



АКАДЕМИЯ
ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГБУ ФНКЦ ФМБА РОССИИ

Кафедра иммунопатологии и иммунодиагностики

Аллергология и иммунология

Авторы:

Маркова Т.П., зав. кафедрой иммунопатологии и
иммунодиагностики, профессор, д.м.н.

2020г.

Маркова Т.П.

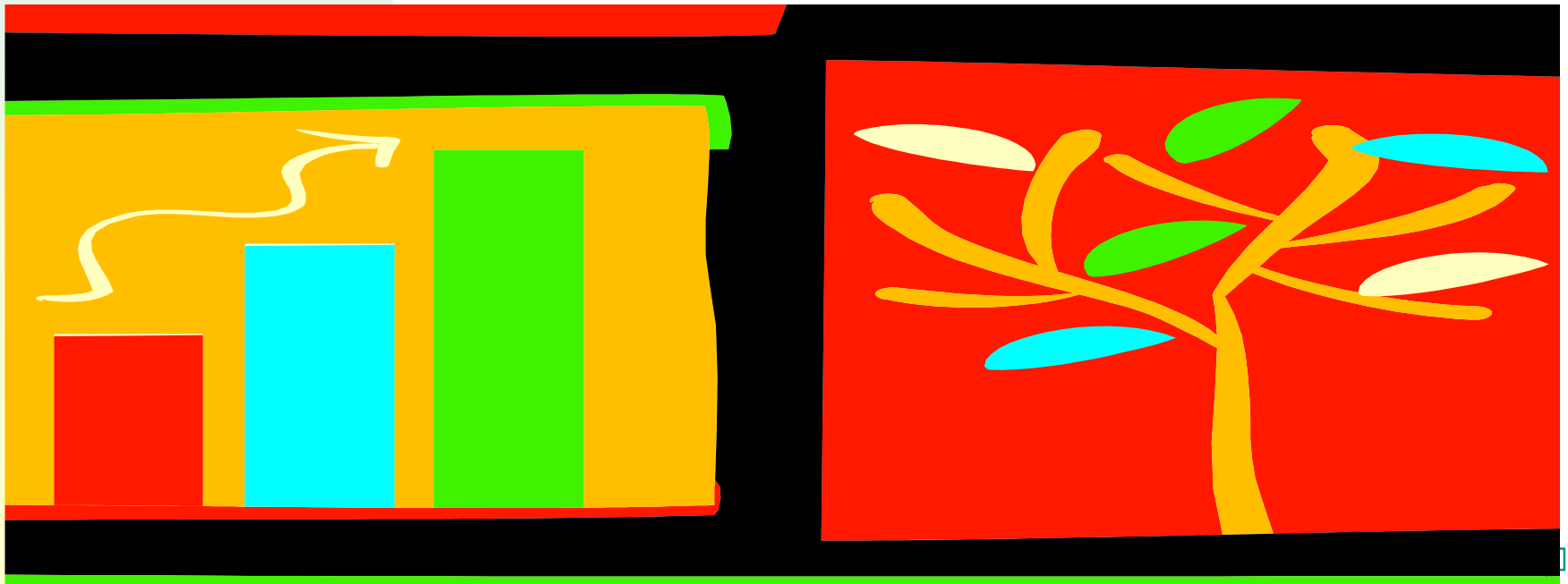
зав. кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики
профессор, д.м.н.


**COVID 19. Эпидемиология. Иммунопатогенез.
Возможности вакцинации.**

Федеральное медико-биологическое агентство

ФГБУ ФНКЦ

АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



The background of the image shows two large, detailed 3D models of viruses. On the left is an influenza virus, characterized by its spherical shape, a yellowish outer shell, and numerous blue, T-shaped surface proteins. On the right is a coronavirus, which has a similar spherical shape but is covered in a dense layer of blue, spike-like proteins. The text is overlaid on these models.

**В России ежегодно регистрируется
от 27,3 до 41,2 млн. заболевших
гриппом и ОРВИ**



... более 95% всех инфекций верхних и нижних дыхательных путей в детском возрасте имеют вирусную природу...

