Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Министерство здравоохранения Самарской области

Уроки пандемии коронавирусной инфекции COVID-2019

Александр Викторович Жестков

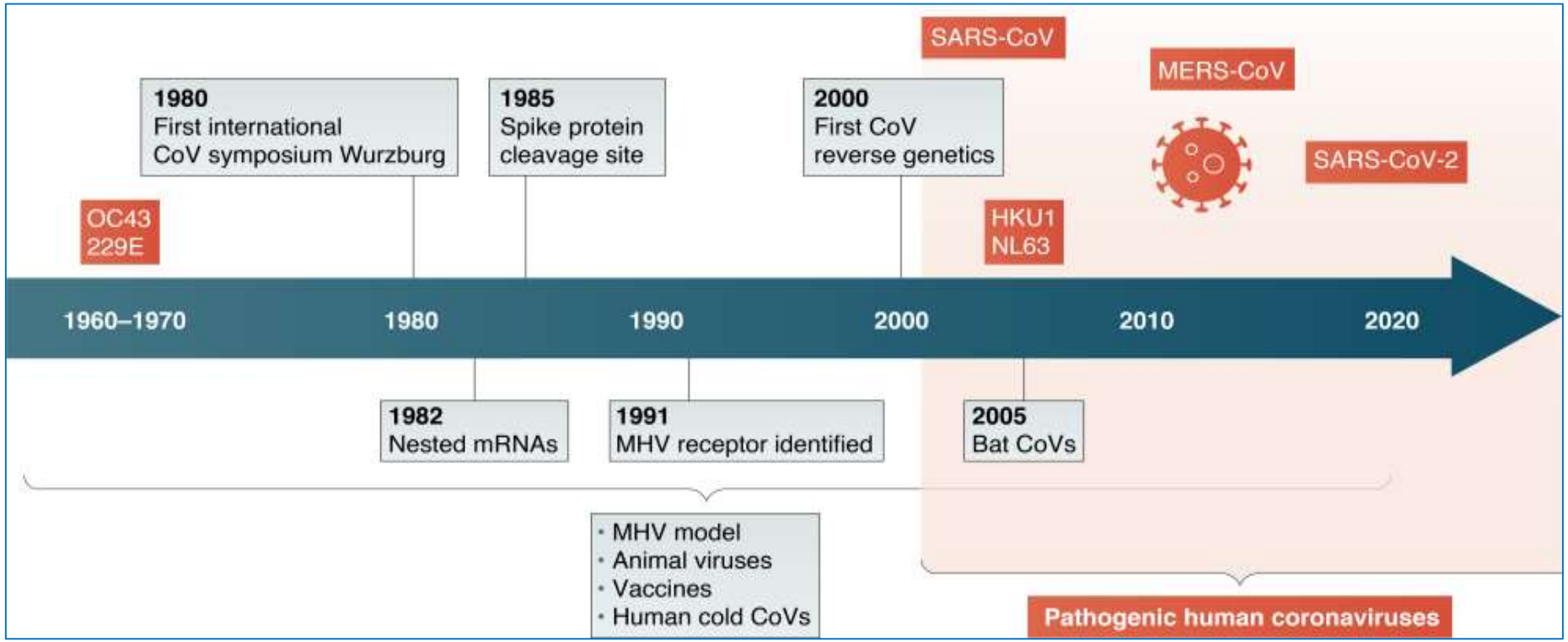
Заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, главный пульмонолог Приволжского Федерального округа

Самара, 30.10.2020

Реассортация

- **Реассортация** — смешение генетического материала вида, приводящее к появлению совершенно новых комбинаций у дочерних особей. Несколько процессов способствуют реассортации, в их числе хромосомная сортировка (англ. *assortment of chromosomes*) и кроссинговер. Отчасти этот процесс имеет место тогда, когда два похожих вируса поражают одну и ту же клетку и обмениваются генетическим материалом. В частности, реассортация происходит у вируса гриппа, чей геном состоит из 8 отдельных сегментов РНК. Эти сегменты выступают как мини-хромосомы, и всякий раз, когда происходит сборка частицы вируса гриппа, в состав частицы включается одна копия каждого сегмента.
- Если один хозяин (человек, курица или другое животное) заражается двумя различными штаммами вируса гриппа, возможно, что вновь собранные вирусные частицы будут состоять из сегментов смешанного происхождения — одни происходят от первого штамма, другие — от второго. Новый штамм будет иметь признаки от двух родительских линий.
- Реассортация лежит в основе некоторых крупнейших антигенных изменений в истории вируса гриппа. В 1957 и 1968 годах пандемию вызвали штаммы, появившиеся в результате реассортации между птичьим вирусом и человеческим вирусом. Вирус H1N1 вызвал пандемию свиного гриппа в 2009 году и представлял собой необычную смесь генетических последовательностей вирусов гриппа человека, птиц и свиней.

