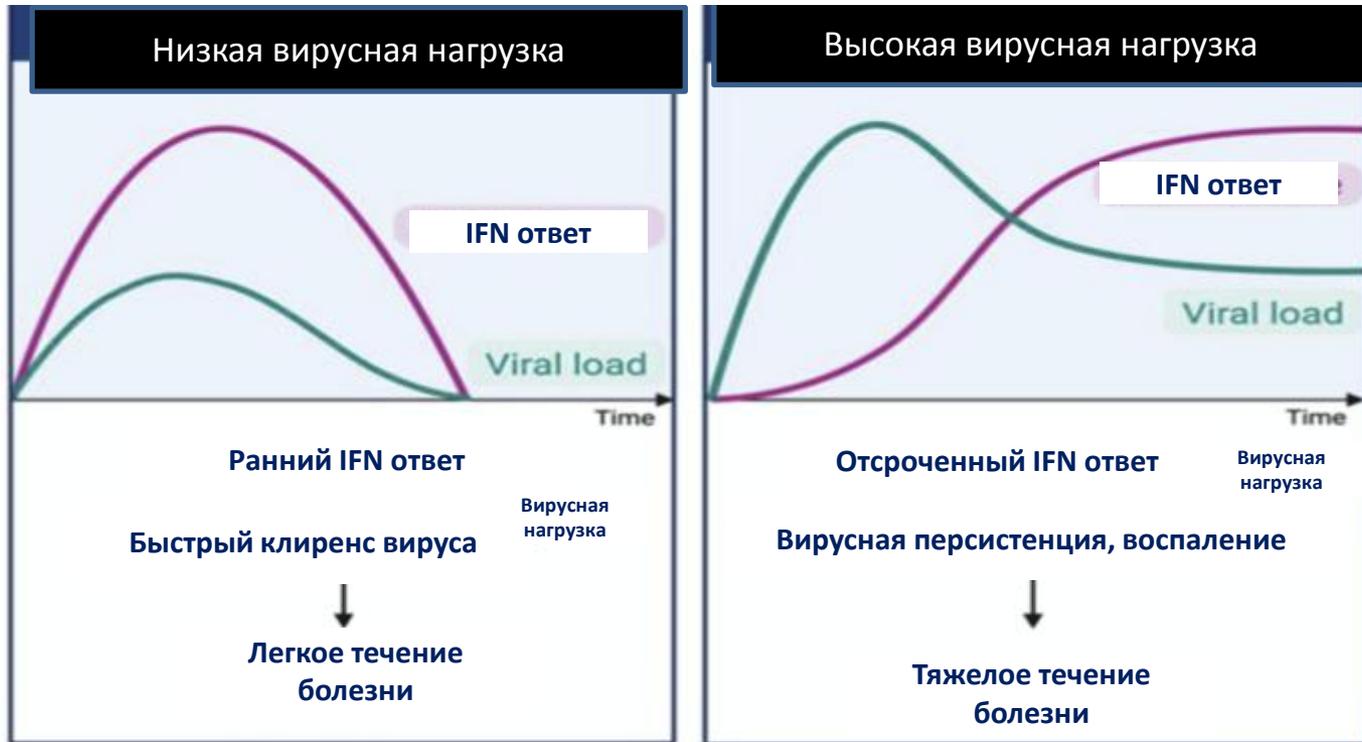
Нейтрализующие ауто-антитела против ИФН I типа могут лежать в основе критического COVID-19 посредством нарушения связывания ИФН I типа с их рецептором и активации нисходящего иммунного ответа.

У этих пациентов адаптивный аутоиммунитет ослабляет врожденный противовирусный иммунитет.

15,1% пациентов (из 987 человек) имели аутоантитела против ИФН I типа. Пациенты с аутоантителами были в возрасте от 25 до 87 лет, причем 95 из них были мужчинами. В-клеточная аутоиммунная фенокопия врожденных ошибок иммунитета к ИФН I типа лежит в основе угрожающей жизни пневмонии COVID-19 по крайней мере у 2,6% женщин и 12,5% мужчин.

Paul Bastard et al. Science 2020;370:eabd4585

Интерфероны типа I и Типа III-индукция, сигнализация, уклонение и применение для борьбы с COVID-19

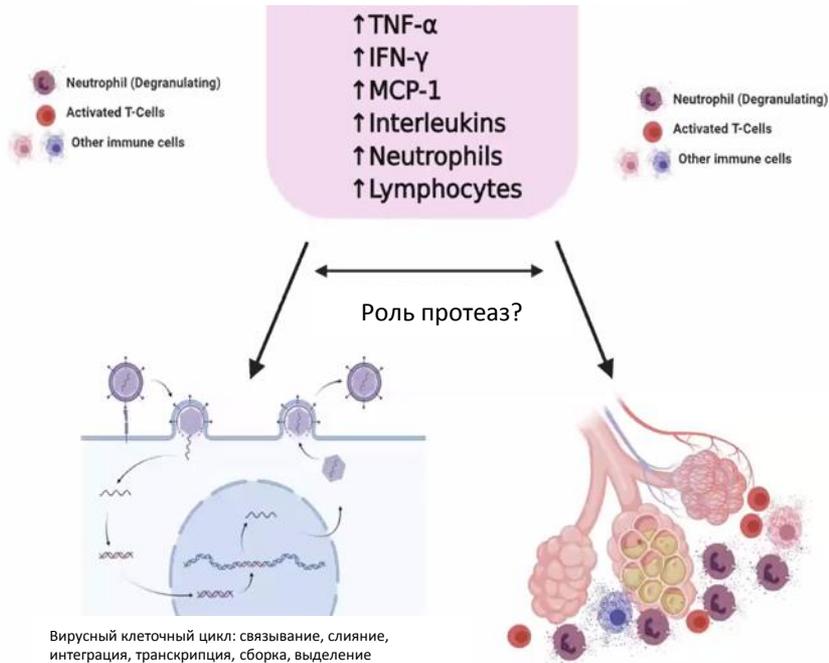


Реакция на ИФН-это сложная стратегия защиты хозяина, которая при точном понимании его биологии может быть переведена в безопасную и эффективную противовирусную терапию.

