

Коронавирусы – генетическое разнообразие и высокая способность к рекомбинации, межвидовым скачкам и появлению новых видов коронавирусов

- SARS-CoV (2003) → летучие мыши → циветы (семейство Виверровые) → человек
- MERS-CoV (2012) → летучие мыши → верблюды-дромадеры → человек
- SARS-CoV-2 (2019) → летучие мыши → панголины → человек
- Гетерогенность COVID-19
 - Мутационная и конформационная изменчивость Spike-белка
- Особенности популяционной генетической детерминированности экспрессии ACE2-рецептора

Происхождение инфекции SARS-CoV2 или COVID-19 у людей.



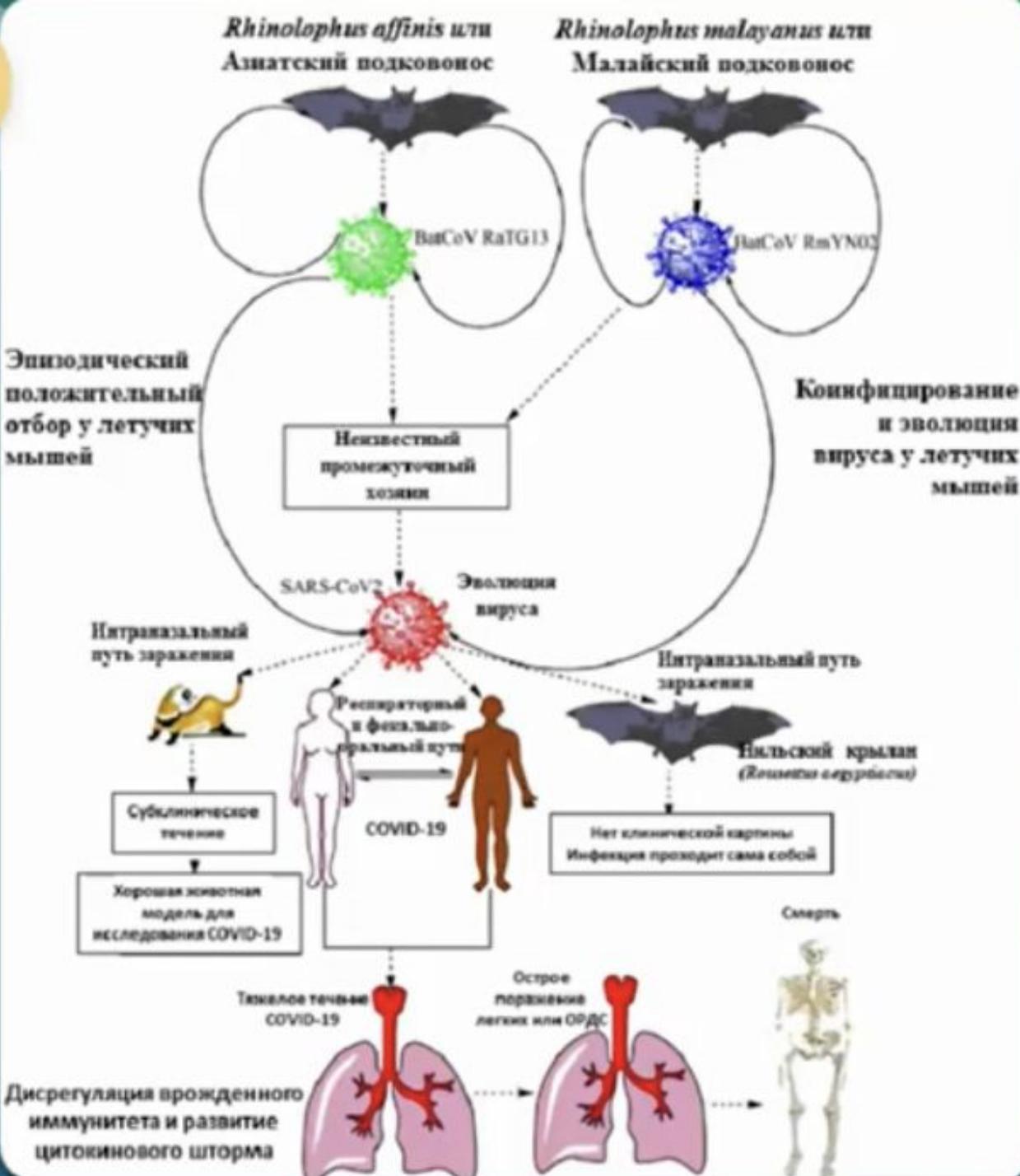
Формы вирусов BatCoV RaTG13 и RmYN02 наиболее близки к SARS-CoV2. Однако не вызывают инфекцию в естественных условиях