Этиология
40 лет исследований коронавирусов



В настоящее время круглогодично циркулируют четыре коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1), которые , как правило, вызывают легкие и среднетяжелые ОРВИ. В конце 2002 г. - коронавирус SARS-CoV: в 37 странах мира зарегистрировано более 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 года случаев пневмонии, вызванной SARSCoV, не зарегистрировано. В 2012 г. появился MERS-CoV и с тех пор продолжает циркулировать: 2519 случаев, 866 с летальным исходом. 82% случаев зарегистрированы в Саудовской Аравии

Susan R. Weiss. J Exp Med (2020) 217 (5): e20200537.

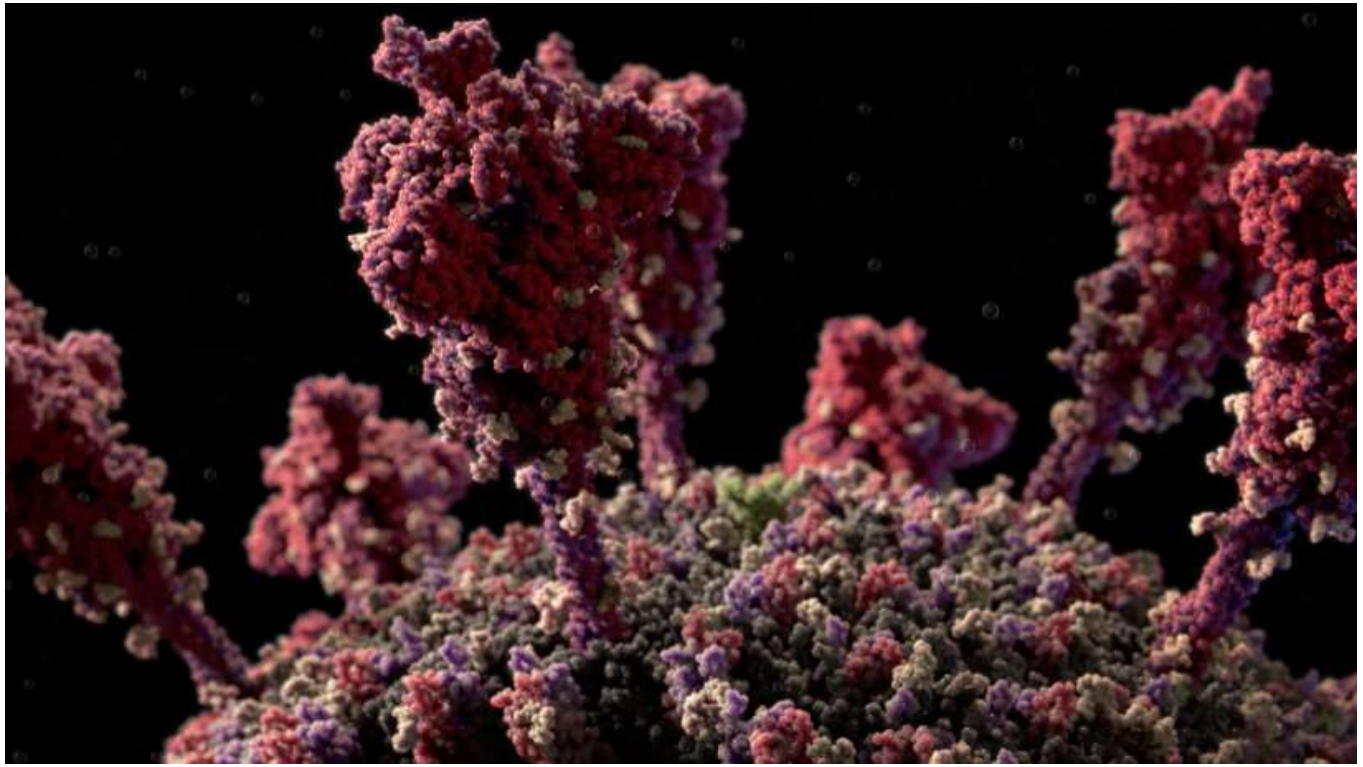
Коронавирусы

- **SARS** (2003)
- **MERS** (2012)
- **COVID-19** (2019)

