

## ДИНАМИКА НА ИМУННИТЕ РЕАКЦИИ ПРЕДИ ВЪЗСТАНОВЯВАНЕТО НА ПАЦИЕНТ С ЛЕК СЛУЧАЙ НА COVID-19

Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nat Med 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>

Авторите отчитат обхвата и кинетиката на имунните отговори във връзка с клиничните и вирусологичните особености на протичане на лека форма на COVID-19, която изисква хоспитализация.

Касае се за 47-годишна жена от Ухан, провинция Хубей, Китай, постъпила в спешно отделение в Мелбърн, Австралия. Симптомите ѝ започват 4 дни по-рано с ларингит, болки в гърлото, суха кашлица, болка в гърдите, лека диспнея и субективно усещане за треска.

Физикалният преглед разкрива температура 38,5° С, пулс 120 удара в минута, кръвно налягане 140/80 mm Hg, дихателна честота 22 вдишвания в минута и насищане с кислород 98%. Тя няма съпътстващи заболявания и е непушачка. Инфекцията със SARS-CoV-2 се потвърждава с RT-PCR. Лабораторните промени включват повишен CRP (83.2) и нормална ПМК. Приложена е симптоматична терапия с рехидратация, без антибиотици, стероиди или антивирусни средства. Рентгеновите белези за инфилтрати базално в белите дробове от 5-ия ден, на 10-ия ден са незабележими и тя е изписана с напълно отминали симптоми.

Имунологичното проследяване разкрива прогресивно увеличаване на плазмените SARS-CoV-2-свързващи IgM и IgG антитела от 7-ия до 20-ия ден. Авторите проследяват следните субпопулации имунни клетки и молекули:

### 1. АНТИТЯЛО-ПРОДУЦИРАЩИ ИМУННИ КЛЕТКИ И ФОЛИКУЛАРНИ Т-ХЕЛПЕРНИ КЛЕТКИ

Изследователите ги дефинират по експресията на следните маркери: CD3-CD19+ D27<sup>hi</sup>D38<sup>hi</sup> и CD4+CXCR5+ICOS+PD-1+, съот-

етно. Антитяло-продуциращите клетки се появяват в кръвта по време на вирусния клирънс (ден 7-и; 1,48%) и достигат максимума на 8-ия ден (6,91%). Фоликуларните Т-хелперни клетки се появяват в кръвта на 7-ия ден (1,98%), увеличавайки се на 8-ия (3,25%) и 9-ия ден (4,46%). Пикът на двете субпопулации клетки е бил значително по-висок при пациента с COVID-19, отколкото при здрави контроли, задържайки се и по време на реконвалесценцията. **(Значението на антителата при инфекцията с новия коронавирус предстои да се изяснява. Засега се знае, че при някои пациенти след преболедуване има високи титри на неутрализиращи антитела, които имат значение както за излекуването, така и за предпазване от ново инфектиране. – бел.реф.)**

### 2. ЦИТОТОКСИЧНИ И ХЕЛПЕРНИ Т-КЛЕТКИ

Тъй като съвместната експресия на CD38 и HLA-DR е белег за активирането на цитотоксичните CD8+ Т-клетки в отговор на вирусни инфекции, изследователите анализират и клетките, носещи тези маркери. Наблюдава се бързо увеличение при този пациент от 7-ия (3,57%) до 8-ия (5,32%) и 9-ия ден (11,8%), след това намаляване на 20-ия ден (7,05%). Освен това честотата на CD38+ HLA-DR+CD8+ Т-клетките е значимо по-висока при този пациент, отколкото при здрави индивиди (1,47% ± 0,50%; n = 5). **(Активираният цитотоксичен Т-клетки, представител на адаптивния, или т.нар. специфичен имунитет, наред с НК клетките, част от вродения имунитет, са основни участници в клетъчно-медирания имунен отговор, съпровождащ всяка вирусна инфекция. – бел.реф.)**

Хелперни CD4 + Т-клетки, експресиращи едновременно CD38 и HLA-DR, се увеличават между 7-ия (0,55%) и 9-ия ден (3,33%) при този пациент в сравнение със здрави (0,63% ± 0,28%; n = 5), макар в по-ниски проценти от тези за CD8 + Т-клетките. CD38+HLA-DR+CD8+ Т-клетките произвеждат с около 34–54% по-големи количества гранзини А и В и перфорин. Появата и бързото увеличаване на активираните CD38+HLA-DR+ Т-клетки, особено CD8+ Т-клетки, на 7-9-ия ден предшества изчезването на симптомите.

### 3. Други имунни клетки

Анализът на CD16+CD14+ мононуклеарни клетки, които са свързани с имунопатологията на COVID-19, показва по-ниска честота в кръвта на този пациент на 7-и, 8-и и 9-и ден (1,29%, 0,43% и 1,47%, съответно), в сравнение със здрави контролни донори (9.03% ± 4.39%; n = 5), вероятно показателен за навлизането им от кръвта до мястото на инфекция. Не са открити разлики в активираните HLA-DR+CD3-CD56+ NK клетки.

### 4. Провъзпалителни цитокини и хемокини

При изследване на 17 противовъзпалителни цитокини и хемокини в плазмата на пациента авторите установяват ниски нива на хемокина MCP-1 (CCL2), макар и в нива, близки до тези, получени при здрави доно-

ри. Цитокини като IL-6, IL-8, IL-10, MIP-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$ , които се повишават при грипна инфекция, тук не са открити в значими количества, дори по време на симптоматичния период. ***(Получените резултати се отнасят за лека форма на COVID-19, възможно е по-тежките форми на протичане, особено тези, съпроводени с „цитокинова буря“, да се характеризират със съвсем различна констелация и концентрации на провъзпалителни медиатори. – бел. реф.)***

### 5. Генетични изследвания – полиморфизми

Авторите установяват също наличие на „риск“ полиморфизъм IFITM3-rs12252-C/C вариант, асоцииран с по-тежко протичане на грип. Тъй като 26,5% от населението на Китай носи този полиморфизъм, необходимо са повече проучвания.

В заключение, представеното проучване е принос към разбирането на динамиката на имунния отговор при лека форма на заболяването, предизвикано от новия коронавирус. Необходимо е тези имунни параметри да се проследят при по-големи групи хора с COVID-19 с различна тежест на заболяването, за да се определи дали те могат да бъдат използвани за прогнозиране на изхода от заболяването и оценка на интервенции, които биха могли да намалят тежестта на заболяването.

Цв. Великова