

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии
им. В.Т. Зайцева НАМНУ»



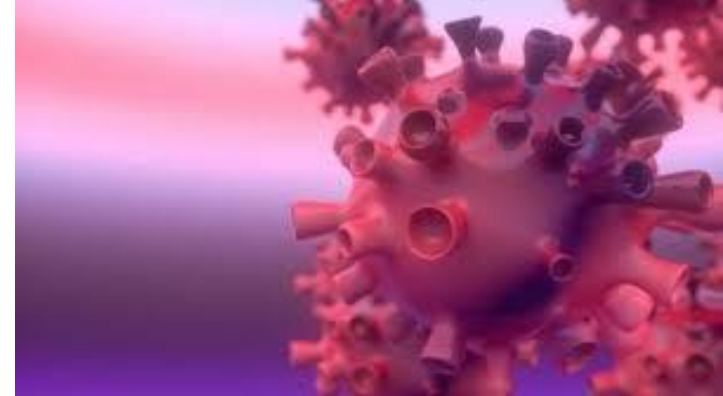
Роль различных факторов иммунного ответа в распознавании, нейтрализации и уничтожении вируса SARS-2 в организме

Профессор Климова Е.М.
г. Харьков, Украина

2020 г.

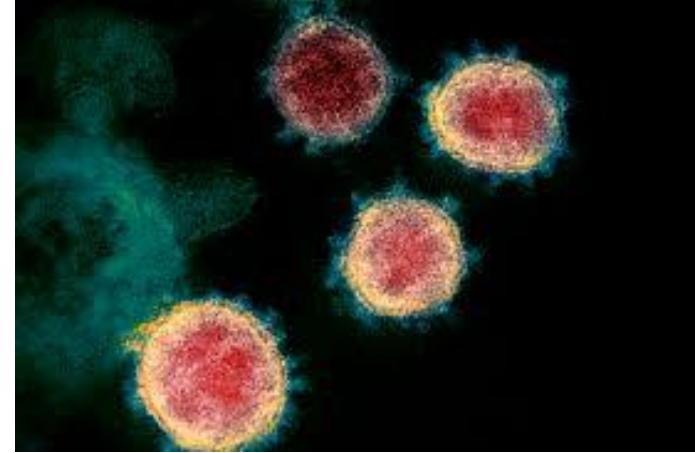
Начало пандемии

- В декабре 2019 мы впервые услышали о новом коронавирусе, который вызывает заболевание под названием - COVID-19.
- Этот вирус имеет сходство со штаммом вируса «свиного» гриппа H1A1, а у медиков и ученых большую тревогу вызвал высокий уровень заболеваемости «свиным» гриппом т.н. коронавирус SARS-CoV-1.
- В 2002 г. коронавирус SARS-CoV-1 вызывал атипичную пневмонию, а коронавирус MERS вызывал острый ближневосточный респираторный синдром. Самым контагиозным из этих вирусов был MERS 2012. Этот коронавирус вызывал самую высокую летальность, которая достигала 35 % среди заболевших.



Классификация вирусов

Коронавирусы представляют собой отдельную группу вирусов, таким образом, коронавирус - это целое семейство вирусов, включающее около 60 различных штаммов. SARS-CoV-2 это новый штамм данного семейства.



SARS-CoV-2 отличается особым синдромом при поражении носителей, а COVID-19 лишь аббревиатура, означающая общую инфекцию, вызванную данным вирусом.



Поведение вирусов в популяциях



Как известно в истории человечества эпидемии проходили одна за одной, опустошая города и страны и внезапно прекращаются.

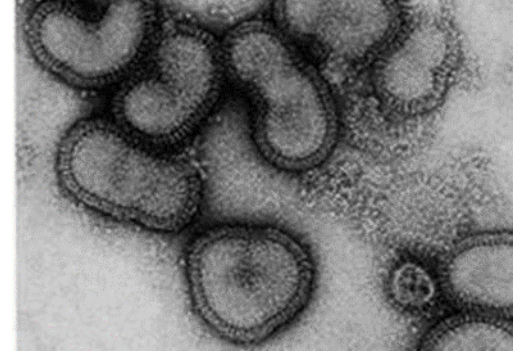
Вирулентные, быстро размножающиеся вирусы, вызывающие высокий уровень летальности, обладают необъяснимым свойством: на пике своей активности, которая приводит к массовой смертности, вирусы по неизвестной причине прекращают размножаться в человеческой популяции.

Ученые предполагают, что вирус каким-то образом «осознает» опасность полного уничтожения своего «питательного субстрата» или же происходит селекция тех индивидов в популяциях человека, которые сформировали приобретенный адаптивный иммунитет.



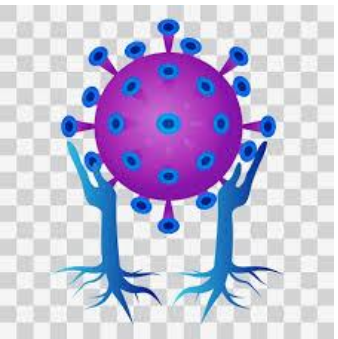
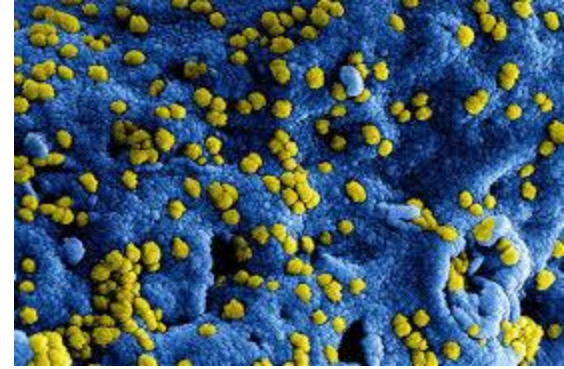
Что такое вирус?

