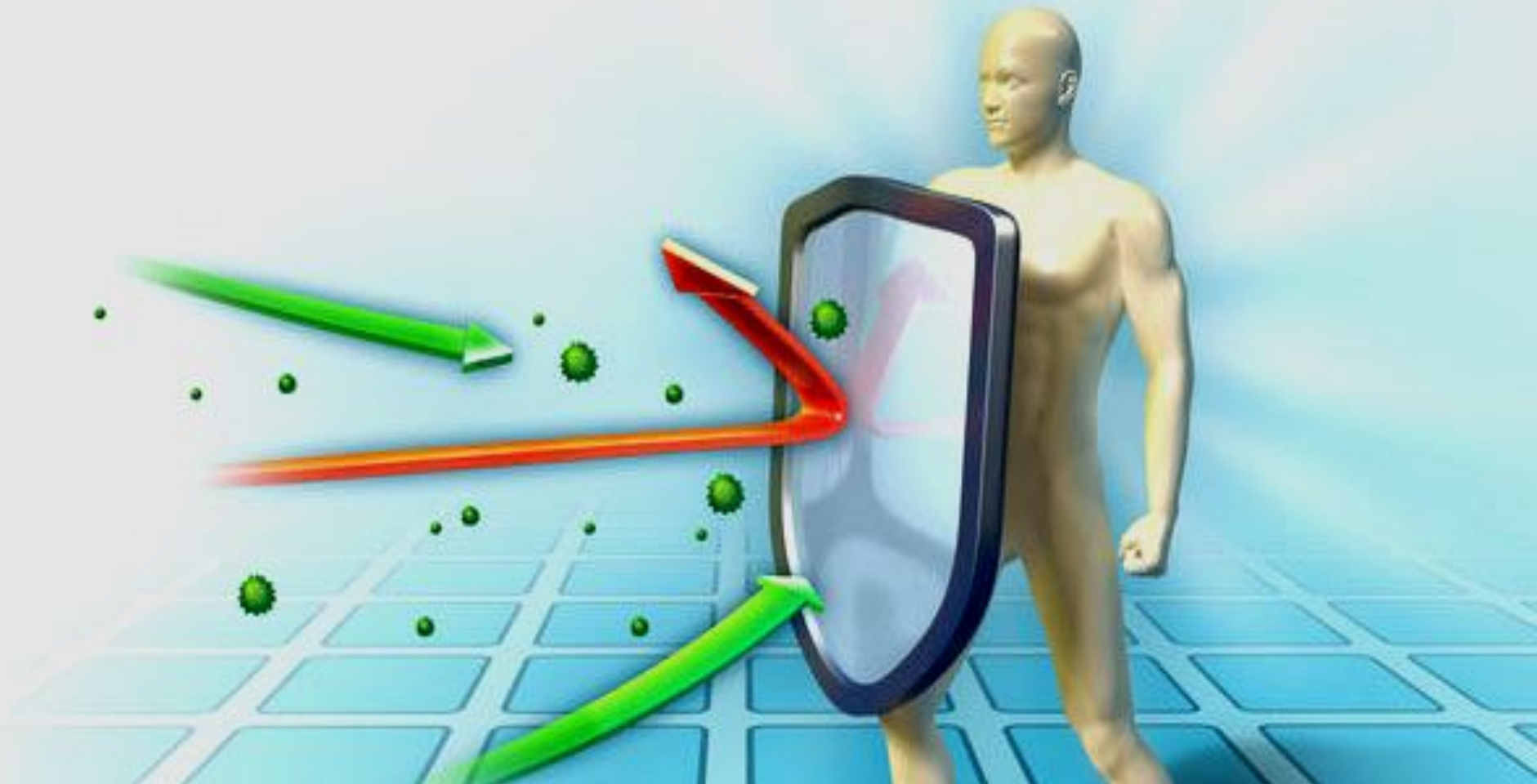


Патофизиология коронавирусной инфекции



к. мед. н., доцент кафедры
патофизиологии
Юрий Игоревич Стрельченко

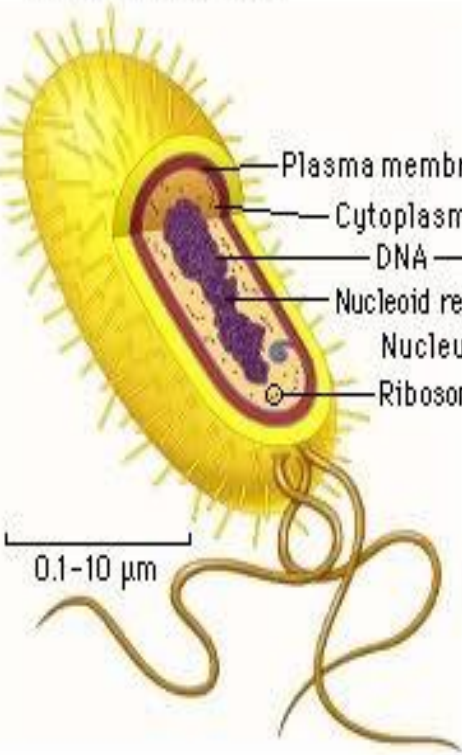
- Поздравляю – в Вас зарождается новая жизнь!

- Доктор, но я же мужчина!

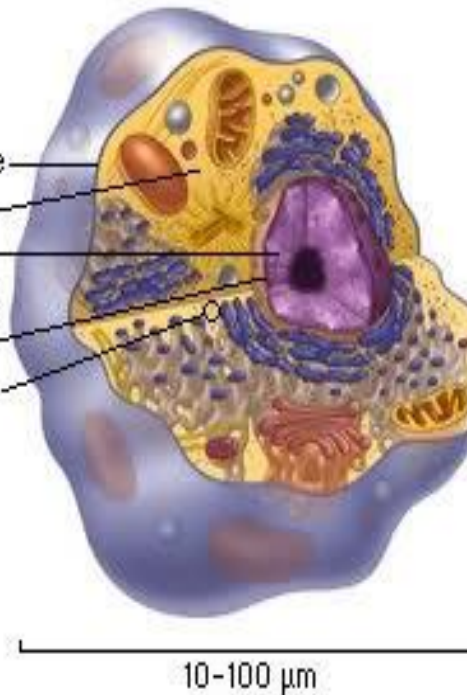
- А глистам всё равно 😊!!!

Грибы, простейшие, гельминты, членистоногие

Prokaryotic cell



Eukaryotic cell



Plasma membrane

Cytoplasm

DNA

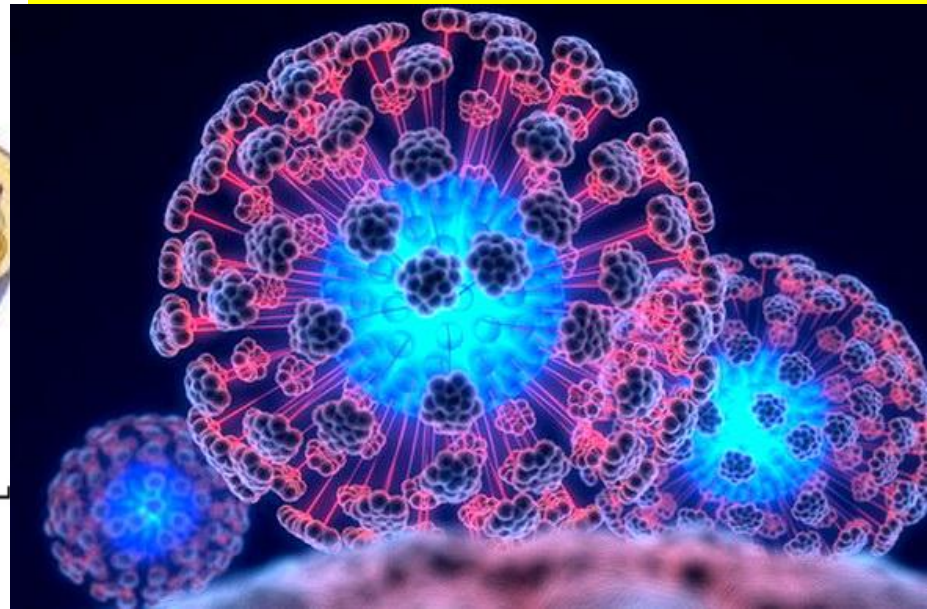
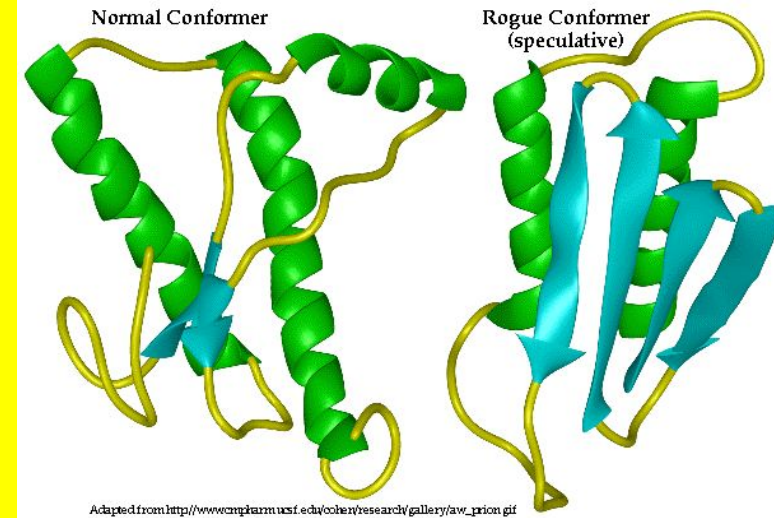
Nucleoid region

