

Imuninis atsakas į COVID-19

Aurelija Žvirblienė, VU Gyvybės mokslų centras

Pandemijos metu daugeliui rūpi, ar pasveikus nuo COVID-19 susiformuoja ilgalaikis imunitetas. Ar persirgę asmenys gali jaustis ramūs, o gal jie gali pakartotinai užsikrėsti SARS-CoV-2?

Klausimai apie imuniteto formavimąsi po persirgtos SARS-CoV-2 infekcijos labai svarbūs keliais aspektais.

Pirmiausia, kai kurios šalys (D.Britanija, Švedija) mėgino taikyti „visuotinio persirgimo“ strategiją, tikintis, kad liga nebus pavojinga jauniems žmonėms, o persirgę jie įgis imunitetą ir tai pristabdys infekcijos plitimą. Todėl svarbu žinoti, ar iš tiesų imunitetas prieš SARS-CoV-2 susiformuoja ir kiek ilgai jis trunka.

Antra labai svarbi problema yra vakcinų prieš SARS-CoV-2 kūrimo perspektyvos. Jei nesusidaro ilgalaikis imunitetas po persirgtos SARS-CoV-2 infekcijos, sunku tikėtis, kad sukurta vakcina bus efektyvi ir apsaugos nuo viruso.

Dar vienas svarbus aspektas – kuo ypatingas vaikų ir jaunų žmonių imuninis atsakas į SARS-CoV-2 infekciją ir kodėl pagyvenusiems žmonėms ši infekcija yra pavojingesnė, sukeldama imunopatologiją?

Ne visi koronavirusai sukelia ilgalaikį imunitetą

Mokslininkai kol kas neturi vienareikšmio atsakymo, ar po persirgtos SARS-CoV-2 infekcijos susidaro ilgalaikis imunitetas, nes dar nepraėjo nė trys mėnesiai nuo to laiko, kai žmonija pirmą kartą susidūrė su šiuo virusu. Tam reikalingi išsamūs ir ilgalaikiai fundamentiniai tyrimai. Kol kas galima remtis tik ankstesne patirtimi, įgyta ankstesnių SARS ir MERS protrūkių metu, bei ribotais imuninio atsako į COVID-19 tyrimais.

Ligų prevencijos centro (CDC) duomenimis, pakartotinis užsikrėtimas po persirgtos MERS-CoV infekcijos yra mažai tikėtinas, kas rodo imuniteto susiformavimą [\(1\)](#).

Praėjus 2 metams po SARS-CoV-1 protrūkio, Kinijoje buvo atliktas 80 pasveikusiųjų tyrimas, kuris parodė, kad jų kraujo serume vis dar aptinkami virusui specifiški IgG klasės antikūnai. Kai kurių tiriamųjų kraujyje buvo rasta ir virusą neutralizuojančių IgG, nors ne visiems tiriamiesiems šis rodiklis buvo įvertintas dėl tyrimo sudėtingumo. Nustatyta, kad virusui specifiskų IgG lygis koreliuoja su neutralizuojančių IgG lygiu, taigi, daroma išvada, kad apsauginis humoralinis imunitetas išlieka bent 2 metus po persirgto SARS [\(2\)](#)

Iš kitos pusės, yra žinoma, kad prieš kitus, mažiau pavojingus žmogaus koronavirusus, tokius kaip OC43 ir 229E, ilgalaikis imunitetas nesusidaro ir tais virusais žmonės užsikrėčia pakartotinai [\(2\)](#). Priežastys, kodėl nesusiformuoja ilgalaikis imunitetas po persirgtos virusinės infekcijos, gali būti įvairios. Dažnai tai atsitinka dėl virusų paviršiaus antigenų mutacijų, dėl kurių pasikeičia viruso antigeninė struktūra ir neutralizuojantys antikūnai pasidaro neveiksmingi. Tačiau SARS-CoV-2 nėra intensyviai mutuojantis virusas (kaip, pvz. gripo virusas ar ŽIV) - ištyrus daugiau nei 350 šiuo metu cirkuliuojančių skirtingų viruso izoliatų pilnas genomo sekas, nustatyta, kad per mėnesį įvyksta vidutiniškai 1-2 viruso mutacijos. Tai reiškia, kad pasikeičia tik 1-2 nukleotidai iš 30 000 nukleotidų, kurie sudaro SARS-CoV-2 genomą [\(3\)](#).