- Открытие вирусов принадлежит русскому ученому биологу Дмитрию Иосифовичу Ивановскому, который первым в мире в 1892 году описал вирус табачной мозаики, поражающий растения табака.
- Считается, что вирусы — это формы биологического материала доклеточной эпохи, существующие много миллионов лет.
- Вирусы представляют собой некие векторы эволюции и как транспозоны, будучи переносчиками генетического материала, увеличивают частоту рекомбинаций и мутаций, обеспечивая этим самым изменчивость, адаптогенез и эволюционный отбор. Общее число вирусных частиц на планете на порядок выше количества всех клеток всех низших (прокариотических) и высших (эукариотических) организмов. Каждая растительная и животная клетка организмов несет в себе следы прошлых встреч с различными вирусами.



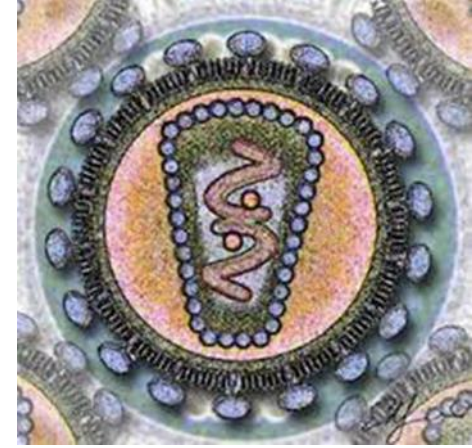
Происхождение и эволюция вирусов

- На наш взгляд, невероятное разнообразие и несметное число вирусных частиц на планете может быть следствием деградации и последующего возникновения способа дискретного хранения отдельных участков генома растительных и животных организмов, живших на протяжении всей истории их существования на Земле.
- Эволюционная цель вирусов, и причина их возникновения до сих пор остаются нерешенной загадкой, однако, судя по всему, вирусы существуют ровно столько, сколько существует сама жизнь.
- Эволюционную историю вирусов можно в некоторой степени вывести из анализа современных вирусных геномов. Были измерены скорости мутаций для многих вирусов, а применение молекулярных часов позволяет определить темпы эволюции.
- В процессе эволюции вирусы выступают в качестве генетического резервуара для создания новых генов и усложнения видов. Считается, что вирусы регулируют численность и жизнеспособность видов.



Строение вирусов

- Вирусная частица устроена совсем иначе, чем любая, даже самая маленькая клетка.
- Вирусы разных видов отличаются друг от друга по своему строению. Геном вирусов это-молекулы нуклеиновых кислот – ДНК или РНК, и белковая оболочка, представленная белковым суперкапсидом с гликопротеиновыми рецепторами у некоторых видов. Если вирусная частица одета еще и в мембрану, то эта мембрана всегда имеет клеточное происхождение.
- С практической точки зрения наибольший интерес представляют РНК-содержащие вирусы, именно к ним относятся самые опасные возбудители – такие как вирус гриппа, гепатита С, вирус ВИЧ и коронавирусы. Гены, которые кодируют белки коронавируса сосредоточены в молекуле нуклеиновой кислоты – РНК.
- После проникновения в клетку вирус копирует свой геном. И когда РНК вируса попадает в клетку, то на ней сразу синтезируются белки, и такую РНК обозначают как РНК+. Затем происходит сборка вирусных частиц.



- Вирионы коронавирусов представляют собой сферические частицы диаметром 60-200 нм. Они состоят из нуклеокапсида спиральной симметрии и липопротеидной оболочки, на поверхности которой имеются булавовидные выступы длиной 12-24 нм, образующие подобие солнечной короны. Вирионы чувствительны к жирорастворителям и детергентам. И что характерно, все коронавирусы покрыты молекулами липидов, которые легко распадаются при контакте с мылом.
- Вирус — это своеобразный кристалл, в котором не происходит никаких биохимических процессов до того момента пока этот комплекс не попадет в живую клетку. Каждая клетка-мишень, в которую попал вирус изменяет свой метаболизм и перестраивает свои синтетические процессы на производство вирусных белков и нуклеиновых кислот.

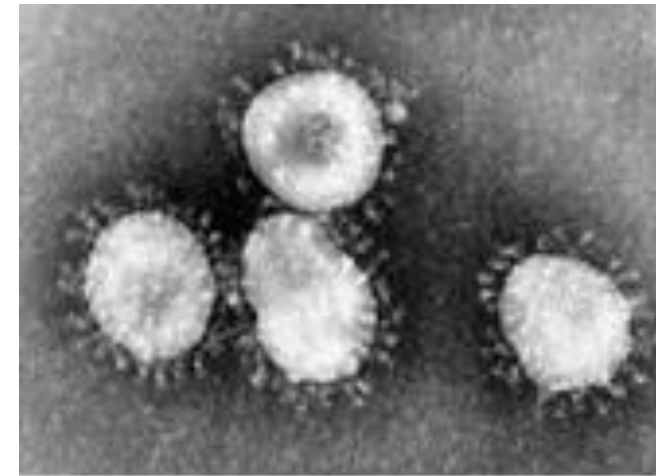


Рис. 1. Коронавирус.

Вirus вмешивается в клеточные синтетические механизмы

При реализации внутриклеточной стадии жизненного цикла вирус осуществляет три молекулярных процесса: транскрипцию-многократное копирование генетической информации- РНК коронавируса; трансляцию- синтез коронавирусных белков на рибосомах клетки-мишени. На каждой стадии вирус вмешивается в клеточные синтетические механизмы и подчиняет их своим задачам, создавая приоритеты для вирусных нуклеиновых кислот.

Транскрипция – процесс синтеза мРНК на геномной матрице. В коронавирусных системах транскрипция осуществляется РНК-зависимыми РНК-полимеразами. Новые копии вируса переносятся на внешнюю мембрану клетки.