S-протеин вируса взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (**ACE2**)

Рецепторы ACE2 представлены на клетках респираторного тракта, эндотелия сосудов, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Основной мишенью являются альвеолярные клетки II типа легких

Coronavirus SARS-CoV-2: scientifically accurate 3D model



visual-science.com

Эпидемиология

- В структуре ОРВИ среди госпитализированных пациентов коронавирусная инфекция в среднем составляет 12,4 %.
- Коронавирусы, как правило, лидируют среди других вирусов в этиологии нозокомиальных инфекций.
- Иммунитет после перенесенного заболевания непродолжительный и не защищает от реинфекции.

Smuts H, Workman L, Zar HJ. Role of human metapneumovirus, human coronavirus NL63 and human bocavirus in infants and young children with acute wheezing. J Med Virol. 2008 May;80(5):906-12. doi: 10.1002/jmv.21135. PMID: 18360904; PMCID: PMC7166566.

COVID-19 – микробиологические проблемы

- До подтверждения инфицирования

Факторы риска тяжелого течения COVID-19 – особые группы пациентов с предшествующими инфекционными заболеваниями и осложнениями:

1. Пациенты с сахарным диабетом
2. Пациенты с ХОБЛ
3. Пациенты с бронхиальной астмой
4. Пациенты с туберкулезом
5. Пациенты с ВИЧ
6. Пациенты с муковисцидозом

COVID-19 – микробиологические проблемы

- До подтверждения инфицирования

СД – *S.aureus*, энтеробактерии

ХОБЛ – *S.pneumoniae, M.catarrhalis, H.influenzae*, энтеробактерии

БА - *S.pneumoniae, M.catarrhalis, H.influenzae*

Туберкулез – энтеробактреии, *P.aeruginosa*

ВИЧ – энтеробактерии, пневмоцисты, криптококки

Муковисцидоз – *P.aeruginosa*, *B.cepacia*, грибы, нетуберкулезные микобактерии

COVID-19 – микробиологические проблемы

- До подтверждения инфицирования

Отдельная проблема – неправильное использование средств индивидуальной защиты!

Колонизация масок микрофлорой верхних дыхательных путей с ее последующей аспирацией и активацией эндогенных форм инфекции.

COVID-19 – микробиологические проблемы

- До подтверждения инфицирования

COVID-19 – важная, но не единственная инфекция!

Организация максимально быстрой дифференциальной диагностики необходимо для:

1. Выбора адекватной антибактериальной терапии
2. Правильной маршрутизации пациентов
3. Снижения рисков развития осложнений

COVID-19 – микробиологические проблемы

- Во время инфекции

Факторы риска бактериальных и грибковых осложнений при COVID-19

1. Внутрибольничное инфицирование (особенно у пациентов на ИВЛ, в ОРИТ)
2. Вторичные эндогенные бактериальные и грибковые инфекции (особенно в случае затруднения эвакуации мокроты, сложностей в уходе за пациентами)
3. Применение иммуносупрессивной терапии!

COVID-19 – микробиологические проблемы

- Во время инфекции

Факторы риска бактериальных и грибковых осложнений при COVID-19

2. Вторичные эндогенные бактериальные и грибковые инфекции (особенно в случае затруднения эвакуации мокроты, сложностей в уходе за пациентами)

Разнообразные виды энтеробактерий, с особенностями природной антибиотикорезистентности, в случае активации факторов патогенности могут быть основной причиной развития фатальных осложнений

COVID-19 – микробиологические проблемы

- Во время инфекции

Факторы риска бактериальных и грибковых осложнений при COVID-19

3. Применение иммуносупрессивной терапии!

