

Старение иммунной системы и ее взаимосвязь с течением коронавирусной инфекции(COVID-19) (клиника, диагностика и принципы лечения)

Костинов М.П.

**проф. кафедры эпидемиологии и современных технологий
вакцинации ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет)**

2020 г.

Стандартное определение случая заболевания COVID-19

Подозрительный на COVID-19 случай

- наличие клинических проявлений ОРВИ, бронхита, пневмонии, ОРДС, сепсиса в сочетании со следующими данными эпидемиологического анамнеза:
 - возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов;
 - наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, которые в последующем заболели;
 - наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19

Стандартное определение случая заболевания COVID-19

Подтвержденный случай COVID-19

Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений.

ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА :

Диагноз устанавливается на основании **клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований.**

1. Подробная оценка всех жалоб, **анамнеза заболевания,**
эпидемиологического анамнеза. При сборе **эпидемиологического анамнеза** обращается внимание на посещение в течение 14 дней до первых симптомов эпидемически неблагополучных по SARS-CoV-2 стран и регионов, наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, ⁴

ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА :

2. **Физикальное обследование**, обязательно включающее:

- оценку видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей,
- аускультацию и перкуссию легких,
- пальпацию лимфатических узлов,
- исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки,
- оценку уровня сознания,
- **термометрию, с установлением степени тяжести состояния пациента.**
- измерение частоты СС и дыхательных движений ,⁵

ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3. Лабораторная диагностика общая:

- **общий** (клинический) анализ крови
- **-биохимический** анализ крови (не дает какой-либо специфической информации, но имеют определенное прогностическое значение, оказывают влияние на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования; Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения)
- **пульсоксиметрия** с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. - пациентам с признаками ОДН (SpO_2 менее 90% по данным пульсоксиметрии) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата; коагулограммы с определением протромбинового времени,
- **пациентам с признаками ОДН** коагулограмма с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения и активированного частичного

ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

4. Лабораторная диагностика специфическая:

а) выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР

б) в отличие от других доступных тестов, основанных на принципе ПЦР с предварительной подготовкой образцов наборами для выделения нуклеиновых кислот и стадией обратной транскрипции, в тест-системе "Изотерм SARS-CoV-2 РНК-скрин" использован метод петлевой изотермальной амплификации.

Это первый отечественный экспресс-тест, который позволяет, используя стандартное оборудование, с точностью **более 94%** определить наличие коронавируса в **течение 40 минут**.

ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

4. Характеристика метода - низкая чувствительность к примесям, возможность использовать в качестве исходной матрицы кровь или другие биологические жидкости.

Материал, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и/или ротоглотки, промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, моча: Фекалии !!!!

Основным видом биоматериала для лабораторного исследования является мазок из носоглотки и/или ротоглотки.

ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

4. Лабораторная диагностика специфическая:

Для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования методом ПЦР на возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV.

Обязательно проведение микробиологической диагностики (культуральное исследование) и/или ПЦР диагностики на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B, *Legionella pneumophila*, а также иные возбудители бактериальных респираторных инфекций нижних дыхательных путей. Для экспрессдиагностики могут

ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА :

5. Инструментальная диагностика:

- компьютерная томография легких рекомендуется всем пациентам с подозрением на пневмонию, при отсутствии возможности выполнения компьютерной томографии - обзорная рентгенография органов грудной в 2-х проекциях
- электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам. Поскольку известно, что вирусная инфекция увеличивает риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток в среднем 5-7 суток. .

Для новой COVID-19, характерно наличие клинических симптомов ОРВИ:

- повышение температуры тела (>90%);**
- кашель (сухой или со скудной мокроты) в 80 % случаев;**
- одышка (55%);**
- миалгии и утомляемость (44%);**
- ощущение заложенности в грудной клетке (>20%),**

Наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента заражения. Также установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные

симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться в отсутствии

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Клинические варианты и проявления COVID-19:

- 1. Острая респираторная вирусная инфекция легкого течения.**
- 2. Пневмония без дыхательной недостаточности.**
- 3. Пневмония с ОДН.**
- 4. ОРДС.**
- 5. Сепсис.**
- 6. Септический (инфекционно-токсический) шок.**

Гипоксемия (снижение SpO2 менее 88%) развивается более чем у 30% пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Различают легкие, средние и тяжелые формы инфекции:COVID-19

Средний возраст пациентов у пациентов в провинции Ухань составлял **около 41** года, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов пожилого возраста (**60 и более** лет).

Среди больных отмечены частые сопутствующие заболевания: сахарный диабет (20%), артериальная гипертензия (15%) и другие ССЗ (15%).

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Тяжелые формы COVID-19 инфекции:

25% подтвержденных случаев заболевания, были классифицированы как **тяжелые** (16% тяжелых больных, 5% в критическом состоянии и 4% умерших).

При тяжелом течении наблюдаются быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, пневмония, ОДН, ОРДС, сепсис и септический шок. В г. Ухань практически у всех пациентов с тяжелым течением заболевания развивается прогрессирующая ОДН: **пневмония диагностируется у 100% больных, а ОРДС – более чем у 90% больных.**

Цитокиновый шторм является важным фактором, влияющим на исход COVID-19

Синдром цитокинового шторма - это феномен, при котором иммунная система не регулируется резким увеличением провоспалительных цитокинов после стимуляции организма микроорганизмами или лекарственными средствами. При нормальных условиях уровни провоспалительных цитокинов и противовоспалительных цитокинов в организме остаются относительно сбалансированными. Когда вирус проникает в организм, он может ненормально активироваться, включая дендритные клетки, макрофаги, лимфоциты и естественные клетки-киллеры и др. иммунные клетки. Эти клетки выделяют большое количество цитокинов, среди которых провоспалительные цитокины могут обмануть больше иммунных клеток, чтобы сформировать цикл положительной обратной связи. Когда цитокины в организме достигают определенного порога, может быть вызван шторм цитокинов. Пациенты проявлялись в виде лихорадки, головной боли, усталости и т. Д., А также диффузной внутрисосудистой коагуляции, шока, MOF и даже смерти. Переход от легкой к тяжелой степени у пациентов с COVID-19 может быть вызван

Цитокиновый шторм - исход COVID-19

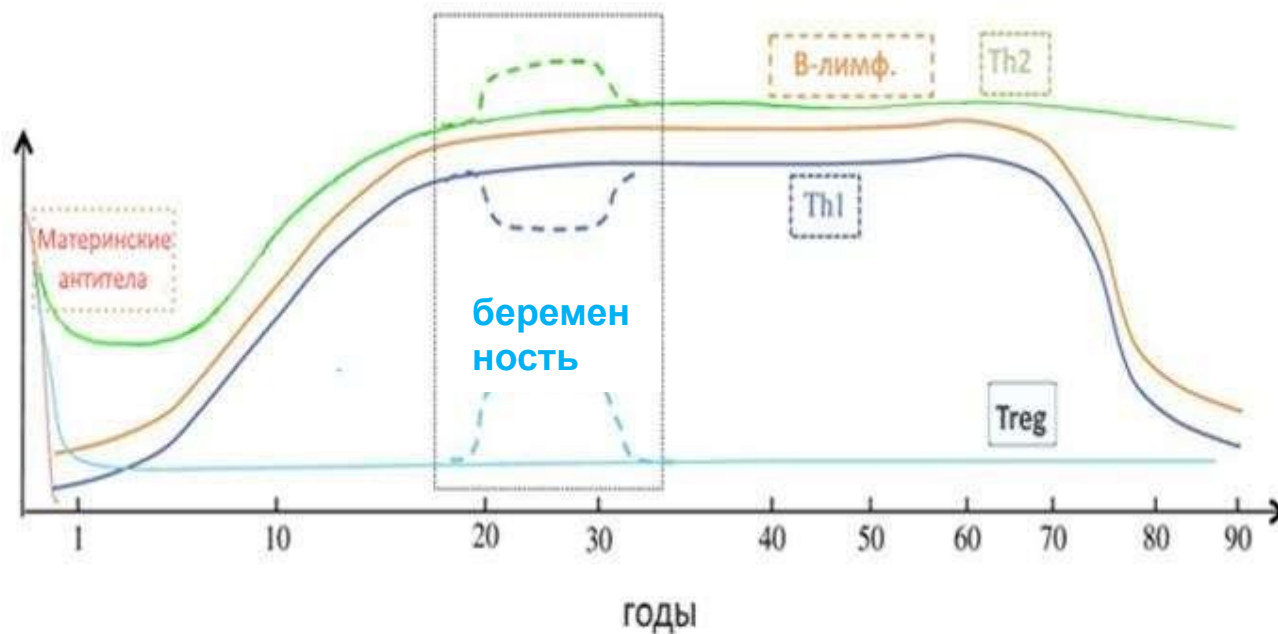
Новый коронавирус распознает ангиотензинпревращающий фермент 2 через белок шипов, он заражает организм. Может реплицироваться в больших количествах, тем самым быстро активируя $CD4^+$ Т-клетки, заставляя их пролиферировать и дифференцироваться в клетки Th1 и секретировать IL-6, гамма-интерферон, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и другие провоспалительные свойства цитокины. Среди них GM-CSF может активировать моноциты для дальнейшего высвобождения IL-6 и других факторов, что приводит к образованию цитокиновой бури, которая заставляет пациентов развить ARDS, MOF и даже умереть. Следовательно, IL-6 и GM-CSF, высвобождаемые Т-лимфоцитами и моноцитами, могут быть ключевым звеном вызванного COVID-19 шторма цитокинов

