

Імунодіагностика, імунотерапія, імунопрофілактика COVID-19

Курс за вибором ВБ 1.87 кафедри клінічної імунології та алергології
ЛНМУ імені Данила Галицького

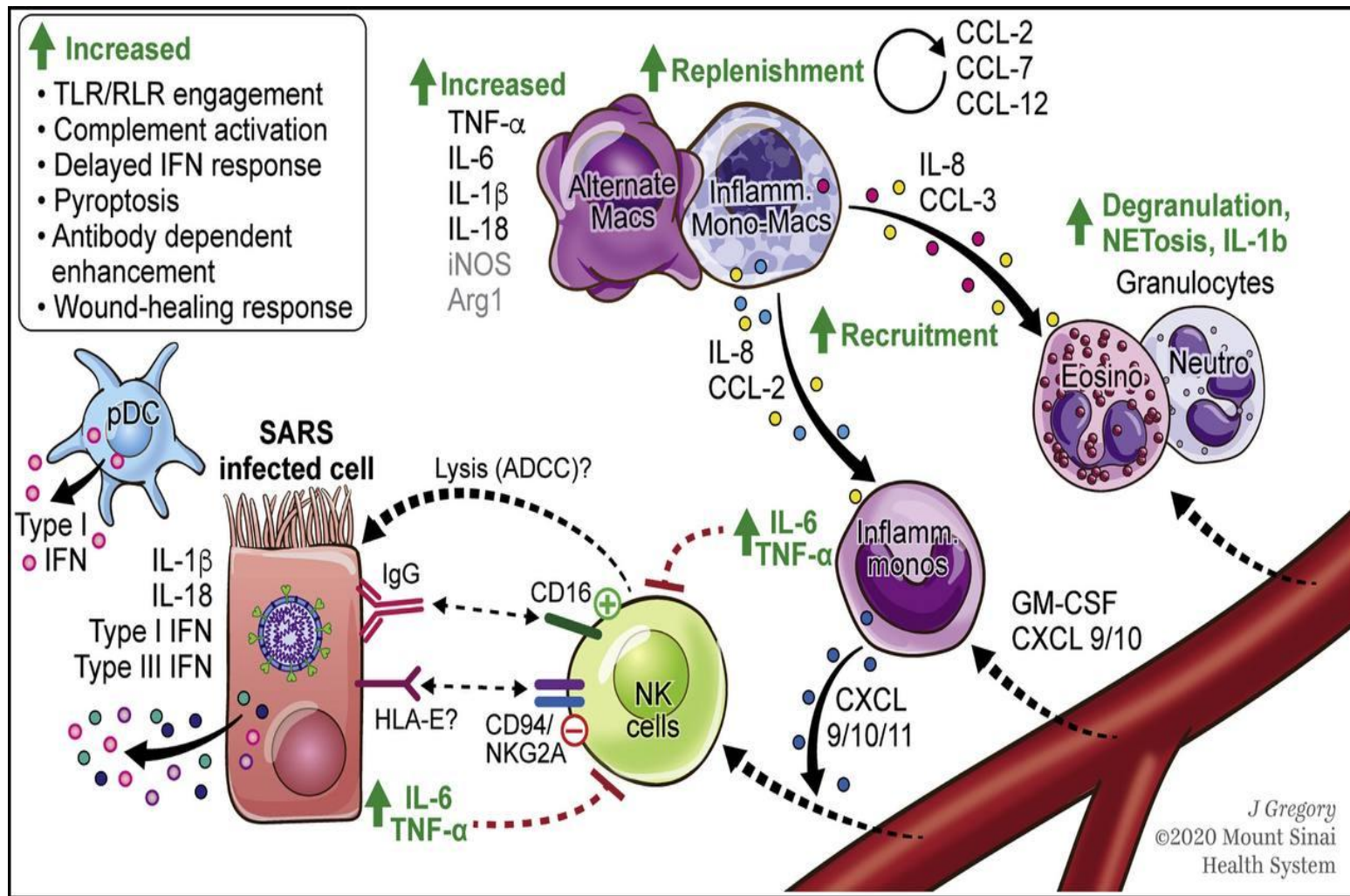
Вірус SARS-CoV-2 є РНК-вірусом, має тонкий сферичний середнього розміру (60 нм) нуклеокапсид з нерівномірною структурою

Схема імунної відповіді при COVID-19

У склад його оболонки входять 4 протеїни: 1) глікопротеїн «шипа» S; 2) нуклеокапсидний протеїн N; 3) мембранний протеїн M; 4) протеїн суперкапсиду E. Геном вірусу кодують також 16 неструктурних (NSPs) та 9 додаткових протеїнів.