Особенности течения вторичной бактериальной инфекции в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами включают:

отсутствие лихорадки или низкий субфебрилитет, низкие (или незначительно повышенные) маркеры воспаления (уровень СРБ сыворотки крови, прокальцитонина, число лейкоцитов крови), развитие нейтропении

COVID-19 – микробиологические проблемы

- После инфекции

- На сегодняшний день нет полномасштабных исследований о влиянии перенесенного COVID-19 на риски развития инфекционных осложнений
- Необходим анализ имеющихся данных
- Проведение полноценных мероприятий по реабилитации пациентов
- Микробиологический контроль за редкими инфекционными осложнениями (микозы легких, микобактериозы, инфекции, вызванные гордониями, нокардиями, пневмоцистами и др.)

Рабочая группа университета по изучению коронавирусной инфекции (комплексная тема зарегистрирована на уровне РФ)

- Профессор И.Л. Давыдкин – руководитель
- Профессор Е.А. Бородулина
- Доцент О.А. Гусякова
- Профессор А.В. Жестков
- Профессор А.В. Капишников
- Доцент Д.Ю. Константинов
- Доцент Л.В. Лимарева
- Профессор А.С. Шпигель

Участие кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии в рабочей группе по комплексной теме (профессор А.В. Жестков, доцент А.В. Лямин, доцент О.В. Кондратенко, ассистент Д.Д. Исматуллин)

- За период работы в мае-августе 2020 года было проведено 375 микробиологических исследований клинического материала от пациентов с диагнозом COVID-19.
- Из них 261 образец был представлен мокротой, 43 – БАЛ, 11 – мочой, 13 – катетером, 3 – ликвором, 40 – кровью, 4 – другим видом клинического материала.
- Сохранено 186 проб, для которых был получен положительный результат ПЦР.

Участие кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии в рабочей группе по комплексной теме (профессор А.В. Жестков, доцент А.В. Лямин, доцент О.В. Кондратенко, ассистент Д.Д. Исматуллин)

Из клинически значимой микрофлоры было выделено:

12 штаммов – *Streptococcus pneumoniae*,

56 штаммов – *Klebsiella pneumoniae*,

2 штамма – *Haemophilus influenzae*,

15 штаммов – *Pseudomonas aeruginosa*,

6 штаммов – *Stenotrophomonas maltophilia*,

33 штамма – *Acinetobacter baumanii*,

6 штаммов – *Escherichia coli*.

Возможности и перспективы развития диагностики у пациентов с COVID-19

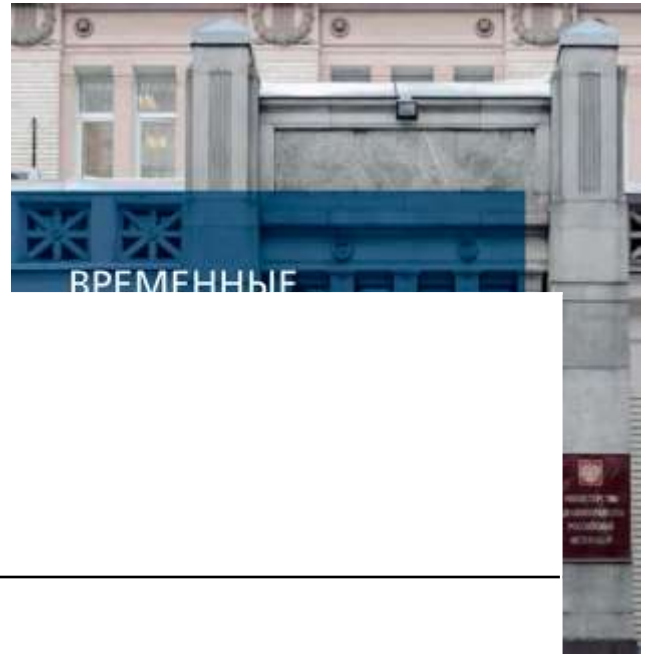
Приобретение секвенатора позволит провести анализ штаммов вируса SARS-CoV-2, выделенных от пациентов Самарской области с целью определения патогенетического потенциала, разработки комплекса мероприятий по улучшению диагностики, лечения и реабилитации пациентов с COVID-19, а также оценки роли бактериальной и грибковой флоры в развитии осложнений во время госпитализации, а также оценки рисков развития отдаленных осложнений.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

- **Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции» МЗ РФ**

(в настоящее время актуальна 9.0 версия от 26.10.2020)

- Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть - ***<u>упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний</u>, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса (Кецко Ю.Л., 2020).***



ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	**1.Фавипиравир** **2.Ремдесивир** **3.Гидроксихлорохин** **4.Интерферон альфа 2b**
	«off-label» ?? **Клиническое использование патогенредуцированной антиковиднойплазмы,**
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	ГК являются препаратами первого выбора для лечения больных с первичным ГЛГ и вторичным САМ/ГЛГ??
	Таргетная терапия ингибиторами ИЛ-6 (тоцилизумабом или сарилумабом) или ИЛ-1β (канакинумабом) в комбинации с ГК рекомендуется инициировать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности.
	Коррекция гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС синдрома.
	При лечении COVID-19 необходимо обеспечивать достаточное поступление жидкости в организм.

