

РЕФЕРАТИ ABSTRACTS

COVID-19 ИНФЕКЦИЯТА: КАКВИ СА ПЕРСПЕКТИВИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ, СВЪРЗАНИ С ИМУННИТЕ ОТГОВОРИ

Shi Y, Wang Y, Shao C et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>

Авторите разделят инфекцията със SARS-CoV-2 на три етапа въз основа на наблюденията, че не всички изложени на вируса се инфектират, както и че не всички инфектирани развиват тежко респираторно заболяване. Етапите са:

- етап I – асимптомен инкубационен период със или без откриваем вирус;
- етап II – нетежък симптомен период с наличието на вирус в организма;
- етап III – тежък респираторен симптомен стадий с високо вирусно натоварване.

ДВУФАЗЕН ИМУНЕН ОТГОВОР, ИНДУЦИРАН ОТ ИНФЕКЦИЯТА COVID-19

Клинично имунните отговори, предизвикани от инфекцията със SARS-CoV-2, са двуфазни. По време на инкубационния период, както и нетежък стадий, е необходим специфичен адаптивен имунен отговор за елиминиране на вируса и за предотвратяване на прогресирането на болестта до тежки стадии. **(Адаптивният отговор обаче възниква по-бавно и се включва на по-късен етап. В началото на една вирусна инфекция роля играят някои от механизмите на вродевия имунитет, вкл. NK клетките, производството на интерферони и някои цитокини – бел. реф.)** Следователно стратегиите за засилване на имунитета (прилагане на антисеруми (готови антитела от преболедували) или пегилирани IFN α) на този етап със сигурност са важни. За да се развие собствен защитен имунен отговор по време на инкубационния период и при леките случаи, гостоприемникът трябва да бъде в добро общо здравословно състояние, както и да има подходящ генетичен терен (напр. определени HLA антигени), което да спомогне за развитието на специфичен антивирусен имунитет. Известно е, че генетичните

различия допринасят за индивидуалните вариации на имунния отговор към патогените. Въпреки това, когато защитният имунен отговор е нарушен, вирусът ще се разпространи и ще настъпи масивно разрушаване на засегнатите тъкани, особено в органи, които имат висока ACE2 експресия – например червата и бъбреците. **(Това води до възпаление в белите дробове, което до голяма степен се медира от провъзпалителни имунни клетки – бел. реф.)** Възпалението на белите дробове е основната причина за животозастрашаващи дихателни разстройства в тежкия стадий на болестта. Ето защо, след като настъпи тежко увреждане на белите дробове, трябва да се положат усилия за потискане на възпалението и за овладяване на симптомите.

Тревожни са данните, че след изписването от болницата някои пациенти остават положителни за вируса, а други се връщат с рецидив. Това показва, че елиминиращият вирусна имунен отговор към SARS-CoV-2 може да е трудно изградим поне при някои пациенти и има вероятност ваксините да не са ефективни при тези индивиди. Възстановените пациенти, които не са достигнали до тежък стадий, трябва да бъдат проследявани за наличие на вируса заедно с измерване на T/B клетъчните отговори.

Всички тези сценарии следва да се вземат предвид при определяне на стратегиите за развитие на ваксина. В допълнение, има много видове или подтипове на коронавируса. По този начин, ако ваксините, насочени директно към SARS-CoV-2, се окажат трудни за разработване, трябва да се обмисли подходът на Едуард Дженър. **(Има се предвид разработване на ваксина срещу цялото семейство коронавируси или срещу тези представители, които предизвикват заболяване само при животните – бел. реф.)**

