

Новая коронавирусная инфекция: строение вируса, патогенез, иммунопатогенез



ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ КЛИНИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ
КАЗАХСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ,
Д.М.Н. КУРМАНОВА АЛМАГУЛЬ МЕДЕУБАЕВНА

ЗАВ. КАФЕДРОЙ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН
Д.М.Н. КУРМАНОВА ГАУХАР МЕДЕУБАЕВНА
ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ КЛИНИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ
КАЗАХСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ,

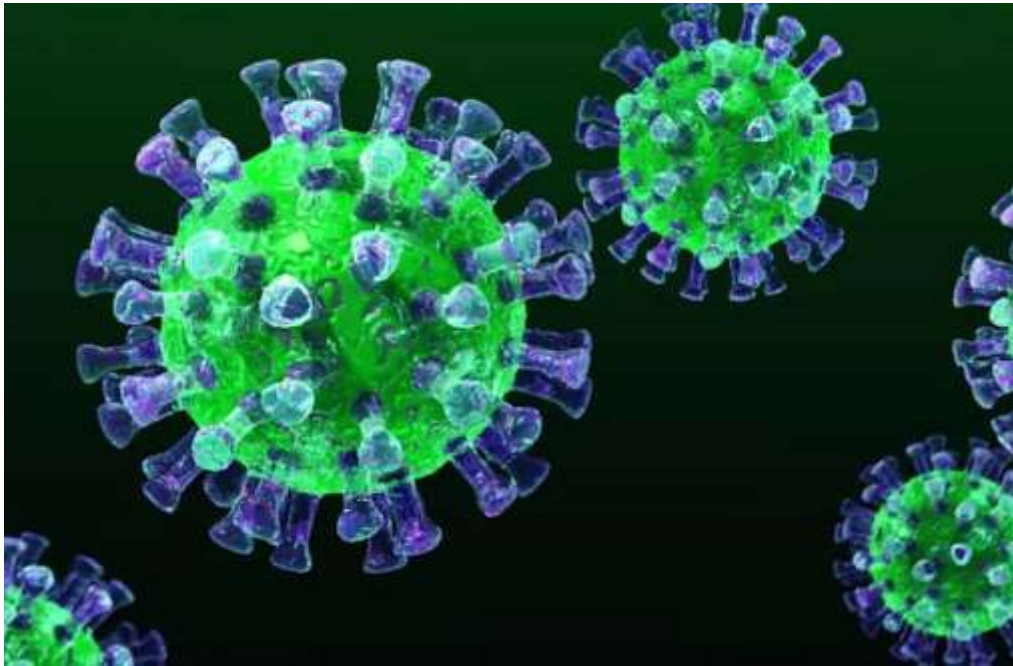
Коронавирусная инфекция (COVID-19)

- аббревиатура от англ. **CO**rona **VI**rus **D**isease 2019
- заболевание протекает главным образом в форме острой респираторной вирусной инфекции лёгкого течения, так и в тяжёлой форме, специфические осложнения которой могут включать **вирусную пневмонию**, влекущую за собой **острый респираторный дистресс-синдром** или **дыхательную недостаточность** с риском фатального исхода

Коронавирусы

- ▶ Коронавирусы – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и ряд видов животных.
- ▶ Из большого семейства (38 видов) 4 вируса могут заражать человека (человеческие коронавирусы), вызывая ОРВИ легкого и среднетяжелого течения.
 - ▶ 229E (alpha coronavirus)
 - ▶ NL63 (alpha coronavirus)
 - ▶ OC43 (beta coronavirus)
 - ▶ HKU1 (beta coronavirus)

ЭТИОЛОГИЯ



- ▶ SARS-CoV-2 - новый коронавирус (бетакоронавирус), способный поражать не только млекопитающихся, но и людей назван
- ▶ SARS-CoV-2 - коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром -2 (sever acute respiratory syndrome coronavirus -2)
- ▶ Название заболевания – COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года

Опасные человеческие коронавирусы

- ▶ В конце 2002 года появился коронавирус SARS (SARS-CoV) **severe acute respiratory syndrome = тяжелый острый респираторный синдром** (ТОРС), «пурпурная смерть». До вспышки SARS-CoV 2002–2003 годов считалось, что у людей коронавирусы вызывают только лёгкие респираторные инфекции. Заболели около 8000, около 800 умерли (летальность 10%).
- ▶ В 2012 году появился новый коронавирус MERS (MERS-CoV) – **Middle East Respiratory Syndrome = ближневосточный респираторный синдром**. У 30% больных - бессимптомно или в лёгкой форме, у 40% - в тяжёлой с летальным исходом. Зарегистрировано 2,465 лабораторно подтвержденных случаев, из них 850 смертей (летальность 34.5%).

Оба опасных штамма коронавируса появились в результате мутации

Мутации вирусов

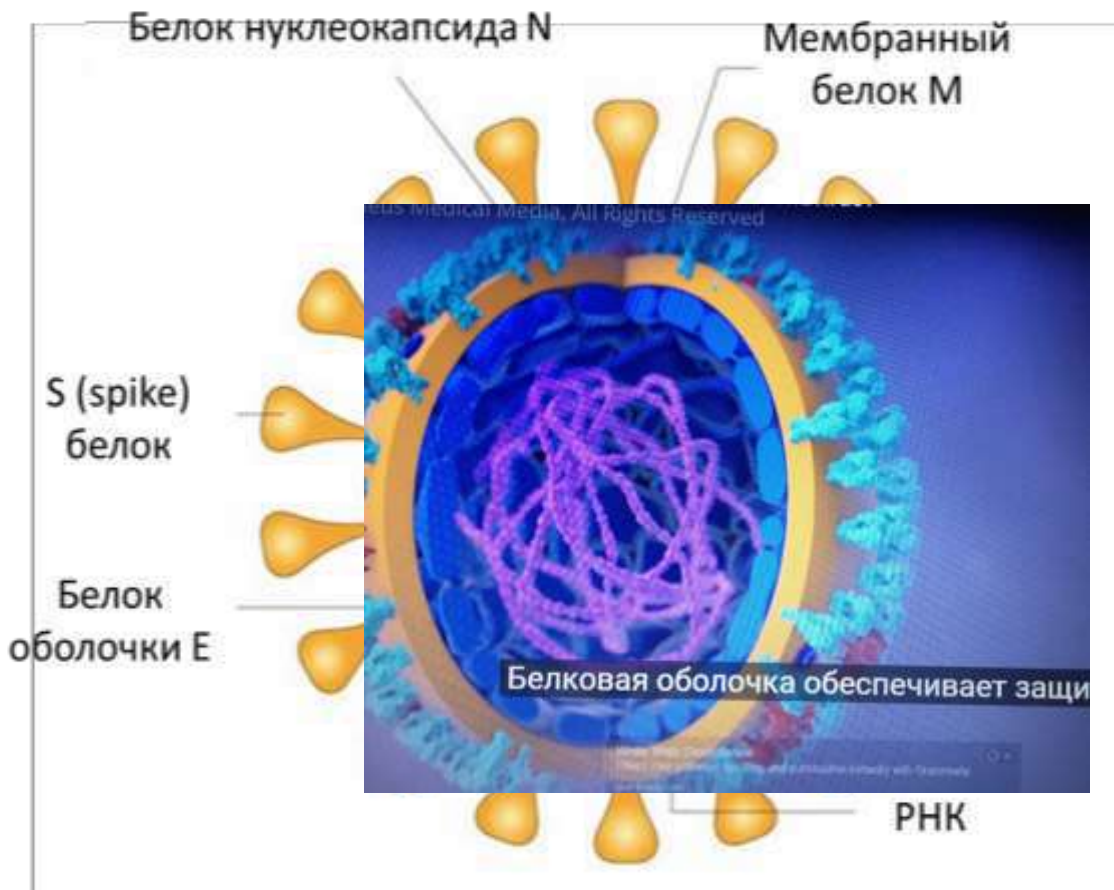
- ▶ в 2015 году - американские биологи создали «химеру» из вируса подковоносых летучих мышей Китая, известного как SHC014:
- ▶ его поверхностный белок перенесли в вирус SARS, живущий в легких подопытных мышей (для моделирования заражения человека).
- ▶ Ученые доказали, что вирус SHC014 уже обладает всеми необходимыми орудиями для связывания с ключевым рецептором клеток человека.
- ▶ Эксперимент подтвердил гипотезу о возможности прямого заражения человека коронавирусами летучих мышей в случае естественной мутации