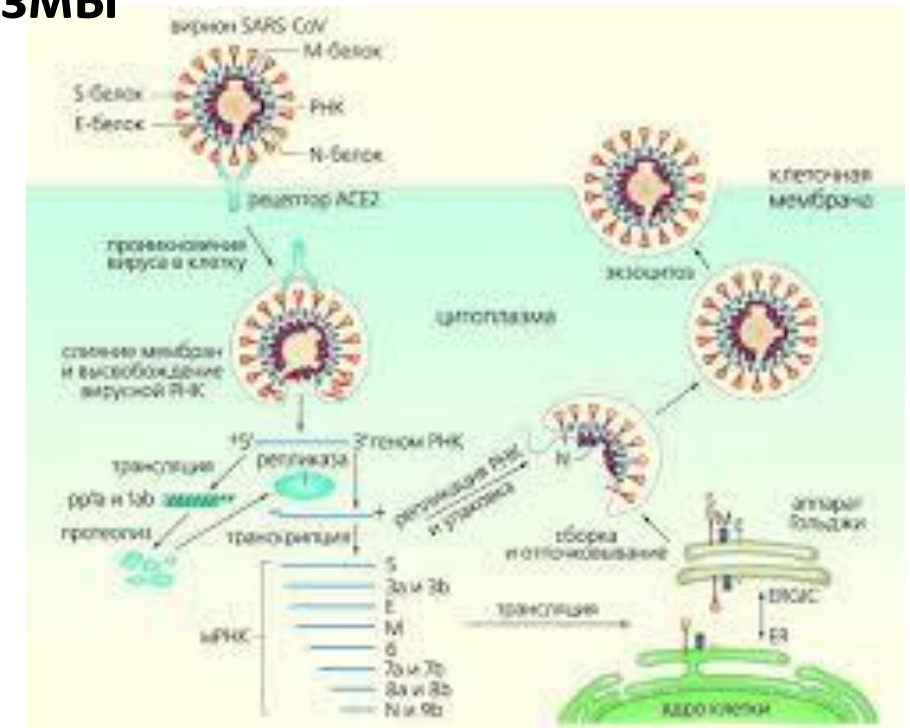


Рис. 2. Схема репликации вириона коронавируса SARS-Cov-2 в клетке

Репликация вируса - образование вирионов-потомков внутри клетки

- Каждая зараженная клетка продуцирует до 1 000 000 копий вируса. Клетка-мишень становится продуцентом вирусных частиц – вирионов, **сборка вирионов SARS-Cov-2** происходит благодаря тому, что спиральный нуклеокапсид коронавирусов образуется в цитоплазме инфицированных клеток, за счет взаимодействия вновь синтезированной РНК с молекулами белка -N. Размеры нуклеокапсидов определяются свойствами белка N, его способностью к связыванию с мембранами, на которых локализованы молекулы пептида - E1.
- Способность коронавирусов выходить из клетки без ее лизиса является важным фактором, обеспечивающим возможность умеренной (нецитопатической) инфекции. Это препятствует распознаванию данного коронавируса иммунной системой организма.
- **Строение коронавируса позволяет ему осуществлять различные способы переноса РНК в цитоплазму клетки-мишени для слияния мембраны клетки-мишени с вирусом.**

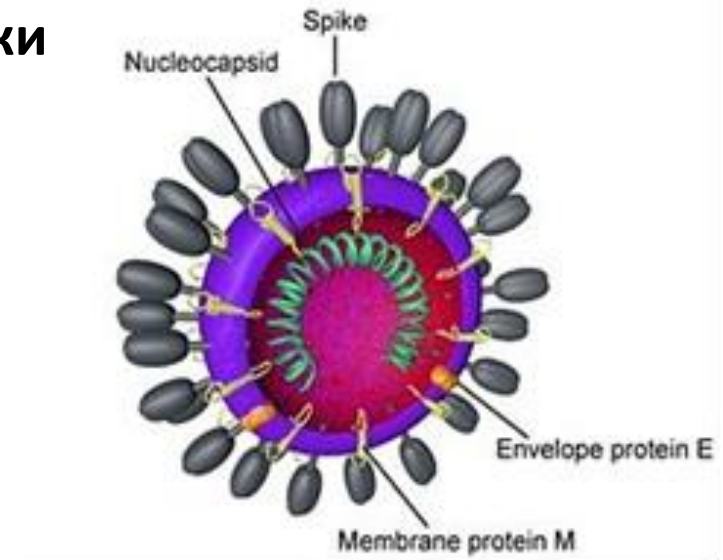


Рис. 3 Схема строения вириона коронавируса SARS-Cov-2 в разрезе.

Токсическая вирусная молекула меняет метаболизм живой клетки

Специфическое сродство вирусов к клеткам и тканям определяется присутствием на клеточной поверхности мембранных молекул, называемых рецепторами. Они способны связываться с вирусными поверхностными антирецепторами. Вирусные антирецепторы – это разные молекулы и надмолекулярные образования. По своей природе это в основном гликопротеины, их также называют прикрепительными белками.