**«Серебряный возраст» -
старение иммунной системы**

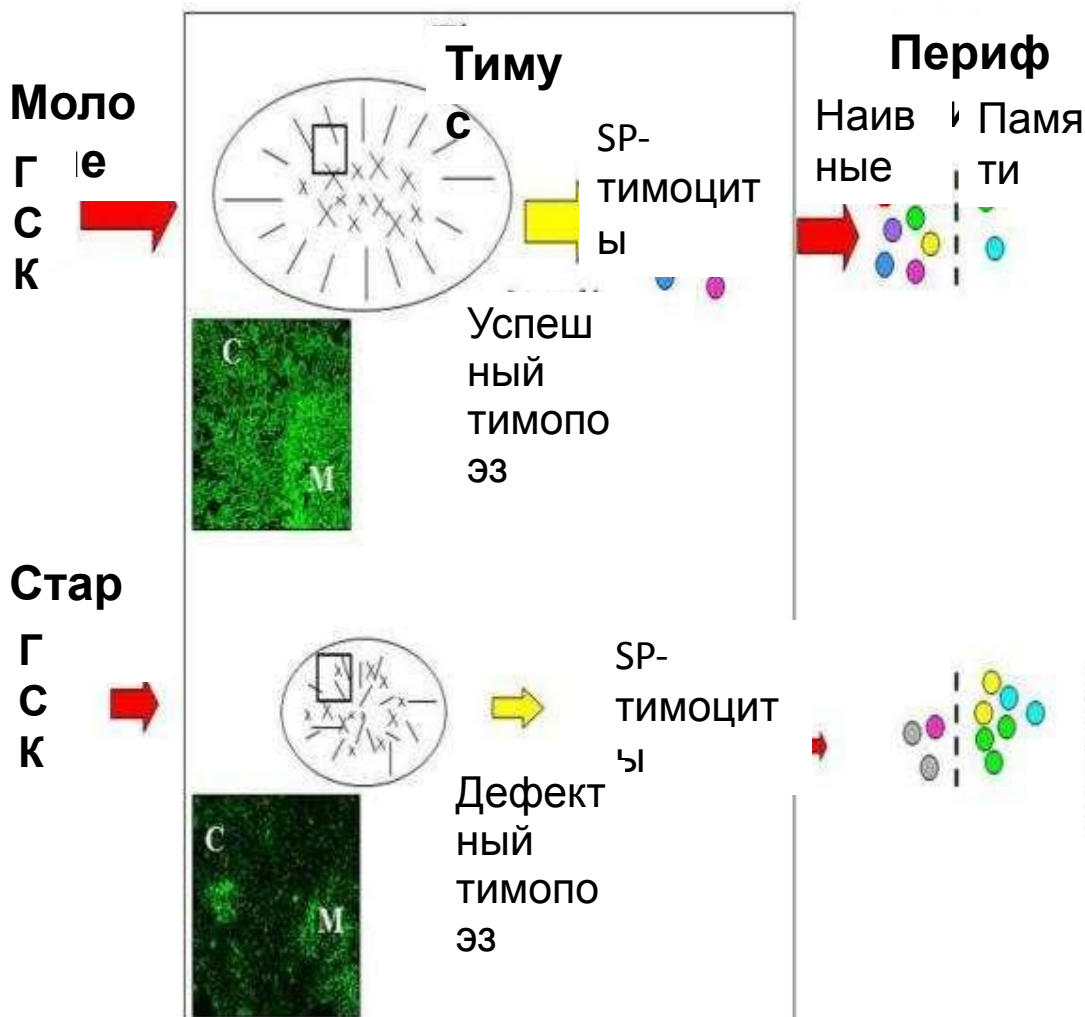
План

- Дефекты в иммунной системы при старении
- Воспаление и старение, клинические проявления
- Пневмококк и старший возраст
- Иммунный ответ на пневмококковые вакцины у лиц старшего возраста
- Настоящие и будущие перспективы к долголетию

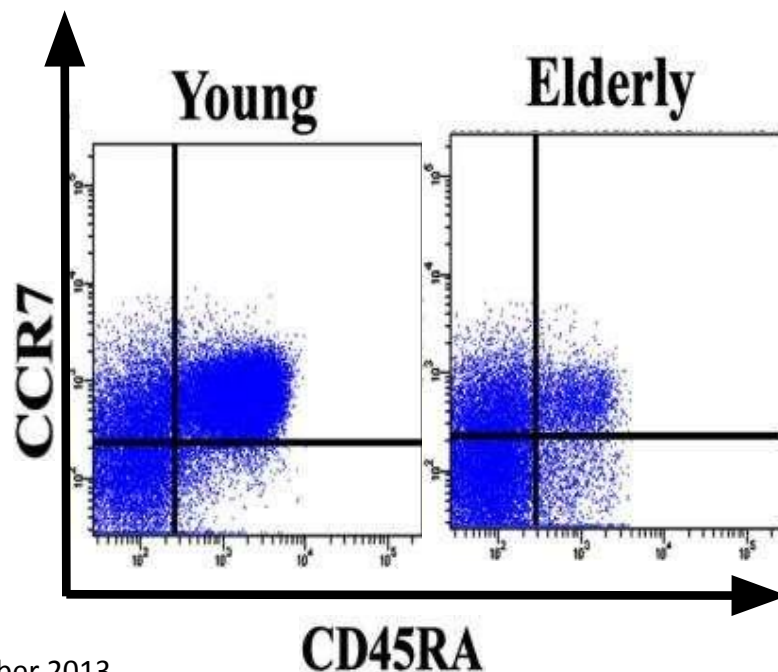
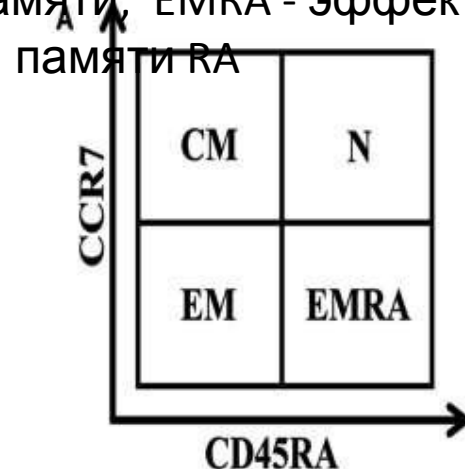
Возраст и различные звенья иммунной системы



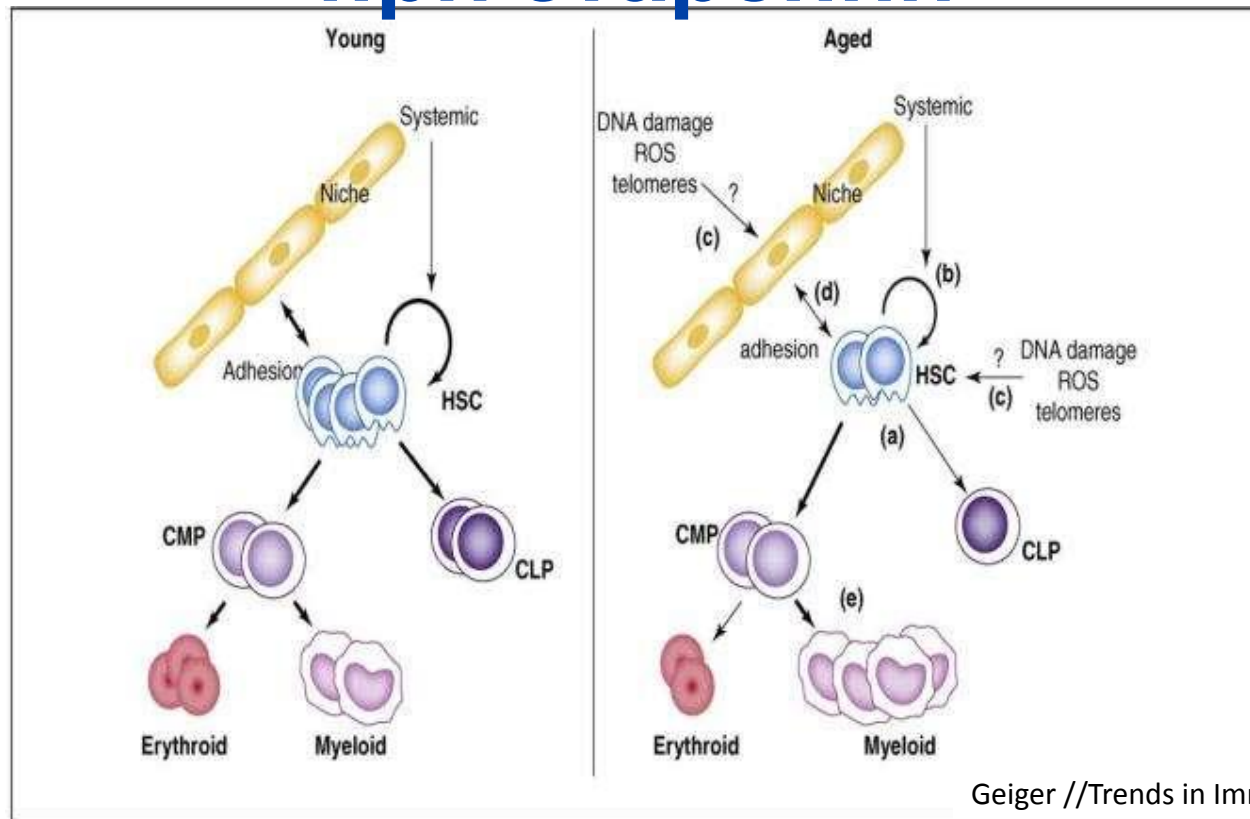
Старение и функция тимуса



Распределение CD4 + Т клеток на по экспрессии CD45RA⁺ и CCR7 :
N – наивные; CM - центральной памяти; EM - эффекторы памяти; EMRA - эффекторы памяти RA



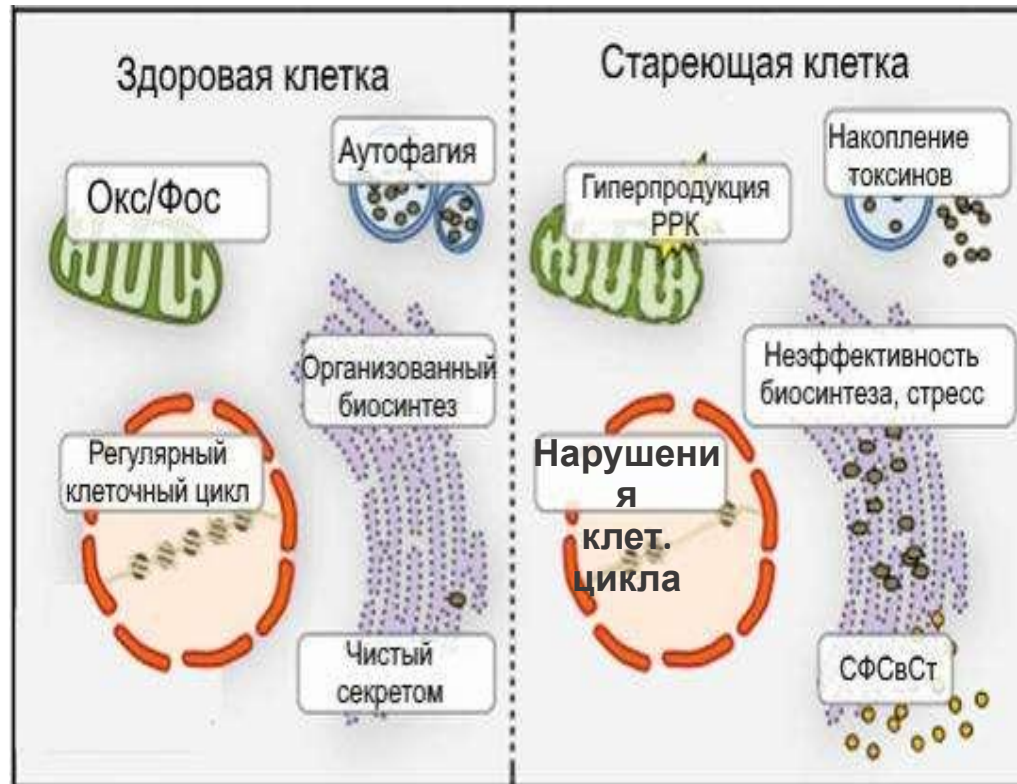
Изменение характеристик ГСК при старении



Geiger //Trends in Immunol. 2009, 30 (7):360-5

В ответ на накопление повреждений в ДНК и при дефиците теломеразы усиливается экспрессия транскрипционного фактора BATF, который определяет преимущественную дифференцировку ГСК, имеющих склонность к лимфоидной линии, и нарушает их способность к самовозобновлению. Комбинация снижения лимфоидного дифференцирования и уменьшения самовозобновления лимфоидных клеток-предшественников приводит к потере плюрипотентности и преобладанию ГСК, имеющих склонность к миелоидной линии.

