

Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study

Sofia Ramiro et. Al
EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479>

اولیه ۳۰۰ mg، ۶۰۰ mg، ۱۲ ساعت) دریافت کردند. هیچ یک از بیماران گروه کنترل گلوکوکورتیکوئید یا tocilizumab دریافت نکردند.

پیامد اول، بهبود ۲ مرحله ای یا بیشتر طبق مقیاس ۷ مرحله ای WHO برای پنومونی و یا مرخص شدن از بیمارستان در نظر گرفته شد. این مقیاس شامل مراحل (۱) غیر بستری، قادر به انجام فعالیت ها، (۲) غیر بستری، عدم توانایی انجام فعالیت ها، (۳) بستری، بدون اکسیژن تراپی، (۴) بستری، نیاز به اکسیژن تراپی، (۵) بستری، نیاز به اکسیژن تراپی نازال و ونتیلیسیون غیرتهاجمی، (۶) بستری، نیاز به ECMO و ونتیلیسیون مکانیکی و (۷) مرگ می باشد. پیامد دوم اصلی، مرگ داخل بیمارستانی و ونتیلیسیون مکانیکی در نظر گرفته شد و سایر پیامدهای دوم، بهبود یک مرحله ای، قطع اکسیژن تراپی و... بود.

بطور کلی، متغیرهایی همچون سن، جنسیت، نمره ی پایه در مقیاس WHO و میزان بیومارکرهای CSS بین دو گروه بطور متعادل توزیع شده بود؛ گرچه تفاوت هایی نیز در بعضی ویژگی ها از قبیل بیماری های زمینه ای بین دو گروه وجود داشت. بیماران گروه درمان ۷۹٪ بیشتر از گروه کنترل به پیامد اول رسیدند و مرگ و میر بیمارستانی در گروه درمان ۶۵٪ کمتر بود. میزان نیاز به ونتیلیسیون مکانیکی در گروه درمان ۷۱٪ کمتر بود. تاثیر درمان در بیمارانی با میزان فریتین سرمی بالا بیشتر بود. در آنالیز حساسیت، با حذف بیماران دریافت کننده ی tocilizumab (۴۳٪) تاثیرات درمان در تمام پیامدها بیشتر شد. این موضوع اثر درمانی قابل توجه گلوکوکورتیکوئیدها به تنهایی را نشان می دهد.

نتایج این مطالعه نشان می دهند که روش درمانی methylprednisolone دوز بالا، همراه با tocilizumab در صورت نیاز، موجب تسریع بهبود تنفسی، کاهش مرگ و میر بیمارستانی و کاهش نیاز به ونتیلیسیون تهاجمی در بیماران COVID-19 همراه با CSS می شود.

Is risk compensation threatening public health in the covid-19 pandemic?

Eleni Mantzari, G James Rubin, Theresa M Marteau
BMJ 2020;370:m2913, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2913>

اکنون در اغلب کشورها استفاده از (ماسک)، به خصوص در فضا های داخلی مشترک، اجباری است. این امر به همراه حفظ فاصله ی اجتماعی و رعایت کردن بهداشت دست ها و شست و شوی مکرر آن ها، از اقدامات پیشگیری کننده در ابتلا به بیماری SARS-CoV-2 به شمار می آید.

اگر چه هنوز میزان تاثیر ماسک های پارچه ای به طور دقیق اثبات نشده است، اما شواهد حاصل از مطالعات آزمایشگاهی و مشاهده ای استفاده از آنها را تصدیق می کند. سازمان جهانی بهداشت در آغاز پاندمی هشدار داده بود که ممکن است استفاده از ماسک در مکان های توصیه نشده یک حس ایمنی کاذب نسبت به ویروس ایجاد کند که منجر به بی توجهی به سایر اقدامات ضروری همچون شستن دست ها شود. این مفهوم را جبران ریسک، اطمینان کاذب یا ثبات خطر گویند.

در مقیاس جمعیتی، جبران ریسک باید با میزان متوسط تغییر در نتیجه ارزیابی شود. تأثیر هر رفتار جبران کننده ای را برای پیگیری مداخله مورد نظر می توان محاسبه و استنباط کرد.