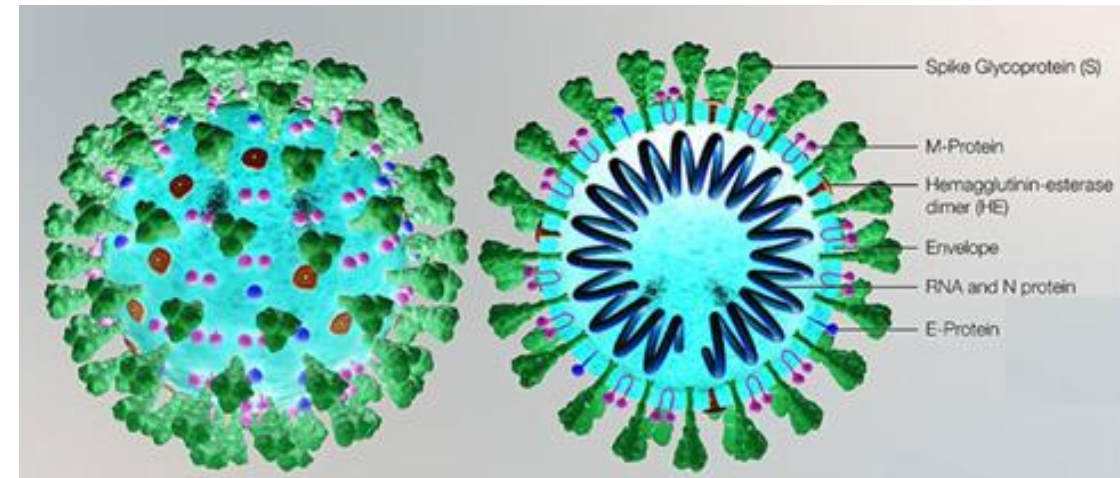


Рис. 4. Капсидные структурные белки коронавируса SARS-Cov-2

Взаимодействие SARS-Cov-2 с рецепторами клеточных мембран различных органов

Вирусы используют в качестве клеточных рецепторов уже существующие молекулы. Коронавирус SARS-Cov-2 имеет большой спектр капсидных белков-молекул, которые могут выполнять совершенно разные функции. К поверхностным белкам коронавируса относятся:

- **S-белок** – булавовидный гликопротеид, образующий «корону», обеспечивает вход вируса в клетку;
- **M-протеин** – белок оболочки, поддерживает и структурирует липидную оболочку;
- **H-фермент (гемаггютинаинэстераза)** обеспечивает взаимодействие вируса с клеткой и проникновение внутрь, совместно с S-белком;
- Под липидной оболочкой имеется
- **N-протеин (нейраминидаза)**– РНК-связанный белок, упаковывает вирусную РНК в компактную свернутую спираль
- **E-протеин** – белок оболочки
- **Envelope** – мембранная оболочка вируса

Вирус SARS-Cov-2 связывается с рецептором клетки, и белок поверхности клеток-мишеней обволакивает вирусный **S-белок**, после чего мембраны вируса и клетки соединяются.

Индивидуальный характер реактивности в ответ на вирусную инфекцию и генный полиморфизм факторов иммунного ответа

- При инфицировании пациентов вирусом SARS-2 формируется иммунный ответ, тип которого индивидуален для каждого пациента. В каждой популяции людей имеют место определенные метаболические и иммунологические показатели риска развития осложнений, зависящие от генного полиморфизма этих показателей.
- Генный полиморфизм может затрагивать медиаторы и рецепторы иммунокомпетентных клеток. Вследствие этого у некоторых пациентов может избыточно, а других недостаточно, синтезироваться цитокины, участвующие в инициации межклеточных взаимодействий в первой фазе воспалительной реакции при инфицировании. При слиянии вируса с мембраной пораженной клетки может происходить замедление или ускорение ее разрушения с помощью различных механизмов активации вирусных белков короны и гуморальных факторов защиты пациента.

Взаимодействие вируса с разными клеточными рецепторами определяет клиническую картину

Разнообразная клиническая картина может зависеть от того, какой тип клеточных рецепторов в разных тканях является наиболее уязвимым у каждого из них.

У пациентов с выраженной экспрессией рецептора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ-2) на клетках-мишенях или высокой связывающей способностью вирусного капсидного белка гемагглютинин – эстеразы (HE) метаболические нарушения сердечно-сосудистой системы требуют комплексной коррекции на уровне разбалансированных факторов свертывающей системы крови; оксидантно-прооксидантной системы, транспортной функции эритроцитов и их антигемолитической защиты.



Индивидуальная гетерогенность факторов реактивности и резистентности на фоне вирусной инфекции SARS-Cov-2

- Внутриклеточный белок – фурин может активировать S-белок вируса **в любой ткани организма**. Коронавирусы с рецептором в виде высоко активной **нейраминидазы** быстро стимулируют апоптоз в клетках-хозяевах и вызывают прогрессирующую альтерацию тканей.
- Другие белки вируса после генерации инфекции стимулируют воспаление на фоне цитокинового взрыва (лавинообразное увеличение содержания провоспалительных цитокинов). Спектр капсидных белков-рецепторов вируса SARS-Cov-2 определяет уникальные способности этого патогена поражать различные клетки и ткани организма (эндотелий сосудов, клетки крови, сердца, кишечника, легких и др.).
- Нуклеокапсид после сборки, покрывается липопротеиновой оболочкой, формирующейся из структур зараженных клеток. Оболочка состоит из липидного бислоя, включающего два вирусных гликопротеина E1 и E2, которые могут останавливать апоптоз (гибель инфицированной клетки) и клетка-мишень продолжает продуцировать вирусы. Антитела к гликопротеину- E2 нейтрализуют инфекционность вируса, а присутствие E2 на плазматической мембране делает зараженные коронавирусом клетки восприимчивыми к цитотоксическим Т-лимфоцитам.