Nucleus

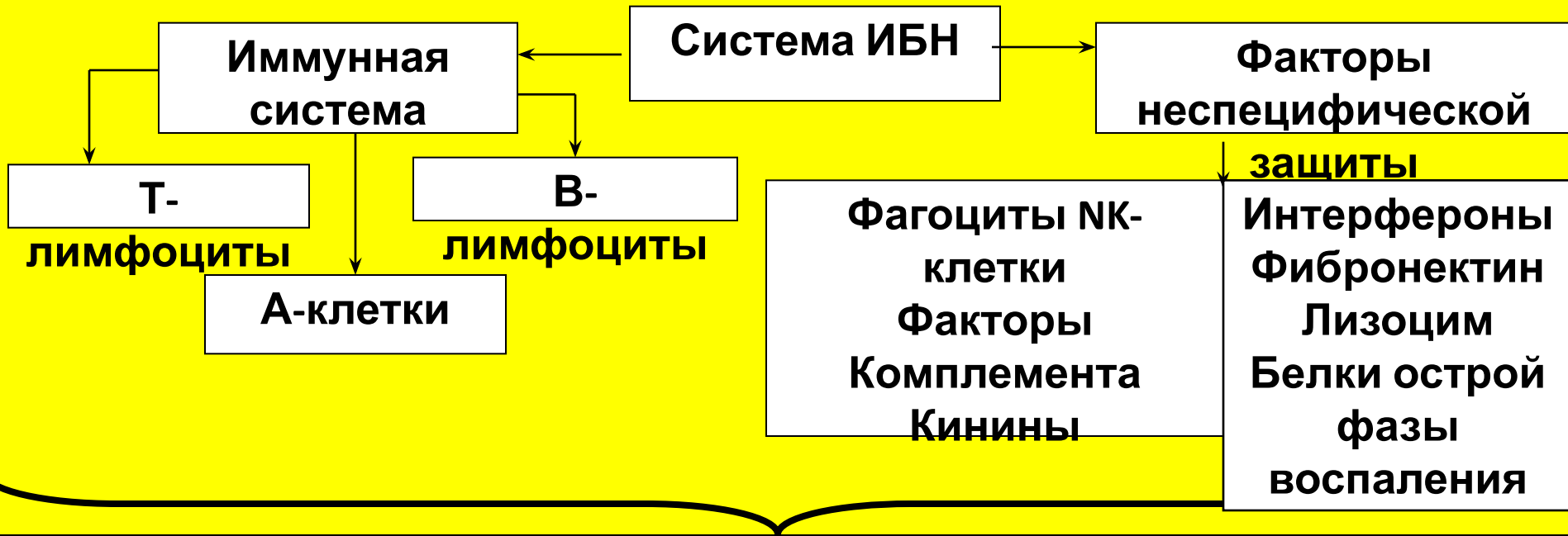
Ribosomes

0.1-10 μm

10-100 μm



Структура системы иммунобиологического надзора (ИБН) организма
NK – естественные киллеры, А-клетки – антигенпредставляющие
клетки



Обеспечение антигенной индивидуальности и однородности организма

Клетки, обеспечивающие ответ врожденной иммунной системы

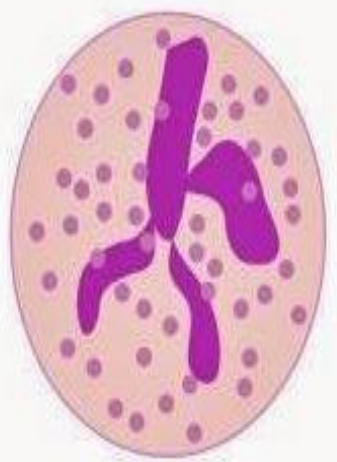


Дендрит

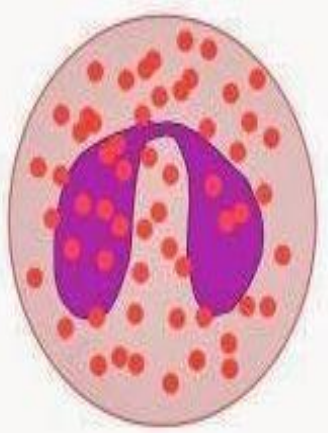
Макрофаг

НК-клетка

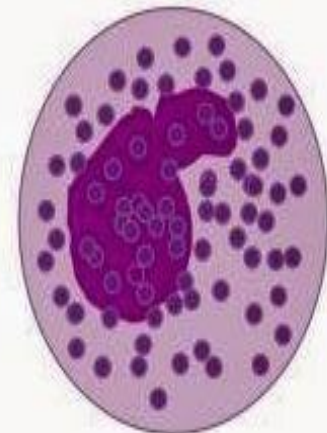
Лейкоциты



нейтрофил



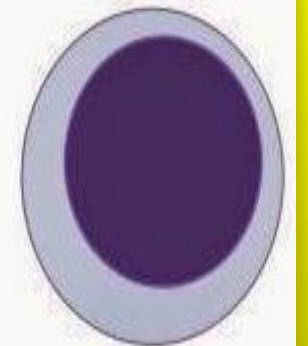
эозинофил



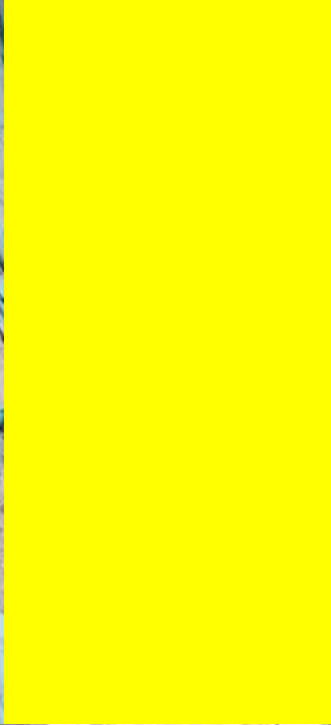
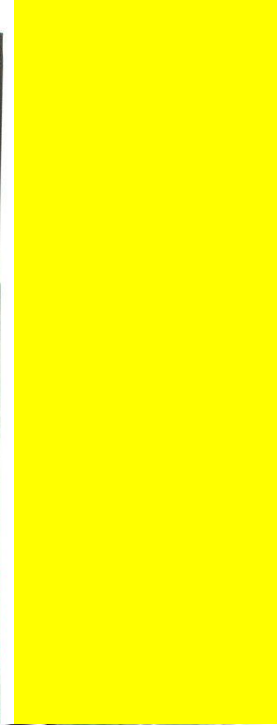
базофил



моноцит



лимфоцит



ИПОХОНДРИЯ

пьеса в одном действии
Действующие лица:

АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩАЯ КЛЕТКА (АПК)

Т-ХЕЛПЕР

АНТИГЕН



Привет, Т. Ты как раз тот, кто мне нужен.



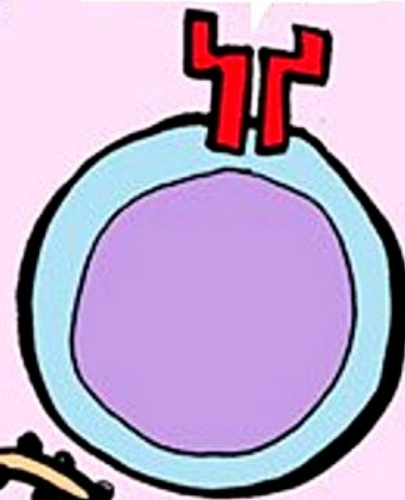
АПК, бро!
Чекаво?



Я тут гулял-гулял по кишечнику и нашел антиген. Хочешь на него взглянуть?



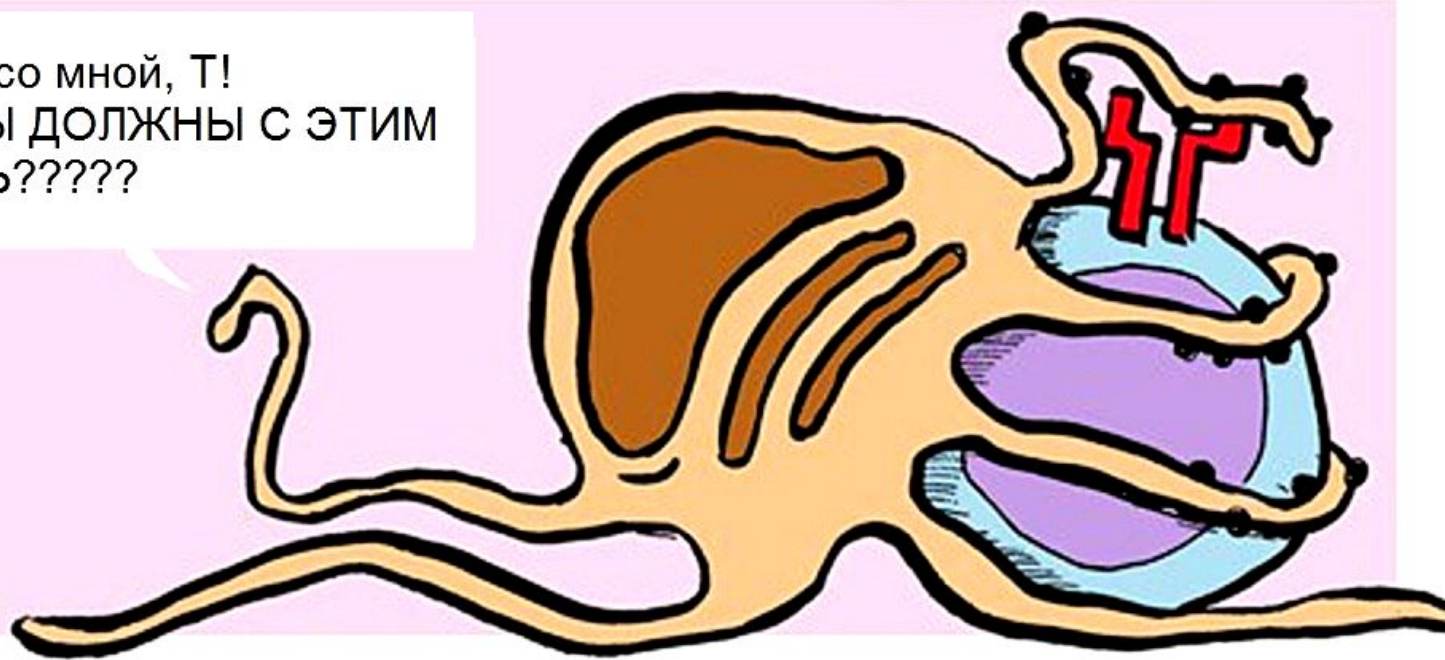
Эм... Ну, давай.