Продолжающиеся клинические испытания оценивают использование рекомбинантного ИФН для стимулирования противовирусного ответа хозяина (NCT04315948 и NCT04293887).

Патогенез COVID-19

Противовирусный иммунный
ответ организма хозяина

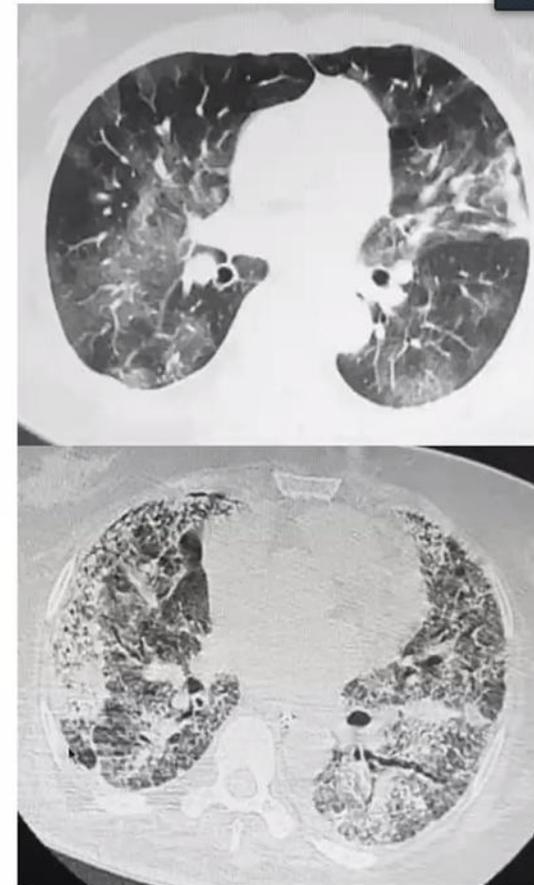


Внутриклеточный

Сбалансированный иммунный ответ идет к снижению вирусной нагрузки и репликации в результате нарушения вирусного цикла в клетке

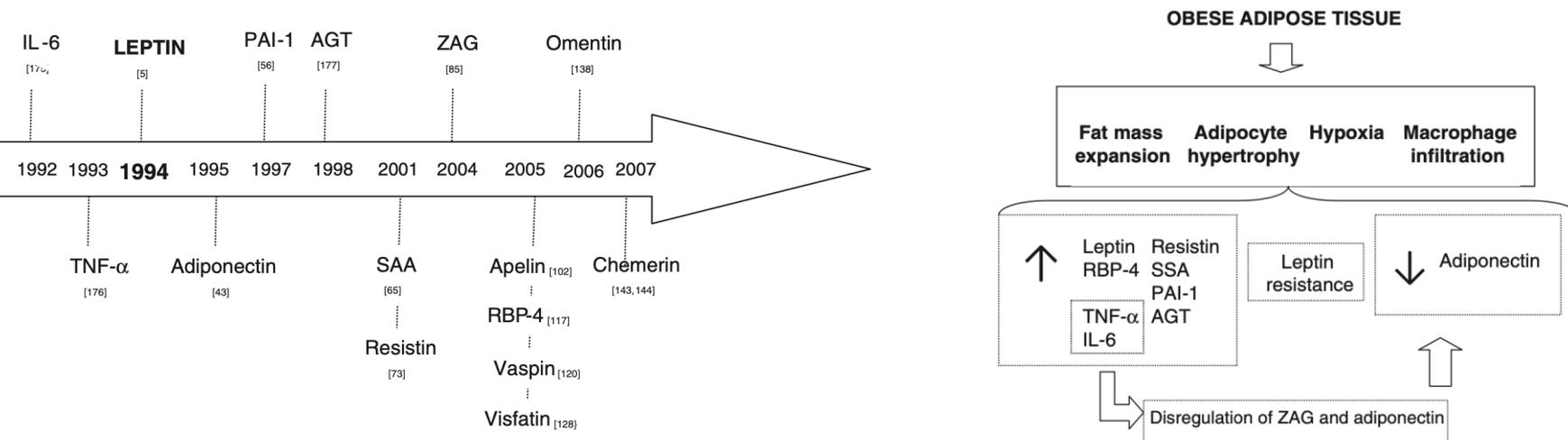
Внеклеточный

Неконтролируемый иммунный ответ может вести к пневмонии, дистрофии легких, воспалению, повреждению тканей, цитокиновому шторму, ОРДС