Клеточные поломки в стареющих клетках



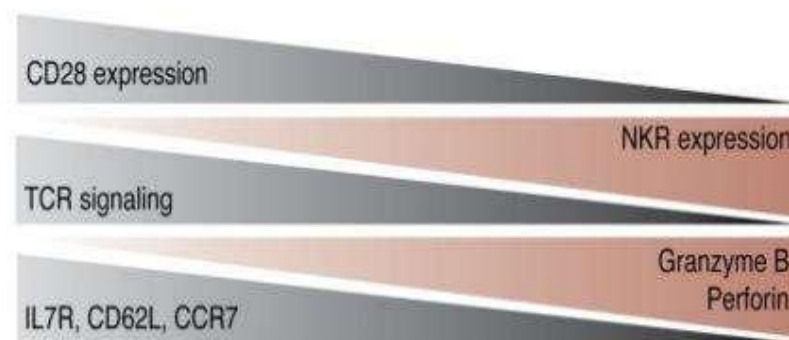
СФСвСт - секреторный фенотип, связанный со старением

Функциональные различия между наивными и поздними CD4+ Т-клетками памяти

Изменение CD8+ Т-лимфоцитов при длительной антигенной стимуляции

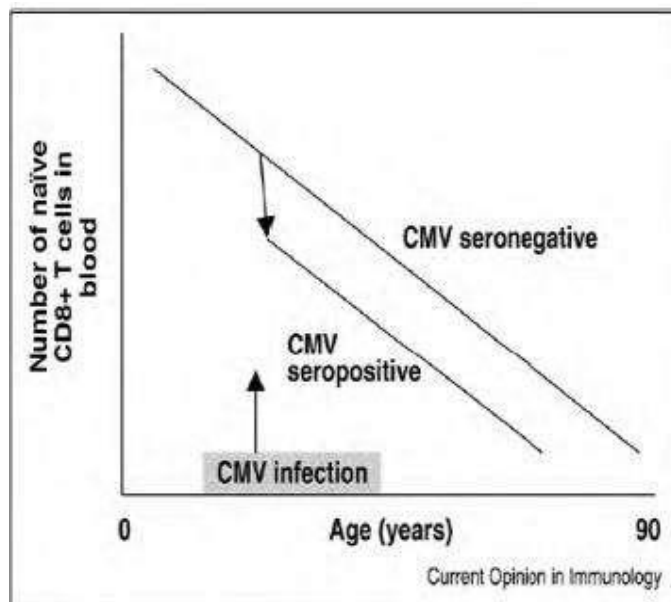


Перепрограммирование CD8+ клеток в NK-подобные Т-клетки при



Старение Т-клеток человека при воздействии персистентной вирусной CMV-инфекции

Влияние инфекции CMV на главные лимфоидные субпопуляции в периферической крови

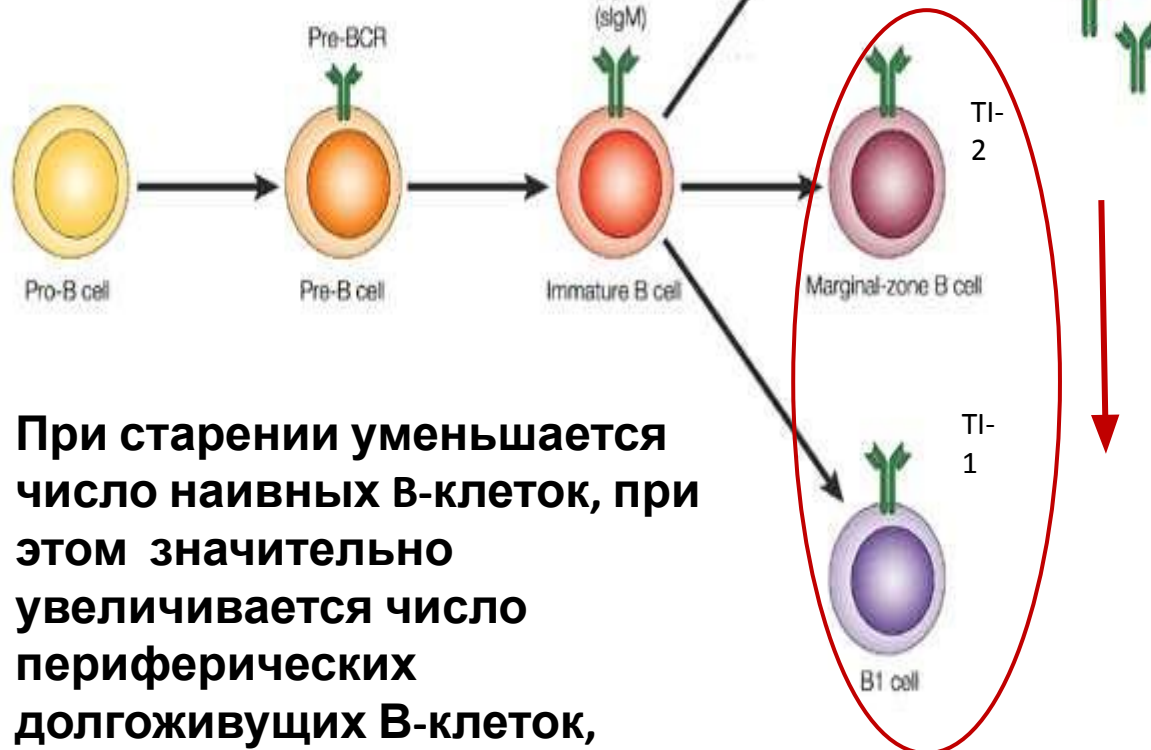


	Характерные особенности у CMV-серопозитивных доноров
CD8 ⁺ Т клетки	Увеличены приблизительно на 40%
CD4 ⁺ Т-клетки	Мало изменены по количеству: накопление клеток эффекторов памяти
Отношение CD4:CD8	инвертировано у ~ 15% лиц
γδТ- клетки	увеличено количество Vδ2-негаивных клеток
NK клетки	увеличена доля клеток CD94/NKG2C

Популяции В-лимфоцитов при старении

Li R.//Front Immunol. 2016;8(6)626

Транзиторные: (CD38^{bright}CD27⁻),
Наивные зрелые клетки (CD38⁺CD27⁻),
Покоящиеся клетки памяти (CD38⁻CD27⁺),
Активированные зрелые клетки (CD27⁺CD38⁺) и
«дубль негативные» клетки (CD38⁻CD27⁻)

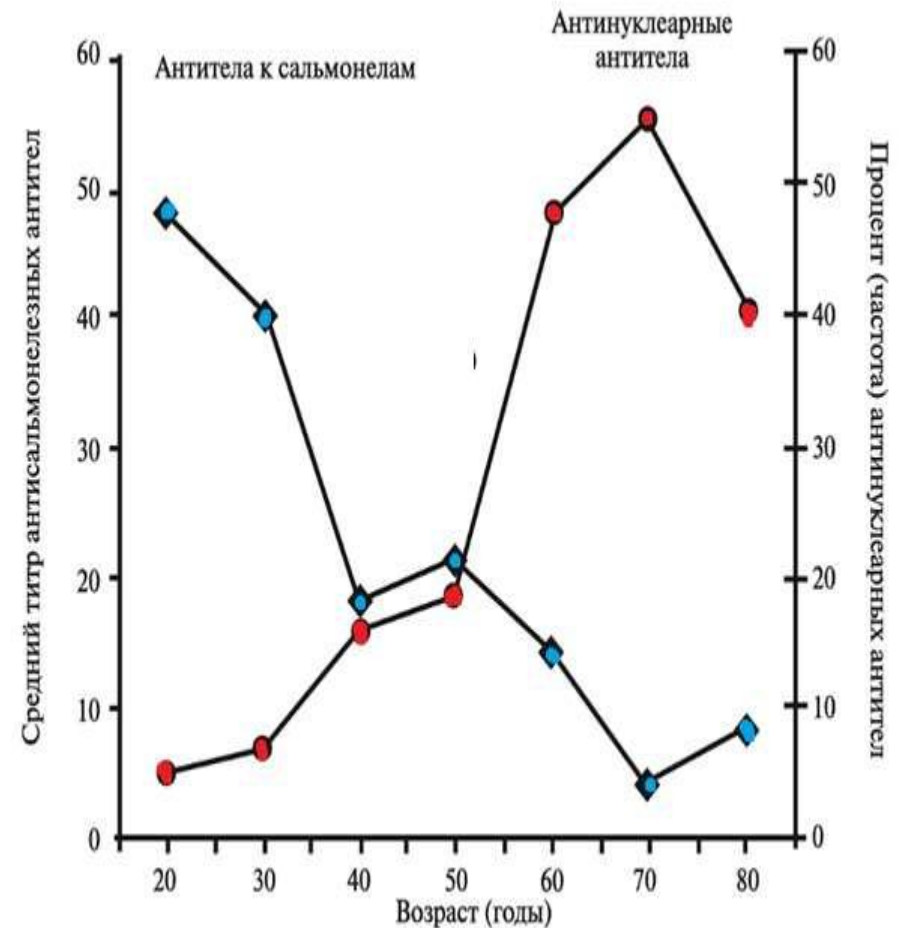


При старении уменьшается число наивных В-клеток, при этом значительно увеличивается число периферических долгоживущих В-клеток, включая В-клетки памяти, В1

При старении увеличивается количество клеток памяти, не имеющих маркера активации CD27. Эти клетки также увеличены при хронической вирусной инфекции и при аутоиммунных состояниях, таких как системная красная волчанка, среди этой популяции выявлены гранзим В⁺ клетки, имеющие хоминг в