به عنوان مثال: صدمات و مرگ و میر ناشی از دوچرخه سواری بدون کلاه ایمنی و صدمات و مرگ و میر پس از اجباری کردن پوشیدن کلاه ایمنی دوچرخه را می توان محاسبه کرد.

به طور کلی مفهوم جبران ریسک در مطالعات مشاهده ای بیشتر از مطالعات تجربی تایید شده است.

Pyronaridine and artesunate are potential antiviral drugs against COVID-19 and influenza

Joon-Yong Baea, b et. al
<https://doi.org/10.1101/2020.07.28.225102>

پیروهشگران در بررسی داروها علیه COVID-19 داروی ضد مالاریای دیگری را مورد مطالعه قرار دادند. داروی Pyramax® یک دارو با دوز های فیکس شده ای از دو ترکیب شیمیایی pyronaridine و artesunate (FDA approved) می باشد که اثرات ضد ویروسی این دو ترکیب با متغیر های بار RNA ویروسی و کنتیک رشد ویروسی (viral growth kinetics) و نوع سلول، مورد بررسی قرار گرفته است. اثرات این دو ترکیب شیمیایی بر روی سلول های Vero (آزمایشگاهی) اختلاف چشم گیری با هیدروکسی کلروکین نداشت؛ اما در حالی که هیدروکسی کلروکین در غلظت زیر ۱۰۰ میکرومول بر روی سلول های پوششی ریه انسانی (Calu-۳) اثر ضد ویروسی نداشت، artesunate و pyronaridine کارآمدی بسیار قابل توجهی در مقابل SARS-CoV-2 داشتند. محققان با محاسبات کنتیک های رشد ویروسی در سلول های Calu-۳ به این نتیجه دست یافته اند که این دو دارو در کاهش تکثیر سلول های Calu-۳ اثر دارد.

پیروهشگران در بررسی داروها علیه COVID-19 داروی ضد مالاریای دیگری را مورد مطالعه قرار دادند. داروی Pyramax® یک دارو با دوز های فیکس شده ای از دو ترکیب شیمیایی pyronaridine و artesunate (FDA approved) می باشد که اثرات ضد ویروسی این دو ترکیب با متغیر های بار RNA ویروسی و کنتیک رشد ویروسی (viral growth kinetics) و نوع سلول، مورد بررسی قرار گرفته است. اثرات این دو ترکیب شیمیایی بر روی سلول های Vero (آزمایشگاهی) اختلاف چشم گیری با هیدروکسی کلروکین نداشت؛ اما در حالی که هیدروکسی کلروکین در غلظت زیر ۱۰۰ میکرومول بر روی سلول های پوششی ریه انسانی (Calu-۳) اثر ضد ویروسی نداشت، artesunate و pyronaridine کارآمدی بسیار قابل توجهی در مقابل SARS-CoV-2 داشتند. محققان با محاسبات کنتیک های رشد ویروسی در سلول های Calu-۳ به این نتیجه دست یافته اند که این دو دارو در کاهش تکثیر سلول های Calu-۳ اثر دارد.

Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19

Ivan Odak et. al
EBioMedicine. 2020 Jul 1;57:102885

مقایسه با بیماران MD و همچنین جامعه ی سالم کنترل، تعداد سلول های NK، NKT، $\gamma\delta$ و $CD4^+$ بسیار کمتر بود و به طور جالب توجه، بیماران MD و SD، هر دو، کاهش قابل توجه در تعداد regulatory T cells داشته اند.

سلول های لنفوسیت $\alpha\beta$ T و $\gamma\delta$ در بدن انسان، در ایجاد پاسخ ایمنی مناسب علیه SARS-CoV-2 و HCV، نقش مهمی دارند. با استفاده از ۱۱ پنل اختصاصی mAb، مشخص شد که بیان و عرضه ی CD45RA و CD62L در سطح سلول های $\gamma\delta$ امکان طبقه بندی شان را در ۴ زیرمجموعه فراهم می کند.