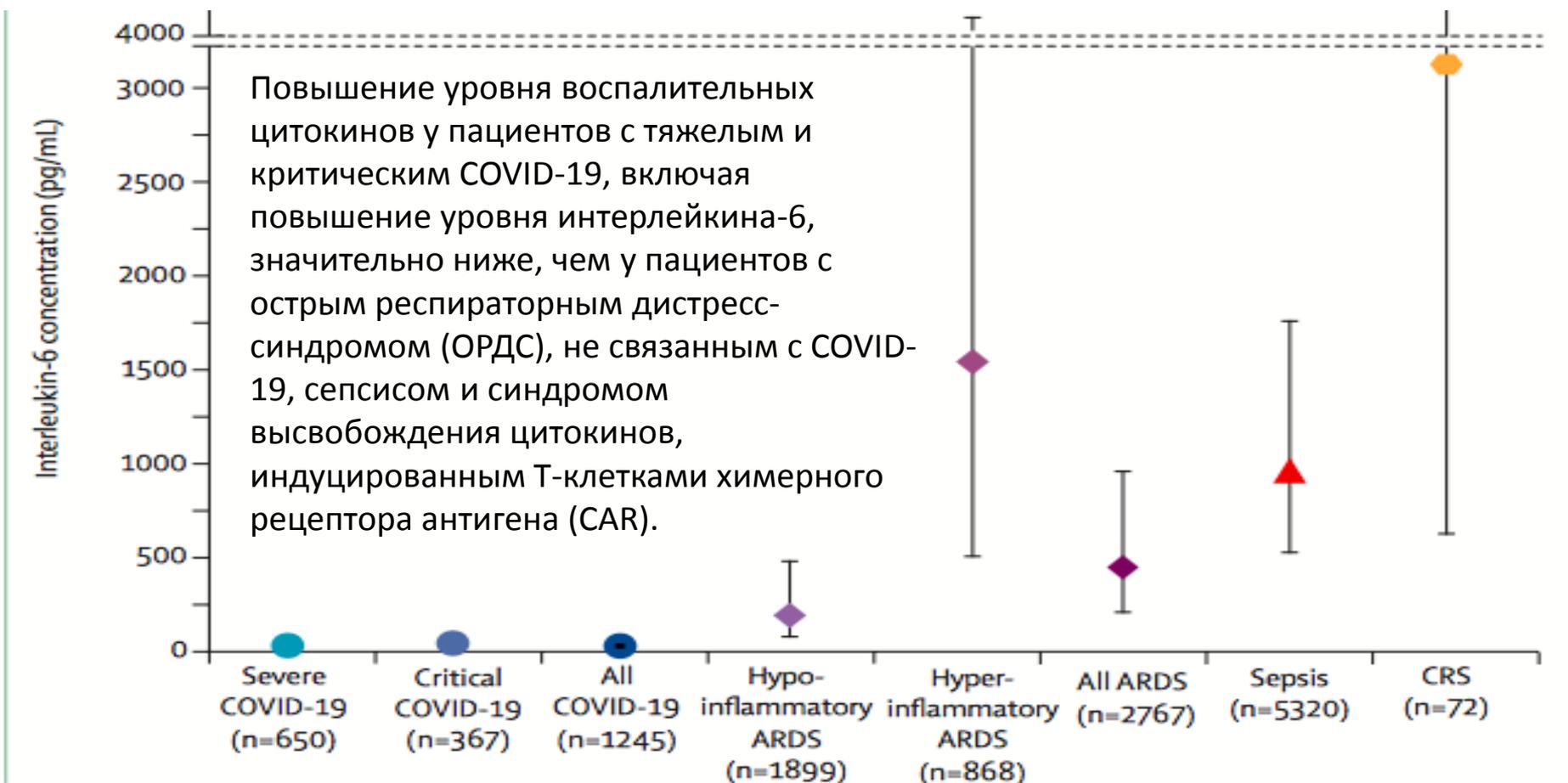
Почему люди с ожирением переносят грипп и COVID-19 тяжелее?

- Жировая ткань состоит из адипоцитов – клеток жировой ткани.
- Адипоциты вырабатывают адипокины – провоспалительные цитокины, в т.ч. ФНО-альфа, IL-6.
- При возникновении острого воспалительного (инфекционного) процесса, гипоксии, активации макрофагов в организме адипоциты начинают вырабатывать большое количество адипокинов, усугубляя тяжесть заболевания



Адипокины (за исключением адипонектина) ведут к развитию или усугублению эндотелиальной дисфункции, которая в наибольшей степени выражена у лиц с сахарным диабетом, получающим или прошедшим недавно курс химиотерапии

Повышение уровня цитокинов при тяжелом и критическом течении COVID-19 – систематический обзор, мета-анализ и сравнение с другими воспалительными синдромами

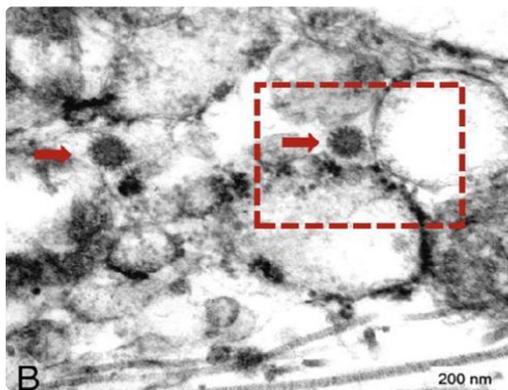


С другой стороны, D-димер, С-реактивный белок и ферритин, повышены в аналогичной или большей степени у пациентов с COVID-19, чем у пациентов с этими нарушениями сравнения.

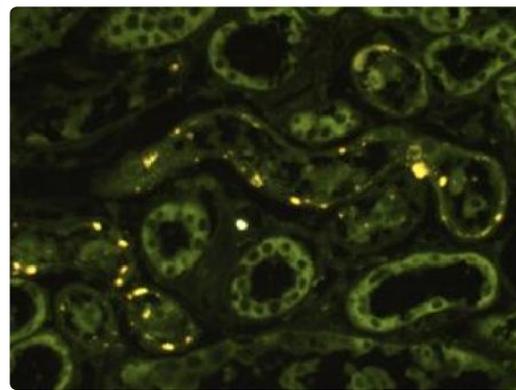
ВНЕЛЕГОЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ



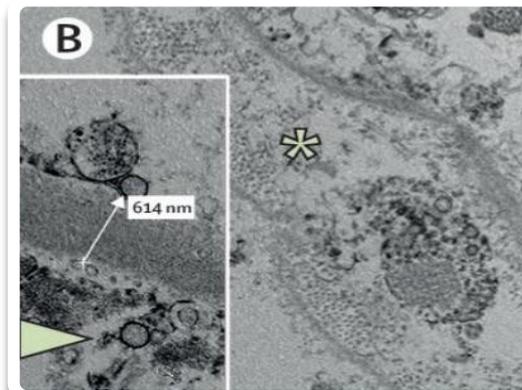
Интерстициальные
клетки сердца



Проксимальные
канальцы почек



Эндотелиальные
клетки



SARS-CoV-2 также заражает клетки крови человека и органоиды клеток сердца и почек, новые вирионы являются активными в отношении продолжения инфекционного процесса

Tavazzi Eur J Heart Failure 2020

<https://doi.org/10.1002/ejhf.1828>

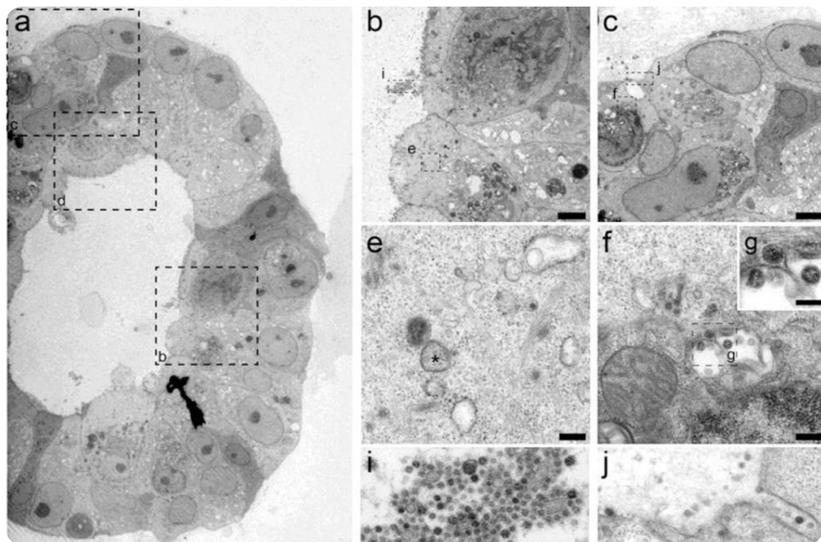
Su Kidney International 2020

<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>. Varga Lancet 2020

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5) Monteil Cell

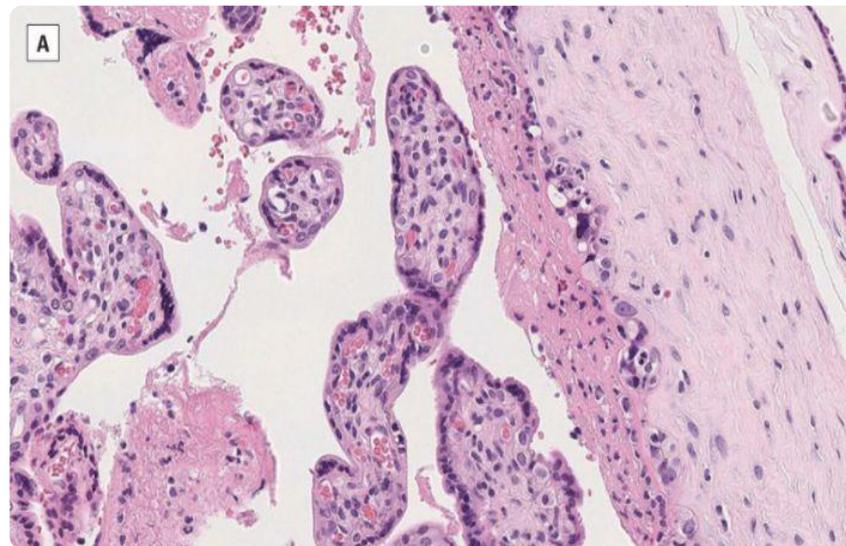
2020 DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.004

РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСА В ОРГАНОИДАХ ЭНТЕРОЦИТОВ