Последствия старения В-лимфоцитов для иммунного ответа

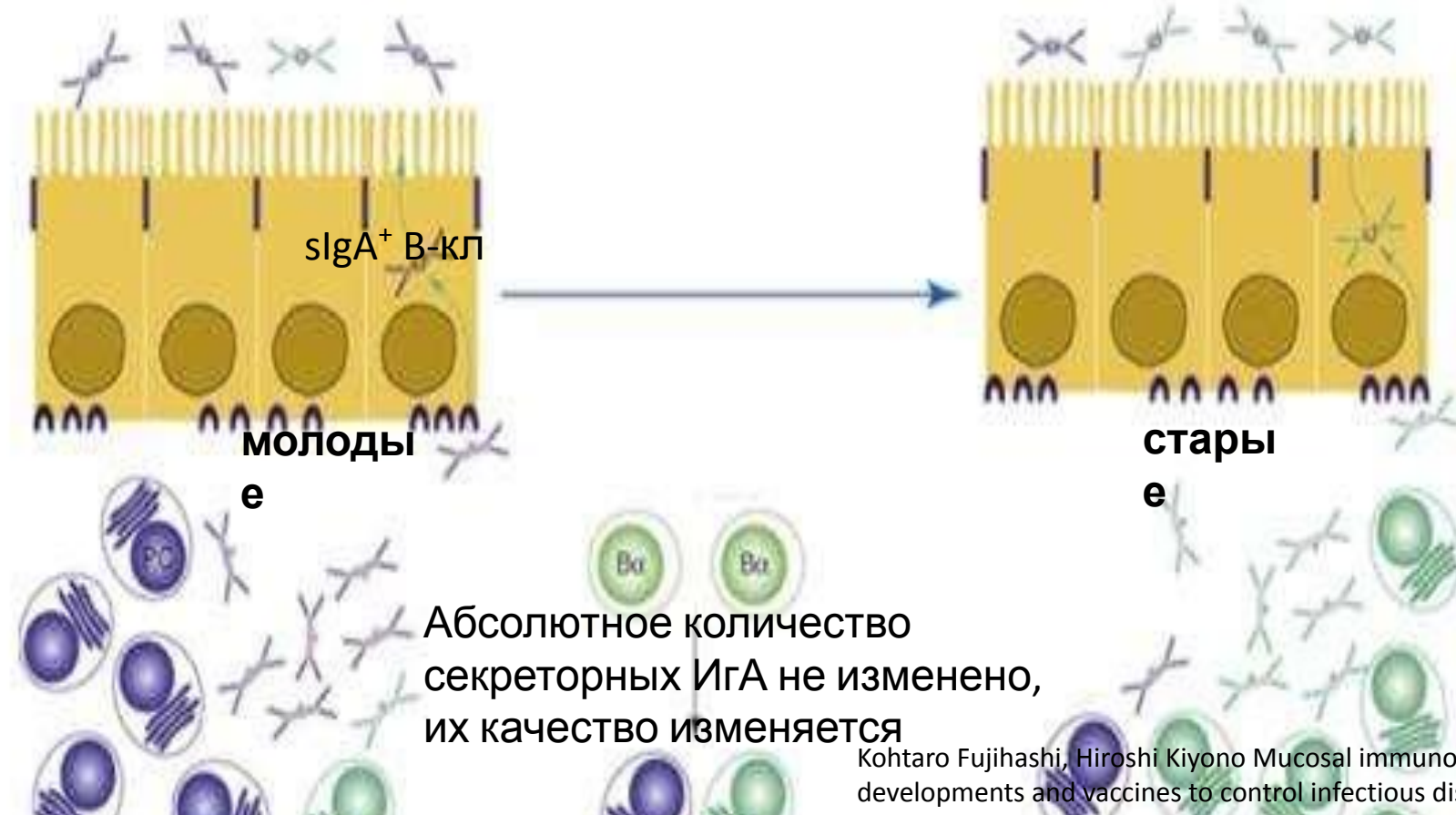
- Плохие IgG-ответы на белковые антигены
- Плохие IgG-ответы на большую часть полисахаридных антигенов
- Уменьшение разнообразия IgG-антител
- Ограниченное разнообразие репертуара IgG



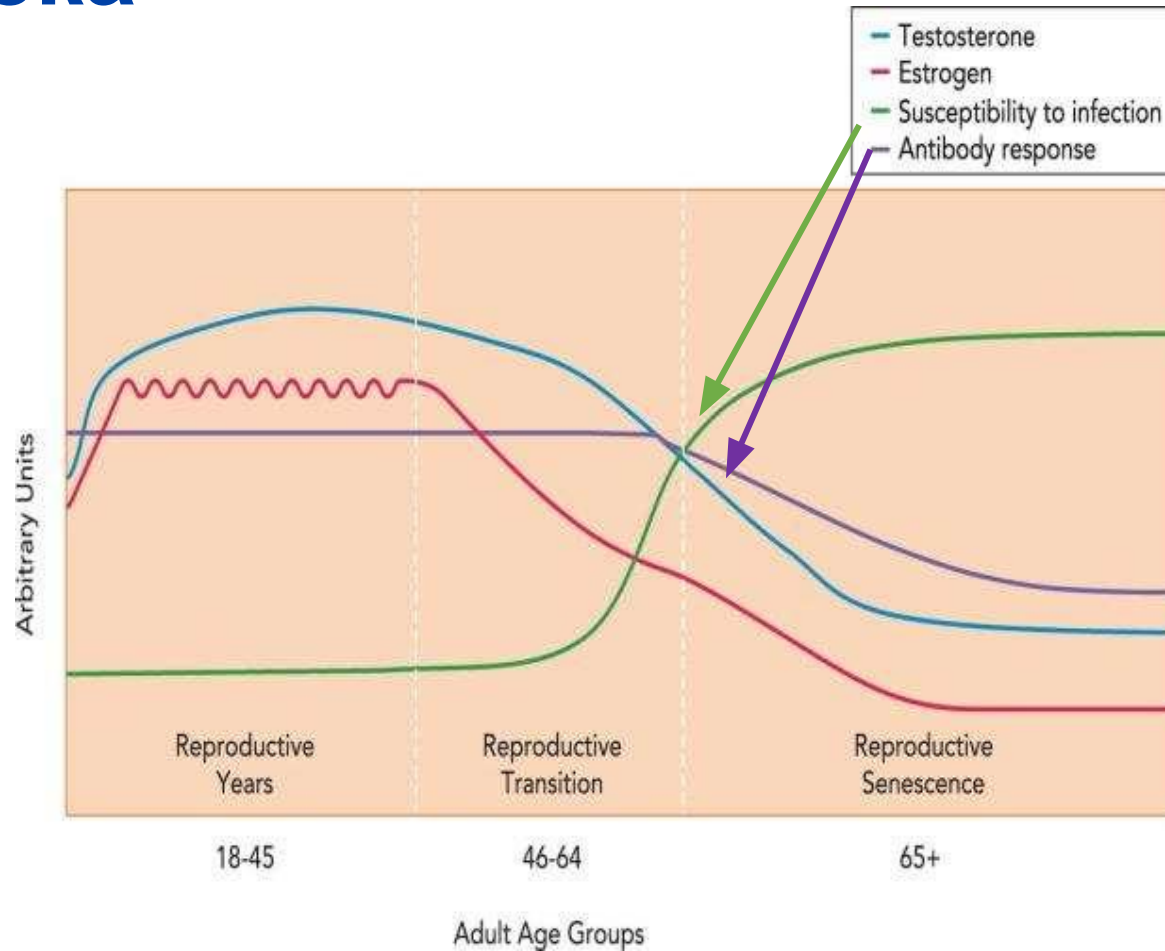
Старение иммунной системы слизистых ЖКТ (GALT)

Бактероиды и
бифидобактерии

Анаэробы:
Fusobacteria,
Clostridia,
Eubacteria



Старение и гормональный статус человека



План

- Дефекты в иммунной системы при старении
- **Воспаление и старение, клинические проявления**
- Пневмококк и старший возраст
- Иммунный ответ на пневмококковые вакцины у лиц старшего возраста
- Настоящие и будущие перспективы к долголетию

Старение и воспаление

Хронические
воспалительные
процессы,
аутоиммунитет



Кардинальная
особенность
иммунного
старения:

- Ослабление способности отвечать на новые антигены
- Укорочение ответов памяти
- Большая

склонность к
аутоиммунным
ответам

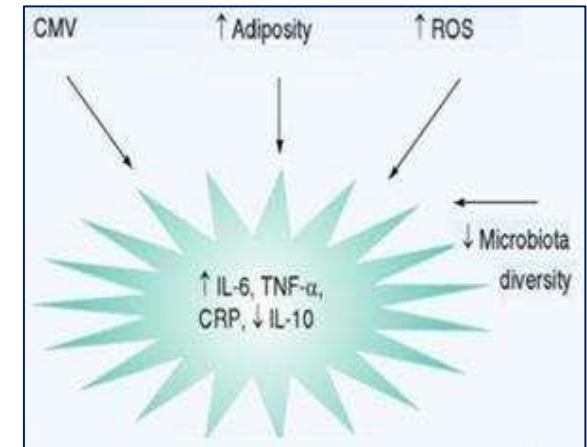


Непрекращающееся

Клеточное старение

- потеря способности клеток к делению (предел Хейфлика)
- снижение интенсивности энергообмена, замедление синтеза РНК и белков
- понижение эффективности репарации ДНК и накопление мутаций

[Gordonzy // Nat Immunol. 2013 May; 14\(5\): 428–436.](#)