Kitos neefektyvaus priešvirusinio imuninio atsako priežastys gali būti susijusios su T limfocitų nepakankama stimuliacija, ypač besimptomės infekcijos metu, arba kai kurių virusų sugebėjimu slopinti imuninį atsaką, skatinti reguliacinių T limfocitų susidarymą, sukelti imuninės sistemos ląstelių išsekimo būsenas ir pan. Kol kas nėra mokslinių duomenų, ar šie imuninį atsaką slopinantys mechanizmai veikia SARS-CoV-2 infekcijos metu.

SARS-CoV-2 aktyvina įgimtojo ir įgytojo imuniteto komponentus

Prasidėjus SARS-CoV-2 epidemijai, kai kuriose šalyse (Kinijoje, P.Korėjoje, Japonijoje) buvo užfiksuoti atvejai, kai COVID-19 persirgusiems pacientams po kelių savaičių atlikus viruso RNR tyrimą, jis vėl buvo teigiamas, nors išrašymo iš ligoninės metu testas buvo neigiamas. Tai sukėlė diskusijų apie neva nesudarantį imunitetą. Vis dėlto manoma, kad tai nėra pakartotinis užsikrėtimas, o greičiausiai viruso persistencija (išlikimas) (4)

Buvo atliktas riboto masto ir trumpai trukęs tyrimas su beždžionėmis, kuris parodė, kad persirgusios COVID-19 beždžionės pakartotinai neužsikrėtė SARS-CoV-2, kai po 2 savaičių buvo bandoma užkrėsti šiuo virusu (5).

Pažymėtina, kad imunitetą virusams lemia ne vien neutralizuojantys IgG, kurie blokuoja viruso patekimą į ląsteles, bet ir kiti įgytojo imuniteto komponentai – citotoksiniai T limfocitai (CTL), kurie naikina infekuotas ląsteles, bei T helperiai, kurių skirtingos subpopuliacijos lemia ląstelinio ir humoralinio imuninio atsako eigą. Ląstelinio imuninio atsako tyrimai žymiai sudėtingesni, nei antikūnų lygio matavimai. Dar sudėtingiau tirti atminties B ir T ląsteles, nes jos funkciškai neaktyvios. Todėl mokslinėje literatūroje kol kas nedaug informacijos apie išsamius imuninio atsako į COVID-19 tyrimus.

Vienas tokių tyrimų buvo atliktas Australijoje, jo rezultatai neseniai buvo publikuoti žurnale *Nature Medicine*. Analizuojant COVID-19 pacientės kraujo mėginius, paimtus ligos metu (7, 8, 9, 20 dieną po simptomų pasirodymo), buvo atlikti išsamūs įvairiausių imuninio atsako rodiklių tyrimai, stebima jų dinamika. Pacientės (47 m). būklė buvo įvertinta kaip vidutinio sunkumo (karščiavimas, kosulys, sunkumo jausmas krūtinėje, apsunkintas kvėpavimas ir kt.), bet šie simptomai pranyko per 11 dienų, o 13-tą dieną pacientė buvo išrašyta iš ligoninės kaip išgijusi. Ligos pradžioje viruso RNR buvo aptikta nosiaryklės mėginiuose ir išmatose, bet po 7 dienų viruso RNR testas buvo neigiamas. Įvertinus įgytojo imuniteto rodiklius, siejamus su COVID-19 sukelta imunopatologija – monocitų $CD16^+CD14^+$ populiacijos dydį, bei 17 uždegiminių citokinų ir chemokinų koncentraciją kraujo serume, buvo stebimas $CD16^+CD14^+$ monocitų skaičiaus kraujyje sumažėjimas, greičiausiai dėl intensyvios jų migracijos į plaučius. Tačiau uždegiminių citokinų ir chemokinų lygis nebuvo padidėjęs net ir ūmiu ligos periodu (tai reiškia palankią prognozę). Įgytojo imuniteto komponentų tyrimai parodė, kad jau 7–9 ligos dieną atsirado virusui specifiskų IgM ir IgG klasės antikūnų, pastarųjų koncentracija pacientės kraujyje nuolat didėjo iki pat stebėjimo pabaigos (20 dienos). Tuo pačiu metu buvo stebimas virusui specifiskų CTL ir specializuotų T helperių skaičiaus padidėjimas bei didesnis jų funkcinis aktyvumas, pvz., CTL gamino daugiau granzimų ir perforino, aktyviau veikė specializuotos Tfh ląstelės, skatinančios B limfocitus gaminti IgG klasės antikūnus (6).