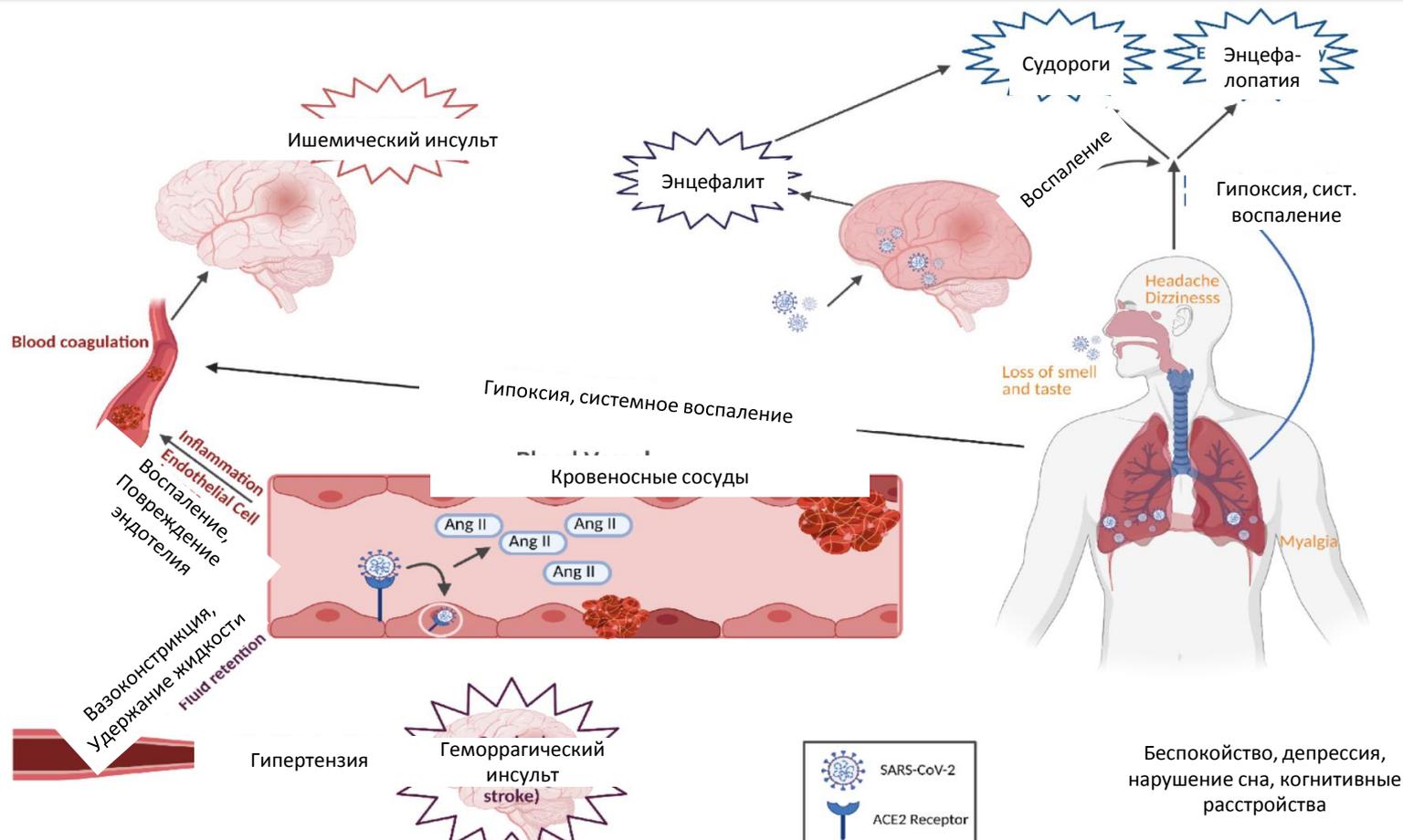
Lamers Science doi: 10.1126/science.abc1669

ИНФИЦИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ ПРОЯВЛЯЮЩЕЕСЯ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ



Baud JAMA doi: 10.1001/jama.2020.7233

Поражение ЦНС при COVID-19



Неспецифические симптомы, обусловленные поражением нервной системы, включают головную боль, головокружение, потерю вкуса и запаха, а также миалгию. Использование рецептора ACE2 SARS-CoV2 для заражения клеток-мишеней, включая эндотелиальные клетки, истощает рецептор, приводящий к накоплению ангиотензина II. Высокий уровень ангиотензина способствует сужению сосудов, задержке жидкости, воспалению и свертыванию крови, что может привести к ишемическому или геморрагическому инсульту.

COVID-19 и глазные проявления

В ходе систематического обзора, включающего 15 статей, были выявлены самые частые глазные осложнения COVID-19:

1. Не влияющие на остроту зрения:

- Геморрагии
- Ватообразные очаги (участки инфаркта ткани сетчатки)

2. Влияющие на остроту зрения:

- Окклюзия центральной вены сетчатки/или ее ветвей с макулярным отеком
- Окклюзия центральной артерии сетчатки
- Воспалительные заболевания (витрит, задний увеит)

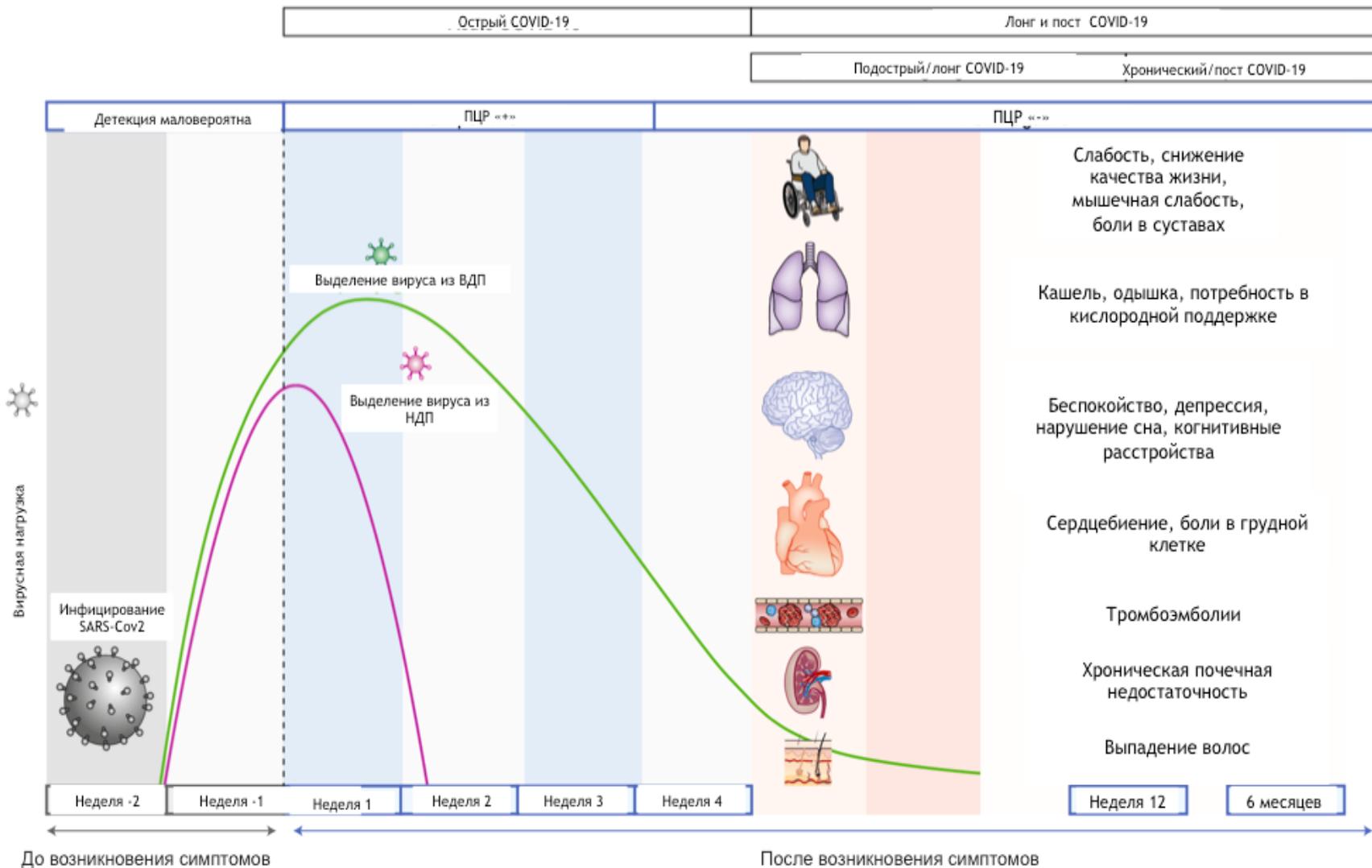
Появление данных осложнений отмечается начиная с первой недели появления симптомов COVID-19 вплоть до более чем 6 недель после