Теории:

1. Использование вирусом промежуточного хозяина
2. Эволюция вируса и положительный эпизодический отбор у летучих мышей

Хорьки - модель бессимптомной инфекции SARS-CoV2 людей

Тяжелая инфекция SARS-CoV2 у людей вызывает тяжелую пневмонию, цитокиновый шторм и связанный с ней ОРДС



Отличия SARS-CoV-2 от SARS-CoV-1 и MERS

- Высокий нейроинвазивный потенциал
- Более высокая афинность к АПФ-2 рецептору, чем SARS-CoV-1
- Возможность хронической персистенции SARS-CoV-2 в мозге животных

Пути проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС

- Гематогенный
- Через поврежденный ГЭБ в связи с повреждением эндотелия
- Аксональный ретроградный
- Транссинаптический (от обонятельной луковицы)

Аутоиммунные и ревматические проявления, связанные с COVID-19



Общие проявления COVID-19 и системные аутоиммунные заболевания

1. Клиническое разнообразие и полиорганное поражение
2. Изменения в крови (лимфопения, повышенные нейрофильтро/лимфоцитарного индекса, анемия, тромбоцитопения, высокие уровни СРБ, ферритина, D-димера)
3. Симптомы цитокинового шторма и синдромы активации макрофагов (повышение IL-1 β , IL-6)
4. Гиперактивность В-лимфоцитов и образование аутоантител к фосфолипидам, наличие антинуклеарного фактора, антител к бета-2-гликопротеину
5. Высокий риск тромбоэмболий и венозных тромбозов
6. Сходная эффективность препаратов при системных заболеваниях и COVID-19: ГКС, антицитокиновые моноклональные АТ к IL-6 R – (тоцилизумаб, сарилумаб), к IL-1 R (акинра), противомалярийные препараты (гидроксихлорохин)

Основные механизмы развития аутоиммунных заболеваний при COVID-19

1. Молекулярная мимикрия

1. Сходство эпитопов белков SARS-CoV-2 и различных белков олигодендроцитов, миелина, аксонов.
2. У части больных COVID-19 выявляются аутоантитела к невральным структурам.
 - анти-МОГ АТ (миelin-олигодендроцитарный гликопротеин)
 - анти Caspr2 АТ (контактин-ассоциированный подобный белок)
 - анти GD11 АТ (ганглиозид)

Основные механизмы развития аутоиммунных заболеваний при COVID-19

2. Нарушение иммунной толерантности

1. Активация нейтрофилов и макрофагов
2. Дисбаланс Т- и В-клеток
3. Активация аутореактивных клеток (*bystander activation*)
4. Экспансия эпитопов
5. Изменение профилей Т- и В-клеток, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хемокинов
6. Нарушение микробиоты (в результате поражения кишечника SARS-CoV-2)

Коронавирусы и РС

- 1980** – Burks J. впервые выявил коронавирусные частицы в мозге больных РС¹
- 1982** – Salmi A. Анти-HCoV антитела в ЦСЖ выявлены при РС²
- 2000** – Arbour N. HCoV-РНК в мозге больных РС (CoV-OC 43, CoV-229Z) в 48% случаев³
- 2004** – Gonzales DM. У животных персистирующая коронавирусная инфекция вызывает хроническую демиелинизацию⁴
- 2020** – Yachou Y. Инфицирование трансгенных мышей (hACE2 mice) SARS-CoV-2, идентификация вирусных частиц в нейронах таламуса и ствола⁵
- 2020** – Аутоиммунные заболевания ЦНС и ПНС при COVID-19 (ОРЭМ, миастения, синдром Гийена-Барре, РС, оптикомиелит, миелит, аутоиммунный энцефалит, оптический неврит)⁶

1. Burks J. et al. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Brain*, 1980; 209(4459), 633–634.

2. Salmi A. et al. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1982 Mar;32(3):260-6.

3. Arbour N., Day P., Neuzil J., Talbot P.J. Neuropathology by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74(16):8613-21.

4. Gonzales DM et al. Coronavirus-induced demyelination occurs in the absence of COVID-19 neuropathy. *Journal of Neurotraumatology* 14(5) (2004) 140 – 143.