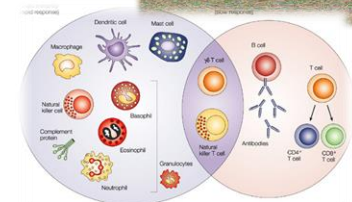


Восприимчивость к инфекциям дыхательных путей

Повышенная чувствительность к инфекциям обусловлена:

Дисбаланс Th1 / Th2 (Физиологический у новорожденных /детей младшего возраста; аллергические заболевания, диабет, аутоиммунные заболевания)

- Дефицит Ig (Физиологический у детей; онкология, первичные и вторичные иммунодефициты)
- Незрелость или недостаточность адаптивного иммунитета (физиологическая у детей, диабет, аутоиммунные заболевания, онкология)



Инфекции и инфекционный синдром при респираторных инфекциях

- 1. Вирусные инфекции
- 2. Бактериальные инфекции
- 3. Хламидийные инфекции
- 4. Микоплазменные инфекции
- 5. Микст инфекции



Эпидемиология инфекций дыхательных путей

- **> 50% пациентов** в развитых странах обращаются к педиатру по поводу респираторной инфекции – **часто повторной**
- **Респираторные инфекции** (вирусного происхождения(40-60%), бактериальная суперинфекция (40%), может быть первичная бактериальная инфекция)
- **Респираторные инфекции НДП**
обострение ХОБЛ в 40 - 60% случаев вызвано бактериальной микрофлорой



Распространенность болезней органов дыхания у детей и подростков в 6 раз выше, чем у взрослых

Верхние дыхательные пути

(риниты, назофарингиты, ларинготрахеиты и др.);

Инфекции нижних дыхательных путей (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии);

Поражения ЛОР–органов (отиты, аденоидиты, синуситы, тонзиллиты).



1. Василевский И.В. Иммунологические аспекты оздоровления часто болеющих детей // Медицинская панорама, 2003.- № 1.- С. 43 –46;
2. Зайцева О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения / Consilium Medicum, 2004.- № 3;
3. Практическое руководство по детским болезням / Под общ. ред. Коколиной В.Ф. и Румянцева А.Г. Том 9 – Заболевания органов дыхания у детей.- М., 2007;

Основные возбудители рецидивирующих респираторных инфекций

Основные бактерии	Основные вирусы	Другие агенты
<ul style="list-style-type: none">■ <i>Streptococcus pneumoniae</i>■ <i>Haemophilus influenzae</i>■ <i>Streptococcus pyogenes</i>■ <i>Klebsiella pneumoniae</i>■ <i>Moraxella catarrhalis</i>■ <i>Staphylococcus aureus</i>■ <i>Streptococcus viridans</i>■ <i>Klebsiella ozaenae</i>■ <i>Escherichia coli</i>■ Gram – bacilli...	<ul style="list-style-type: none">■ Респираторно-синцитиальный вирус■ Аденовирус, риновирус■ некоторые др. <div data-bbox="846 1072 1006 1238"></div> <div data-bbox="1070 1015 1257 1158"></div>	<ul style="list-style-type: none">■ Хламидии■ Микоплазмы <div data-bbox="1306 872 1837 1329"></div>



Микрофлора, высеваемая из зева обследованных детей
(Маркова Т.П.,2010).

Возбудитель	% детей, у которых высеивается возбудитель	
	Частота ОРЗ более 6 раз в год	Частота ОРЗ 4- 5 раз в год
Стафилококк	80	60
В том числе: Staphylococcus aureus	66	50
Staphylococcus haemoliticus	45	15
Стрептококк	60	40
В том числе: Streptococcus haemoliticus –β	30	5
Neisseria perflava	35	30
Corinaebacterium pseudodiphtheriae	15	5
Klebsiella pneumonia	15	5
Candida albicans	25	7
Роста флоры не обнаружено	10	20



Вакцины против гриппа

- **Инактивированные – вакцина гриппозная инактивированная (Россия). Парентерально – у лиц старше 18 лет; интраназально – старше 7 лет.**
- **Инактивированная сплит-вакцина – ваксигрип (Франция), эффективность – 70-92%; флюарикс (Бельгия); бегривак (Германия); ультрикс (Россия).**
- **Субъединичные – гриппол (Россия); гриппол плюс, агриппал (Германия), эффективность – 75%; инфлювак (Бельгия), эффективность – 97%.**
- **Реакции: местные – инфильтраты до 50мм у 2-3%; общие – субфебрилитет у 2% не более 3-х суток**