Šie tyrimai rodo, kad įgytojo imuniteto ląstelės yra aktyvinamos COVID-19 metu. Todėl tikėtina, kad persirgus COVID-19 susidaro virusui specifiski atminties B ir T limfocitai, kurie gali užtikrinti apsaugą nuo pakartotino užsikrėtimo SARS-CoV-2 koronavirusu.

Vis dėlto kol kas neįmanoma tiksliai atsakyti į klausimą, kiek ilgai gali trukti apsauginis imunitetas prieš SARS-CoV-2. Tai gali paaiškėti tik atlikus plataus masto seroepidemiologinius tyrimus pandemijai pasibaigus ir dar vėliau. Ištyrus, kiek žmonių turi virusą neutralizuojančių IgG, galima būtų prognozuoti, kuri populiacijos dalis gali būti atspari SARS-CoV-2 infekcijai.

Nekontroliuojamas imuninis atsakas į COVID-19 sukelia imunopatologiją

Ne visada priešvirusinis imuninis atsakas gelbsti nuo infekcijos. Sergant COVID-19, vyksta sudėtinga sąveika tarp koronaviruso ir imuninės sistemos. Jeigu imuninis atsakas tampa nekontroliuojamas, neadekvatus, jis sukelia stiprų vietinį ir/ar sisteminį uždegimą - imunopatologiją.

Analizuojant COVID-19 sergančių ligonių imuninį atsaką, matyti, kad SARS-CoV-2 sukelia panašius imunopatologinius procesus, kaip SARS ir MERS virusai. Sunkios COVID-19 ligos atveju dažniausiai pažeidžiami plaučiai, o kraujo serume žymiai padaugėja uždegiminių citokinų ir

chemokinių ($\text{TNF}\alpha$, IL-6, $\text{IFN}\gamma$, GM-CSF, MCP-1, MIP-1A ir kt.) – ši sunki sisteminė uždegiminė reakcija vadinama „citokinių audra“ arba virusiniu sepsiu. Jo pasekmės – kvėpavimo nepakankamumas ir daugybiniai organų pažeidimai.

Šių uždegimo mediatorių šaltinis yra tiek įgimtojo, tiek įgytojo imuniteto ląstelės. Sunkią ligos eigą nulemia viruso išlikimas pirmosiomis infekcijos dienomis, neefektyvus įgimtojo imuniteto atsakas, ypač uždelstas I tipo interferonų (IFN) atsakas, bei intensyvi aktyvintų mieloidinių ląstelių (monocitų/makrofagų, neutrofilų) infiltracija į plaučius. Aktyvi viruso replikacija šiuos procesus dar paskatina, todėl apsaugantis imuninis atsakas virsta destruktviu imuniniu atsaku ir sukelia plaučių imunopatologiją. Šias išvadas patvirtina ir eksperimentinių gyvūnų tyrimai. Pelių modelyje SARS CoV infekcija sukelia mirtiną plaučių uždegimą, kurio priežastis yra nekontroliuojamas I tipo IFN atsakas ir uždegiminių monocitų-makrofagų infiltracija (7).