Вирус SARS-CoV-2

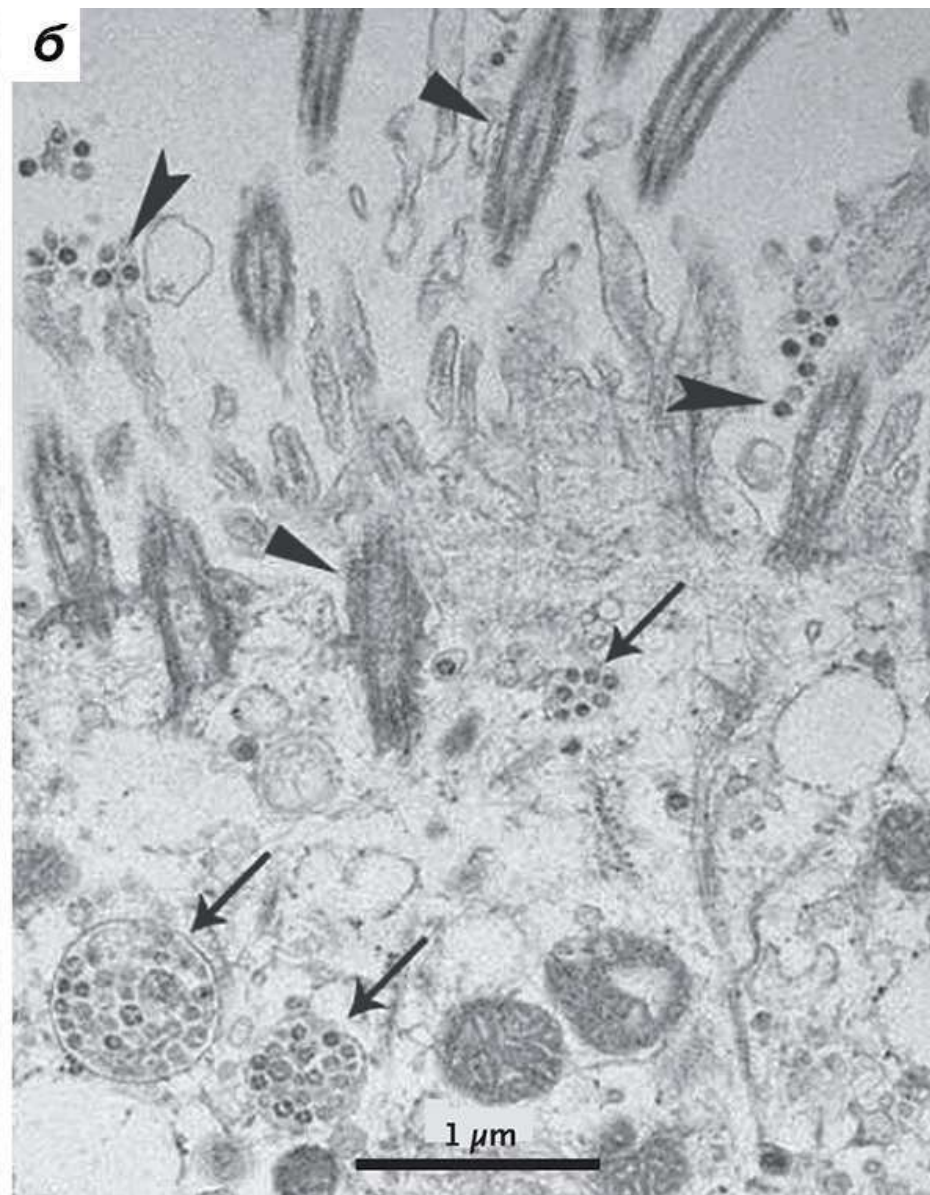
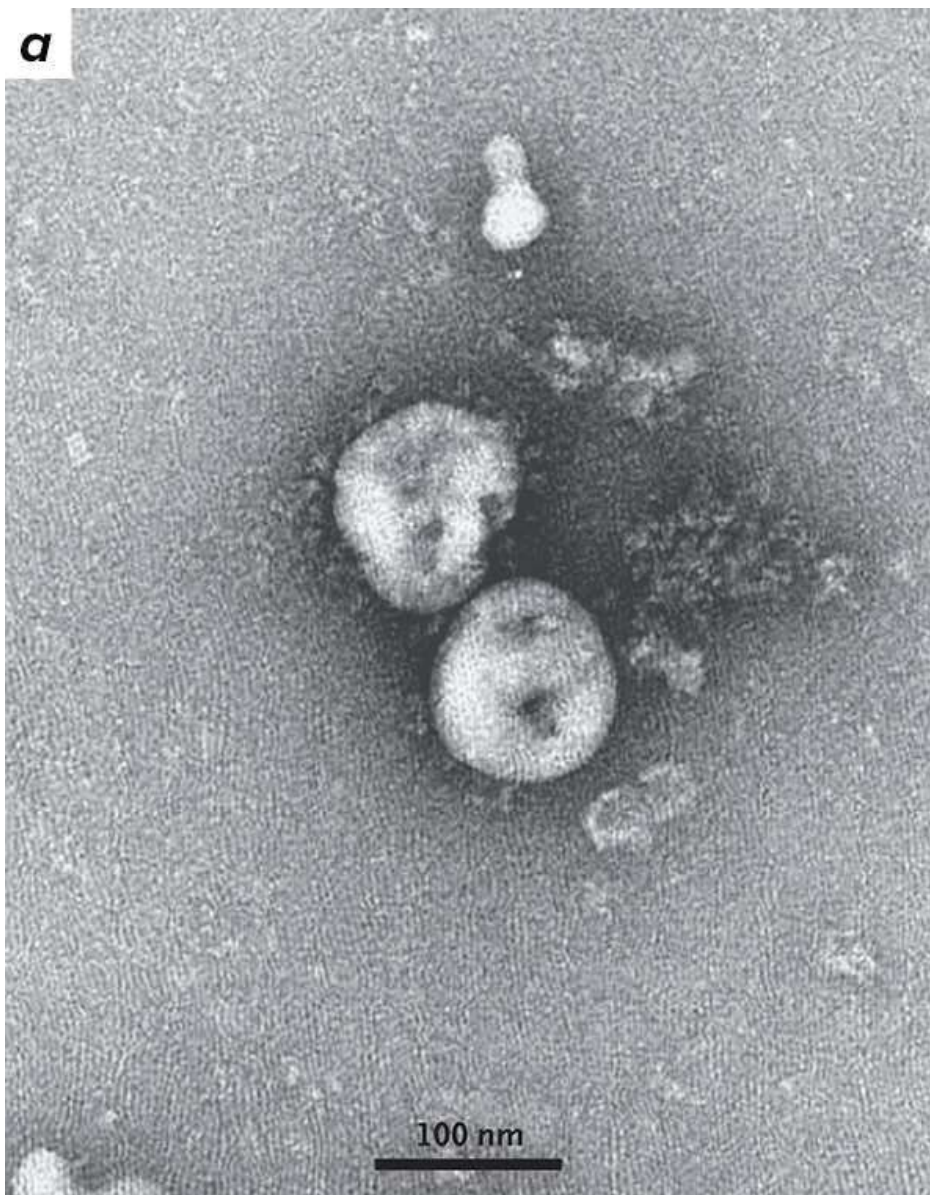
- ▶ Новый коронавирус гомологичен с SARS-CoV-1 (вспышка в 2002) на 79%
- ▶ С коронавирусом, выделенным из подковоносых летучих мышей – 96%
- ▶ С коронавирусом, выделенным из панголинов – 99%

- ▶ Вирус получил возможность связываться с рецепторами человеческого тела благодаря мутации
- ▶ Рецептор для проникновения вируса – ангиотензин-превращающий фермент-2, который также может связываться с человеческим респираторным коронавирусом NL63.