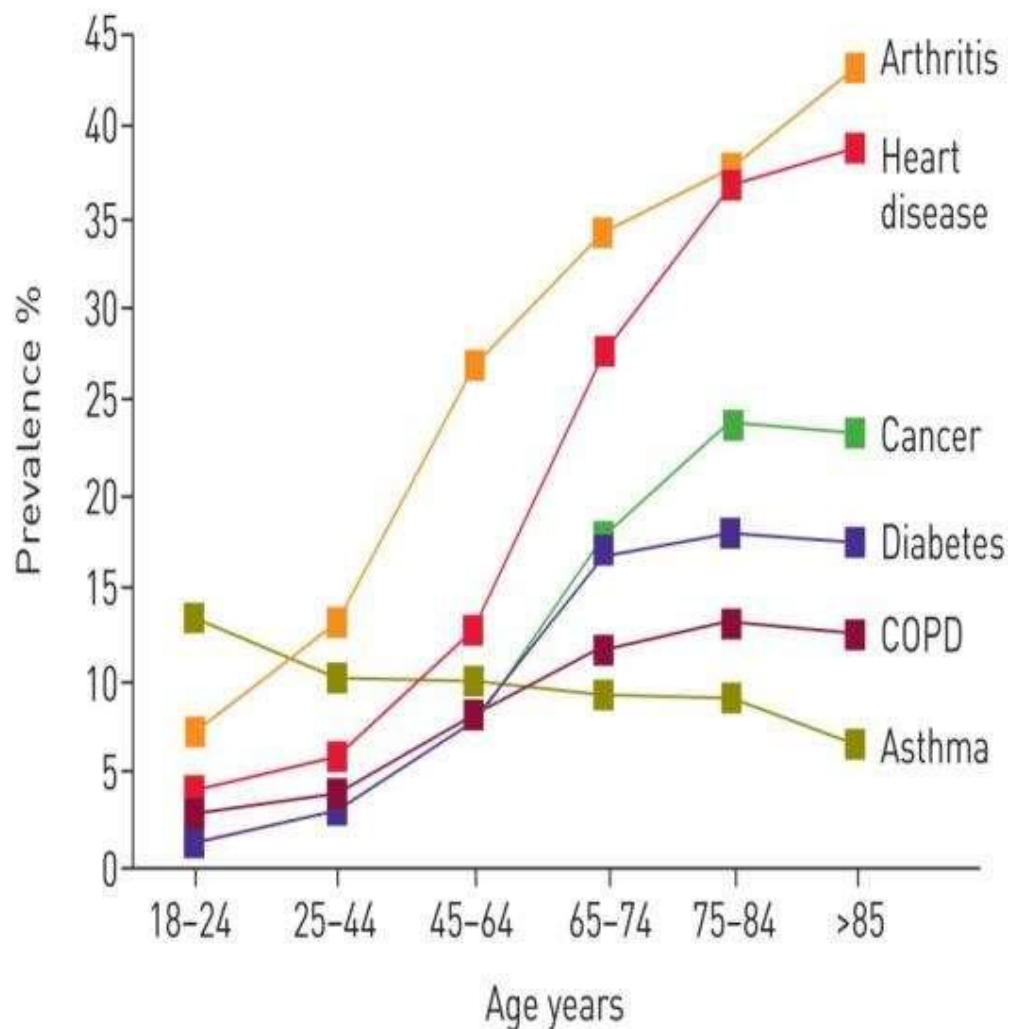
↑ Провоспалительные
цитокины

INFLAMM- AGING

Нарушение иммунного надзора
Повышение чувствительности к
инфекциям
Опухоли

Старение и заболеваемость

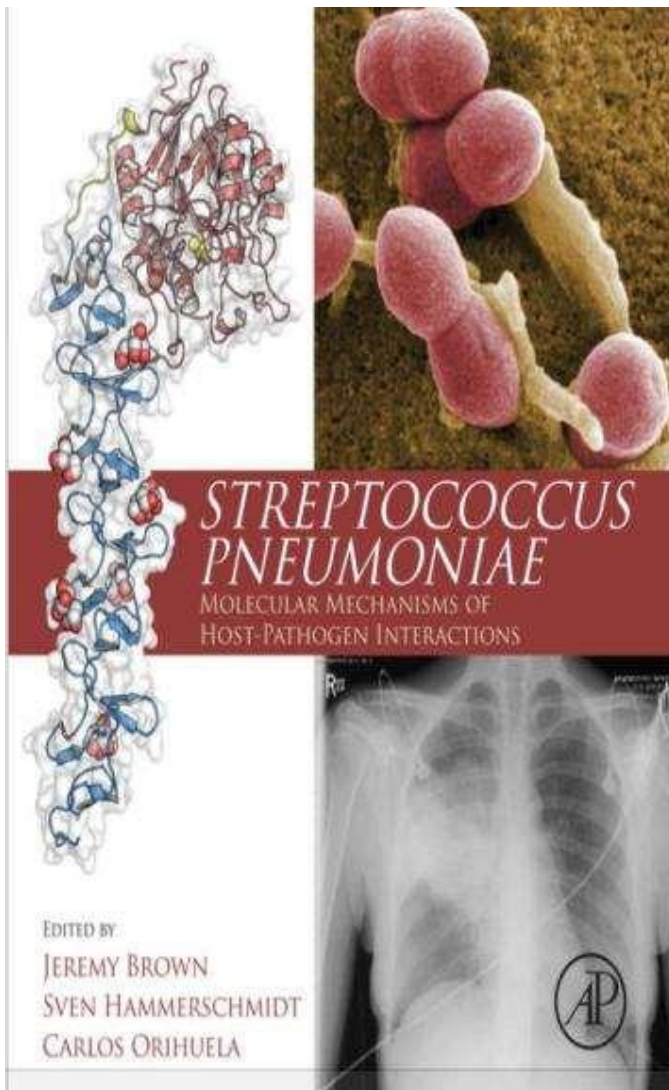
Возрастная
динамика
заболеваемости



План

- Дефекты в иммунной системы при старении
- Воспаление и старение, клинические проявления
- **Пневмококк и старший возраст**
- Иммунный ответ на пневмококковые вакцины у лиц старшего возраста
- Настоящие и будущие перспективы к долголетию

INFLAMMAGING (старение и воспаление) и чувствительность к пневмококковой пневмонии



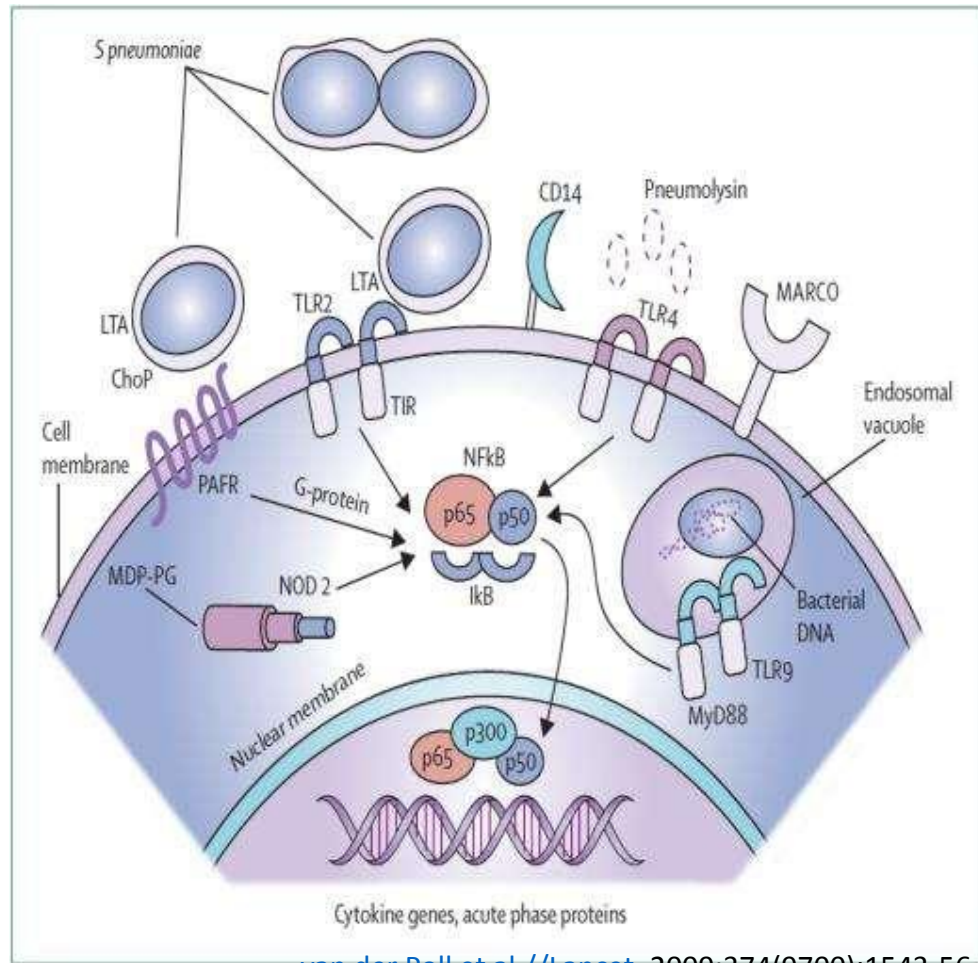
Старение клеток – главный фактор усиления провоспалительного состояния в легких, ассоциированного с ХОБЛ, основного фактора риска пневмококковой пневмонии

- В легких старых мышей и пожилых лиц повышены экспрессия NFκB, концентрация TNFα и увеличено количество нейтрофилов.
- Повышение концентрации TNFα ассоциировано в частотой внебольничных пневмоний у лиц в возрасте 70-80 лет.
- При п/к введении молодым мышам TNFα в течение 5 дней интраназальное введение *Str. Pneumoniae* приводило к увеличению этих бактерий в легких в 100 раз, а в циркуляции - в 10 раз, по сравнению с контрольными животными, получавшими физиологический раствор.

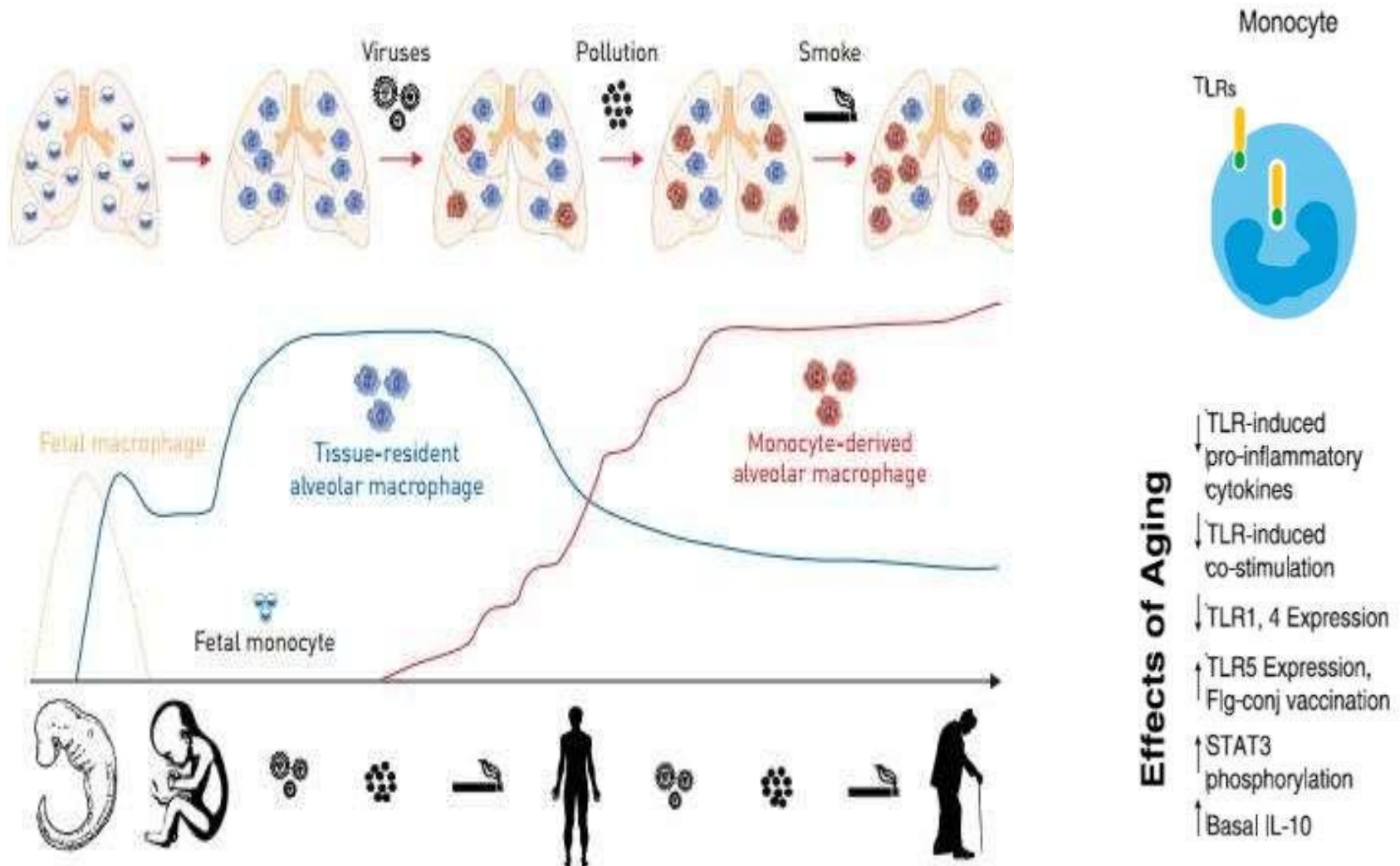
Academic Press; 1 edition (May 25, 2015)