Вакцинация от гриппа

- С 2012г. ВОЗ рекомендует Квадривалентные вакцины (2 подтипа вируса А и В)
- Австралия, США, Канада, Новая Зеландия, Германия, Франция
- Россия – гриппол квадживалент; ультрикс тетра



Семейство коронавирусов (Coronaviridae)

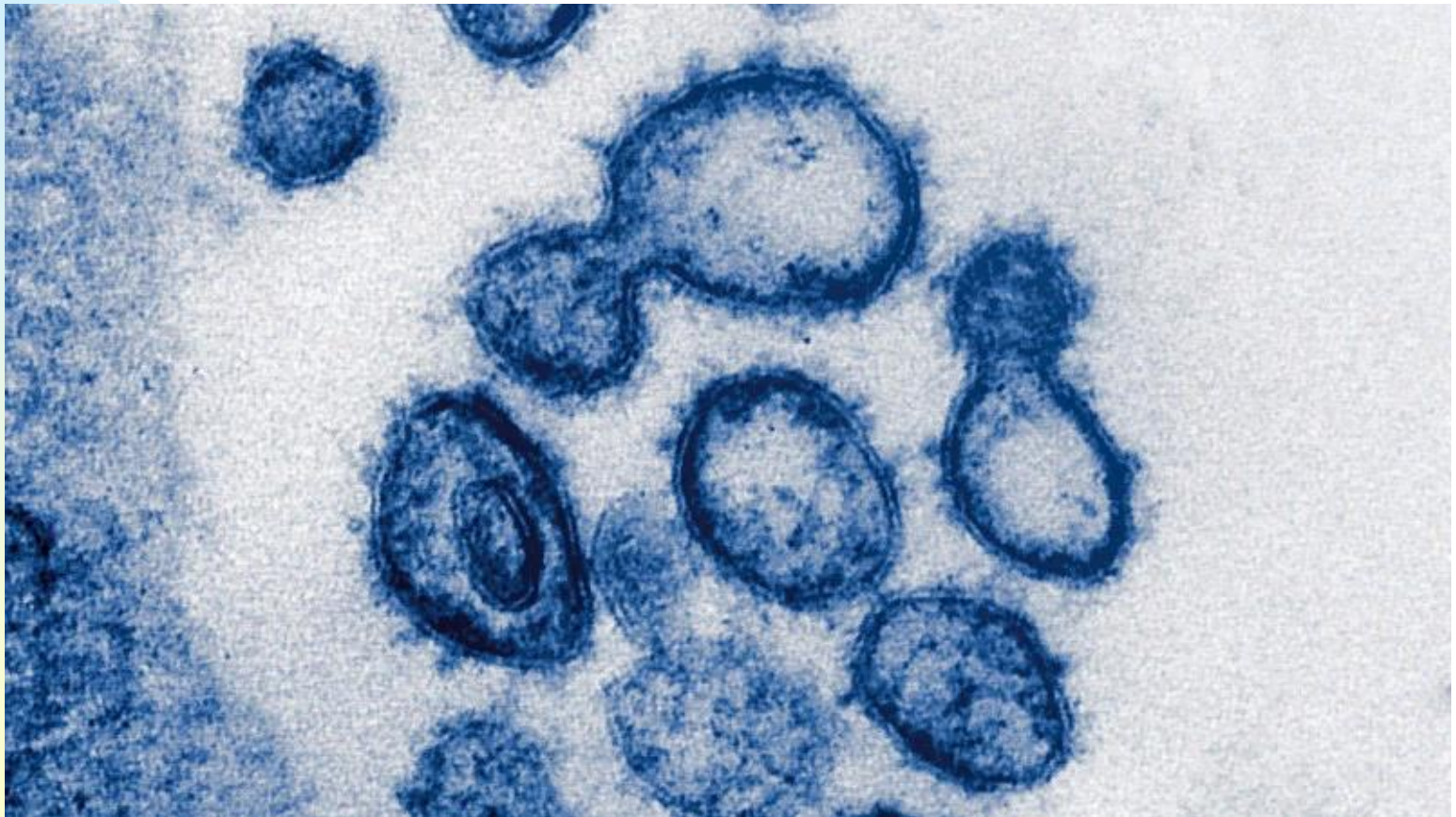
- Семейство коронавирусов включает два подсемейства (вирусы животных и человека)
- РНК-содержащие вирусы. В суперкапсид встроены трехмерные шипы, содержащие гликопротеин S, мембранный протеин М, оболочечный протеин Е, гемагглютининтрансферазу НЕ.
- Гликопротеин S адсорбируется на клетке-мишени, происходит слияние вируса и клетки и с помощью эндоцитоза проникновение в клетку. Для взаимодействия с геномом клетки синтезируется обратная ДНК-полимераза.
- У человека описаны 4 коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1). Эти вирусы присутствуют в структуре ОРВИ, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой или средней степени тяжести
- 2002г. Появление SARS-COV, возбудитель атипичной пневмонии, относят к роду Betacoronavirus, природный резервуар – летучие мыши. Заболели 8000 человек, умерли 774 человека.
- 2012г. Появление MERS-COV, относят к роду Betacoronavirus, природный резервуар – летучие мыши и одногорбый верблюд. Заболели 2519 человек, умерли 866 человек