Схема строения вируса



- сферические частицы диаметром 120 нм
- оболочка вириона содержит булавовидные отростки (S, spike)
- белки оболочки E
- мембранный белок M
- нуклеокапсидный белок N
- РНК



Визуализация COVID-19 с помощью трансмиссионной электронной микроскопии: изолированные частицы вируса (слева) и вирус в клетках дыхательных путей человека (справа; отмечен стрелками)

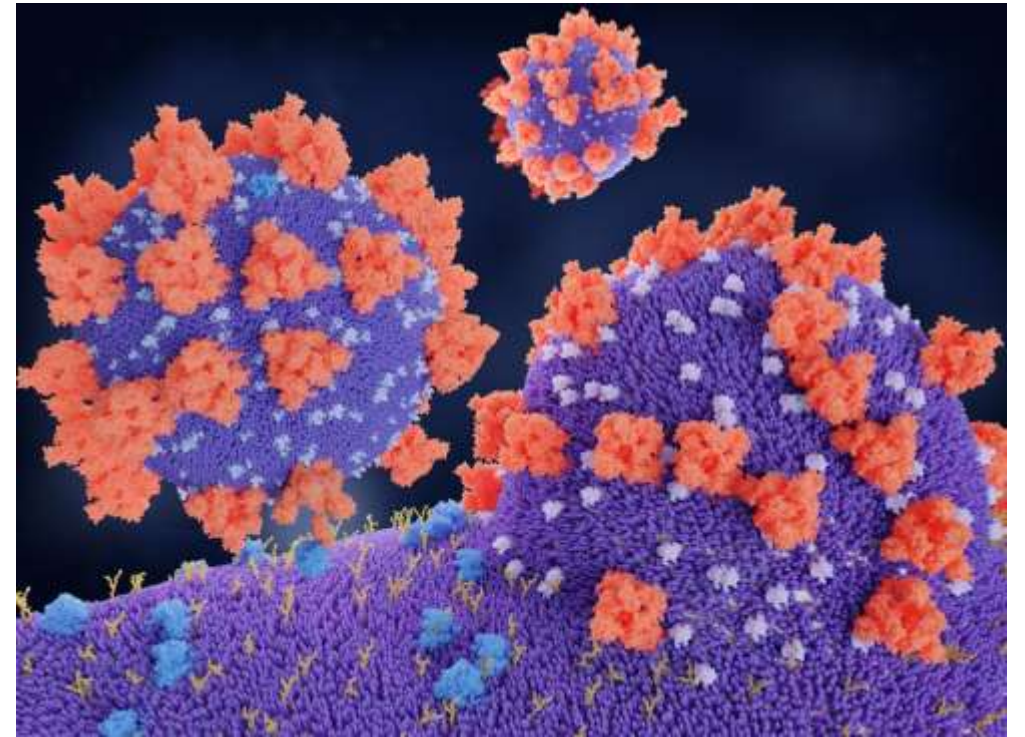
Патогенез



Считается, что вирус попадает в клетку присоединением к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 на альвеолах. Этим же путём происходило проникновение в случае вируса SARS-CoV, однако структура домена связывания с рецептором в случае SARS-CoV-2 предполагает возможно более сильное взаимодействие с рецептором

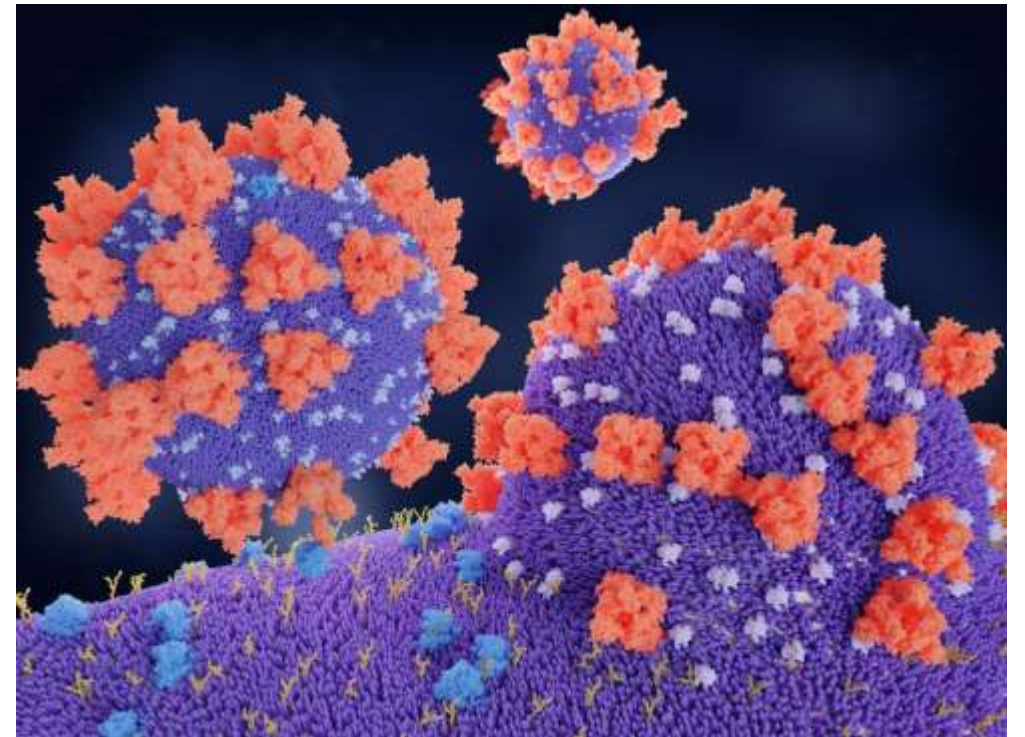
Вирус проникает в клетку через связывание с ACE-2

- ▶ Экспрессия этих рецепторов относительно высокая в альвеоцитах, что обуславливает тропность вируса к легочной ткани
- ▶ Применение ингибиторов АПФ или БРА не влияет на вероятность заболевания и варианты его течения