Тромбоз центральной вены сетчатки с развитием макулярного отека.

Venkatesh R, *Case Reports*

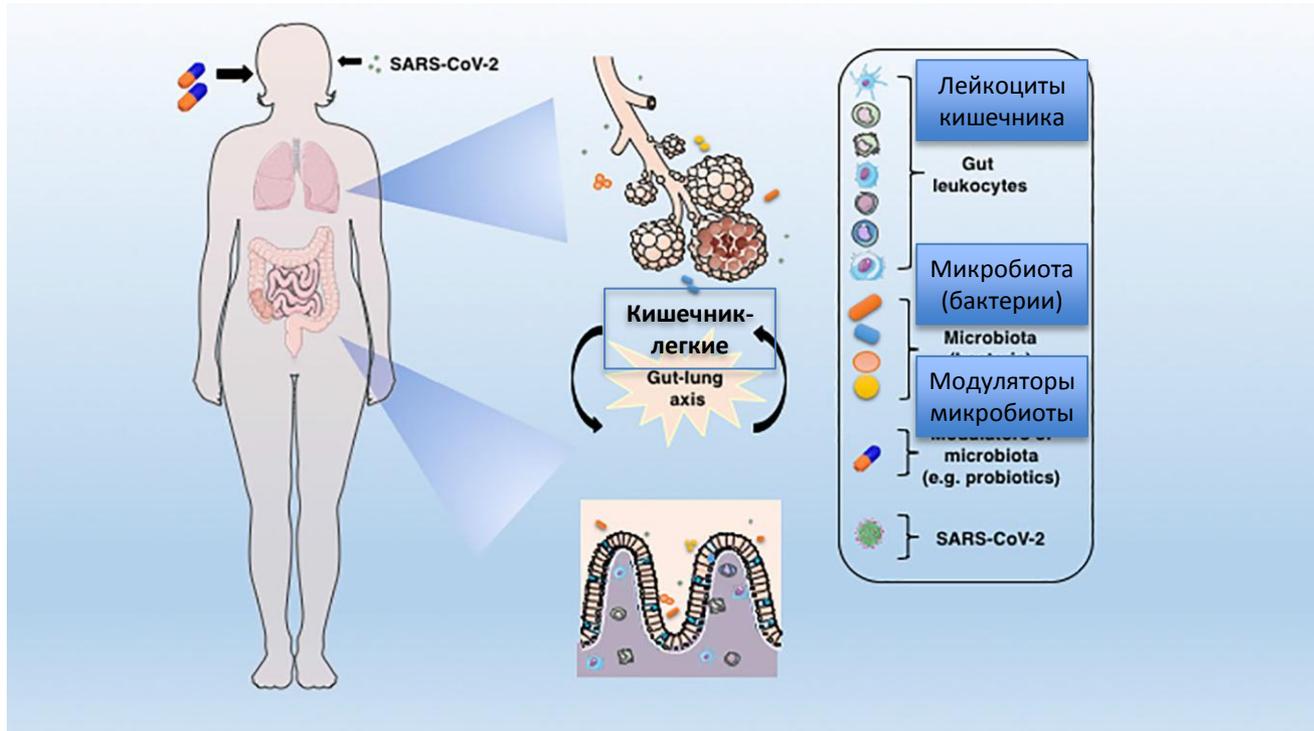
ЛонгКовид и Постковидный синдром



ЛонгКовид и Постковидный синдром: определения

- «**ЛОНГ-КОВИД**» - клинические проявления заболевания, длящиеся более 4-х, но менее 12 недель с начала болезни;
- **хронический ковид** или «**ПОСТКОВИДНЫЙ синдром**» - период, выходящий за рамки 12 недель с момента развития заболевания

Ось кишечник-легкие и COVID-19



- SARS-CoV-2 во всех отделах ЖКТ у пациентов с COVID-19, доказана его репликация в энтероцитах.
- Симптомы со стороны ЖКТ при COVID-19, главным образом диарея, коррелируют со снижением количества и разнообразия симбионтной микробиоты кишечника, дисрегуляцией иммунитета и лонг-ковидом.
- Дисбиоз кишечника связан с повышенной смертностью при респираторных инфекциях из-за обострения воспаления и снижения регуляторных или противовоспалительных механизмов в легких и в кишечнике,
- Необходимо назначение пробиотиков в качестве дополнительной терапии при инфекции SARS-CoV-2.

de Oliveira GL, Oliveira CN, Pinzan CF, de Salis LV, Cardoso CR. Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:214.