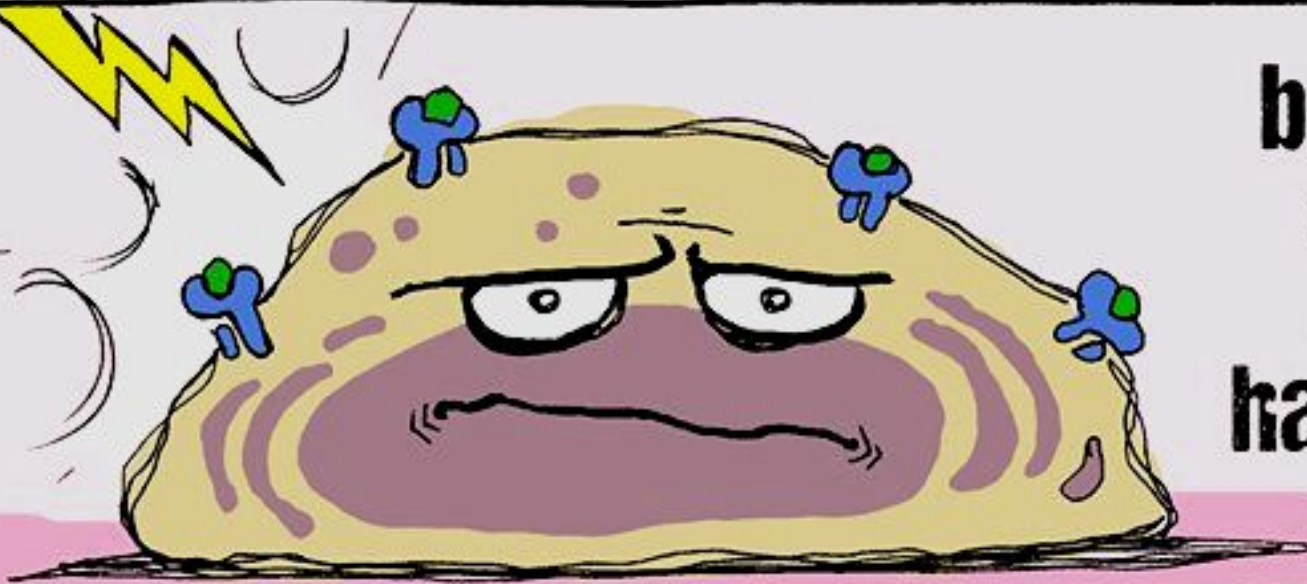
Что думаешь? Он опасен? Мы должны дать ему отпор????



Говори со мной, Т!
ЧТО МЫ ДОЛЖНЫ С ЭТИМ
ДЕЛАТЬ??????



**between
a rock
and a
hard place**

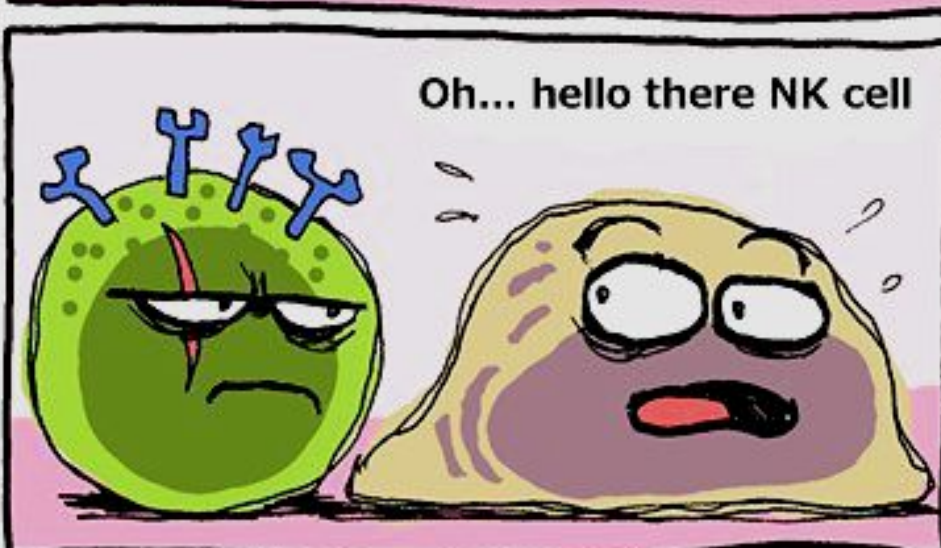
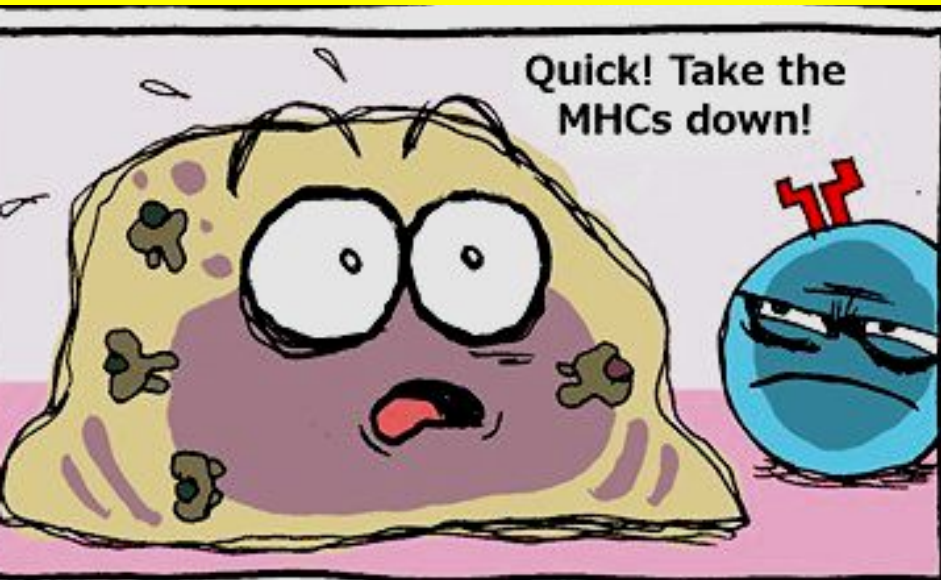


Oh my, I think I got
a mutation...



Shit! The T cells are
gonna kill me



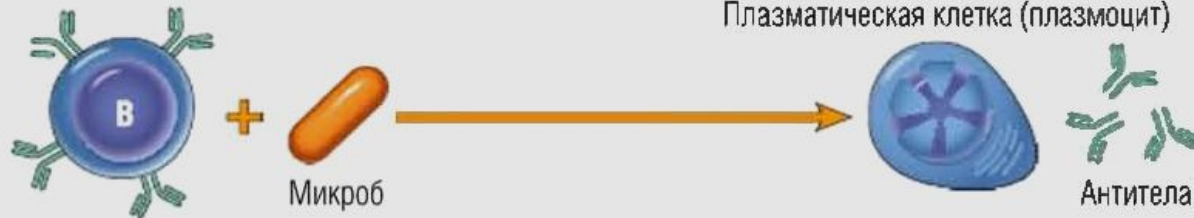




Опухоль

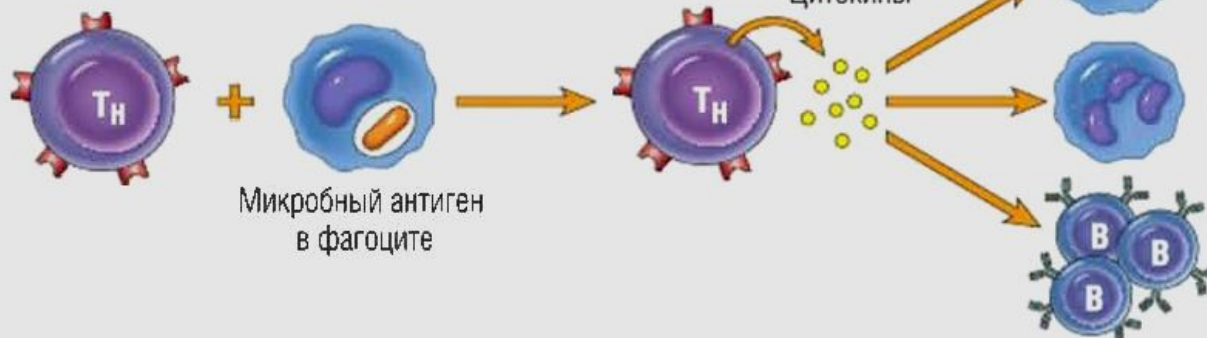
Иммунитет

В-лимфоцит



Секреция антител

Хелперный Т-лимфоцит CD4+



Активация макрофагов

Воспаление

Стимуляция В-лимфоцитов

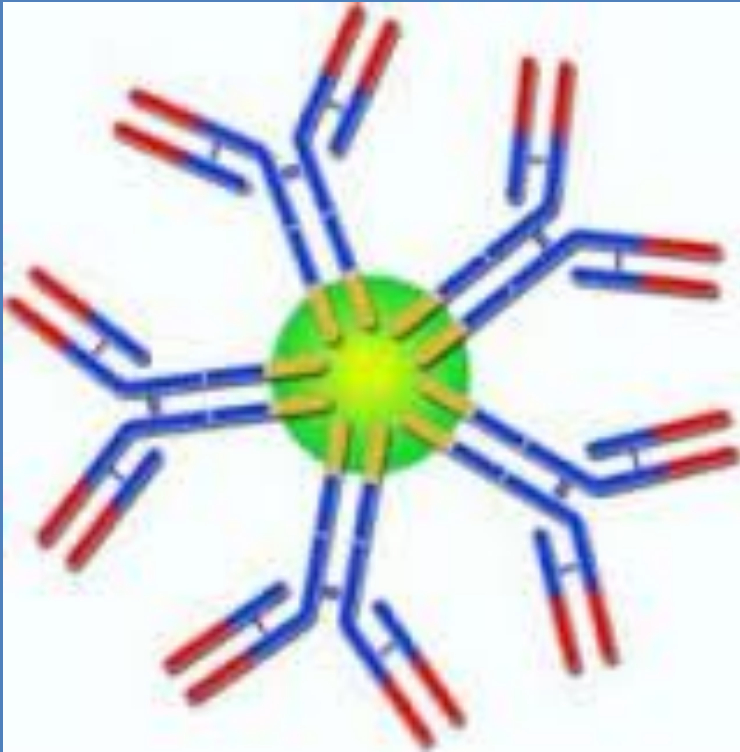
Цитотоксический Т-лимфоцит CD8+



Киллинг инфицированной клетки

Основные классы лимфоцитов и их функции в приобретенном иммунитете.