Показания к клиническому использованию антиковидной плазмы:

1. Оптимально в период от 3 до 7 дней с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов:
2. В тяжелом состоянии, с положительным результатом на РНК SARS-CoV-2;
3. С проявлениями ОРДС.
4. В случае длительности заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения и положительном результате на РНК SARS-CoV-2.

Особенности течения вторичной бактериальной инфекции в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами включают:

- отсутствие лихорадки или низкий субфебрилитет,
- низкие (или незначительно повышенные) маркеры воспаления (уровень СРБ сыворотки крови, прокальцитонина, число лейкоцитов крови), развитие нейтропении.
- При нарастании признаков дыхательной недостаточности, появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки при нормальных/умеренно повышенных/значительно повышенных маркерах воспаления (СОЭ, показатели СРБ, прокальцитонина и лейкоцитов крови) необходимо заподозрить развитие грибковой и/или оппортонистической инфекции

Участие СамГМУ в клинических испытаниях (доцент О.О Голик, профессор А.В. Жестков, доцент Д.Ю. Константинов, ассистент М.О. Золотов)

Многоцентровое открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование по изучению безопасности и эффективности применения препарата.

Ремдеформ (МНН: ремдесивир),

в составе комплексной терапии у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Ремдесивир – показан для тяжелых госпитализированных больных (SaO2<94%) Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы

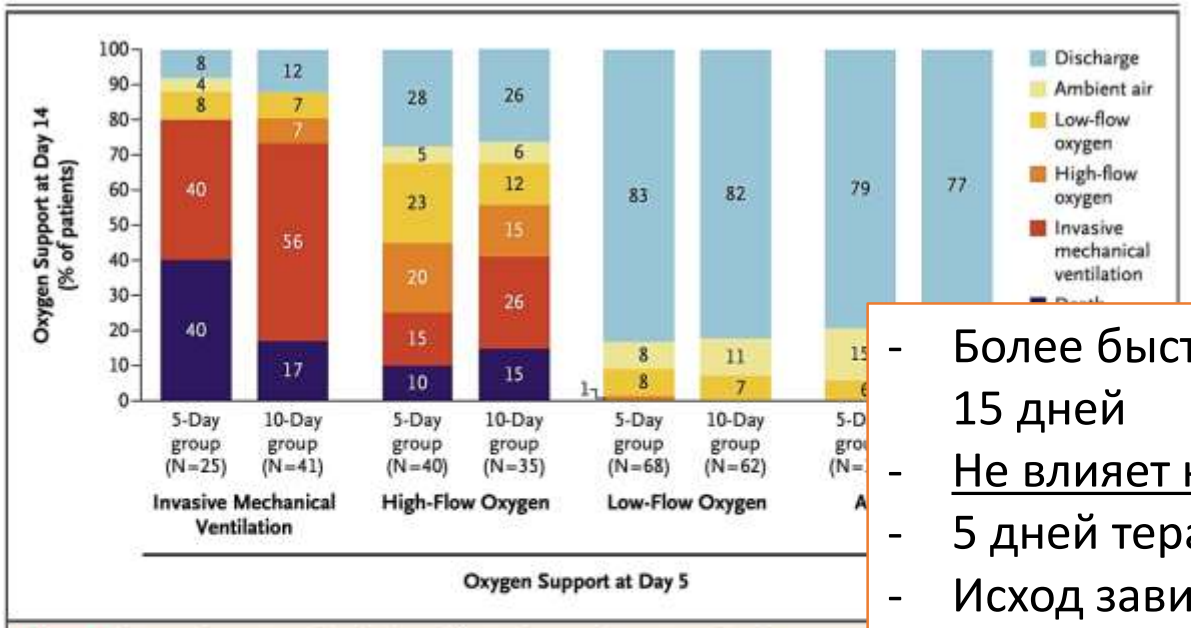
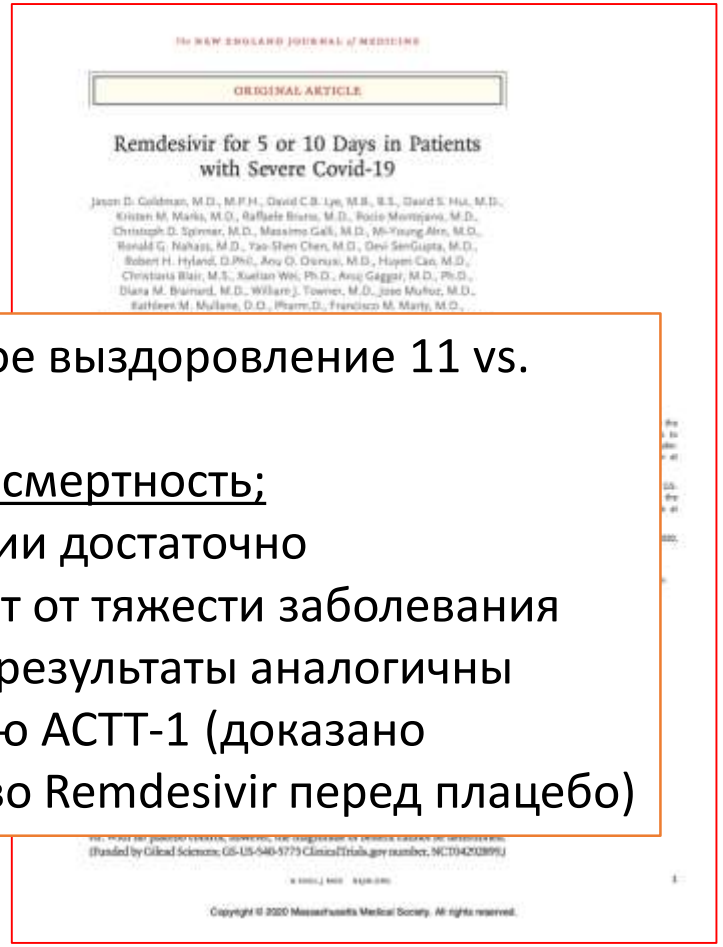