Инициация иммунного ответа при вирусной инфекции SARS-Cov-2

- На каждой стадии вирус вмешивается в клеточные синтетические механизмы и подчиняет их своим задачам, создавая приоритеты для вирусных нуклеиновых кислот.
- Вирус, попадая в клетку-мишень активирует **гены**, ответственные за синтез **интерферона**, который после выхода в межклеточное пространство прикрепляется специальными рецепторами к соседним клеткам и активирует их.
- За счет большого **спектра капсидных белков-молекул**, которые могут выполнять совершенно разные функции, **коронавирус SARS-Cov-2**, в отличие от других подобных вирусов, может взаимодействовать с **разными клеточными рецепторами** различных клеток организма. Многообразие и изменчивость структуры коронавируса SARS-Cov-2 обеспечивает ему широкие возможности для проникновения в клетки и изменения метаболизма пораженных клеток. **Многовекторное взаимодействие вируса может вызывать поражение многих органов, включая печень, сердце, легкие, почки и иммунные клетки**

Особенности патогенного действия коронавируса на организм

- Большинство штаммов коронавируса обладает значительной тропностью к клеткам эпителия дыхательных путей и кишечного тракта. Характерно, что кишечные коронавирусы вызывают слабые, незаметно протекающие инфекции у взрослых особей и тяжелые, сопровождающиеся диареей заболевания у новорожденных и молодых. Многие коронавирусы вызывают персистентную (длительную) инфекцию в эксперименте.
- С помощью рентгеновской кристаллографии ученым удалось создать трехмерную карту белка коронавируса и клеточного белка – рецептора АПФ-2 (ангиотензин превращающего фермента-2) с помощью которого коронавирус также может проникнуть в организм человека и начать размножаться. **По сравнению с вирусом, вызвавшим вспышку заболеваний в 2002-2003 годах, коронавирус COVID-19 имеет новые варианты связи с человеческой клеткой, что позволяет ему быстро распространяться среди людей.**

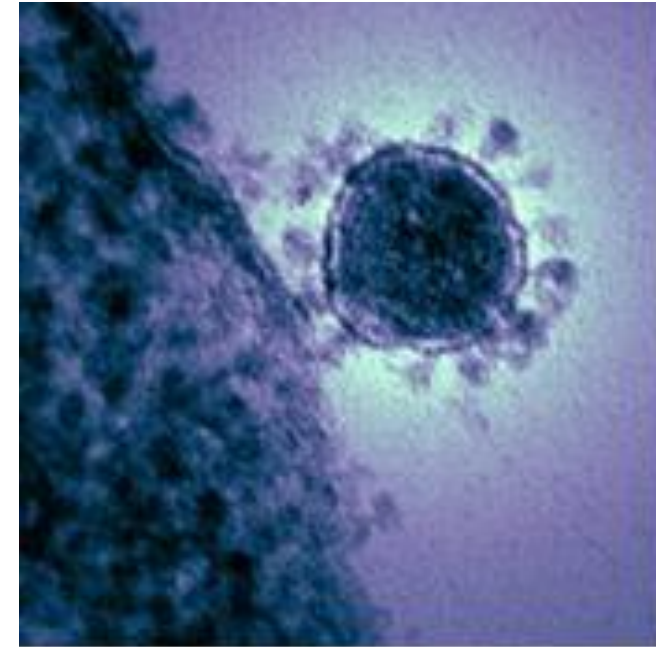
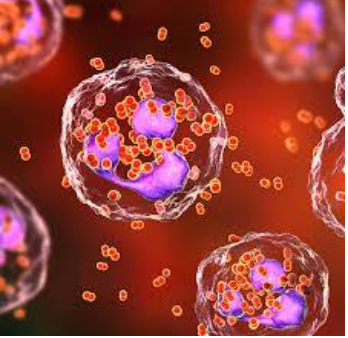


Рис. 5. Момент прикрепления коронавируса к рецептору клетки: сцепка S-белка «короны» вируса и рецептора



Как звенья иммунитета защищают организм от вирусов?



- Иммунная система обеспечивает многоуровневую защиту от проникновения в организм чужеродных антигенов – вирусов и микроорганизмов. Все клетки иммунной системы, столкнувшись с вирусом, направляют свою деятельность на прекращение распространения инфекции.
- Факторы врожденного иммунитета – фагоцитирующие клетки, ранние антитела и другие гуморальные факторы в норме обеспечивают первую линию защиты. Одновременно в организме реализуется еще один защитный механизм: пораженные вирусом клетки начинают производить специальные белки -интерфероны, способные выходить из клетки и взаимодействовать с соседними клетками, снижая уровень синтеза вирусных белков тем самым препятствуя размножению вируса. Поражается как сам вирус, так и клетка-мишень, зато распространение вирусного антигена лимитируется.

Виррус попадая в клетку мишень, активирует гены ответственные за синтез γ -ИФН – защитного и сигнального белка- активатора различных иммунных клеток (Рис.10). Синтезированный интерферон после выхода в межклеточное пространство прикрепляется специальным рецептором к соседней клетке, что обеспечивает сигнал активации для этой клетки. Одной из отличительных особенностей коронавируса является уничтожение использованной клетки организма-носителя. Как известно, белки- интерфероны синтезируются клетками, в которые проникли вирусы и эти сигнальные молекулы передают информацию о вирусном вторжении другим клеткам, которые активируют определенные гены и начинают синтезировать белки, блокирующие воспроизводство вирусов т.н. ингибиторы их репликации.

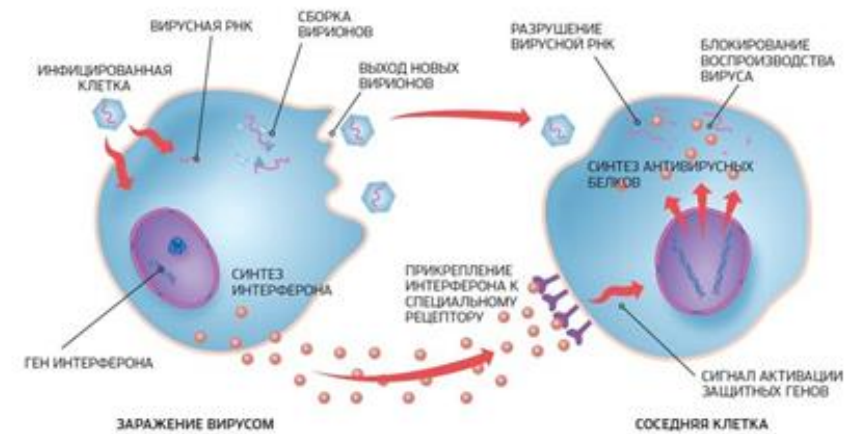
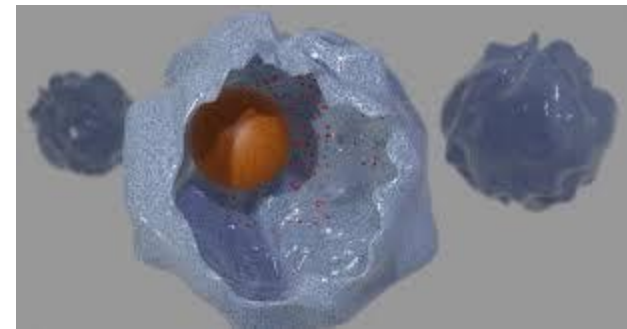