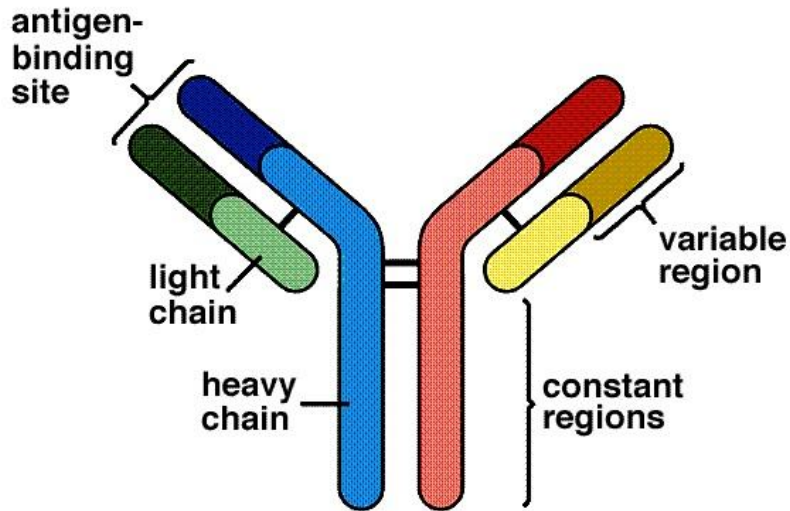
Иммуноглобулин М (Ig M)



Синтезируется на ранних стадиях иммунного ответа; период полураспада 5-8 дней; эффективно агглютинирует антигены; составляет 10 % от всех антигенов.



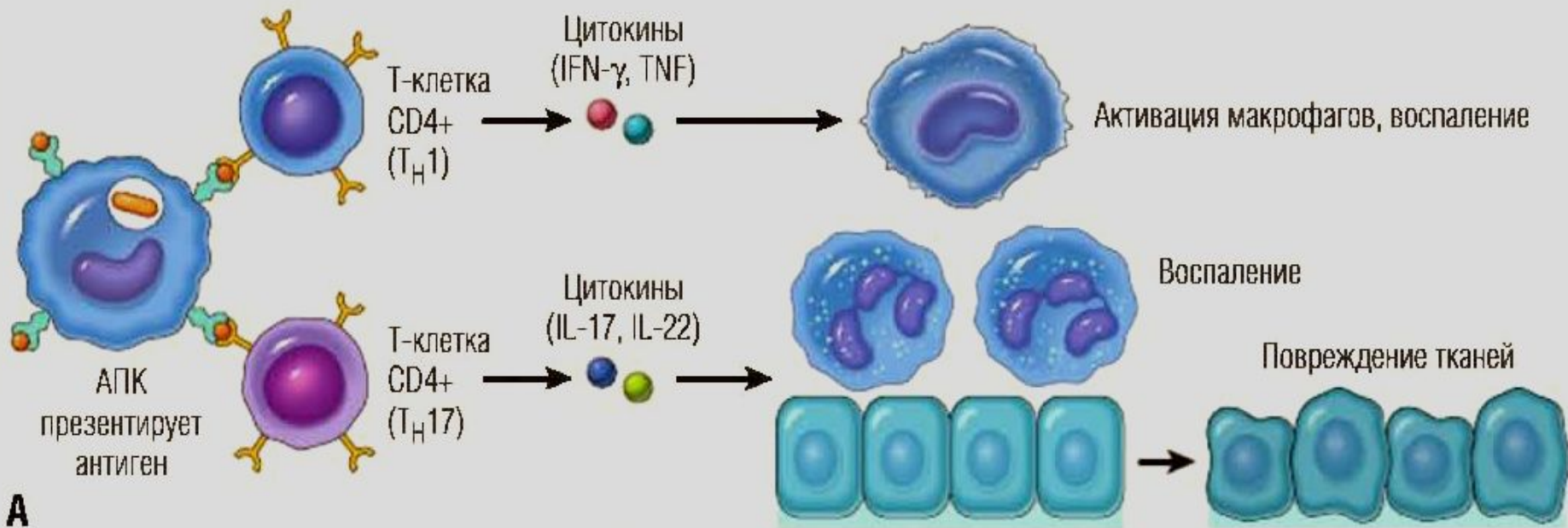
Иммуноглобулин G (Ig G)



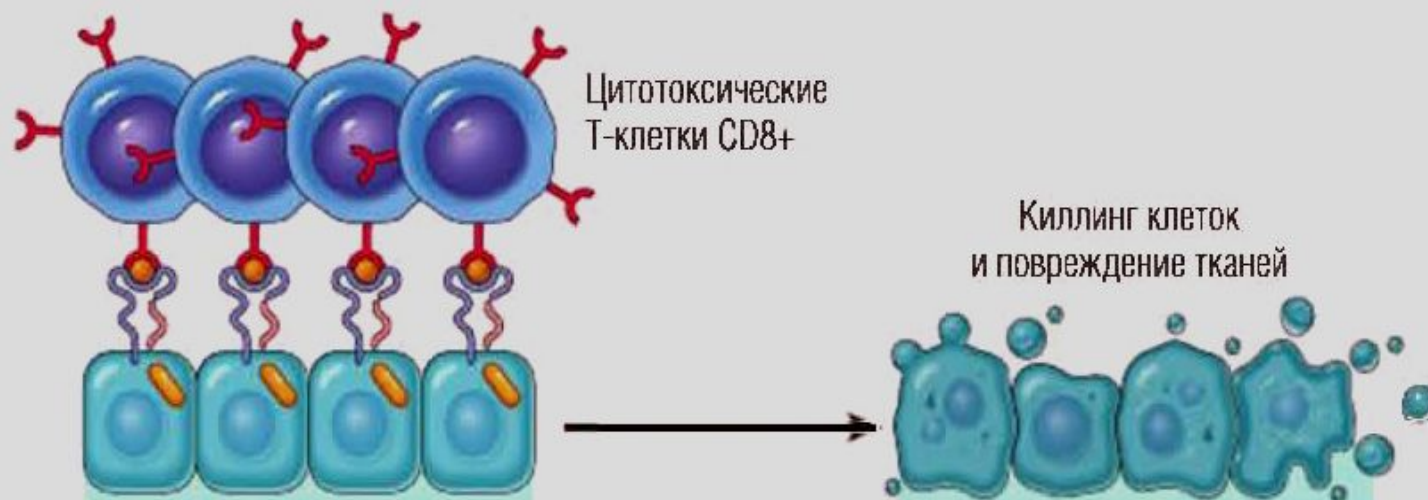
Обеспечивает защиту от микроорганизмов и токсинов;
активирует систему комплемента;
проникает через плаценту;
период полураспада 24 дня;
составляет до 75 % всех иммуноглобулинов.



Гиперчувствительность замедленного типа и иммунное воспаление



Цитолиз, опосредованный Т-клетками

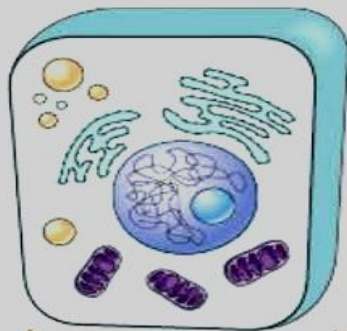


МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

противовоспалительные

Клеточные

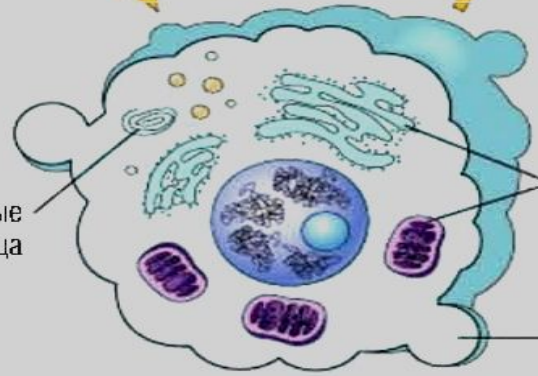
1. Гормоны: глюкокортикоиды, инсулин, СТГ.
2. Гепарин, гистаминаза, антитрипсин, макроглобулин, карбоксипептидаза, простагландин-дегидрогеназа.
3. Антиоксиданты (ферментные и неферментные).
4. Факторы роста: TGF- β , PGF, VEGF, FGF.
5. If- γ .
6. Колониестимулирующие факторы: M-CSF, GM-CSF, G-CSF, IL-3, эритропоэтин, тромбопоэтин.
7. Антицитокины: IL-10, 13.
8. ω -3-жирные кислоты.
9. Специфический белок клеток Кара.