Figure 2. Oxygen Support on Day 14 According to Oxygen Support on Day 5.
Shown is the distribution of oxygen-support status on day 14 for the 5-day and 10-day
to oxygen-support status at day 5 of therapy. Percentages are based on patients with b
support data available and exclude those with missing oxygen-support data for day 14
rived from the clinical status according to the seven-point ordinal scale, as follows: 1,
mechanical ventilation; 3, receiving high-flow oxygen; 4, receiving low-flow oxygen; 5
and 7, discharge. Data on high-flow oxygen were missing for 1 patient in the 10-day group, data on low-flow oxygen
were missing for 3 patients in the 5-day group and 6 patients in the 10-day group, and data on ambient air were
missing for 3 patients in the 5-day group.


ORIGINAL ARTICLE

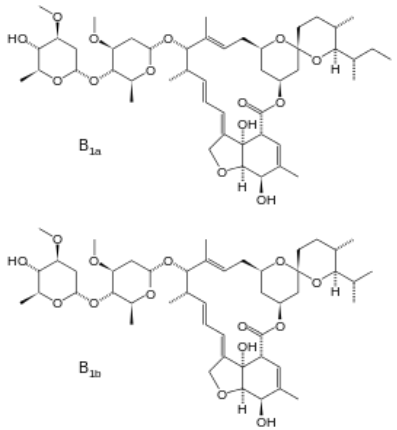
Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

- Более быстрое выздоровление 11 vs. 15 дней
- <u>Не влияет на смертность;</u>
- 5 дней терапии достаточно
- Исход зависит от тяжести заболевания
- В остальном результаты аналогичны исследованию ACTT-1 (доказано преимущество Remdesivir перед плацебо)

Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301?query=featured_home#.Xs7VAGeSeYQ.twitter
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764?query=featured_home#article_citing_articles

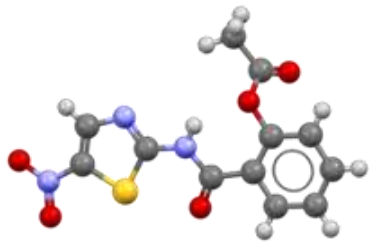
Перспективные противовирусные препараты

- **Ивермектин** (противопаразитический) блокирует связываение SARS-CoV-2S-protein с рецептором ACE2;
- Invitro - снижает в 5000-раз количество РНК SARS-CoV-2 в течение 48 часов;
- продолжается 33 исследования.