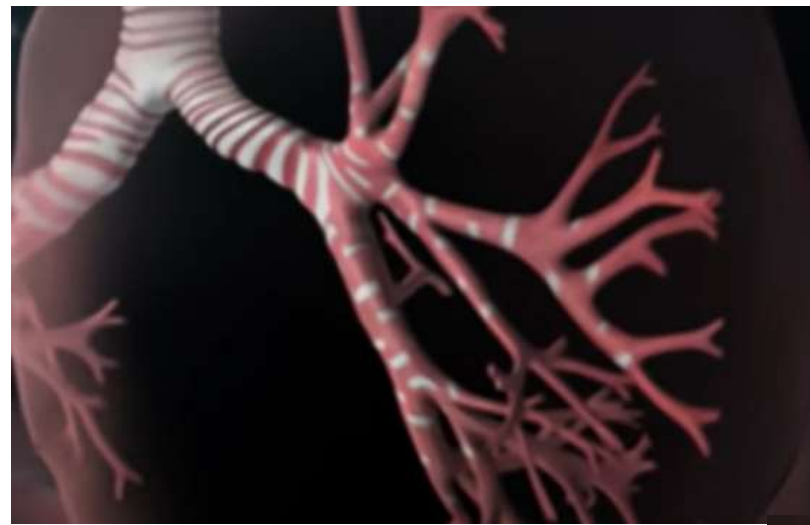
Вирус проникает в клетку через связывание с ACE-2

- ▶ Экспрессия этих рецепторов относительно высокая в **у мужчин** – вероятность развития более тяжелой формы выше, но скорее это связано с большим числом поведенческих факторов риска у мужчин (курение, АГ, избыточная масса тела и т.п.)
- ▶ У людей **с ожирением** – риск развития тяжелого течения выше – больше факторов риска (метаболический синдром, СД, АГ, ИБС) – сходство с гриппом
- ▶ **Дети** – достоверно чаще болезнь протекает в легкой или бессимптомной форме (в том числе у младенцев и новорожденных) – них **достоверно меньше рецепторов** для связывания вируса – чем младше ребенок – тем меньше рецепторов

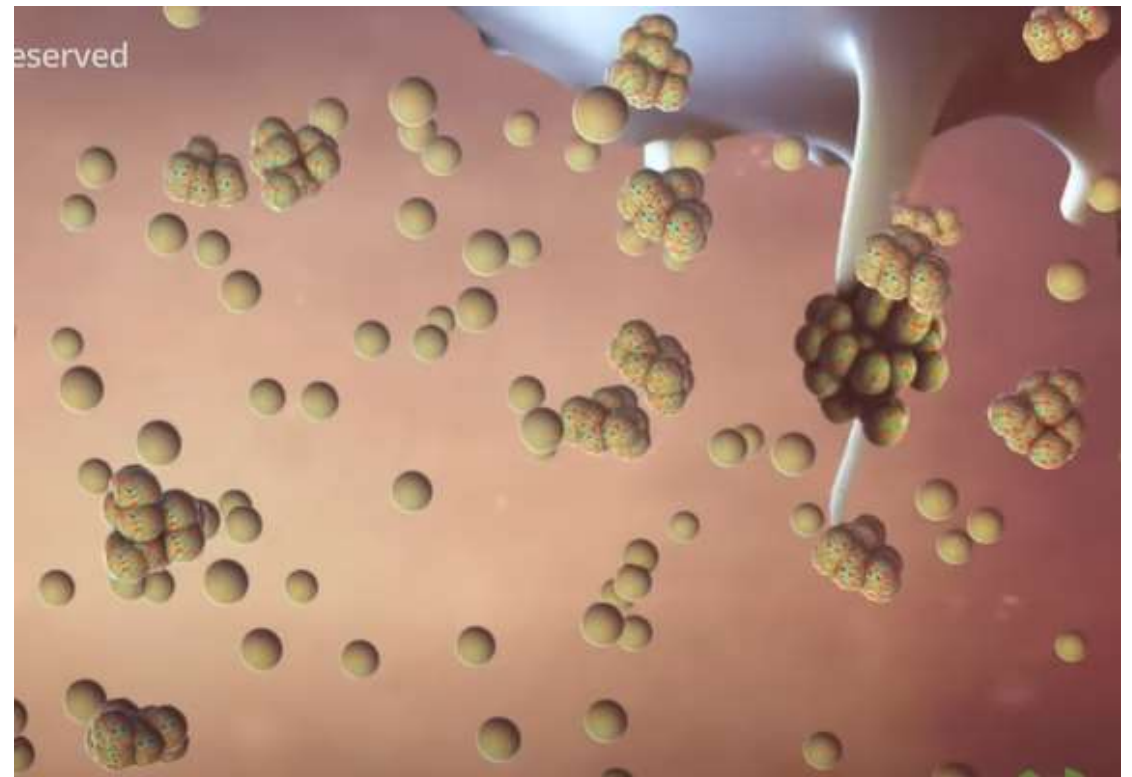




Рибосомы используют генетическую информацию вируса для создания вирусных белков, таких же как в шипах на поверхности вируса. Полностью зрелые белки отпочковываются с пузырьками, которые сливаются с наружным слоем клеточной мембраны



При дыхании воздух попадает в бронхи – бронхиолы – альвеолы. Каждая альвеола надувается как шарик, когда выдыхается сдувается. Кислород из вдыхаемого воздуха переходит в капилляры



В здоровом организме реснички постоянно выталкивают слизь и микробы из дыхательных путей. Клетки иммунной системы (макрофаги) атакуют вирусы и микробы, проникающие сквозь реснички и слизь.

Инфицирование

- ▶ Вирус попадает проникает в организм через слизистые носа и горла
- ▶ Для проникновения в клетки вирус должен связаться с рецептором ангиотензин-превращающего фермента – 2 – ACE-2
- ▶ Инкубационный период в среднем 4 дня, может продлиться до 14 дней, медиана установлена в 5 ± 2 дня (в 97,5% случаев)
- ▶ Инфицированный человек заразен за **2 дня** до появления симптомов ($1,7 \pm 0,7$ дня)
- ▶ вирус выделяется в воздух при чихании, кашле, пении, разговоре до 5-10 дня от начала заболевания, в это время риск заражения максимален
- ▶ далее – вирионы могут выделяться, но они уже не так патогенны (ПЦР может быть положительным, но человек уже не заразен через 2 недели от начала заболевания)



Если инфекционный процесс не ограничен на уровне верхних дыхательных путей – вирус поражает легкие с развитием вирусной пневмонии.

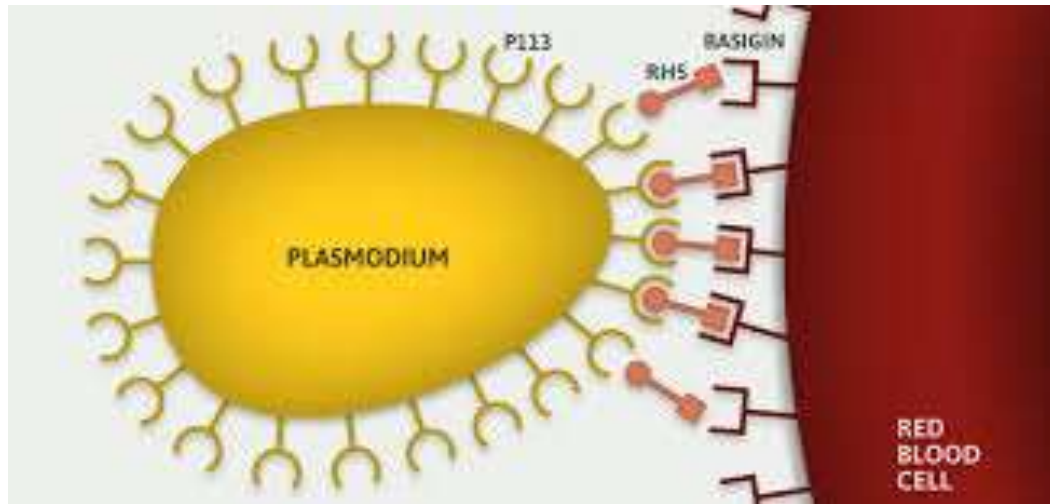
В этом случае поражение **всегда двухстороннее** (в отличие от бактериальной), носит сначала интерстициальный характер, затем появляется выпот в альвеолах – но не такой интенсивный как при бактериальной (поэтому на КТ **инфильтрация по типу «матового стекла»**, тогда как при бактериальной – инфильтрация более плотная).