Зовні нуклеокапсид вкрито ліпідною оболонкою та протеїновою мембраною. На поверхні віріону містяться шипоподібні відростки (пепломери), які мають форму булави, що розширюється на дистальному кінці.

Протеїн S є головним «гравцем» у процесі інфікування вірусом клітин людини. Він складається з трьох однакових субодиниць, а кожна субодиниця має два домени — S1 і S2. Кожен S1-домен має один рецептор-зв'язувальний домен, який зв'язується з ангіотензин-перетворювальним ферментом 2 (ACE2) - рецептором для проникнення вірусу всередину клітини.



Імунодіагностика SARS-CoV-2 та COVID-19

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ COVID-19

• Терміновий тест - ПЛР.
Визначення РНК коронавірусу SARS-CoV-2 COVID-19 (cito 6-8 годин)!

• ПЛР. Визначення РНК коронавірусу SARS-CoV2 COVID-19

• Антитіла IgG, коронавірус SARS-CoV-2 (COVID-19)

• Антитіла IgM, коронавірус SARS-CoV-2 (COVID-19)

• Антитіла IgA, коронавірус (SARS-CoV-2)

• Експрес-тест коронавірус (SARS-CoV-2), антиген

- Тестування ПЛР-методом це найбільш ефективний метод виявлення COVID-19 в організмі людини, коли вірус знаходиться в активній фазі. Для аналізу на коронавірус SARS CoV-2 COVID-19 методом ПЛР береться мазок з ротоглотки (зіву) і носоглотки, результат буде вже через 2 дні.



Цитокіни - продукти синтезу моноцитів/макрофагів при інфекції COVID-19

На системному рівні

- У пацієнтів з тяжкою формою COVID-19, виявлено значне підвищення відсотка запальних моноцитів **CD14+CD16+**
- Ці клітини синтезують прозапальні цитокіни, причетні до запуску «цитокінового шторму»: IL-1 α , IL-1 β , IL-13; monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), interferon-inducible protein 10 (IP-10) and macrophage inflammatory protein1 (MIP1 α , MIP1 β), ростові фактори FGF, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, PDGF, VEGF, хемокіни CXCL2, CXCL6, CXCL10, MICA, GTR
- Високі рівні IP-10, MCP-3, IL-1Ra асоційовані з швидким розвитком легеневої недостатності та ризиком фатального кінця

На місцевому рівні

- Похідні від запальних моноцитів FCN1+ макрофаги у місцевих біологічних рідинах пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 продукують G-CSF, IP-10, MCP1, MIP1 α

Імуноterapia COVID-19

Вибір імунотерапевтичного засобу у відповідності до тяжкості перебігу хвороби

1. Антивірусна імуноterapia з метою інактивації SARS-CoV-2 на ранніх етапах розвитку хвороби (плазма крові хворих, що одужують, та вакцинованих). Протівірусні моноклональні антитіла (казиривімаб, імдевімаб, регданвімаб) (*Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», 2022*).

2. **Блокування розвитку цитокінового шторму** для запобігання розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (моноклональні антитіла проти рецепторів цитокінів - тоцілізумаб, сарілумаб, сілтуксімаб (блокатори рецептора до IL-6) і канакінумаб, анакінра (блокатори рецептора до IL-1 β); стероїдні препарати (дексаметазон, метилпреднізолон), що ефективно пригнічують продукцію цитокінів,

3. **Замісна імуноterapia** (імуноглобулін для внутрішньовенного застосування (IVIg), мезенхімальні стовбурові клітини та їхні продукти, інтерферон).

4. **Корекція порушень системи коагуляції** — профілактика ДВЗ-синдрому та тромбоемболії (низькомолекулярний гепарин)

5. **Лікування септичного шоку** (регідратація, вазопресори), лікування дихальної недостатності (оксигенотерапія у разі SpO₂ менше 92 %).