Инфекция SARS-CoV-2

- Предположительно рекомбинантный вирус между вирусом летучей мыши и неизвестным вирусом, II группа патогенности, линия BETA-COV B
- Инкубационный период – в среднем 5 дней, до -14 дней, может быть 21 день
- Женщины – 40%
- Средний возраст заболевших: Китай – 50 лет; Италия – старше 60 лет; Россия – 30-50 лет



SARS-CoV-2 вирус



Клинические проявления SARS-CoV-2

- лихорадка – 40% исходно, 80% - при наблюдении
- Лихорадка до 39-40 градусов Цельсия – 15%
- Кашель – 80%
- Астения – 40%
- Мокрота – 30%
- Одышка – 30%
- Боль в горле – 15%
- Миалгия – 15%
- Лихорадка, кашель и одышка – 15%

Guan WJ et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease in China. N.Engl. J.Med, 2020. DOI 10/1056/NEJ MOB 2002032

Клинические проявления SARS-CoV-2

- Поражение почек:
- Протеинурия – 44%
- Гематурия – 27%
- Повышение креатинина – 17%
- Острая почечная недостаточность, повышение летальности

[www.kidney-international.org/article/50085-2518\(20\)30251-9/Fw.text?mobile](http://www.kidney-international.org/article/50085-2518(20)30251-9/Fw.text?mobile) Ut=0

Атипичные формы SARS-CoV-2

Бессимптомная форма 1%

Повышение уровня тропонина 4-28%, миокардит

Диарея и рвота в дебюте

Массивный гепатоцитоллиз (АСТ-7590 ЕД/мл; АЛТ – 1445ЕД/мл)

Спонтанный пневмомедиастинум

Кровохарканье в дебюте

Lippi et al. Cardiac troponin in patients with coronavirus. Progress in coronavirus disease, 2020

Novel coronavirus (COVID-19) in China, 2020

Диагностика SARS-CoV-2

- RT-PCR (РНК-зависимая обратная полимераза)
ПЦР – чувствительность 80% (положительна через 4-8 дней; кровь -1%; БАЛЖ – 93%; мокрота – 72%; мазок из носа – 63%; мазок из зева – 32%)
- IgM и IgG антитела к SARS (метод ИФА)

Иммунная дисрегуляция при COVID 19

- У пациентов с COVID-19 более высокое количество циркулирующих моноцитов, более низкое количество естественных киллеров и лимфоцитов (включая CD4 + и CD8 + Т-клетки и CD19 + В-клетки). Моноциты пациентов с тяжелым течением COVID19 имеют устойчивую экспрессию цитокинов - фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), что свидетельствует о дисрегуляции продукции цитокинов. Кроме того, экспрессия HLA-DR на моноцитах у пациентов с COVID-19 снижена относительно здоровых и имеет обратную корреляцию с уровнем ИЛ-6
- Dempsey L.A. Immune dysregulation. Nature Immunol. 2020.21.P.596

Цитокины и Антитела при SARS-CoV-2 инфекции

- Через 19 дней после появления симптомов определяются IgG и IgM. Сероконверсия IgM и IgG антител происходит в течение 6 дней.