Аускультативно – только ослабление дыхательных шумов.

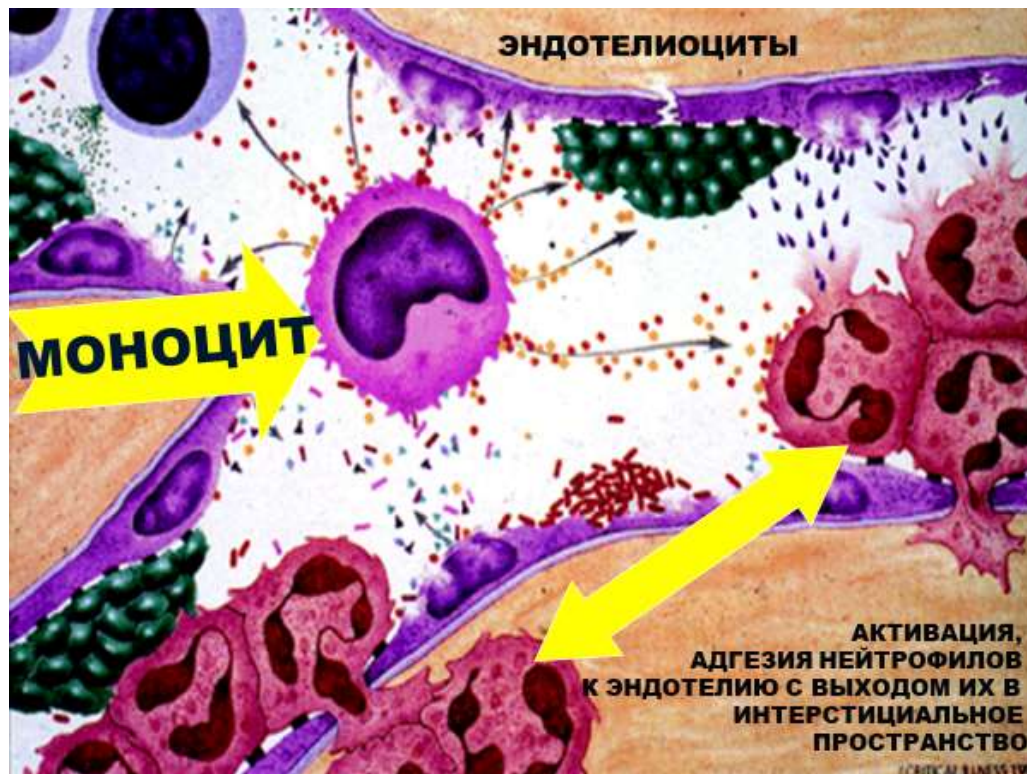
Манифестация

На основании анализа 72,314 COVID-19 в Китае среди больных с клиническими проявлениями заболевания и госпитализированных в:

- ▶ 81% наблюдалось среднетяжелое течение (без пневмонии или нетяжелая пневмония до 50% поражения)
 - ▶ 14% - тяжелое течение (гипоксия, одышка, ДН, развитие вирусной пневмонии в течение 24-48 часов с поражением более 50%)
 - ▶ 5% - критическое крайне тяжелое течение (ИТШ, ДН 2-3 ст, ОРДС, сепсис)
 - ▶ 2.3% - фатальное
-
- ▶ Первоначальная летальность среди госпитализированных была 3,8%, уточненная летальность (после подсчета всех случаев, в том числе умерших дома) – в два раза выше



Еще один механизм патогенности вируса – это связывание с рецептором CD147+ (базигин) или индуктор внеклеточной матрицы металлопротеиназы, относится к суперсемейству иммуноглобулинов, на поверхности эритроцитов и лимфоцитов. При связывании коронавируса с CD147 происходит разрушение гема (как при малярии), нарушается транспортная функция крови, образование микротромбов в паренхиматозных органах. Высвобождение железа - выброс провоспалительных цитокинов с развитием «цитокинового шторма» - ОРДС



Тромботические осложнения – ЭТО ДВС!!!

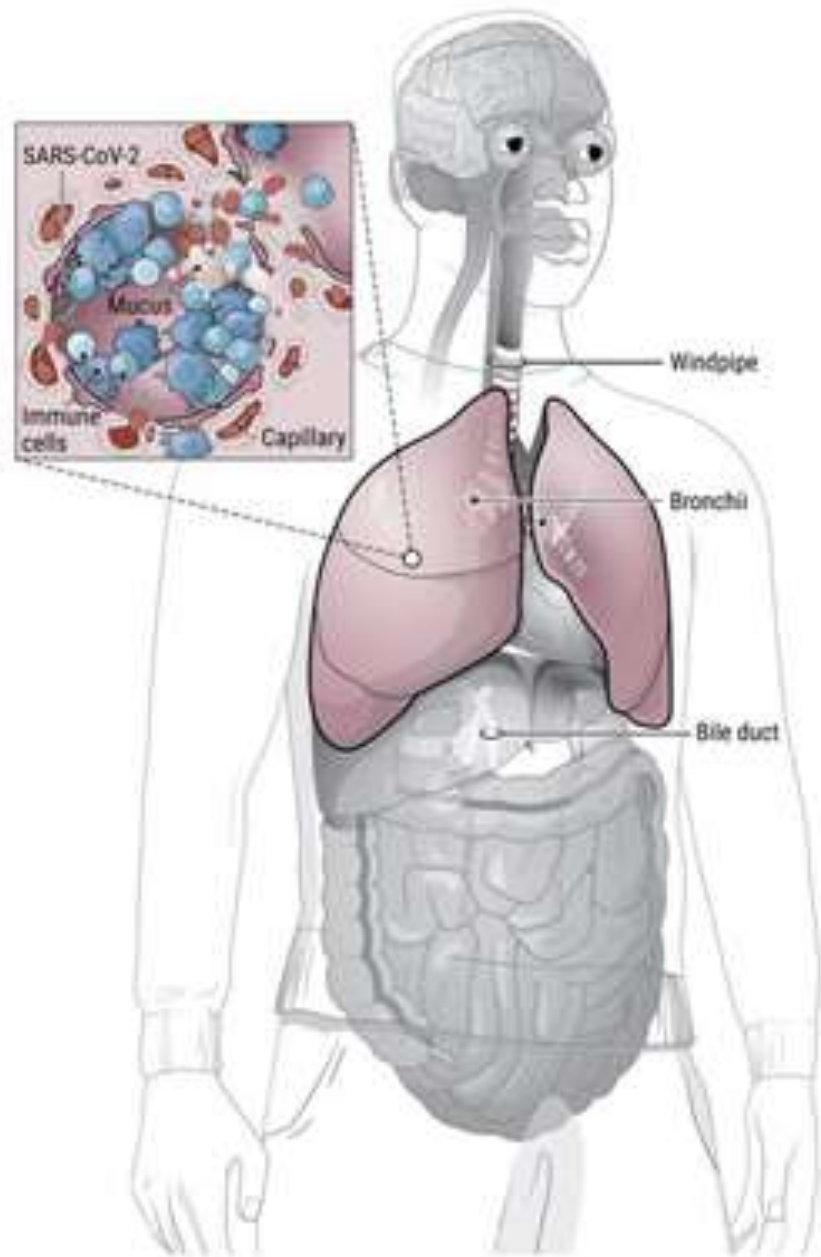
- ▶ У 70% умерших были венозные (много реже артериальные) тромбозы
- ▶ Коагулопатия ассоциируется с летальностью
- ▶ Главный предиктор плохого прогноза – Д-димер

ПОЧЕМУ при COVID19 такой высокий риск развития ДВС?