Повышение чувствительности к пневмококковой инфекции при старении клеток врожденного иммунитета:

- Снижение ответа Мо и Мф на лиганды TLR (PAMP)
- Снижение хемотаксиса и киллинга бактерий нейтрофилами
- Снижение функции дендритных клеток

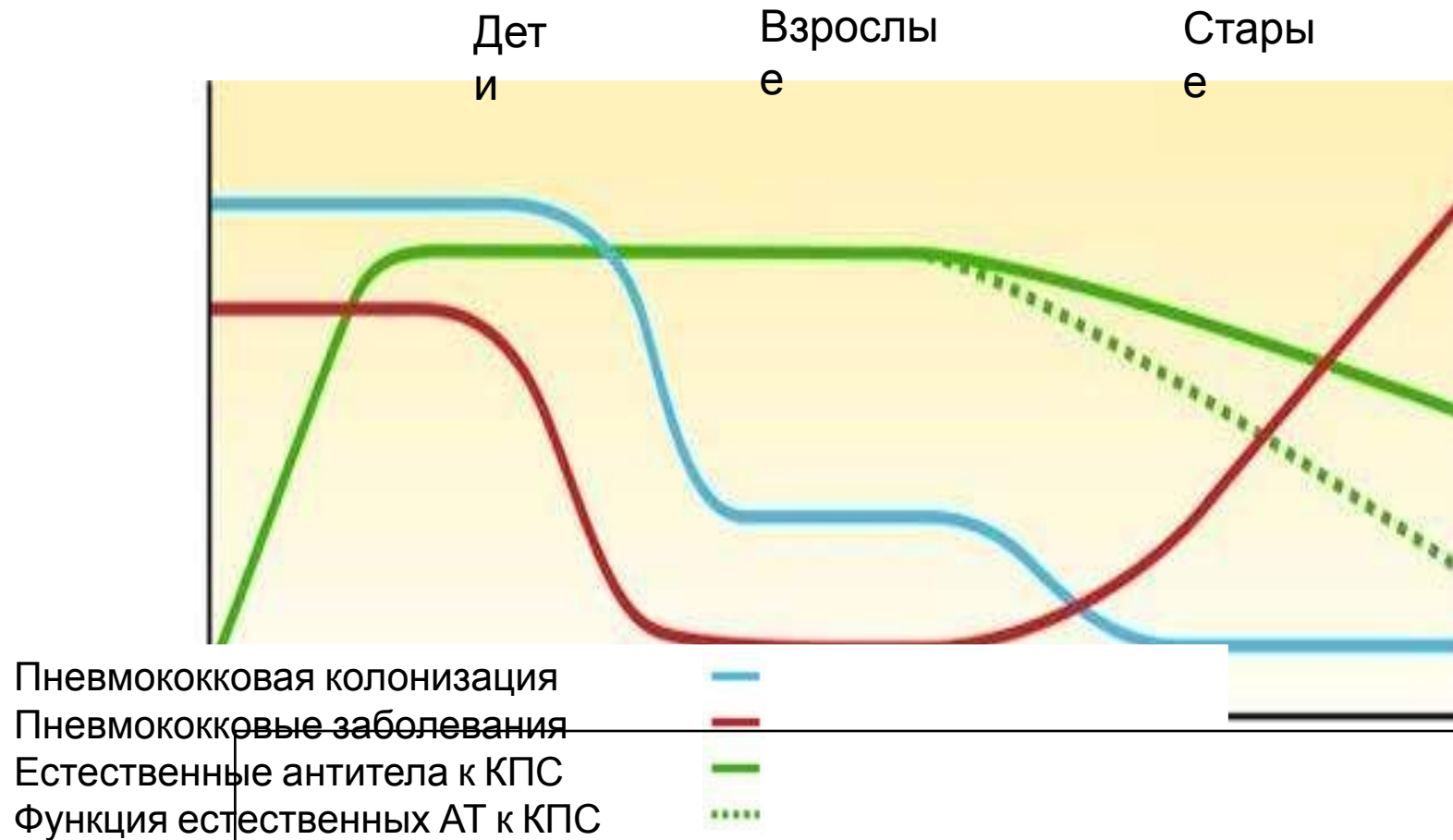


Развитие альвеолярных макрофагов и их состав на протяжении жизни



Возраст и пневмококковая инфекция

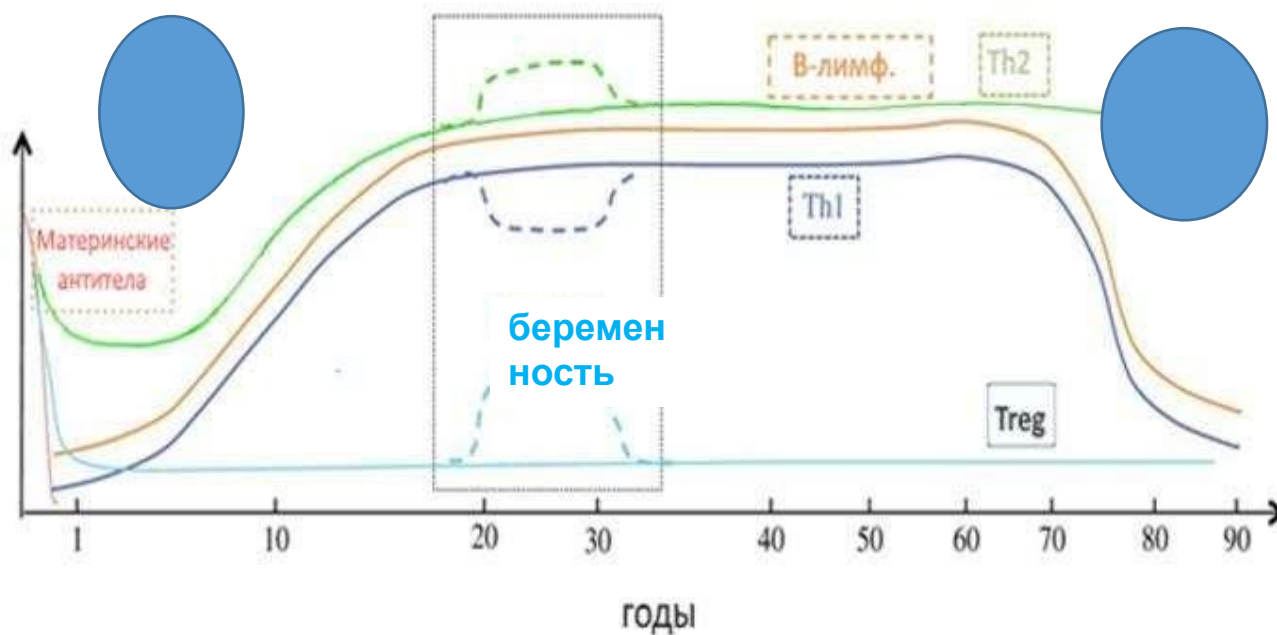
Соотношение пневмококковой колонизации и инфекции в разных возрастных группах



План

- Дефекты в иммунной системы при старении
- Воспаление и старение, клинические проявления
- Пневмококк и старший возраст
- **Иммунный ответ на пневмококковые вакцины у лиц старшего возраста**
- Настоящие и будущие перспективы к долголетию

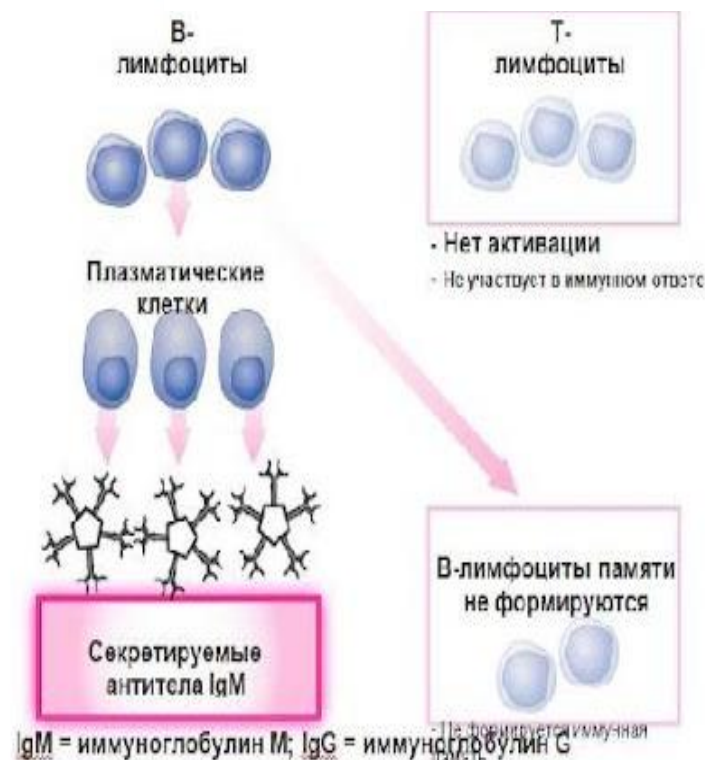
Возраст и различные звенья иммунной системы



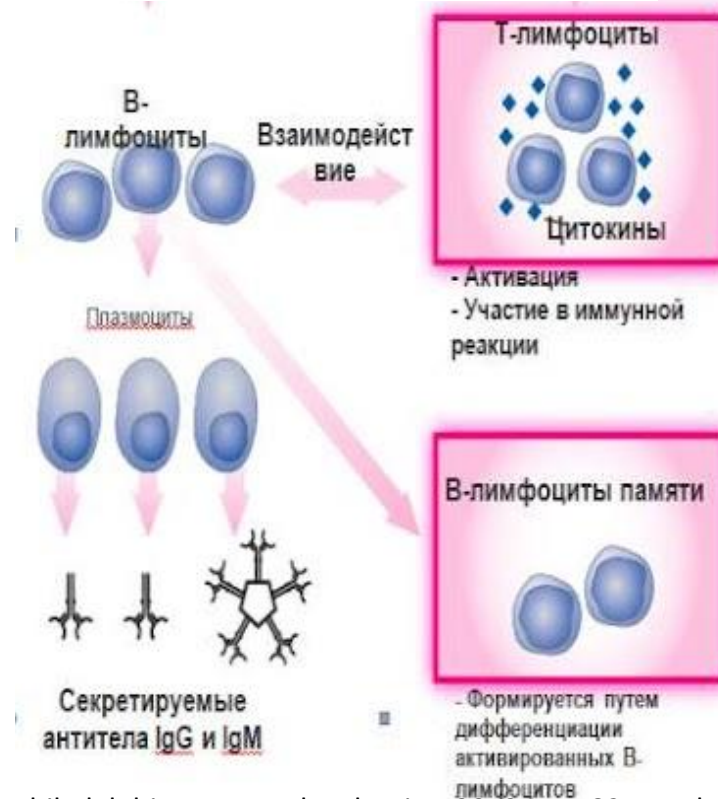
Механизм действия полисахаридной и конъюгированной вакцин