**НОРМАЛЬНАЯ
КЛЕТКА**

**Обратимое
повреждение**

Восстановление



Миелиновые
тельца

Набухание цистерн
эндоплазматического
ретикулума
и митохондрий

Выбухание клеточной
мембраны с образованием
пузырьков

**Прогрессирующее
повреждение**



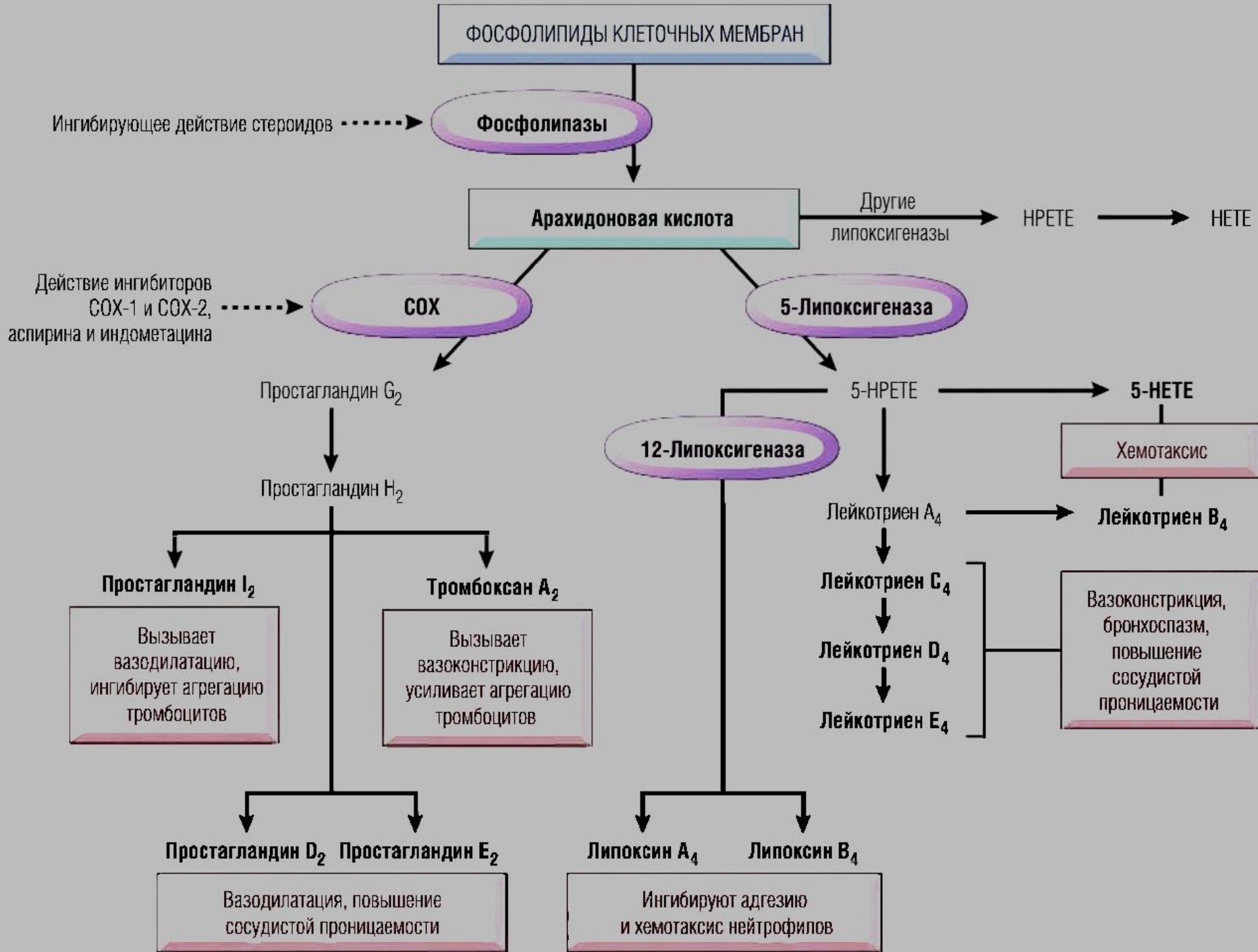
Воспалительная
реакция

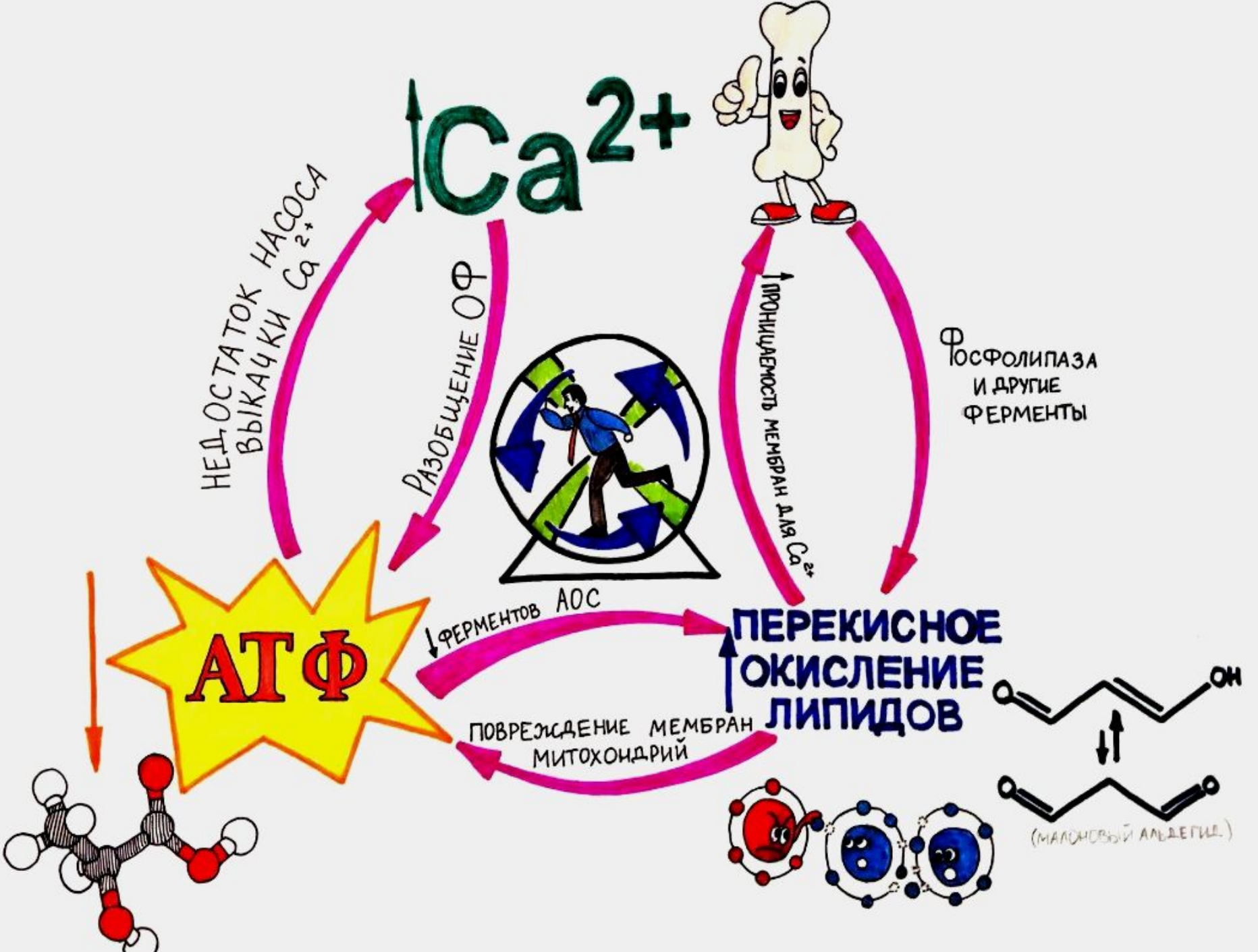
Миелиновые
тельца

Распад клеточной
мембраны, органелл
и ядра (кариорексис),
просачивание содержимого
в окружающее пространство