К вопросу о противовирусной терапии при постковидном синдроме

Вирус, отвечающий за репликацию исчезает максимум через месяц. Сохранение мРНК или ее фрагментов SARS-CoV2 в клетках организма человека может способствовать развитию хронического воспалительного процесса и дисрегуляции иммунной системы (*через несколько месяцев после заражения в биоптатах кишечника людей, перенесших COVID-19, обнаружена мРНК вируса SARS-CoV-2, а также вирусный белок, на который может реагировать иммунная система*).

Использование противовирусных препаратов не рекомендовано для больных с лонг-ковидом и постковидным синдромом (*исключение могут представлять лишь пациенты, у которых на протяжении нескольких месяцев сохраняется положительный результат ПЦР на SARS-CoV2 в назофарингеальных мазках. Как правило, это пациенты с онкологической патологией, заболеваниями системы крови, ВИЧ-инфекцией*).

У этой группы пациентов может быть эффективным использование иммунотерапии для достижения клиренса вируса, а противовирусная терапия не приносит ожидаемого эффекта.

Перспективные стратегии терапии



Противовирусные препараты

– **Молнупиравир** пероральный препарат - ингибитор вирусной РНК-полимеразы) находится в стадии 3 клинических испытаний для раннего амбулаторного лечения лиц с лабораторно подтвержденным COVID - 19 и высоким риском прогрессирования заболевания.

– исследования по постконтактной профилактике запланированы во второй половине 2021 года.

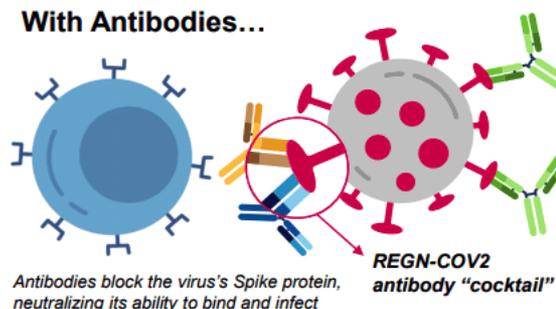
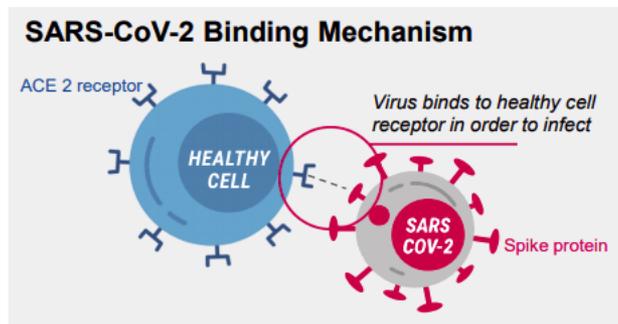
КИ III фазы по оценке эффективности молнупиравира проводятся также в РФ

- **Вариант амбулаторного лечения с применением моноклональных антител (высокая эффективность)** для COVID-19 легкой и средней степени тяжести с высоким риском прогрессирования тяжелого заболевания - в течение первых 10 дней болезни
- – бамланивимаб плюс этесевимаб (Лилли), касиривимаб-имдевимаб (REGEN-CoV; Регенерон) или сотровимаб (GSK).
- – Подкожное применение REGEN-CoV для постконтактной профилактики

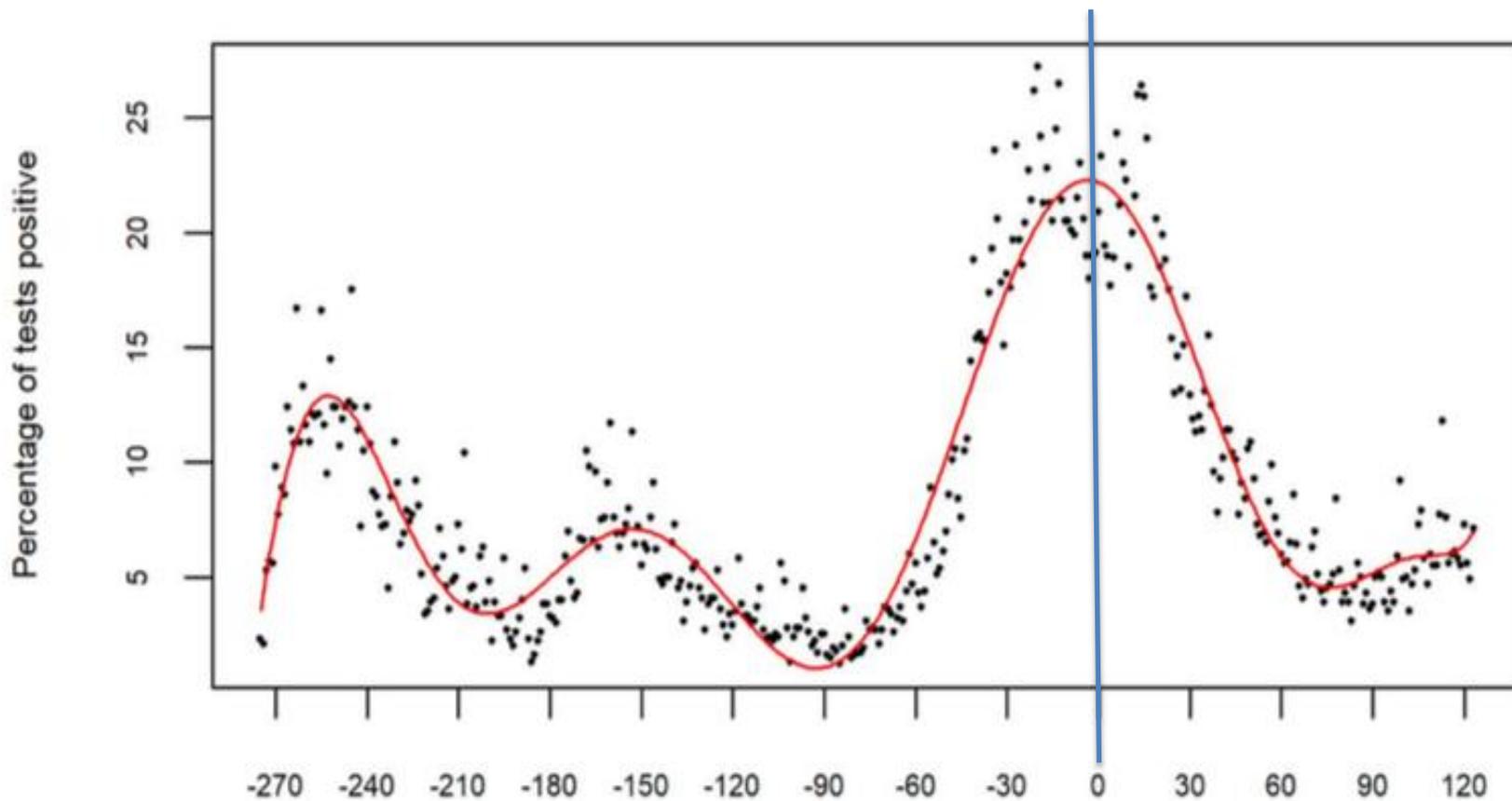
Данные исследований моноклональных антител у различных категорий пациентов