5. Yachou Y., Blumenthal A., Belknap V., Ali Banai S. Neuropathological, neurotrophic, and neuroinflammatory effects of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurology* 2020;94(10):2857-2869.

6. Kornblith J.J., Kenneth L.T. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Ann Neurol*. 2020; 10: xxix. <https://doi.org/10.1002/ana.25830>

Механизмы развития демиелинизации при COVID-19

1. Прямое повреждение олигодендроцитов вирусом
2. Цитокиновый штурм
3. Нарушения эндотелия и ГЭБ: проникновение активированных Т-лимфоцитов и макрофагов в паренхиму мозга
4. Экспрессия молекул цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), NOS 2, металлопротеаз активированной микроглией и астроцитами

COVID-19 и международные регистры РС¹⁻³

Опыт создания международных регистров для получения доказательной базы данных и последующей разработки методов лечения

Регистры	Пользователи
Регистр COVID-19 Австралии и Новой Зеландии	Неврологи Австралии и Новой Зеландии
Болгарский регистр COVID-19 SmartMS	Врачи Болгарии
Регистр клиники Кливленда MS COVID-19	Врачи клиники Кливленда
Регистр COViMS	Врачи стран Северной Америки
Датский регистр РС	Врачи Дании
Французский регистр COVISEP	Неврологи Франции
Немецкий регистр РС COVID-19	Врачи-участники немецкого регистра РС
LEOSS	Лечебные учреждения по всему миру

1. Peeters LM, et al. Mult Scler J. 2020; 26:1157-1162;

2. MSIF website. COVID-19 and MS data sharing. 2020. Эл. Источник: <https://www.msif.org/covid-19-and-ms-global-data-sharing-initiative/> Дата доступа 22.02.2021

COVID-19 и международные регистры РС

Регистры	Пользователи
Регистр MSBase COVID-19	Лечебные учреждения – участники регистра MSBase по всему миру
NeuroTransData	Врачи из Германии – участники регистра NeuroTransData
Optimise MS	Лечебные учреждения – участники регистра Optimise MS
Регистр Spanish MS	Врачи – участники Общества неврологов Испании
Регистр РС Бразилии REDONE	Неврологи из португалоговорящих стран
RELACOEM	Врачи Латинской Америки
Регистр РС Швеции (секция COVID-19)	Врачи Швеции
Регистр РС Великобритании (секция COVID-19)	Врачи Великобритании (описание случаев у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19)

Факторы, ухудшающие прогноз и течение COVID-19 при РС

I. Демографические

1. Мужской пол
2. Возраст старше 40 лет
3. Этническая предрасположенность

II. Клинические характеристики

1. Прогрессирующий тип течения
2. Уровень инвалидизации по EDSS $\geq 6,0$
3. Отсутствие адекватной терапии РС (тяжелая форма COVID-19 у пациентов с РС без ПИТРС – 46%, с ПИТРС – 15,5%)

III. Коморбидные состояния

1. Сахарный диабет
2. Ожирение
3. ХОБЛ
4. Кардиоваскулярные заболевания
5. Курение

IV. Тип ПИТРС в зависимости от риска развития инфекционных осложнений и реактивации инфекций

EDSS (Expanded Disability Status Scale) = расширенная шкала оценки степени инвалидизации; ПИТРС - препараты изменяющие течение рассеянного склероза; РС = рассеянный склероз; ХОБЛ = хроническая обструктивная болезнь легких.

Факторы, ухудшающие течение РС, оптикомиелита и других аутоиммунных воспалительных заболеваний в условиях пандемии

- Стress (страх заразиться, неизвестность, отсутствие специфического лечения COVID-19; страх не получить вовремя лечение)
- Изоляция, карантин: уменьшение социальной и двигательной активности
- Невозможность адекватно и вовремя купировать обострения
- Невозможность своевременно получать инфузии ПИТРС
- Отсутствие контактов со специалистом-неврологом

ПИТРС = препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; РС = рассеянный склероз

Sastre-Garriga J, Tintoré M, Montalban X. Keeping standards of multiple sclerosis care through the COVID-19 pandemic. *Mult Scler*. 2020 Sep;26(10):1153-1156

Снижение рисков инфицирования SARS-CoV-2

- Изоляция, карантин
- Телеконсультации
- Расширение интервалов в мониторинге лабораторных показателей и МРТ

Лечение обострений

- Переход на ГКС reg os при легких обострениях

В выборе ПИТРС

- Преимущественно выбор препаратов с низким риском инфицирования (глатирамера ацетат, интерфероны, терифлуномид, натализумаб)

Продолжение ПИТРС при ВАРС

- Увеличить интервалы между внутривенными инфузиями в зависимости от эпидобстановки (для алемтузумаба, ритуксимаба*, окрелизумаба).