НЕКРОЗ

Аморфные включения
в митохондриях

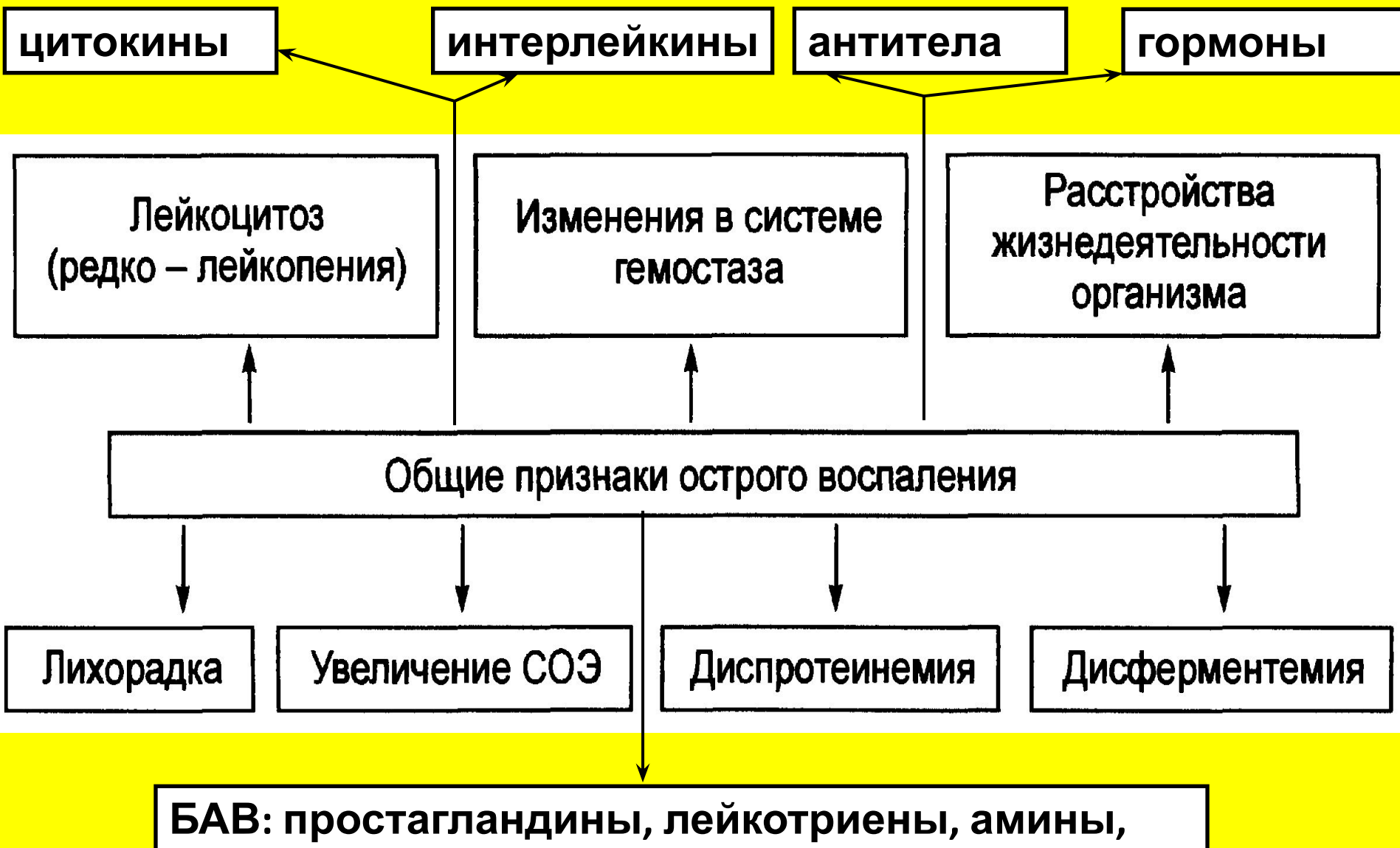


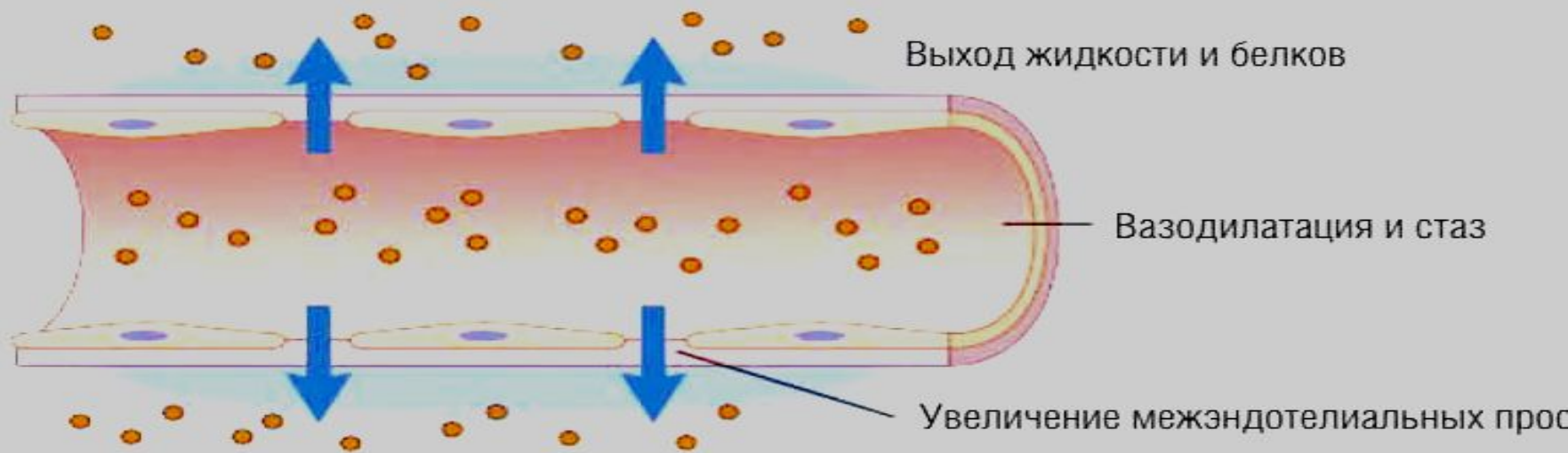
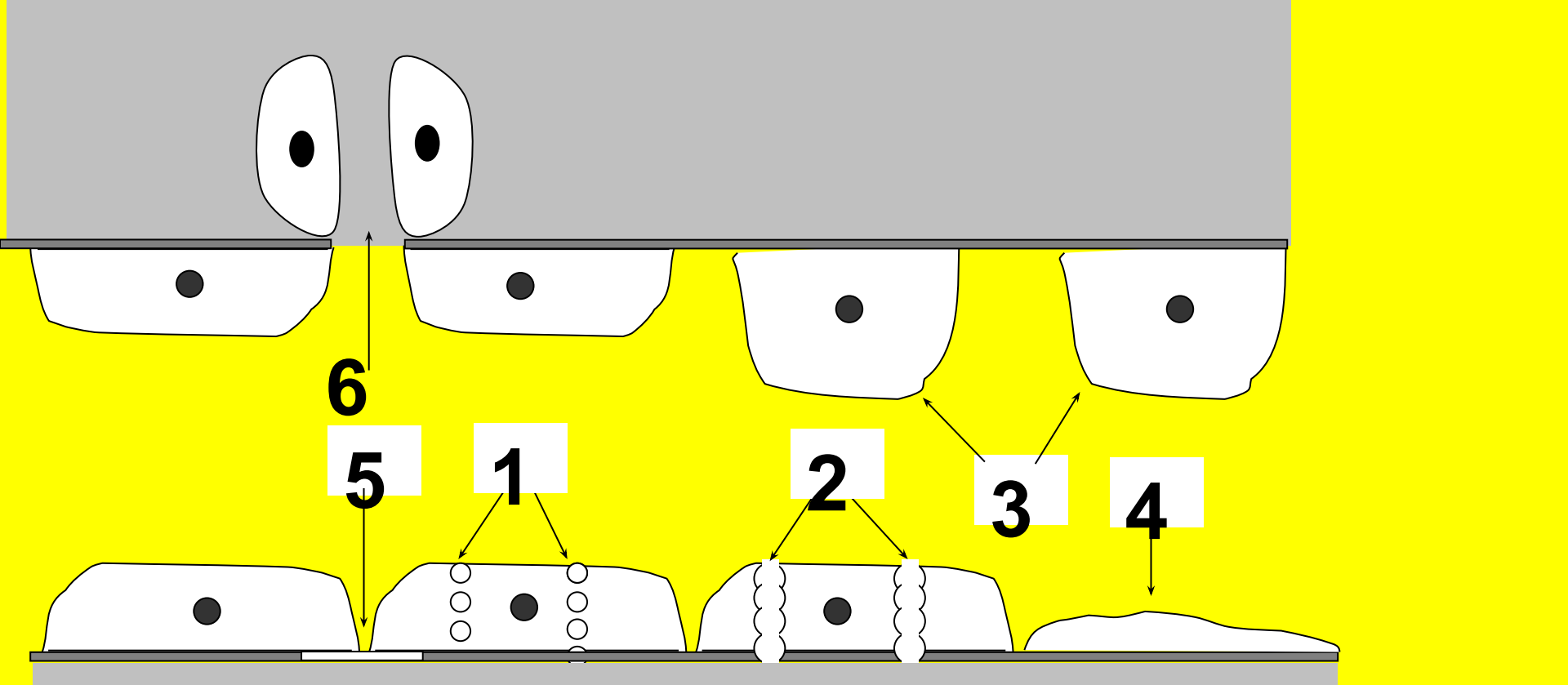


Пентада Цельса-Галена 1)припухлость, 2) краснота, 3)жар, 4)боль, 5)нарушение функции.



«Системный воспалительный ответ»





Роллинг

Активация интегрина
под действием хемокинов

Стабильная адгезия

Миграция через
слой эндотелия

Лейкоцит

Sialyl-Lewis X-модифицированный гликопротеин

Интегрин (состояние низкой аффинности)

Интегрин (состояние высокой аффинности)

CD31
(PECAM-1)

P-селектин

E-селектин

Протеогликан

Лиганд интегрина
(ICAM-1)

Цитокины
(TNF, IL-1)

Макрофаг,
содержащий микробы

Хемокины

Фибрин и фибронектин
(внеклеточный матрикс)