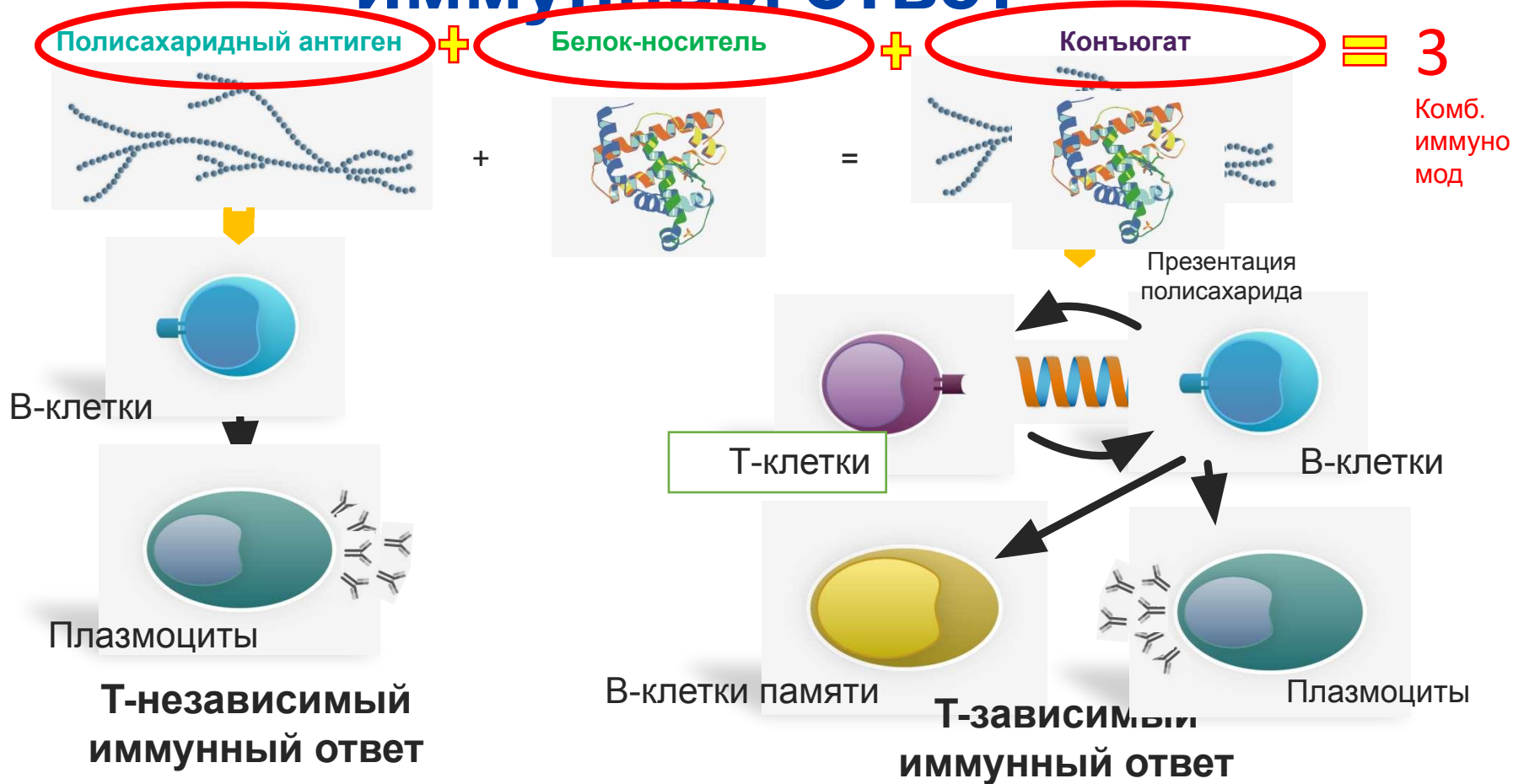
полисахаридная вакцина



конъюгированная вакцина



Конъюгация качественно меняет ИММУННЫЙ ОТВЕТ^{1,2}



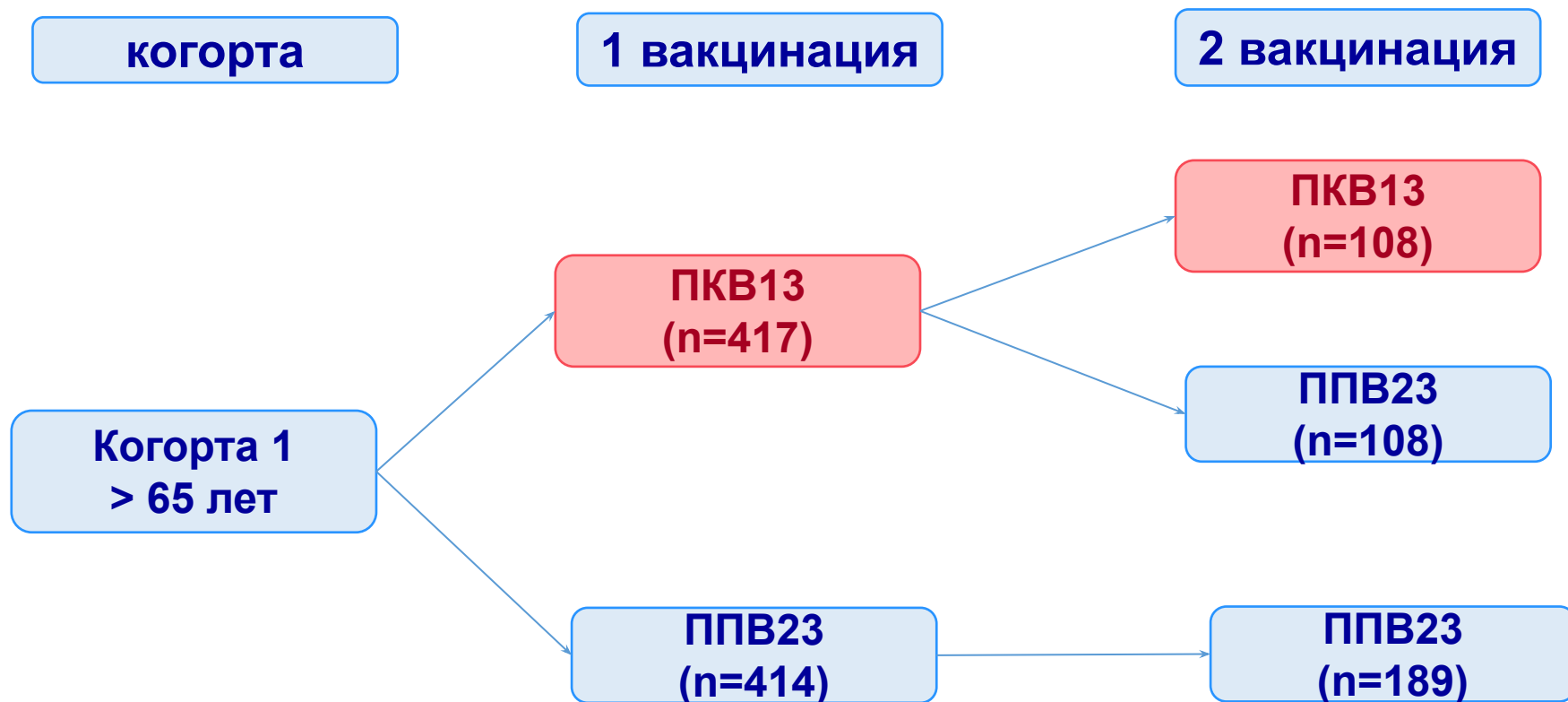
Иммунизация конъюгатами полисахарида с белком-носителем приводит к активации Т-клеточного звена иммунитета, что стимулирует продукцию антител и образование В-клеток памяти.^{1,2}

Заимствовано из Roux A *et al.* Clin Infect Dis. 2008;46(7):1015-23.¹

1. de Roux A *et al.* Clin Infect Dis. 2008;46(7):1015-23. 2. Pollard AJ *et al.* Nat Rev Immunol. 2009;9:213-220.

Иммуногенность ПКВ13 по сравнению с ППВ23 при ревакцинации через 3,5–4 года

Клиническое исследование



Дизайн: Фаза 3, рандомизированное, с активным контролем, модифицированное двойное слепое

Группа привитых: Взрослые 50–64 лет, ранее не привитые ППВ23

Иммунный ответ (титр ОФА) на антиген пневмококка*

Клиническое исследование



1. Снижение иммунного ответа на ППВ23 у ранее привитых ППВ23

2. ПКВ13 обеспечивает формирование иммунной памяти и более высокий иммунный ответ