- Quang-Xin Long, Bai-Zhong Liu, Hai-Jun Deng et al. Antibody responses to Sars-cov-2 in patients with COVID-19, Fondazione Internazionale Menarini. 20/04/20

- Получены моноклональные вирус нейтрализующие антитела (в культуре *in vitro*), направленные против эпитопа, общего для SARS

- Chunyan Wang, Wentao Li, Dubravka Drabek et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-2-Cov infection. Fondazione Internazionale Menarini. 04/05/20

- Обнаруженная вирусная нагрузка в крови (РНК методом ПЦР) коррелирует с уровнем ИЛ-6, что может быть связано с цитокиновым штормом у тяжело больных пациентов

- Xiaohua Chen, Binghong Zhao, Yueming Qu et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. Fondazione Internazionale Menarini. 17/04/20



Иммунопатогенез в кишечнике

- Коронавирус SARS-CoV-2 может вызывать COVID-19, гриппоподобное заболевание, при котором происходит инфицирование легких через респираторный тракт. Кишечник может представлять собой еще один орган-мишень. Действительно, ангиотензин превращающий фермент и его рецептор ACE2 экспрессируется на дифференцированных энтероцитах и является рецептором для SARS-CoV-2. Органоиды энтероцитов (hSIOs) тонкой кишки человека могут быть легко инфицированы SARS-CoV и SARS-CoV-2, что продемонстрировано методом конфокальной и электронной микроскопии. Методом ПЦР выявлены значительные титры РНК вируса. Таким образом, кишечный эпителий поддерживает репликацию SARS-CoV-2, а hSIOs энтероциты могут служить экспериментальной моделью для изучения биологии коронавирусной инфекции.

Mart M. Lamers, Joep Beumer, Jelte van der Vaart et al. [SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes](#) **Fondazione Internazionale Menarini** [01/05/2020](#)

■

Патогенез инфицирования коронавирусами

Появление в Китае нового, патогенного коронавируса SARS-CoV-2 и его изучение показало, что проникновение коронавирусов в клетку зависит от связывания вирусных спайковых (S) белков с клеточными рецепторами и от S-белкового прайминга протеазами клеток-хозяев.

Продемонстрировано, что SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 SARS-CoV для входа и сериновую протеазу TMPRSS2 для S-протеинового праймера. Ингибитор TMPRSS2 блокирует вход в клетку и может быть использован, как вариант лечения. Результаты выявляют важные общие черты между инфекцией SARS-CoV-2 и SARS-CoV и определяют потенциальную мишень для противовирусной терапии.

Markus Hoffmann, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor** . 16.04.20. https://z5h64q92x9.net/proxy_u/ru-en.ru/https/www.en.fondazione-menarini.it/Home/Coronavirus-Library/The-Virus



Патогенез короновиральной инфекции

- Белок CoV spike (S) играет наиболее важную роль в прикреплении вируса, слиянии и проникновении в клетку, а также служит мишенью для синтеза антител, ингибиторов проникновения и вакцин. Идентифицировали рецептор-связывающий домен (RBD) в белке SARS-CoV-2 S и обнаружили, что белок RBD связывается с рецепторами ангиотензин превращающего фермента 2 (ACE2) человека и летучих мышей. SARS-CoV-2 RBD проявлял значительно более высокое связывающее сродство к рецептору ACE2, чем SARS-CoV RBD, и мог блокировать связывание и прикрепление SARS-CoV-2 RBD и SARS-CoV RBD к ACE2-экспрессирующим клеткам, тем самым ингибируя их инфекцию. Антитела, специфичные к SARS-CoV RBD, могут перекрестно реагировать с белком SARS-CoV-2 RBD, а сыворотка переболевших или индуцированная SARS-CoV RBD, может перекрестно нейтрализовать SARS-CoV-2, что можно использовать для разработки вакцин на основе SARS-CoV RBD и профилактики инфекции SARS-CoV-2 и SARS-CoV.
- Wanbo Tai, Lei He, Xiujuan Zhang et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine.
- 16.03.20. https://z5h64q92x9.net/proxy_u/ru-en.ru/https://www.en.fondazione-menarini.it/Home/Coronavirus-Library/The-Virus