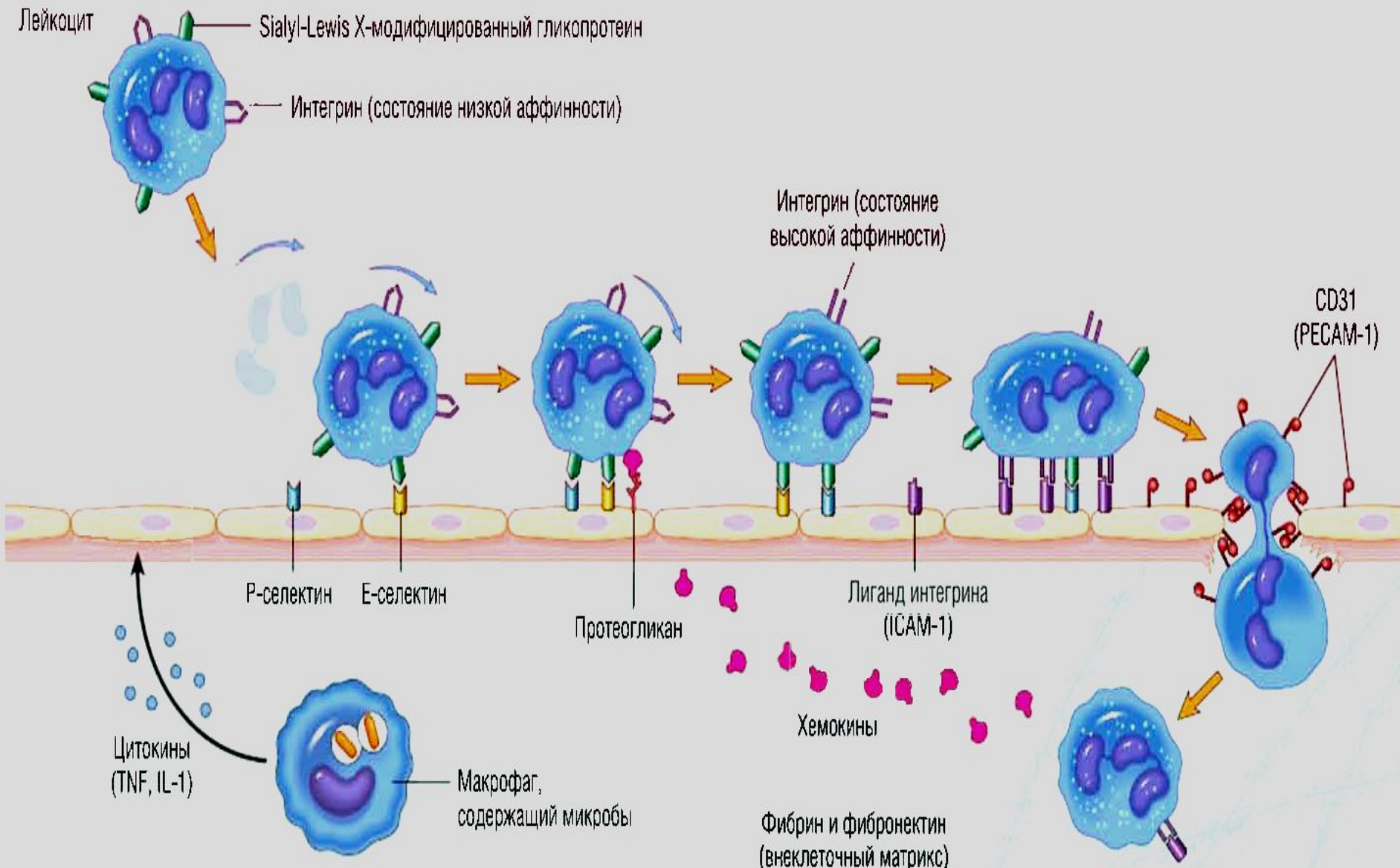


РИС 2.4 Многоэтапный процесс миграции лейкоцита через стенку сосуда из примера нейтрофила. Сигнала лейкоцит переключается по мере

Синдром острого повреждения легких. Острый респираторный дистресс-синдром

Синдром острого повреждения легких [СОПЛ] (син.: «респираторный дистресс-синдром», «шоковое легкое», «синдром гиалиновых мембран», «постперфузионное легкое», «посттравматическое легочное повреждение»), является постоянным спутником любой острой хирургической и соматической патологии и во многом определяет течение и исходы экстремальных состояний организма.

Критерии СОПЛ

(Американо-Европейская
согласительная комиссия по СОПЛ):

1. **Острое развитие.**
2. **Гипоксемия. Индекс оксигенации < 300 мм рт. ст.**
3. **Давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) < 18 мм рт. ст.**
4. **Билатеральная инфильтрация легких на рентгенограмме грудной клетки.**

Частота СОПЛ
(по России, в среднем):
† у 15 % больных с острой хирургической или соматической патологией!
† 23 случая в год на 1000 больных в реанимационных отделениях!

Респираторный дистресс-синдром (РДС)

/наиболее тяжелый вариант
синдрома острого повреждения легких/
Индекс оксигенации < 200 мм рт. ст. !

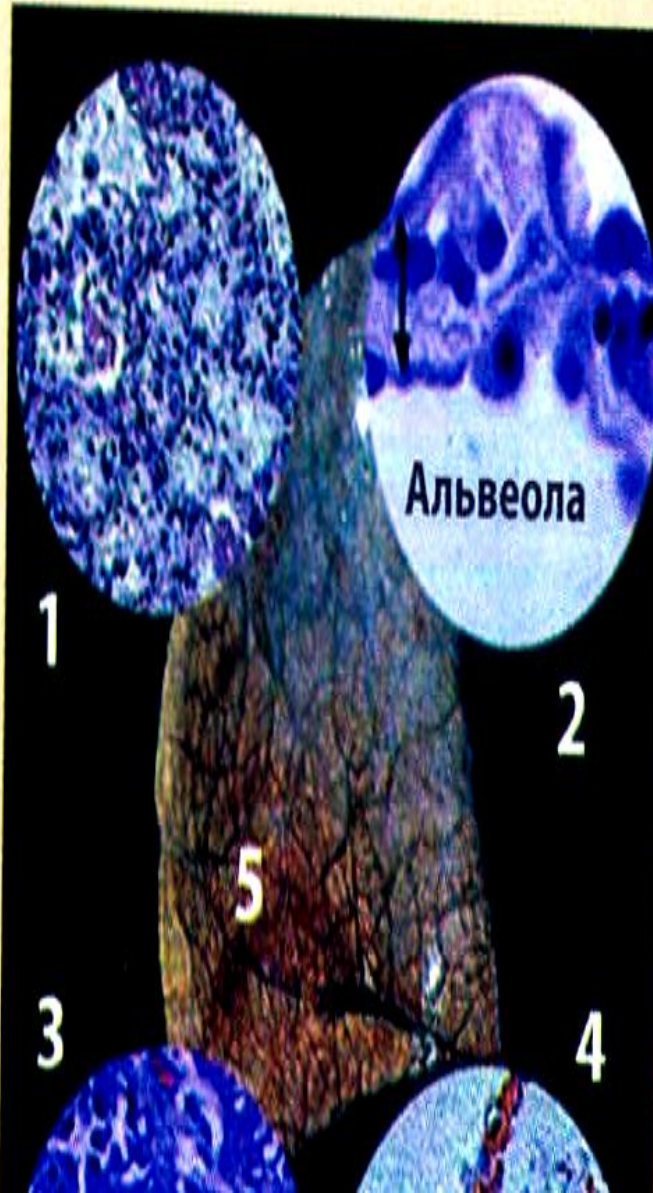
РДС новорожденных
(первичный)

РДС взрослых
(вторичный)

Индекс оксигенации = p_aO_2 / FiO_2
(в N не ниже 360–400 мм рт. ст.), где
 p_aO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; **FiO_2** — фракция O_2 во вдыхаемом воздухе (в N = 0,2).

Причины РДСВ

- Шоковые состояния.
- ДВС-синдром.
- Диффузные легочные инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые...).
- Травмы грудной клетки (контузии легких).
- Обширные хирургические вмешательства.
- Постреанимационная болезнь.
- Аспирация воды, желудочного содержимого.
- Ингаляционный наркоз (например, фторотан).



Стадии развития РДСВ

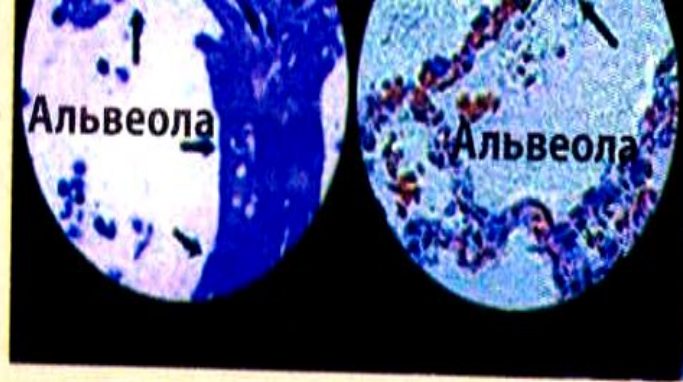
I стадия

(конец первых — начало 2-х суток)

- Начальные признаки гипоксии (эйфория, тахикардия, тахипноэ).
- На рентгенограмме — усиление легочного рисунка, мелкоочаговые тени.

При правильном лечении летальность близка к нулю!

- Неадекватная ИВЛ.
- Кислородотерапия.
- Массивная гемотрансфузия.
- Передозировка ряда лекарств (напр., метадона, морфина, барбитуратов, некоторых кардиоваскулярных медикаментов)...



Макро- и микроскопическая картина легкого при РДС:

1 — гетерогенность нарушений:

утолщение и распад альвеолокапиллярных мембран, спадение и перерастяжение альвеол; повышение проницаемости мембран (в просвете альвеол — эритроциты, фибрин); **2** — интерстициальный отек; **3** — гиалиновые мембраны (выстилка из белков и некротизированных пневмоцитов); **4** — альвеолярный отек (по стрелке — некротические массы); **5** — множественные подплевральные кровоизлияния («влажное легкое»).

II стадия

(начинается на 2–3-и сутки)

- Выраженная одышка.
- Ослабленное дыхание (аускультативно).
- На рентгенограмме: выраженные очаговые тени, иногда сливного характера.

Летальность — до 40%

III стадия

(развивается на 4–5-е сутки)

- Спутанное сознание.
- На рентгенограмме: снижение прозрачности легочных полей.
- Перевод больных на ИВЛ.

IV стадия — терминальная

Летальность — до 100%

Респираторный дистресс-синдром взрослых

Респираторный Дистресс-Синдром Взрослых (**РДСВ**), франц. — Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (**SDRA**); англ. — Acute Respiratory Distress Syndrome (**ARDS**)

Дефицит «сурфактанта» ⇒ I + II + III + IV:

I. Альвеолярная гиповентиляция

A. Рестриктивный компонент

[↓ поверхностного натяжения (ПН) выстилающего слоя альвеол ⇒ ↑ эластического сопротивления дыханию ⇒ спадение альвеол (ателектазирование) ⇒ перекачка воздуха из коллабированных альвеол в смежные альвеолы, их перерастяжение = нарушение стабильности альвеолярного пространства ⇒ ↓ альвеолярной вентиляции + риск развития синдрома «утечки воздуха», т.е. баро/волюмотравмы легких в условиях проведения ИВЛ].