	Касиривимаб + Имдевивимаб (Рош)	Бамланивимаб + Этесевимаб (Лилли)	Сотровимаб (ГлаксоСмитКляйн)	Регданвимаб (Селлтрион)
Исследование у пациентов без кислородной поддержки¹⁻²				
Число участников	4567	1035	868	?
Снижение риска госпитализации/смерти	70%	70%	85%	72%
Исследование у пациентов с кислородной поддержкой³⁻⁵				
Число участников	9785	314	-	-
Снижение риска смерти (серонегативные пациенты)	20%	Исследование бамланивимаба не показало эффективности у госпитализированных пациентов ⁴	В открытых источниках сведений о проводимых исследованиях не обнаружено	В открытых источниках сведений о проводимых исследованиях не обнаружено
Постконтактная профилактика				
Число участников	1505	966	-	-
Снижение риска заражения	66%	57%	-	-

1. Информация для медицинских работников – разрешение на экстренное использование, США. 2. <https://www.ema.europa.eu/en> 3. Horby PW, et al. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>
 4. Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(1):46-55. E <https://clinicaltrials.gov/> 6. O'Brien MP. Et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. NEJM. August 4, 2021.



Оценка эффективности вакцинации у медработников

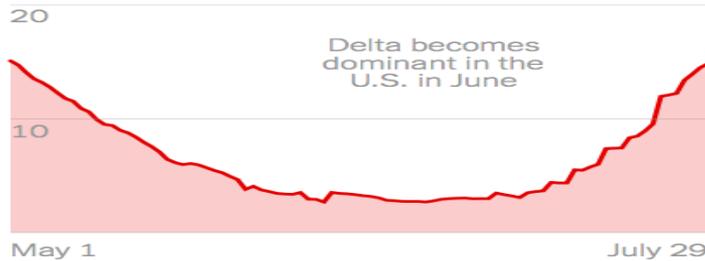


Дни с начала вакцинации

Чем ниже уровень вакцинации среди населения, тем выше процент летальных исходов

Число случаев заболевания (на 100 тыс. жит) на территориях с высоким уровнем вакцинации (>60%)

30 cases per 100,000 residents

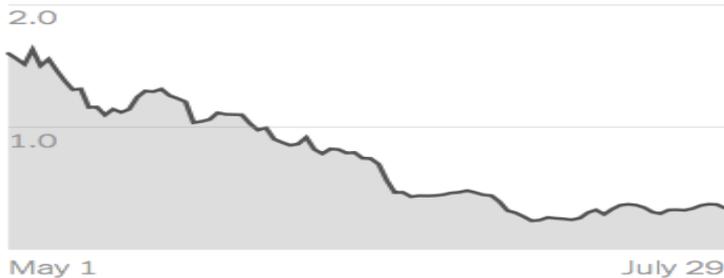


Число случаев заболевания (на 100 тыс. жит) с низким уровнем вакцинации (<30%)

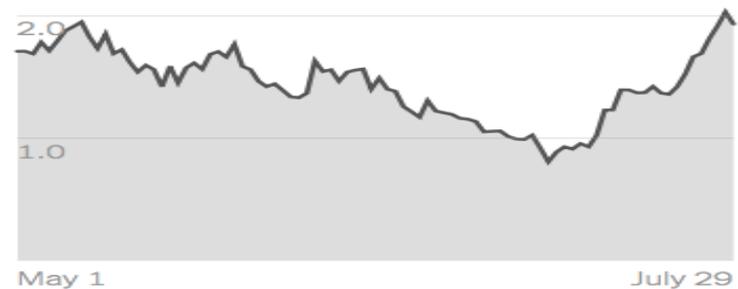
30 cases per 100,000 residents



Число смертей (на 1 млн жителей) на территориях с высоким уровнем вакцинации (>60%)



Число смертей (на 1 млн жителей) на территориях с низким уровнем вакцинации (<30%)



Source: [New York Times database](#) of reports from state and local health agencies and hospitals - Counties are considered to have high vaccination rates if at least 60 percent of the population is currently fully vaccinated. Counties with low vaccination rates are those where less than 30 percent of the population is currently fully vaccinated.

<https://www.nytimes.com/interactive/2021/07/29/us/covid-vaccination-rates.html>



Спасибо за внимание!