Тяжесть SARS-CoV-2 инфекции

- Бессимптомное течение – 1% (положительные результаты обследования, клинических симптомов нет)
- Легкое и среднетяжелое течение – 80% (с/без пневмонии)
- Тяжелое течение – 15% (ОДН, ЧДД >30 в мин.; SpO₂<93%; PaO₂/FiO₂<300; диффузные инфильтративные изменения >50% легких через 24-48 часов от начала заболевания)
- крайне тяжелое – 3% (ОДН, септический шок, синдром полиорганной недостаточности)

Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC), 02.2020

Guan WJ et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease in China. N.Engl. J.Med, 2020. DOI 10/1056/NEJM0202032

Тяжесть SARS-CoV-2 в Российской Федерации

- Бессимптомное течение – 41,2% (положительные результаты обследования, клинических симптомов нет)
- Легкое и среднетяжелое течение – 55,8% (с/без пневмонии)
- крайне тяжелое – 3% (ОДН, септический шок, синдром полиорганной недостаточности)
- Совещание с участием В.В.Путина Москва, 22.05.2020г.



Осложнения SARS-CoV-2

- Пневмония – 79,1% (на КТ: матовое стекло – у 55%; локальные консолидаты – 40%; двусторонние консолидаты – 50%; ретикулярные изменения и матовое стекло – 55%)
- Септический шок – 1%
- ОРДС – 3,4%
- Острое поражение почек – 0,5%
- ДВС-синдром – 0,1%
- Рабдомиолиз – 0,1%

Guan WJ et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease in China. N.Engl. J.Med, 2020. DOI 10/1056/NEJ MOB 2002032

Летальность при SARS-CoV-2

Центр по контролю и профилактике заболеваний, Китай (CDC, 02.2020)

возраст	летальность	Сопутствующие заболевания	летальность
>80 лет	14,8-21%	Без патологии	0,9%
70-79 лет	8%	ССС	13,2%
69-69 лет	3,6%	Сахарный диабет	9,2%
50-59 лет	1,3%	Артериальная гипертензия	8,4%
40-49 лет	0,4%	Онкология	7,6%
10-39 лет	0,2%	Заболевания легких	8,0%
0-9 лет	0%		

Среди 147 беременных 90% перенесли инфекцию в легкой форме, 9% - в тяжелой и 1% - в очень тяжелой форме



Лечение SARS-CoV-2 инфекции

- Для лечения COVID-19 Минздрав допускает по решению врачебной комиссии применять как минимум восемь препаратов: азитромицин, левофлоксацин, лопинавир и ритонавир, а также интерфероны и тоцилизумаб. У большинства препаратов есть своя «специализация». Тоцилизумаб назначают при тяжелой форме заболевания.
- Авифавир (фавипиравир) ингибитор обратной РНК полимеразы
- Эффективность гидроксихлорохина, хлорохина не доказана, показана кардиотоксичность препаратов

Антитела к SARS-CoV-2 после выздоровления

- У 14% выздоровевших – высокий уровень антител
- У 15-20% - невысокий
- У 7-8% - преобладает интерфероновая защита

Рамблер/доктор.ру Товсепова Д., 18.05.20г.




Данные пандемии SARS-CoV-2 (29.05.2020г.)

Инфицированы	Умерли	Выздоровели
Россия 387623 человек	4374 чел.	159257 чел.
В мире 5 871347 чел.	362554 чел.	2 463332 чел.



АКАДЕМИЯ
ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГБУ ФНКЦ ФМБА РОССИИ

Отдел повышения квалификации, ординатуры и
образовательных технологий

 (495) 601 91 79 ;
(495) 491-35-27


 opk@medprofedu.ru

 www.medprofedu.ru


 Москва,
Волоколамское шоссе, д. 91

Кафедра иммунопатологии
и иммунодиагностики

 Телефон 8-926-539-97-49

 Телефон (499) 612-81-17
(499) 612-81-48

 email. logot12@list.ru

 Москва, Каширское
шоссе, д.24