ЦИТОКИНОВА БУРЯ И УВРЕЖДАНЕ НА БЕЛИТЕ ДРОБОВЕ

Синдромът на освобождаване на цитокини (CRS), или т.нар. **цитокинова буря**, изглежда засяга основно пациентите в тежко състояние. Тъй като лимфоцитопенията често се наблюдава при тежки случаи на COVID-19, цитокиновата буря, причинена от вируса на SARS-CoV-2, може да е медирана от левкоцити, различни от Т-клетки. Високият брой на белите кръвни клетки е често срещан, което заедно с лимфоцитопенията, се използва като диференциален диагностичен критерий за COVID-19. Във всеки случай блокирането на IL-6 може да бъде ефективно, както и блокирането на IL-1 и TNF (**Подходът за блокиране на тези провъзпалителни цитокини е възприет при различни аутоимунни заболявания – бел. реф.**). Въпреки че различни клиници в Китай обявиха използването на мезенхимални стромални/стволови клетки (MSCs) при тежки случаи с инфекция COVID-19, все още не се наблюдават надеждни резултати. Едно от предимствата на тази терапия е, че MSC трябва да бъдат активирани чрез IFN γ , за да упражнят своите противовъзпалителни ефекти, които могат да отсъстват при тежко засегнати пациенти, тъй като Т-клетките не се активират добре при инфекцията със SARS-CoV-2. За да се повиши ефективността, се обмисля и използването на „лицензионен подход“: предварително обработване на MSCs с IFN γ със или без TNF или IL-1. Така обработените с цитокини MSCs могат да са по-ефективни за потискане на хиперактивен имунен отговор и насърчаване на възстановяването на тъканите, тъй като подобни MSCs са доказали ефективност при остри увреждания на белите дробове, предизвикани от LPS. Чрез производството на различни растежни фактори, MSCs могат да помогнат за възстановяване на увредената белодробна тъкан. (**При всички случаи използването на MSCs в клиничната практика трябва да е ограничено до строги показания, имайки предвид съотношението полза/риск за всеки отделен пациент. Не бива да се пренебрегва онкогенния им потенциал – бел. реф.**).

HLA ХАПЛОТИПОВЕ И ИНФЕКЦИЯ НА SARS-COV-2

Смята се, че някои индивиди притежават HLA молекули с повишен капацитет на свързване към пептидите на вируса SARS-CoV-2. Следователно е наложително да се проучи дали специфичните HLA локуси са свързани с развитието на анти-SARS-CoV-2 имунитет и ако е така, те трябва да се идентифицират с алелите, клас I или II, които индуцират

защитен имунитет. (**Открити са значими асоциации между наличието на определени HLA алели и възприемчивостта към инфекциозни и аутоимунни заболявания – бел. реф.**).

След идентифициране на доминиращите алели могат да бъдат разработени прости китове за откриването им. Тази информация е критична за: 1) стратегическо справяне с клиничното заболяване; 2) оценка на ефикасността на ваксинацията при различни индивиди от общата популация; 3) назначаване на мултидисциплинарни екипи, които да полагат грижи за пациентите с COVID-19.

ХИАЛУРОНАН: ПОТЕНЦИАЛНА ПРИЧИНА ЗА СМЪРТНИ СЛУЧАИ

Вродената имунна реакция на увреждане на тъканите, причинена от вируса, може да доведе до остър респираторен дистрес синдром (ARDS), при който дихателната недостатъчност се свързва с бързото начало на широко разпространено възпаление в белите дробове и последваща смърт. КТ изследванията разкриват характерни бели петна тип „матово стъкло“, както и течност в белите дробове. Скорошни аутопсии потвърдиха, че белите дробове са пълни с бистра течност като „желе“, много наподобяваща белите дробове при удавяне, като се смята, че хиалуронанът (HA) е свързан с ARDS. Освен това се знае, че по време на инфекция със SARS, производството и регулирането на хиалуронана е дефектно. Нивата на възпалителни цитокини (IL-1, TNF) са високи в белите дробове на пациенти с COVID-19 и тези цитокини са силни индуктори на HA-синтаза-2 (HAS2) в CD31+ ендотел, EpCAM+ белодробни алвеоларни епителни клетки и фибробласти. Самият HA има способността да абсорбира вода до 1000 пъти повече от молекулното си тегло. Следователно намаляването на експресията или инхибирането на производството на HA е обещаваща стратегия за подпомагане на дишането при пациентите с COVID-19. Обсъжда се и използването на клинично одобрено лекарство Химекромон (Нумескромон – 4-Methylumbelliferone, 4-MU), което е инхибитор на HAS2.

Заключението на авторите е, че двуфазното деление на болестта е полезно, за да се прецизират терапевтичните подходи във всяка фаза, а именно – засилване на имунните реакции през първата, докато във втората фаза е необходимо потискане. HLA типизирането ще предостави информация за възприемчивостта на индивидите и за определяне на стратегията какви да са превенцията, лечението, ваксинацията и клиничните подходи.

Д-р Цв. Великова