6. **Антибіотикотерапія** проводиться лише за наявності ознак приєднання бактеріальної коінфекції.

Симптоми	Гарячка, нежить і т.п.	Диспное, гіпоксемія	Гострий респіраторний дистрес синдром, мультисистемна дисфункція
Ознаки	Лімфопенія, гіперкоагуляція	Ущільнення легеневої тканини, тромбози	Високі запальні маркери CRP, IL-6, D-димер
Імунологічна профілактика: Cov2 Vaccines: Nabs (нейтралізуючі антитіла), CoV2-специфічні CTLs (цитотоксичні Т-клітини)	Антивірусні засоби	Імуноterapia: блокатори цитокінів/хемокінів – тоцілізумаб, анакінра, інфліксімаб Адаптивний перенос: гіперімунна сироватка, CoV2-специфічні Т-клітини	Імуноterapia: блокатори цитокінів/хемокінів – тоцілізумаб, анакінра, інфліксімаб Адаптивний перенос: гіперімунна сироватка, CoV2-специфічні Т-клітини
«Тренування» імунної відповіді: активація вродженого імунітету			
Адаптивний перенос (для групи високого ризику): CoV2Nabs, CoV2-специфічні Т-клітини			

Активна імунотерапія (вакцинація) — це введення відповідного антигену або антигенів мікроорганізму з метою стимуляції специфічної імунної відповіді (гуморальної та клітинної), яка захищає від інфікування або захворювання



mRNA

The vaccine contains a molecule called messenger RNA (mRNA) with instructions for producing the spike protein from SARS-CoV-2.



Protein

The vaccine contains a version of the spike protein found on the surface of SARS-CoV-2, which has been produced in the laboratory.



Adenoviral vector

The vaccine is made up of another virus (of the adenovirus family) that has been modified to contain the gene for making the spike protein from SARS-CoV-2.



Inactivated

The vaccine contains the virus SARS-CoV-2, which has been inactivated.

Використовують різні підходи до створення вакцини – виділяють

7 основних платформ.

Дві — на основі нуклеїнових кислот: ДНК і РНК, які, своєю чергою, можна розподілити відповідно до певних ознак, пов'язаних зі, скажімо, способом доставки. **Третя** — це вакцини на основі протеїнів (їх також називають субодиничні вакцини). **Четверта і п'ята** — це вірусні вектори, подібні до тих, що використовують у генній терапії. Вони включають вектори, які не реплікуються та вектори, які реплікуються. **Шоста і сьома** — це самі віруси SARS-CoV-2: або інактивовані, або в ослабленому живому варіанті.

Крім того, розробляються вакцини на основі вірусоподібних частинок або з використанням як вірусних переносників не SARS-CoV-2, а вбитого збудника сказу (CORAVAX) та/чи модифікованого вірусу конячої віспи (TX-1800).

Найпоширеніші вакцини проти SARS-CoV-2

Це векторна вакцина, яку розробила шведсько-британська компанія **AstraZeneca** разом з Оксфордським університетом. Вакцина, вироблена в ЄС, має торговельну марку Vaxzevria, в Південній Кореї – AstraZeneca-SKBio, в Індії – Covishield. AstraZeneca використовує безпечний модифікований аденовірус, у який вмонтований білок коронавірусу, який викликає імунну відповідь проти виготовлених специфічних білків коронавірусу



Janssen - це векторна вакцина, розроблена фірмою Janssen, якою володіє компанія Johnson & Johnson. Вакцина містить знешкоджений аденовірус людини, в який вбудовано ДНК, що кодує шипоподібний білок вірусу SARS-CoV-2. Вакцини на основі вірусних векторів не містять антигенів (ані "живого", ані "інактивованого" вірусу), а використовують клітини організму, аби спровокувати вироблення антигенів.



Вакцина **CoronaVac** — це інактивована вакцина, вона містить у своєму складі неактивний, "вбитий" вірус. Організм реагує на нього та виробляє імунітет.



Вакцина розроблена американським Національним інститутом алергії та інфекційних захворювань.

Moderna є так званою РНК (мРНК)-вакциною, тобто вакциною, яка несе частину генетичного коду вірусу й імунна система людини сама виробляє антигени. Moderna є так званою РНК (мРНК)-вакциною. Такою ж є і вакцина **Pfizer-BioNTech**.