Фактор Ха расщепляет «шипики» вируса SARS-Cov2 и способствует его проникновению в клетку

Фактор Ха – активированная форма фактора X, вместе с фактором V образует ферментный комплекс, выполняющий функцию активатора протромбина

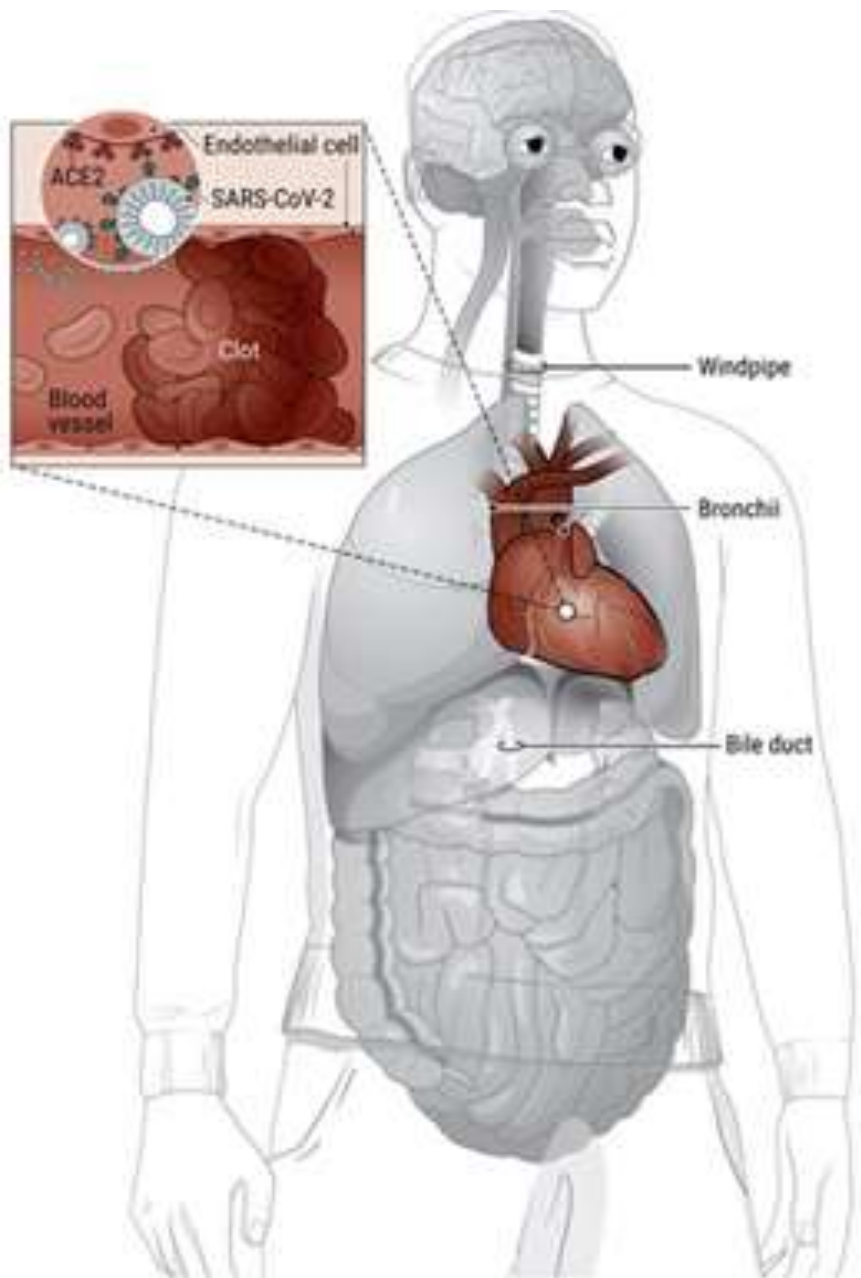
Все препараты, ингибирующие фактор Ха имеют клиническое значение в лечение COVID19 - ривароксабан, апиксабан и эдоксабан



Легкие

- ▶ Поражение легких может быть в форме пневмонии
- ▶ А также в форме острого респираторного дистресс синдрома – в 20-41% случаев
- ▶ На видео – 3d визуализация у 56-летнего пациента в одном из госпиталей Вашингтона

<https://youtu.be/9rgJOBHwTkM>



Сердце

- ▶ До 20% случаев по типу острого миокардита
- ▶ Особенно среди пожилых пациентов уже имеющих ОРДС
- ▶ Причина – цитокиновый шторм
- ▶ Диагностический критерий – повышение уровня тропонина

Печень

- ▶ Повышение АЛТ и АСТ наблюдается у 25-30% больных, при этом почти у всех АСТ>АЛТ
- ▶ **Реактивный гепатит – за счет гиперпродукции белков острой фазы гепатоцитами (?) – повреждение гепатоцитов –**
- ▶ **Повышение выше 5 норм – риск развития ОРДС (?)**
- ▶ Повышение АЛТ и АСТ – токсическое действие лек.препаратов и/или алкоголь (надо исключать по анамнезу)
- ▶ Прямое повреждение гепатоцитов (при сепсисе)
- ▶ Очень редко – ОБГ, вызванный SARS-Cov2

Другие органы и системы

▶ Почки

- ▶ – по типу ОПП – прямое повреждение почек с образованием микротромбов (ДВС-синдром)
- ▶ Риск выше у больных с уже имеющейся патологией почек

▶ МОЗГ

- ▶ Описаны случаи острого вирусного энцефалита с развитием геморрагического воспаления (как при крайне тяжелом гриппе) с летальным исходом
- ▶ Возможно развитие ADEM – острый диффузный энцефаломиелит
- ▶ Группа риска – больные с уже имеющейся патологией нервной системы

Пути передачи

- ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНЫЙ
- КОНТАКТНО-БЫТОВОЙ

Воздушно-капельный

- ▶ Это основной путь передачи
- ▶ Источник – больной человек с симптомами чихания и кашля
- ▶ Капли (более 5 мкм, быстро оседают на поверхности) могут разлетаться при чихании и кашле на расстоянии 1-1,5 м (максимум 2 м)
- ▶ При легком течении пациент наиболее заразен в первую неделю болезни, заразность резко снижается на второй неделе
- ▶ При среднетяжелом и тяжелом течении – больной дольше выделяет вирусы – он остается заразным и на второй неделе болезни.



Безсимптомные носители

- ▶ Может ли бессимптомный носитель быть источником инфекции?
- ▶ Исследования показали, что наибольшая вирусная нагрузка была у пациентов за 2-3 $(1,7 \pm 0,7 \text{ дня})$ дня до появления каких-либо симптомов инфекции
- ▶ В это время человек может быть источником инфекции, но основной путь передачи будет контактно-бытовой и возможно аэрозольный (воздушный)

Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.