Б. Обструктивный компонент

[↓ продольного градиента поверхностно-активных веществ (ПАВ) ⇒ нарушение санации дыхательных путей (ДП), т.е. перемещения слизи, отмершего эпителия, микробных клеток в зону мукоцилиарного транспорта ⇒ закупорка ДП ⇒ ↑ неэластического сопротивления дыханию ⇒ гиповентиляция + риск инфицирования легких].

II. Снижение «диффузии легких»

[↓ ПН выстилки альвеол, накопление биологически-активных веществ ⇒ ↓ проницаемости мембран ⇒ «засасывание» жидкой части крови в интерстиций ⇒ интерстициальный отек, формирование гиалиновых мембран].

III. Нарушения легочной перфузии

[спазм сосудов легочной артерии при ↓ $P_{A}O_2$ (рефлекс Эйлера–Лильестранда); ↑ синтез проагрегантов из деградированного сурфактанта (тромбоксан A_2 , PgE_2 , PgF_2) ⇒ микротромбоз легочных сосудов; ↑ шунтирование кровотока]

IV. Нарушения регионарных вентиляционно-перфузионных отношений

[результат дестабилизации альвеол и расстройств микроциркуляции]

ДЫХАТЕЛЬНАЯ

инфицирования легких.]

[↓ ПН выстилки нижних ДП (начиная с 17 генерации) ⇒ их спадение ⇒ ↑ неэластического сопротивления дыханию ⇒ активный выдох ⇒ повышение транспульмонального давления ⇒ компрессия нижних ДП ⇒ гиповентиляция легких]

[Бронхиолоспазм вследствие действия лейкотриенов (C_4, D_4) — продуктов деградации сурфактантных фосфолипидов.]

В. Нарушение регуляции дыхания

[изменения легочного гистерезиса ⇒ частое поверхностное (малоэффективное) дыхание].



Принципы респираторной поддержки при РДСВ

I. «Безопасная ИВЛ»

- Ограниченный ДО
(макс. объем вдоха — не больше 5 мл/кг!)
- Ограниченное давление
(макс. — не более 35 см H₂O!)
- Ограниченная частота дыхания и скорость пикового инспираторного потока
- «Синхронизация» естественного дыхания и ИВЛ с помощью седативных средств и миорелаксантов
(а не гипервентиляцией!)
- Применение (в тяжелых случаях) ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ)
[до 6–8 см H₂O!]

II. «Безопасная гипоксия»

- PaO₂ — не ниже 55 мм рт. ст.; S_aO₂ — не ниже 90%

III. «Допустимая гиперкапния»

- Постепенное увеличение P_aCO₂ до 60–70 мм рт. ст.



Сурфактант-терапия

(лечение «выбора» при РДСВ):

болюсное эндобронхиальное введение различных сурфактантов: **природных** (выделенных из амниотической жидкости плода или легких крупного рогатого скота); **модифицированных природных, синтетических** (без белков).

В-лимфоцит



+



Микроб



Плазматическая клетка (плазмоцит)



Антитела

Секреция антител

Хелперный Т-лимфоцит CD4+



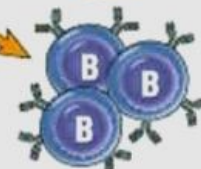
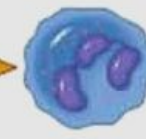
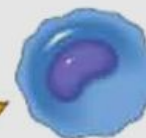
+



Микробный антиген
в фагоците



Цитокины



Активация
макрофагов

Воспаление

Стимуляция
В-лимфоцитов

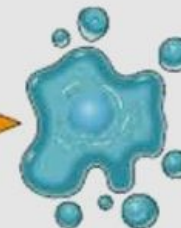
Цитотоксический Т-лимфоцит CD8+



+



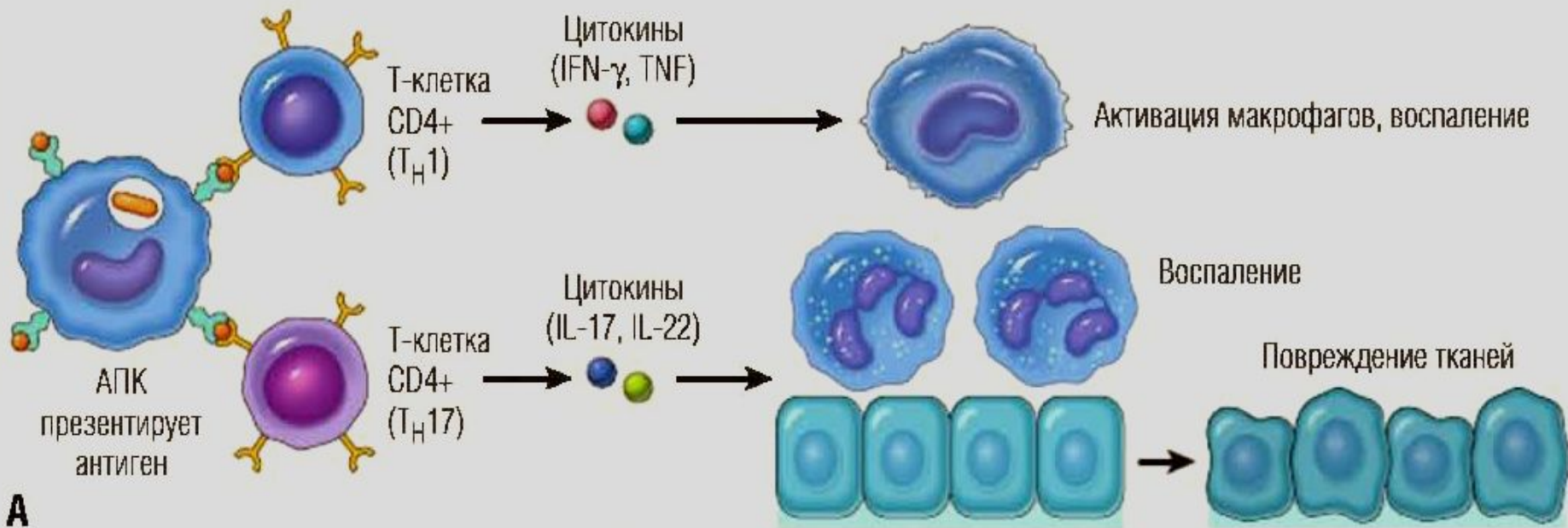
Инфицированная клетка,
содержащая микробный антиген



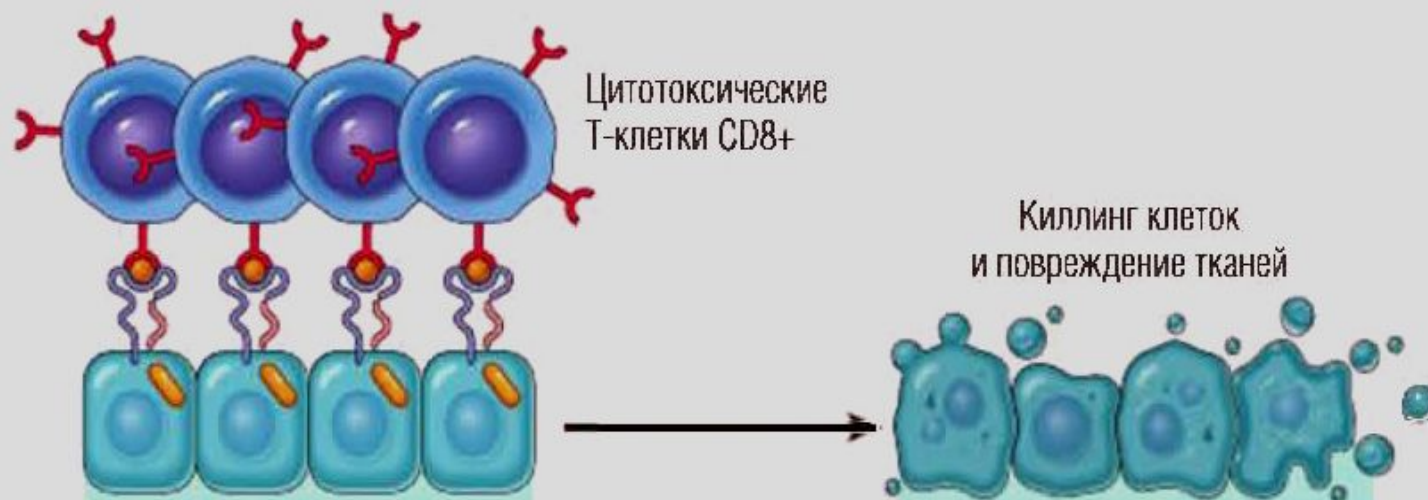
Киллинг
инфицированной клетки

Основные классы лимфоцитов и их функции в приобретенном иммунитете.

Гиперчувствительность замедленного типа и иммунное воспаление



Цитолиз, опосредованный Т-клетками



МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

противовоспалительные

Клеточные

1. Гормоны: глюкокортикоиды, инсулин, СТГ.
2. Гепарин, гистаминаза, антитрипсин, макроглобулин, карбоксипептидаза, простагландин-дегидрогеназа.
3. Антиоксиданты (ферментные и неферментные).
4. Факторы роста: TGF- β , PGF, VEGF, FGF.
5. If- γ .
6. Колониестимулирующие факторы: M-CSF, GM-CSF, G-CSF, IL-3, эритропоэтин, тромбопоэтин.
7. Антицитокины: IL-10, 13.
8. ω -3-жирные кислоты.
9. Специфический белок клеток Кара.

- Антибиотики эффективны только против бактерий, и то полирезистентность.
- Противо «РЕСПИРАТОРНО» вирусные препараты – пустышки.
- ОРВИ (в т.ч. Коронавирусную) невозможно предотвратить таблетками/мазями/свечами/травами/каплями/мёдом/чесноком/водкой/пивом/пивом с водкой и перцем.
Иммунитет стимулируется только

**Хорошая
лекция – та,
которая
оставила
после себя
больше
вопросов, чем
было до её
начала 😊**