Рис.10 Схема, демонстрирующая инициацию синтеза интерферона инфицированными коронавирусом клетками и обеспечение интерфероном межклеточного взаимодействия.

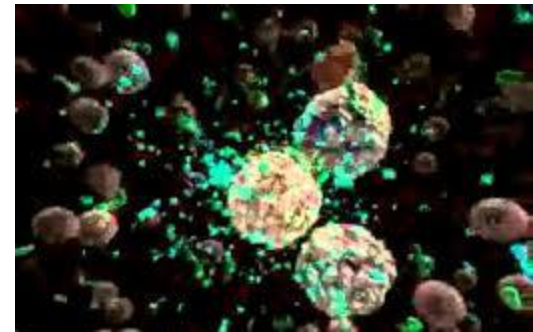
Различная иммунореактивность и клинический полиморфизм у инфицированных SARS-CoV-2

Вирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов со сниженным синтезом γ -ИФН позволяет ему **беспрепятственно распространяться** в ткани различных органов из-за отсутствия активации иммунных клеток.

А высокий уровень γ -ИФН может мгновенно усилить все звенья иммунного ответа, в том числе фагоцитирующую функцию нейтрофилов и мононуклеарных антигенпрезентирующих клеток (АПК) и вызвать **ЦИТОКИНОВЫЙ взрыв**.



- Активация иммунного ответа за счет цитокинов, фагоцитоза, апоптоза и усиливает альтерацию ткани, что приводит к ее деструкции и поражению органа.
- Пациенты с сопутствующими хроническими патологиями переносят коронавирусную инфекцию с последующими осложнениями. У людей старшей возрастной группы серьезные осложнения могут возникать из-за нарушения различных звеньев иммунологической защиты, которые могут формироваться в процессе старения.
- Для больных Covid-19 важным является исследование уровня γ -ИФН, ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, а также уровня противовоспалительного ИЛ-10. Оценка фагоцитарной функции гранулоцитарных нейтрофилов должна осуществляться с учетом функции факторов кислородонезависимого фагоцитоза и ферментов и активных форм кислорода (АФК) кислородозависимого фагоцитоза.



Как SARS-CoV-2 может ускользать от иммунной защиты организма?

- Механизмы редактирования генов иммуноглобулинов могут обеспечить синтез огромного количества разнообразных иммуноглобулиновых антител, которые строго специфичны к поверхностным уникальным белковым рецепторам различных возбудителей, в том числе и вирусов.
- Из-за низкой авидности и аффинности (силы связывания) антител с вирусом COVID- 19 нет достаточной нейтрализации этого патогена. При нарушенном распознавании и нейтрализации чужеродных антигенов антителами многие коронавирусы вызывают длительную персистентную инфекцию у некоторых людей. Вирусы могут уходить от иммунного ответа разными путями. Гликопротеины вирусов связывают F-сфрагменты иммуноглобулинов, что блокирует систему комплемента, тем самым нейтрализуют антитела. Другие способы избегания иммунного ответа – модификация клеточных рецепторов, необходимых для распознавания инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами или вмешательство в систему цитокинов.
- Знание механизмов нейтрализации патогенов позволит создать новый тип противовирусных лекарственных препаратов на основе комплекса фрагментов специфических вируснейтрализующих иммуноглобулинов и белков системы комплемента.

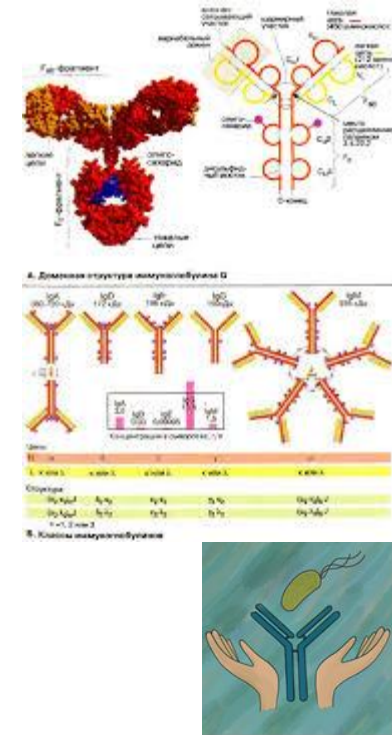


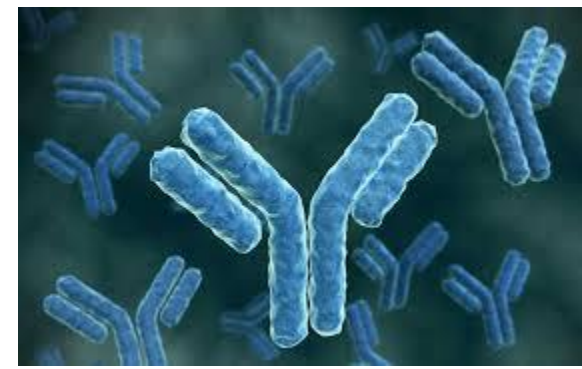
Рис. 6. Универсально меняющаяся структура антитела позволяет распознавать не только чужеродные, но и собственные молекулы организма, а также передавать различные сигналы между клетками