COVID-19 eigą taip pat lemia įgytojo imuniteto atsakas - B ir T limfocitų aktyvacija. Kol kas nedaug duomenų apie SARS-CoV-2 infekcijos ypatumus, bet ankstesnių SARS ir MERS protrūkių metu buvo nustatyta, kad uždelstas arba silpnas B limfocitų atsakas nulemia sunkią ligos eigą. COVID-19 ligonių kraujo tyrimai rodo, kad virusui specifiški IgM klasės antikūnai atsiranda apie 9-tą dieną po infekcijos pradžios, o imunoglobulinų klasių perjungimas į IgG prasideda maždaug po 2 savaičių. Tačiau kol kas trūksta aiškių duomenų, kaip antikūnų titras koreliuoja su COVID-19 eiga (7).

Tiriant didelę COVID-19 sergančių ligonių grupę ($n=128$), buvo vertinamas T limfocitų atsakas sunkios ir lengvos ligos eigos atvejais. Sunkios ligos atveju buvo nustatyta daugiau polifunkcinių CD4+ T limfocitų (sekretuojančių citokinus $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, IL-2) bei citotoksinių CD8+ T limfocitų (sekretuojančių $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$ ir degranuliuotų), lyginant su vidutinio sunkumo ligoniais. Be to, Th2 ląstelių sekretuojamų citokinių (IL-4, IL-5, IL-10) lygio padidėjimas kraujo serume koreliavo su itin sunkia ligos eiga. Tai svarbus prognostinis rodiklis. Nors CD8+ T limfocitai ir Th1 limfocitai svarbūs formuojantis apsauginiam ląsteliniam atsakui, šių ląstelių nekontroliuojama, nuolatinė aktyvacija sukelia destruktivų atsaką (7).

Detaliau analizuojant monocitų (CD14+CD16+) ir Th1 ląstelių subpopuliacijas sunkios COVID-19 ligos atveju, buvo nustatyta padidėjusi citokinių GM-CSF ir IL-6 raiška ir žymiai išaugęs GM-CSF+ ir IL-6 + monocitų skaičius, taip pat žymiai daugiau patogeninių Th1 ląstelių (GM-CSF+ $\text{IFN}\gamma$ +), lyginant su vidutinio sunkumo ligos eiga. Manoma, kad būtent šios ląstelių subpopuliacijos migruoja į plaučius ir sukelia imunopatologiją (8).

Taigi, jei SARS-CoV-2 nesunaikinamas ankstyvoje infekcijos stadijoje, viruso persistencija (išlikimas) sukelia stiprią uždegiminę reakciją, kuri baigiasi aktyvintų imuninės sistemos ląstelių išsekimu ir imuninio atsako slopinimu, o tai nulemia sunkią ligos eigą.

Vaikai atsparesni koronavirusams nei suaugusieji

Daugėjant koronavirusu SARS-CoV-2 užsikrėtusių žmonių visame pasaulyje, gausūs epidemiologiniai duomenys aiškiai rodo, kad šis virusas labiau pavojingas pagyvenusiems žmonėms nei vaikams. Nors vaikai ir suaugusieji turi panašią riziką užsikrėsti SARS-CoV-2, vaikams žymiai rečiau diagnozuojami sunkūs COVID-19 atvejai, nei suaugusiesiems, ypač vyresniems nei 65 m. amžiaus asmenims (9). Panaši tendencija buvo stebima ir per SARS-CoV-1 protrūkį 2003-2004 m. – iš visų ligonių, kuriems buvo diagnozuotas SARS, vaikai sudarė tik 10%, iš jų tik 5% prireikė intensyvaus gydymo (10).