Nat Med. 2020; (ISSN: 1546-170X)

He X; Lau EHY; Wu P; Deng X; Wang J; Hao X; Lau YC; Wong JY; Guan Y; Tan X; Mo X; Chen Y; Liao B; Chen W; Hu F; Zhang Q; Zhong M; Wu Y; Zhao L; Zhang F; Cowling BJ; Li F; Leung GM

Контактно-бытовой

- ▶ Вирус выживает на поверхностях (оседают капли размером более 5 мкм)
- ▶ Выживаемость зависит от температуры и влажности воздуха
- ▶ наиболее длительно вирус выживает на пористых поверхностях
- ▶ и медицинских перчатках (как латекс так и нитриловых)



ЖИВУЧЕСТЬ КОРОНАВИРУСА НА РАЗЛИЧНЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ



Источник: J. Hosp. Infect. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>

Примечание: на активность коронавируса могут влиять температуры выше 30 °C. Авторы также подтверждают, что коронавирус может быть эффективно уничтожен при дезинфекции в домашних условиях.

Medscape

Сколько живет коронавирус на поверхностях?

На бумаге

до 30 минут

На дереве, одежде

до 1 дня

На банкнотах, стекле

до 2 дней

На пластике, нержавеющей стали

до 4 дней

На медицинской маске

до 4 дней (внутренний слой)

до 7 дней (внешний слой)



Со временем концентрация вируса снижается. Обнаружение вируса приборами не значит, что при бытовом контакте обязательно будет заражение.

© TACC, 2020. Источник: Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. 2020. (Стабильность SARS-CoV-2 при разных условиях окружающей среды).

Аэрозольный путь передачи

— частицы менее 5 мкм – могут долго оставаться в воздухе

- ▶ SARS-CoV-2 оставался жизнеспособным в аэрозолях на протяжении 3-х часов, со снижением инфекционного титра с $10^{3,5}$ до $10^{2,7}$ TCID₅₀/L.
- ▶ Поэтому аэрозольный путь передачи возможен, но гораздо менее вероятен, чем воздушно-капельный
- ▶ Ношение маски снижает риск такой передачи на 80%



Ношение обычной маски снижает риск инфицирования при респираторных вирусах как от капель, так и от аэрозоля

Капли
Без маски

С
МАСКОЙ

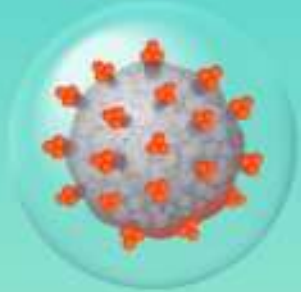
Аэрозоль
Без маски

С
МАСКОЙ


Virus type	Droplet particles >5 μm			Aerosol particles ≤ 5 μm		
	Without surgical face mask	With surgical face mask	P	Without surgical face mask	With surgical face mask	P
Detection of virus						
	No. positive/no. total (%)	No. positive/no. total (%)		No. positive/no. total (%)	No. positive/no. total (%)	
Coronavirus	3 of 10 (30)	0 of 11 (0)	0.09	4 of 10 (40)	0 of 11 (0)	0.04
Influenza virus	6 of 23 (26)	1 of 27 (4)	0.04	8 of 23 (35)	6 of 27 (22)	0.36
Rhinovirus	9 of 32 (28)	6 of 27 (22)	0.77	19 of 34 (56)	12 of 32 (38)	0.15
Viral load (log₁₀ virus copies per sample)						
	Median (IQR)	Median (IQR)		Median (IQR)	Median (IQR)	
Coronavirus	0.3 (0.3, 1.2)	0.3 (0.3, 0.3)	0.07	0.3 (0.3, 3.3)	0.3 (0.3, 0.3)	0.02
Influenza virus	0.3 (0.3, 1.1)	0.3 (0.3, 0.3)	0.01	0.3 (0.3, 3.0)	0.3 (0.3, 0.3)	0.26
Rhinovirus	0.3 (0.3, 1.3)	0.3 (0.3, 0.3)	0.44	1.8 (0.3, 2.8)	0.3 (0.3, 2.4)	0.12


P values for comparing the frequency of respiratory virus detection between the mask intervention were obtained by two-sided Fisher's exact test and (two-sided) P values for mask intervention as predictor of log₁₀ virus copies per sample were obtained by an unadjusted univariate Tobit regression model, which allowed for censoring at the lower limit of detection of the RT-PCR assay, with significant differences in bold. Undetectable values were imputed as 0.3 log₁₀ virus copies per sample. IQR, interquartile range.

Менее устойчив по сравнению с некоторыми другими вирусами




КОРОНАВИРУС 2019-NCOV

 На поверхностях в среде с влажностью 40% и температурой +22 °C – от нескольких часов до 5 дней

 Неустойчив к дезинфектантам. Погибает в течение 15 минут при нагревании до 56 °C



ВИРУС ГРИППА



 В воздухе помещений при температуре +22 °C – от 2 до 9 часов

На руках человека – 5 минут

На металле и пластмассе – 24–48 часов


В холодильнике (+3 °C – +4 °C) – до 7 суток

На изделиях из тканей (полотенца, носовые платки) – до 11 суток

 Полностью погибают при температуре от +60 °C
 Чувствительны ко всем основным группам дезинфицирующих средств




РОТАВИРУСЫ

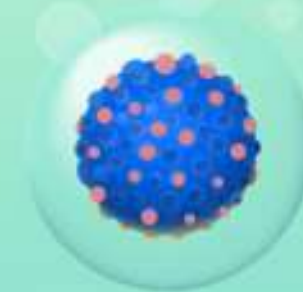
 В испражнениях больных – от нескольких недель до 7 месяцев

В водопроводной воде – до 2 месяцев

На различных объектах внешней среды – до 45 суток

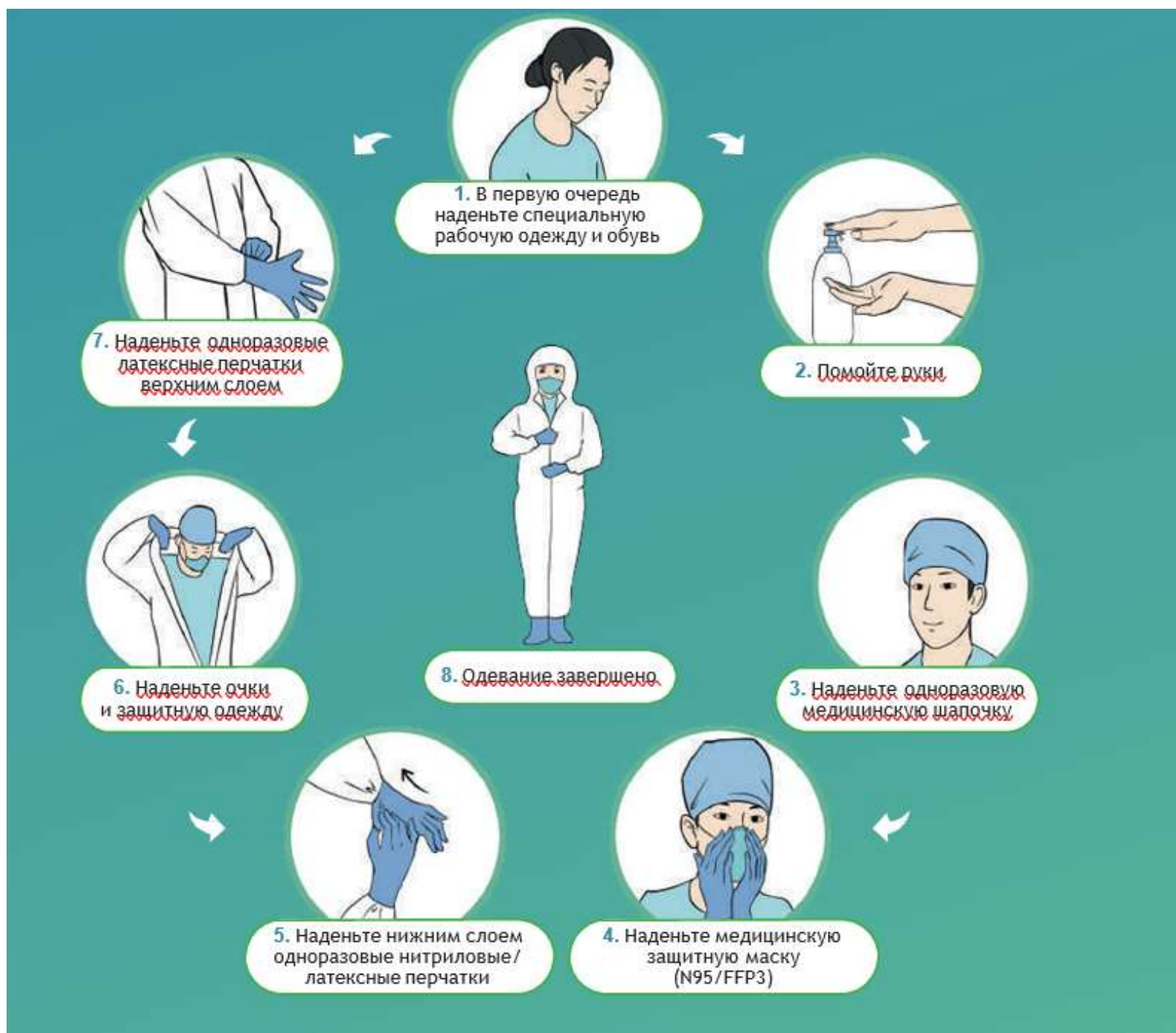
На поверхности фруктов и овощей – 5–30 суток