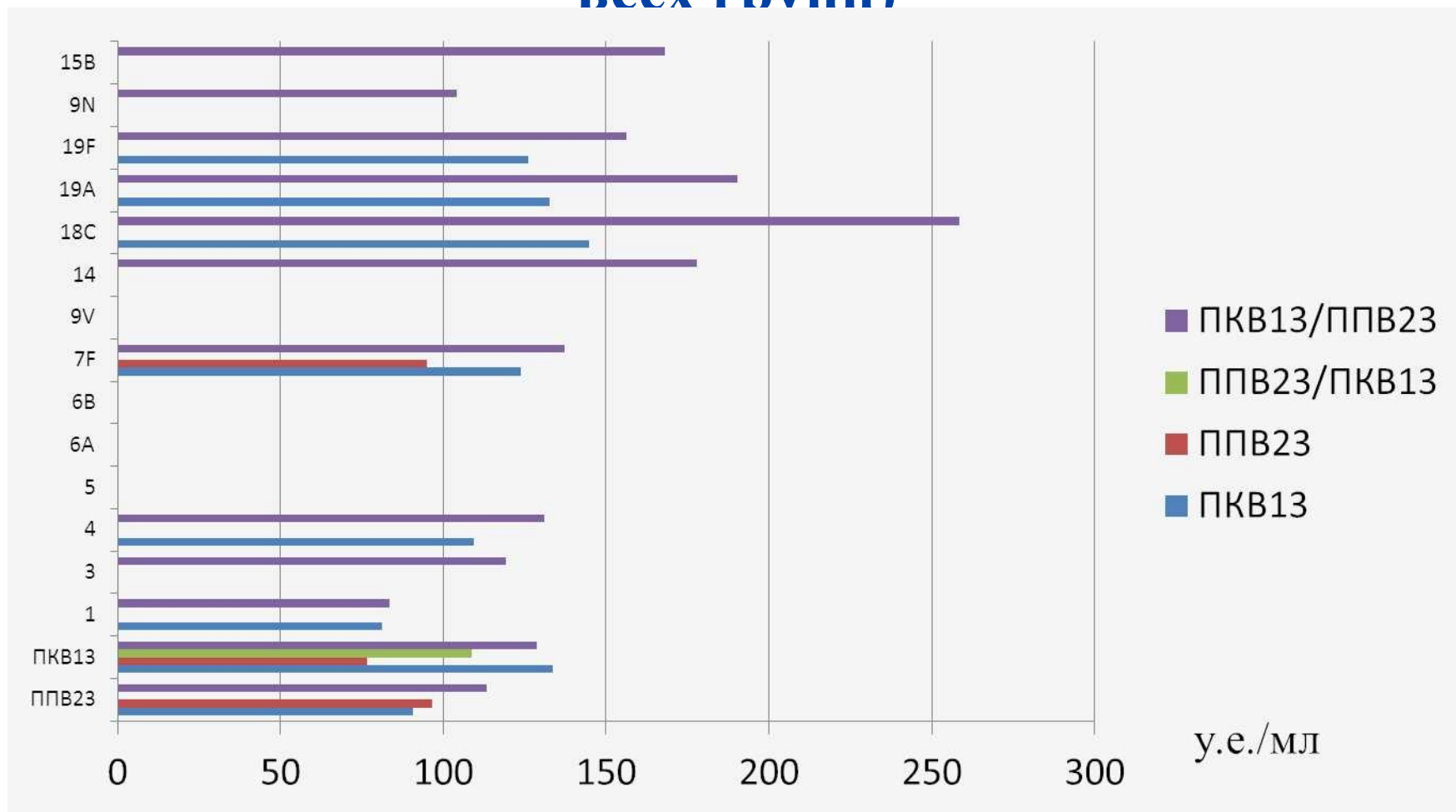
***1 серотипа**

1. EMA Oct 2011: European public assessment report (EPAR) for PCV13 (First published in May 2009, last updated in October 2011). EMA/562289/2011

<http://www.ema.europa.eu/home>

2. Peter R. Paradiso. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults: A New Paradigm. Vaccines CID 2012;55 (15 July): 259-264.

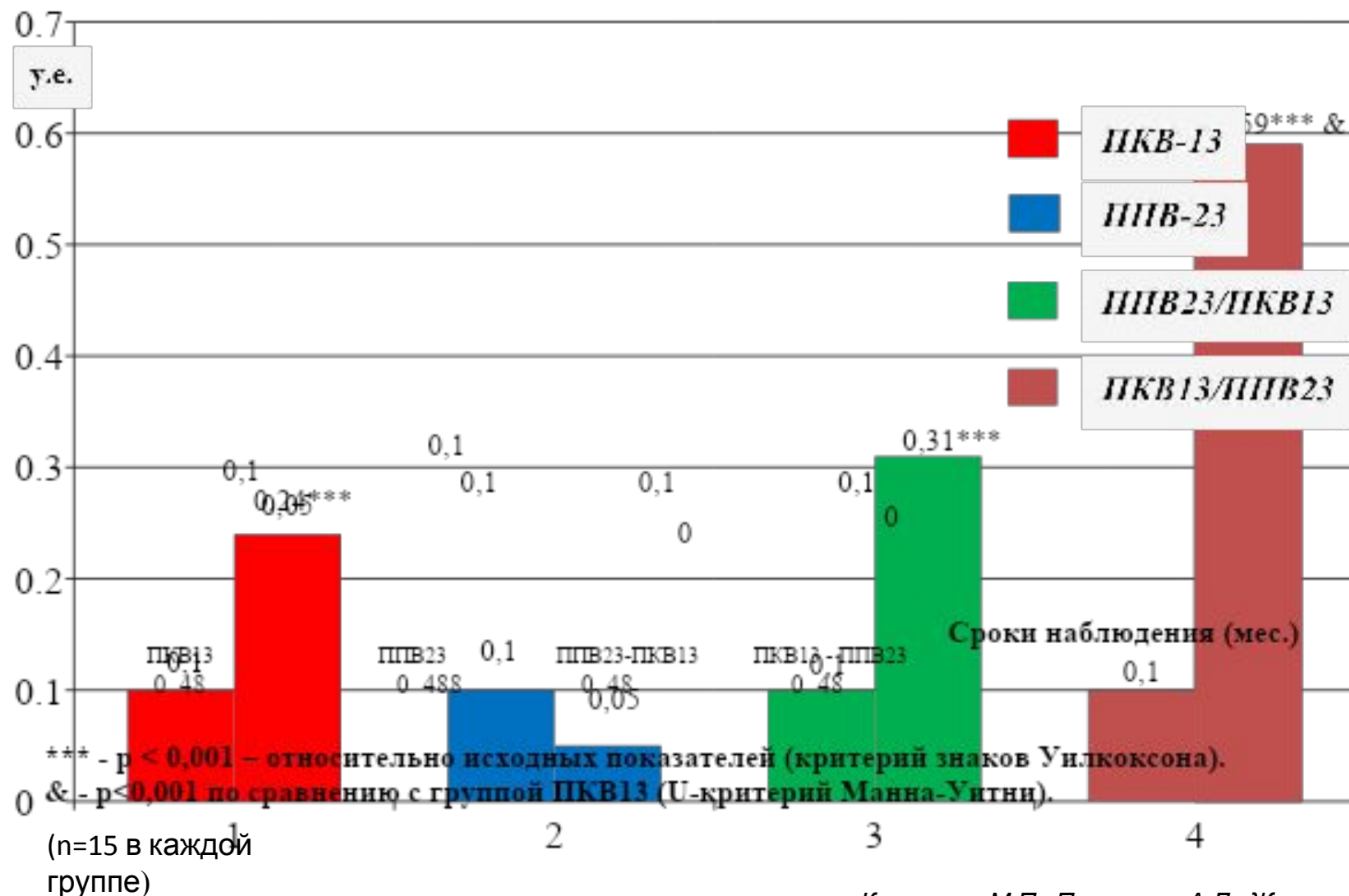
Уровни IgG-АТ у больных с ХОБЛ, вакцинированных против пневмококковой инфекции, через 1 год (у.е./мл, наибольший статистически значимый прирост среди всех групп)



Экспрессия CD45RO антигена на лимфоцитах крови у больных с ХОБЛ

исходно и через 4 года

Референсное значение экспрессии CD45RO антигена на лимфоцитах крови = 0,2



ХОБЛ

через 4 года после иммунизации против пневмококковой инфекции с использованием различных схем

112 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, с легким, среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ.

**Через 4 года после вакцинации в группе пациентов,
вакцинированных по схеме ПКВ13/ППВ23**

**Частота
обострений ХОБЛ**

На 50%

**Число курсов
антибактериальн
ых**

На 47,8%

**Частота
госпитализаций**

На 87,5%

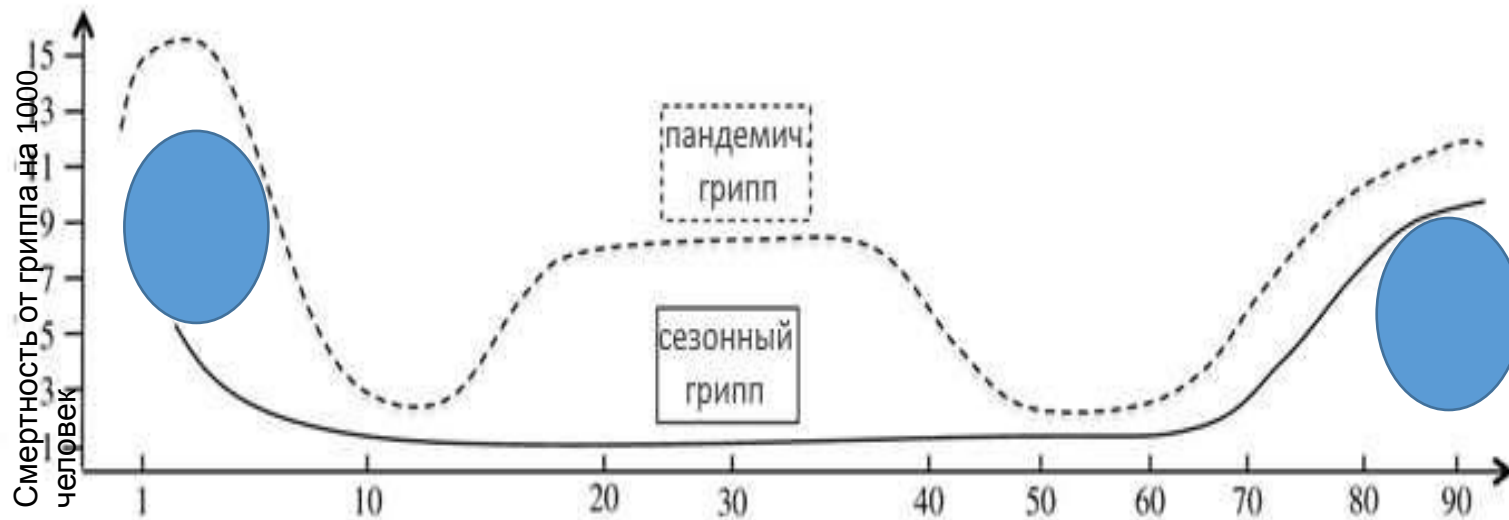
**Пациентам с ХОБЛ показано введение в комплекс базисной
терапии первоначальной вакцинации ПКВ13 с последующим
введением бустер-дозы ППВ23¹.**

1. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. и др. [Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 12-2. С. 165-174.](#)

Эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции ПКВ13 (взрослых 65 лет и старше, n=2034)

На 73% ниже риск госпитализаций по
поводу внебольничных пневмоний у
вакцинированных ПКВ13 по сравнению с не
вакцинированными

Возраст и чувствительность к респираторной инфекции на



План

- Дефекты в иммунной системы при старении
- Воспаление и старение, клинические проявления
- Пневмококк и старший возраст
- Иммунный ответ на пневмококковые вакцины у лиц старшего возраста
- Настоящие и будущие перспективы к долголетию

Разрабатываемые стратегии противодействия иммунному старению и профилактике инфекций

- Иммуноаблативная терапия с пересадкой аутологичных ПГСК (индуцированных *ex vivo*) и эктопической пересадкой тимического эпителия (индуцированного *ex vivo*)
- Восстановление микроокружающей среды первичных и вторичных лимфоидных органов, используя факторы роста, гормоны и цитокины.
- Предполагают, что истощение популяции MDSC или ингибция их функции могут улучшить иммунитет у пожилых, включая ответ на вакцины, инфекции и рак
- *Метаболическая коррекция (Zn, Se, ω 3ЖК, ретиноиды, 1,25-диоксихолекациферол, B9 – фолиевая кислота, пробиотики, пребиотики).*
- Терапия IL-7
- Профилактическая вакцинация против CMV и применение лечебной вакцины для коррекции развивающихся нарушений в иммунной системе
- *Вакцинация против всех вакциноуправляемых инфекций*

Приоритеты

Физиология серебряного возраста

**Гипервосприимчивость к
патогенам**

**Искусство
поддержания**

долголетия