- **Nitazoxanide** (противопаразитический) блокирует Spike-протеин SARS-CoV-2, индуцирует выработку интерферона 1 типа.

Идет 21 исследование



NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Вакцинопрофилактика

Технологические платформы вакцин	
Платформа	Преимущества и недостатки
Субъединичные	Обладают «технологической безопасностью», так как ни на одной стадии их производства не используется живой вирус, а сам препарат содержит только вирусные белки. Как правило, препарат надо вводить несколько раз.
На основе вирусоподобных частиц	Вакцины на этой платформе также состоят только из вирусных белков, они безопасны, но их производство для массовой вакцинации технологически сложно и требует больших финансовых затрат.
ДНК и РНК-вакцины	Отличаются относительной простотой производства. Однако в настоящее время ни один препарат на основе нуклеиновых кислот не применяется в клинической практике ввиду недостаточной разработанности метода.
Векторные	Технология производств: в геном вирусного вектора (другого вируса, не вызывающего заболевание у человека) встраивается ген, кодирующий целевой белок другого вируса. Препятствием для применения таких вакцин может быть присутствие у человека антител к вирусному вектору, в этом случае полноценный иммунный ответ может не сформироваться.
Живые ослабленные и инактивированные	Живые ослабленные (аттенуированные) и инактивированные вакцины являются классическими технологическими платформами и применяются дольше других. Инактивированный препарат часто требуются повторные введения. Использование живой ослабленной может способствовать развитию заболевания после проведения вакцинопрофилактики.

Векторные вакцины

- С использованием аденовирусных векторов Центр им. Н.Ф. Гамалеи успешно разработал и зарегистрировал в 2015 году две вакцины и в 2020 году еще одну вакцину для профилактики лихорадки Эбола. В 2017-2018 гг. получил международный патент на эту вакцину. Около 2000 человек в Гвинее получили инъекции вакцины для профилактики лихорадки Эбола в рамках клинических исследований III фазы.
- Центр имени Н.Ф. Гамалеи использовал аденовирусные векторы для разработки вакцин против гриппа А и ближневосточного респираторного синдрома (MERS). Обе вакцины в настоящее время находятся на заключительных стадиях клинических исследований.

Вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции

- По данным ВОЗ по состоянию на октябрь 2020 года в мире **разработано 150 вакцин** против COVID-19, из которых **44 проходят I-III фазы клинических испытаний**.

Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. WHO (19.10.2020).

Вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции

- 11.08.2020 зарегистрирована первая в мире векторная вакцина (**Гам-Ковид-Вак, торговое название "Спутник V"**). В настоящее время продолжается третья фаза клинических испытаний. В ней принимают участие 40 тыс. добровольцев.
- 13.10.2020 зарегистрирована для использования в Российской Федерации (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ЛП-006504) вакцина «ЭпиВакКорона». Проведение третьей фазы клинических исследований запланировано на ноябрь 2020 года.

Вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции

В России исследования по производству вакцины также ведут следующие научно-исследовательские учреждения:

- Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток ФМБА России
- Санкт-Петербургская биотехнологическая компания «Биокад»
- Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН
- Казанский федеральный университет
- Московский государственный университет им. Ломоносова
- Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН
- Институт общей генетики имени Н. И. Вавилова РАН
- Институт экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге
- Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева Минздрава России
- Кроме того в разработке участвуют:
- Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
- Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского

Уроки пандемии коронавирусной инфекции COVID-2019

- Роль и значение для общества врачей и других медицинских работников.
- Инфекции в современном мире (выделено и описано 39 новых патогенов за последние 40 лет, в-основном вирусы; реассортация и мутации).
- Роль и ответственность организаторов здравоохранения (специализированные отделения, кислородная поддержка, ИВЛ).
- Повышение интереса и значения вакцинации, знаний в области микробиологии, вирусологии, иммунологии.
- Рост антибиотикорезистентности.

Познание продолжается!