 Устойчивы к эфиру и детергентам, кислым значениям pH (3,0), обычным дезинфектантам. Выдерживают прогревание при температуре до 50 °C, не погибают при обычном хлорировании воды



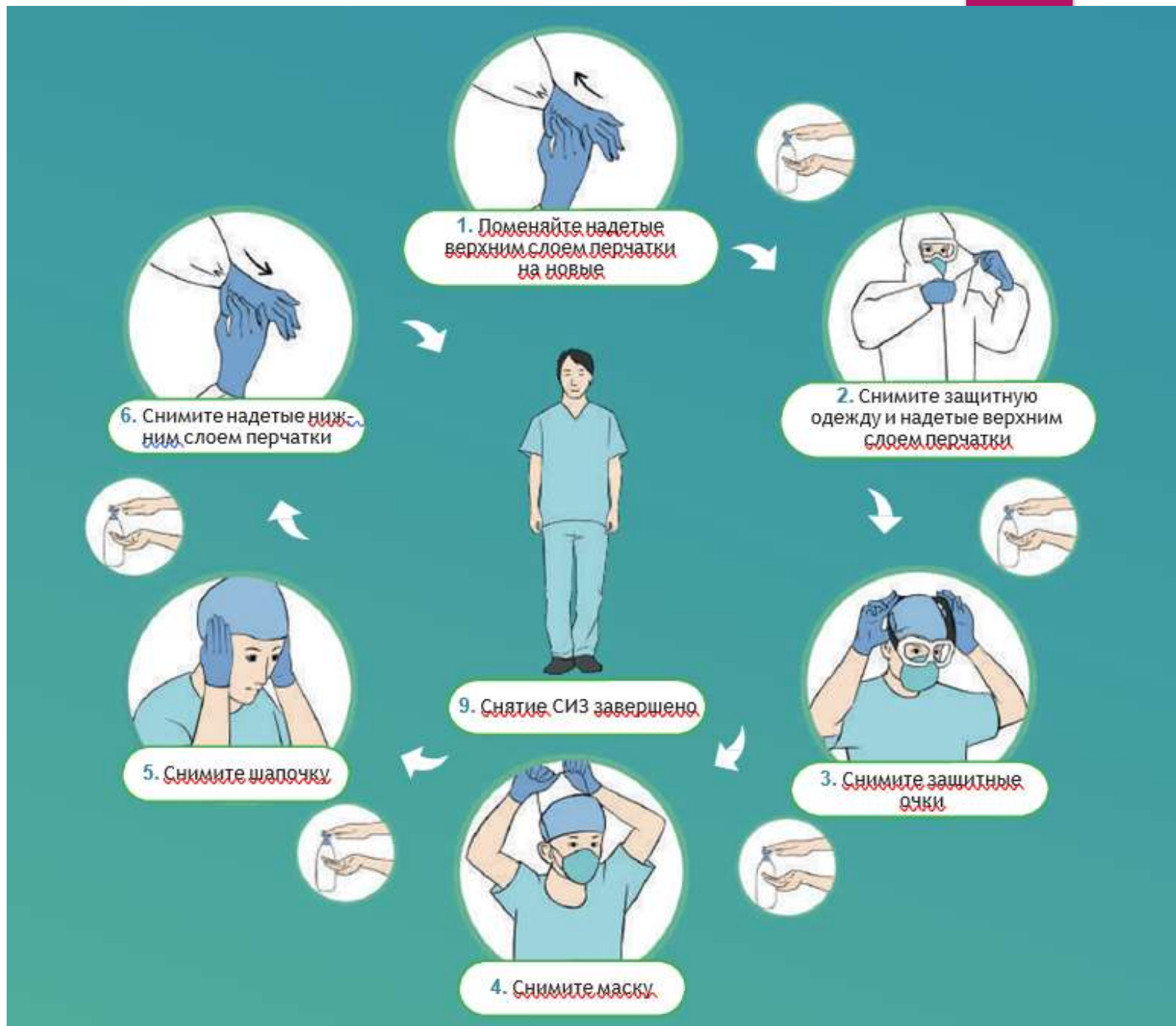
Как правильно пользоваться СИЗ

- ▶ Одевание и снятие СИЗ.pdf
- ▶ <https://youtu.be/TgWUX7fD4-A>
- ▶ <https://www.youtube.com/watch?v=hY3C-ZHNc5c>



► Регламент одевания СИЗ

► Регламент снятия СИЗ



Порядок дезинфекции стетоскопа

<https://youtu.be/bn8Kw6VpR3s>

1. Возьмите марлевую салфетку.
2. Смочите салфетку 70% этиловым спиртом.
3. Протрите салфеткой, смоченной в спирте, резиновые трубки, затем головку стетофонендоскопа.
4. Сбросьте салфетку в контейнер для отходов класса В.
5. Дождитесь полного высыхания спирта на поверхности прибора.
6. Возьмите новую салфетку.
7. Смочите салфетку 70% этиловым спиртом.
8. Повторно протрите резиновые трубки и головку прибора.
9. Сбросьте салфетку в контейнер для отходов класса В.
10. Дождитесь полного высыхания спирта на поверхности прибора.
11. Возьмите новую салфетку.
12. Смочите салфетку 70% этиловым спиртом.
13. Повторно протрите резиновые трубки и головку прибора.
14. Сбросьте салфетку в контейнер для отходов класса В.
15. Дождитесь полного высыхания спирта на поверхности прибора.
16. После высыхания спирта прибор готов к дальнейшему использованию.

Дезинфекция респираторов для повторного использования – исключительная мера в условиях дефицита (рекомендации CDC)

ULTRAVIOLET GERMICIDAL IRRADIATION



VAPOROUS HYDROGEN PEROXIDE



MOIST HEAT



УФО облучение не менее 60 минут (можно повторять трижды), перекись водорода – не менее 10 минут (можно повторять трижды), влажное или сухое нагревание не менее 70°C (можно повторять только дважды)