*не зарегистрирован для лечения РС

МРТ = магнитно-резонансная томография; ГКС = глюкокортикоиды; ПИТРС = препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; ВАРС = высокоактивный рассеянный склероз

Лечение обострений

- Исключить наличие COVID-19 (клинические симптомы, КТ органов грудной клетки, лабораторные анализы).
 - **NB!** У пациентов, получающих ПИТРС (анти-В-клеточная терапия и другие) иммунологические анализы могут быть ложноотрицательными.
- Оценка степени тяжести обострений
- При легкой степени выбор за препаратами ГКС per os
- При средней и тяжелой степени – метилпреднизолон в/в капельно в дозе 3-5-7 г и при необходимости плазмаферез
- Не использовать митоксантрон и другие цитостатики в качестве иммуномодулирующей терапии при тяжелом обострении

ПИТРС = препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; РС = рассеянный склероз; ГКС = глюкокортикоиды; КТ = компьютерная томография

Международное исследование по влиянию COVID-19 на пациентов с РС

- **Причины изменения терапии ПИТРС**

1. Невозможность визита к врачу (64%)
 - Невозможность проведения инфузии
 - Невозможность проведения МРТ (17%)
 - Невозможность лабораторных исследований (33%)
2. Нежелание и страх пациента посетить клинику (37%)
3. Страх развития COVID-19 при использовании препаратов второй линии

В мае 2020 года специализированная группа по изучению экологической обстановки на базе Всемирной федерации неврологии (WFN) в журнале *Journal of the neurological sciences* опубликовала призыв к созданию международных неврологических регистров больных SARS-CoV-2.

В регистре фиксируется информация о неврологических нарушениях у пациента как в острую fazу COVID-19, так и в отсроченном периоде.

ФГБНУ НЦН является официальным участником регистра ENERGY (The Ean NEuro-covid ReGistrY). С октября 2020 по декабрь 2021 в базу было внесено 51 пациент с диагнозами:

РС обострение	16
РС дебют	15
Миелит	9
Оптический неврит (МОГ-ассоциированный)	4
Оптикомиелит	2
Острая полирадикулопатия	2
Автоиммунный энцефалит с анти-GAD антителами	2
ОРЭМ	1

Применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, в период пандемии COVID-19

Связанные с пандемией COVID-19 риски для пациентов, получающих иммунотерапию по поводу нейроиммунного заболевания, остаются неясными¹

Общепринятое мнение поддерживает продолжение применения ПИТРС у пациентов с РС во время пандемии, но предлагает учитывать индивидуальные для пациентов факторы риска инфекции COVID-19 при выборе ПИТРС.¹

Выполненные к настоящему времени исследования на основе крупных независимых наборов практических данных позволяют предположить, что большинство изученных ПИТРС не влияют на восприимчивость к COVID-19 или ее степень тяжести²⁻⁴

- ↓ Применение терапии интерфероном, по-видимому, снижало риск инфицирования COVID-19 в итальянской и иранской коготах,^{2,4} что может быть связано с противовирусным эффектом интерферонов⁵
- ↑ Применение антител к CD20, по-видимому, повышало риск COVID-19 в иранской когорте⁴ и повышало риск тяжелого течения COVID-19 в итальянской когорте.² Этот риск был связан с продолжительностью лечения.² Во французской когорте какая-либо связь применения ПИТРС с тяжестью COVID-19 обнаружена не была³

1. Korsukewitz C et al. Nat Rev Neurol. 2020; 16:493-505; correction Nat Rev Neurol. 2020 Jul 22: 1 [Epub ahead of print]. 2. Sormani M et al. Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, и тяжесть COVID-19 при РС. Lancet PrePrint. Jul 2020; 3. Louapre C et al. JAMA Neurol. 2020 Jun 26 [Epub ahead of print]; 4. Safavi F et al. Mult Scler Relat Disord. 2020;43:102195; 5. Saillard E et al. Antiviral Res. 2020;178:104791.