

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

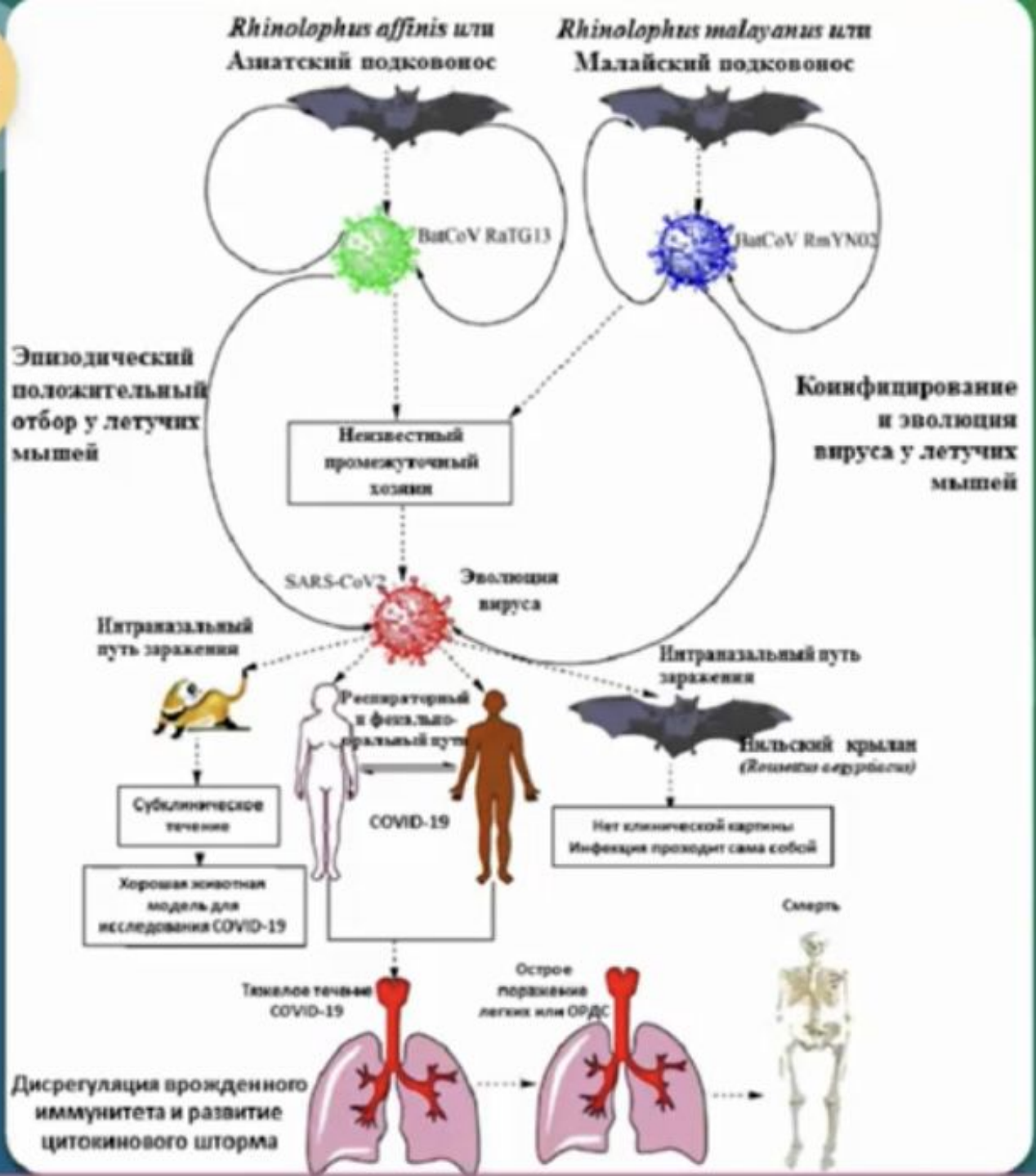
Происхождение инфекции SARS-CoV2 или COVID-19 у людей.

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



Kumar, V. (2020). Understanding the complexities of SARS-CoV2 infection and its immunology: A road to immune-based therapeutics. International Immunopharmacology, 106960.

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, повышение нейтрофильно/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 тромбозов 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), противомаларийные 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-MOG AT (миелин-олигодендроцитарный гликопротеин)
 - анти Caspr2 AT (контактин-ассоциированный подобный белок)
 - анти GD11 AT (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-PНК 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. *Science*, 1980, 206(4456), 633–634.

2. Salmi A. et al. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1982 Mar;32(3):290-5.

3. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74(16):6613-21.

4. Gonzales DM et al. Coronavirus-induced demyelination occurs in the absence of CD28-costimulatory signals. *Journal of Neuroimmunology* 146 (2004) 140 – 143.

5. Yachou Y, El Idrissi A, Bekpasov V, Al Benati S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neuro Sci* 2020;41(10):2657-2669.

6. Korshak I.J., Kenneth L.T. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Ann Neurol* 2020; 10. doi: [10.1002/ana.25620](https://doi.org/10.1002/ana.25620)

Механизмы развития демиелинизации при COVID-19

1. Прямое повреждение олигодендроцитов вирусом
2. Цитокиновый шторм
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. Зн. Источник: <https://www.msif.org/covid-19-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

III. Коморбидные состояния

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

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%)

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

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

- Стресс (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

Снижение рисков инфицирования SARS-CoV-2

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

Лечение обострений

- Переход на ГКС per 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 = глюкокортикостероиды; ПИТРС = препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; ВАРС = высокоактивный рассеянный склероз

1. Multiple Sclerosis International Federation. Global COVID-19 advice for people with MS. <https://www.mif.org/46-comunicaciones/2020/03/MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS.docx-1.pdf>. Дата доступа 20.02.2021

2. Sogamachi C et al. Would it be recommended treating multiple sclerosis relapses with high dose oral instead intravenous steroids during the COVID-19 pandemic? Yes. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2020, 46: 102449

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 = глюкокортикостероиды, 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 фазу COVID-19, так и в отсроченном периоде.

ФГБНУ НЦН является официальным участником регистра ENERGY (The European 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
Аутоиммунный 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 когортах,^{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