Из множества активированных В-лимфоцитов, в которых произошло редактирование генов иммуноглобулинов с помощью механизма негативной селекции «избран» только тот клон В-лимфоцитов, который синтезирует специфичные антитела к данному вирусному антигену, а эти специфические антитела находят свободные вирусные антигены распознают и специфически связываются с ними и нейтрализуют их. Часть специфического клона В-лимфоцитов образуют клетки памяти, которые в ответ на присутствие определенного вируса способны синтезировать антитела памяти – IgG - иммуноглобулины. Так происходит формирование естественного приобретенного или адаптивного иммунитета к данному вирусному антигену



Использование моноклональных иммуноглобулиновых антител для диагностики и таргетного лечения

- Разработаны технологии получения моноклональных антител к различным возбудителям бактериальной и вирусной природы.
- Моноклональные антитела широко используются во всем мире для диагностических целей благодаря их способности к специфическому связыванию с различными белками и для адресной доставки лекарств в зону патологического процесса при лечении



Моноклональные антитела сегодня являются реальным инструментом для диагностики различных иммуногенных белков-рецепторов коронавируса SARS-CoV-2 с целью его выявления у инфицированных.

С помощью ИФА –диагностики можно определять наличие ранних IgM антител и поздних IgG антител для оценки давности заражения и наличия иммуноглобулинов памяти, которые выполняют функцию вируснейтрализующих антител.



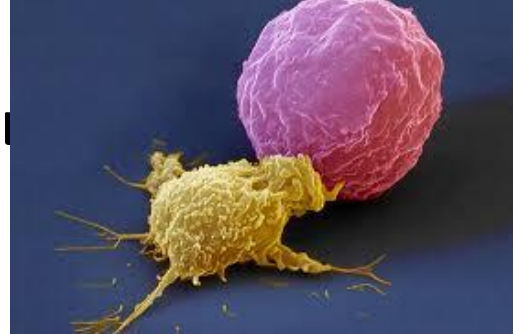
Антигенпрезентирующие клетки – фагоцитирующие макрофаги – представляют вирусные антигены Т-хелперам для создания специфических клонов В-лимфоцитов – продуцентов иммуноглобулинов

Не только иммуноглобулиновые антитела специфически распознают разные микроорганизмы и вирусы, а способность к распознаванию разных инфекционных антигенов имеется у т.н. Т-лимфоцитов хелперов. Которые усиливают распространение информации о наличии вирусного патогенна, специфически активируя В-лимфоциты-продуценты иммуноглобулиновых антител. Лимфоциты Т-хелперы имеют различные рецепторы к различным штаммам вирусов, но могут различать их, только после того как они будут частично переварены (процессированы) теми самими фагоцитирующими макрофагами, которые были открыты И.И. Мечниковым



Адаптивный противовирусный иммунитет

Если врожденные гуморальные факторы не смогли препятствовать вирусной инфекции и вирус размножившись в большом количестве проникает в кровь, на борьбу с ним выходят лейкоциты- их три основных типа: Т лимфоциты-хелперы, В-лимфоциты и Т-киллеры. Лимфоциты - Т-хелперы (от английского helper — помощник) с помощью рецепторов CD4 распознают соответствующие иммуногенные рецепторы вируса COVID- 19). Название «антиген» происходит от слов «антитело» и «генератор». Такие рецепторные молекулы есть на поверхности вирусных частиц.



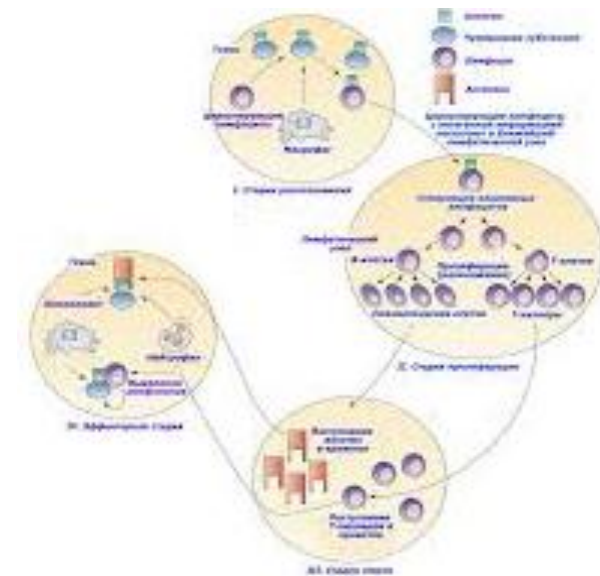
Лимфоциты Т-хелперы дают стимулирующий сигнал В-лимфоцитам, которые синтезируют антитела, нейтрализующие вирусы и Т-киллерам - «убийцам» вирусов. Попутно перенося к ним иммуногенные активные части вирусных антигенов для дополнительной активации фагоцитов.

Мишенями Т-киллеров являются также собственные клетки организма, пораженные вирусом. Эти лимфоциты осуществляют лизис, то есть растворение поврежденных клеток с помощью специальных белков — цитокинов.

Межклеточные взаимодействия иммунных клеток

На завершающем этапе иммунной реакции клетки Т-супрессоры гасят активность иммунного ответа, прекращая агрессивное действие Т-киллеров и В-лимфоцитов, чтобы те, разойдясь, не уничтожили и здоровые клетки.

Как было рассмотрено ранее- одновременно в организме реализуется еще один молекулярный защитный механизм: пораженные вирусом иммунные клетки начинают производить специальные белки, интерфероны, способные выходить из клетки и взаимодействовать с соседними клетками, снижая уровень белкового синтеза и препятствуя размножению вируса. Поражается как сам вирус, так и клетки-мишени организма, зато распространение патогена прекращается постепенное и сочетанное действие всех звеньев иммунологической защиты формирует локальный воспалительный процесс, который имеет определенные стадии.