در ادامه، مشخص شد که افزایش قابل توجهی در تعداد سلول های $\gamma\delta$ naïve-like ($\gamma\delta$ eff-1) و به تناسب آن کاهش در سلول های $\gamma\delta$ eff-1 (naïve-1) دو جمعیت MD و SD رخ می دهد و این نیز معلوم می کند که سلول های $\gamma\delta$ eff-1 احتمالاً از طریق خون در ارگان های محیطی مانند ریه ها در بیماران COVID-19 به کار گرفته شده و ممکن است در ایجاد پاسخ ایمنی در برابر عفونت SARS-CoV-2 نقش داشته باشند. (که می تواند توجیه کننده ی عدم ردیابی لنفوسیت های T در خون نیز باشد).

از منظر ایمنولوژیکی، پاسخ های اکتسابی در ۲ مرحله رخ می دهند؛ در مرحله اول، یک پاسخ ایمنی توسط سلول های NK، NKT و $CD8^+$ ایجاد می شود تا از پیشرفت بیماری و ورود آن به فاز حاد جلوگیری شود. در مرحله دوم، سلول های T کمکی به کار گرفته می شوند تا سلول های B را برای تولید آنتی بادی اختصاصی تحریک کنند و به این ترتیب ایمنی همورال بلندمدت حاصل می شود.

با توجه به مطالعات و بررسی های انجام شده، مشخص شده است که شکل گیری زیرمجموعه های متنوع سلول T خاطره نیز در بیماران مبتلا به فاز حاد و خفیف COVID-19 در مقایسه با جمعیت کنترل، متفاوت است.

در مجموع، یافته ها نشان می دهند که شکل گیری پاسخ ایمنی مناسب در بیماران بستری شده، به شکست دادن عفونت SARS-CoV-2 منجر می شود.

عفونت های مشترک بین گونه ها، با توجه به افزایش فعالیت های مرتبط کننده ی انسان و حیوانات، متداول تر شده و به دلیل تنوع ژنتیکی ویروس ها پیشرفت کرده اند. در دسامبر ۲۰۱۹، نوع دیگری از ویروس کرونا که SARS-CoV-2 نام گرفت، در بیماران دارای پنومونی گزارش شد که موجب بیماری COVID-19 می شود.

از زمان شروع پاندمی SARS-CoV-2، تحقیقات بر نمایان کردن روند عفونت از منظر ایمنی شناسی متمرکز بوده است تا مدیریت و درمان وضعیت بیماران بهتر صورت بگیرد.

در مطالعه ی cohort انجام شده در ۳۰ بیمار بستری و مبتلا به COVID-19، ۸۰٪ بیماران مرد و مسن (۶۱ ساله در بازه ی کلی ۱۹-۹۱ سال) بودند و ۹۳٪ بیماران علائم خفیف قبل از بستری داشتند. بیماران دارای فاز حاد (SD) اندکی مسن تر بوده و سهم بیشتری را در جمعیت مردان به خود اختصاص داده بودند؛ اگرچه در بیماران دارای فاز خفیف (MD) تفاوت چندانی از نظر سن و یا جنسیت مشاهده نشد.

با توجه به اطلاعات در دسترس و با استفاده از تکنولوژی BD TruCount، بیماران دارای فاز حاد بیماری COVID-19، افزایش در $IL-6$ ، C-reactive protein و همچنین نوتروفیل ها داشته اند؛ اما تعداد سلول های لنفوسیتی در خون شان کاهش یافته بود.

برای ارزیابی قابل اطمینان پاسخ ایمنی موفق زیرمجموعه های اصلی لنفوسیتی علیه عفونت با COVID-19، دو آزمایش جامع GLP (دارای ۱۱ پنل mAb رنگ آمیزی سلولی تایید شده برای تشخیص آزمایشگاهی و بررسی عملکرد سلولی) انجام، و موجب شناسایی ۷ ترکیب و جمعیت سلولی لنفوسیتی (سلول های اجرایی و یا خاطره ی $\alpha\beta$ و $\gamma\delta$) در بیماران مبتلا به فاز حاد یا خفیف COVID-19 شد و نهایتاً مشخص شد بهبود بیماری COVID-19 ارتباط نزدیکی با گسترش و تمایز بلوغ سلول های $\alpha\beta$ ، برخلاف سلول های $\gamma\delta$ دارد.

در پنل اول mAb، تعداد سلول های NK، NKT، B و لنفوسیت های $\alpha\beta$ T و $\gamma\delta$ در خون بیماران دارای COVID-19 حاد یا خفیف شناسایی شد. در بیماران SD در