Клинический полиморфизм при Covid-19

- При легком течении болезни в организме могут накапливаться клетки памяти – В лимфоциты, которые продуцируют антитела класса IgG против вирусов, этот тип антител может блокировать вирусы SARS-1 и SARS-2.
- При тяжелом течении процесса – иммунная система может поздно, но чрезмерно реагировать на размножение вируса и атаковать клетки легочной ткани или других органов и систем. При гиперфункции иммунного ответа происходит так называемый цитокиновый взрыв, который характеризуется высокой продукцией провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, ФНО.

- Большинство пневмоний, которые регистрируют врачи – бактериальной природы, то есть, вызваны бактериями, которые атаковали легкие. Бактериальная пневмония развивается либо самостоятельно, либо как осложнение вирусной инфекции COVID-19. При неосложненном течении и при ранней диагностике бактериальная пневмония успешно лечится антибиотиками и не опасна для жизни. Чего не скажешь о вирусной пневмонии, при которой поврежденные клетки легких инфильтрируются жидкостью, омертвевшие клетки в качестве антигенов активируют фагоцитоз, развивается дистресс синдром и развивается неспецифический воспалительный синдром и наступает смерть.



Для выявления вируса в различных биологических системах, в основном используют два типа диагностических методов, один из которых называется полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет выявить все, в том числе и уникальные гены этого патогенна; а с помощью второго метода — иммуноферментного анализа (ИФА) выявляют специфические антитела, которые образуются в организме для распознавания и нейтрализации вирусных частиц.



- Тест ИФА на выявление антител, выработанных организмом в ответ на наличие вируса, попавшего в организм, используют для экспресса диагностики. Титр (количество) антител определяет степень иммуногенности вируса.
- О вирусном инфицировании организма нельзя однозначно судить по наличию или отсутствию антител.
- О наличии вируса в тканях судят с помощью другого теста-полимеразной цепной реакции (ПЦР).
- ПЦР- позволяет выявить вирус по наличию его генома, т.к.этот тест позволяет выявить РНК вируса. По количеству молекул вирусной РНК судят о вирусной нагрузке.
- Метод проточной цитометрии позволяет определить количество клеток, инфицированных различными штаммами вируса SARS -Cov-2 в различных тканях организма.



Ложноотрицательные результаты диагностики

- Результат ПЦР мазка из горла может быть отрицательный у инфицированных пациентов. Объяснение тому простое. ПЦР мазка из горла достоверно положительна только в первую неделю, затем вирус из горла исчезает, но воспроизводится в легких совершенно независимо. Значит, если взять пробу из легких таких пациентов, откашливаемое содержимое, мокроту, или пробу из трахеи при помощи отсасывающего катетера то, что выходит из глубоких дыхательных путей, стабильно показывает позитивный результат на диагностике. Эта дилемма - пациент, приезжающий на второй неделе с начинающейся пневмонией, но с отрицательной ПЦР мазка из горла, вызвала большое недоумение в Ухане. Настолько, что из-за совокупного впечатления об этой очевидной ненадежности ПЦР из горла, а также перегруженности лабораторий... на пике эпидемии в Ухане перешли к диагностике по КТ, поскольку в среднем пациенты обращались сравнительно поздно.
- У «поздних» пациентов результат в мазках из горла отрицательный, а в легких положительный. Есть еще один трюк, однако многим лабораториям он не нравится. Также надежно положительны пробы стула. Однако это требует от лабораторий изменить процесс подготовки проб, а это не так легко организовать.



- Медикаментозная терапия Covid-19 должна включать, наряду с препаратами, ингибирующими репликацию вируса SARS-COV-2, и иммуномодулирующие препараты с учетом индивидуальной потребности либо ингибиторов, либо активаторов иммунного ответа. Некоторые пациенты требуют таргетной терапии, включающей специфические препараты иммуноглобулинов – моноклональных антител (МКАТ).
- Для населения определенного региона важным является изучение популяционного полиморфизма генов, определяющих количественные и качественные характеристики гуморального и клеточных факторов врожденного и приобретённого иммунитета, таких как полиморфизм генов цитокинов, лейкоцитарных рецепторов, генов интегринов и молекул адгезии.

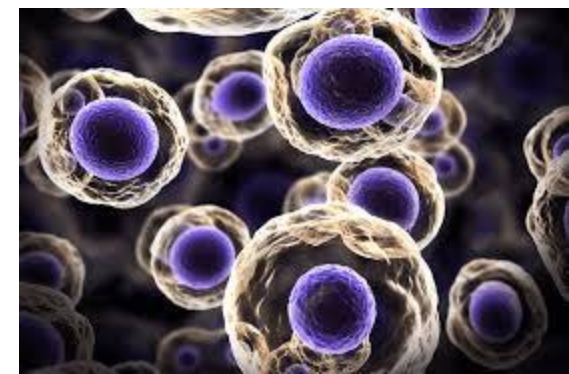
Клеточная терапия больных с Covid-19

Сегодня разрабатывается принципиально новый подход к лечению инфицированных вирусом SARS-CoV-2 в клиническом исследовании при использовании стволовых клеток мезенхимального происхождения.

У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 наблюдали, что вирус проникает в клетку через рецептор АПФ-2, включая альвеолярный и капиллярный эндотелий. Для этой категории больных эффективным является использование мезенхимальных стволовых клеток, так как трансплантация 12500 тысяч стволовых клеток показала, что они были АПФ-2 отрицательными т.е. не обладали способностью связываться с этим рецептором.

Стволовые недифференцированные клетки обладают способностью синтезировать различные регуляторные цитокины после их трансплантации в организм реципиента по «запросу» биологических факторов микроокружения.

Следовательно, эти клетки могут выполнять заместительную функцию при их использовании у больных Covid-19.



Спасибо за внимание!

Kharkov