Šis fenomenas gali būti paaiškintas vaikų imuninės sistemos ypatumais – efektyvesniu įgimtojo ir įgytojo imuniteto atsaku į koronavirusus, taip pat efektyvesniais imuninio atsako reguliacijos mechanizmais.

Įgimtojo imuniteto komponentai (epitelio barjeras, NK ląstelės, fagocitai ir kt.) nedelsiant atsako į virusą ir apriboja jo plitimą. Įgytojo imuniteto ląstelėms – B ir T limfocitams – prireikia keleto dienų, kol jos pasidalija ir virsta efektoriais, galinčiais atlikti savo funkcijas.

Manoma, kad vaikų kvėpavimo takų gleivinė, kuri yra pirmasis barjeras virusui, yra sveikesnė ir geriau atlieka šią barjerinę funkciją, nei pagyvenusių žmonių. Todėl virusas nepatenka į plaučius ir nesukelia jų pažeidimo. Pagyvenusių žmonių kvėpavimo takų gleivinė gali būti labiau pralaidi šiam virusui dėl persirgtų ligų, rūkymo, įvairių kitų aplinkos veiksnių. Kiti įgimtojo imuniteto komponentai taip pat efektyviau veikia jauname amžiuje, nes yra prisitaikę sudoroti daugybę patogenų, su kuriais kūdikis susiduria nuo pat gimimo.

Ne tik įgimtojo imuniteto komponentai, bet ir vaikų įgytojo imuniteto ląstelės – T ir B limfocitai - yra prisitaikiusios efektyviai atpažinti naujus antigenus.

T limfocitai bręsta užkrūčio liaukoje, kuri su amžiumi mažėja, todėl mažėja ir T limfocitų įvairovė, jų sugebėjimas atpažinti naujus antigenus. Vyresnių žmonių imuninė sistema būna labiau prisitaikiusi atpažinti tuos antigenus, su kuriais jau buvo susidūrusi ir prieš kuriuos yra susidariusios imuninės atminties ląstelės. Be to, užkrūčio liaukoje formuojasi ir natūralieji reguliaciniai T limfocitai (Treg), kurie gali atlikti svarbią funkciją suvaldant nekontroliuojamą imuninį atsaką, sukeltą imunopatologiją.

Šiuos rezultatus patvirtina ir eksperimentai su gyvūnais – pelių modelių tyrimai parodė, kad užkrėtus SARS-CoV jaunas peles (3–4 savaitėms), apie 80% jų išgyveno, o užkrėtus 7–8 savaitėms peles, visos žuvo. Kaip ir žmonėms, pelėms letali imunopatologija buvo susijusi su „citokinų audra“ - padidėjusia uždegiminių citokinų ir chemokinų (MIP-1 α , MCP-1, RANTES, IL-6) raiška [\(11\)](#). Dar vienas galimas paaiškinimas, kodėl SARS-CoV-2 pavojingesnis pagyvenusiems asmenims, yra toks, kad dauguma jų turi aukštą kraujospūdį ir vartoja vaistus, blokuojančius ACE2 receptorių, prie kurio jungiasi koronaviruso S baltymas. Vartojant šiuos vaistus, plaučių ląstelėse padidėja ACE2 receptoriaus raiška ir virusas lengviau į jas patenka, todėl išauga sunkios COVID-19 ligos rizika [\(12\)](#).

Nors vaikams sunkios COVID-19 komplikacijos rečiau pasitaiko, vis dėlto yra registruota kūdikių ir paauglių mirties atvejų nuo šios ligos [\(13\)](#).

Apibendrinimas

- COVID-19 sukelia įgimtojo ir įgytojo imuniteto ląstelių aktyvaciją, tačiau kol kas trūksta duomenų, ar ilgai išlieka atsparumas pakartotinei SARS-CoV-2 infekcijai.
- Nkontroliuojamas imuninis atsakas į SARS-CoV-2 infekciją sukelia plaučių imunopatologiją ir sisteminių uždegimą.
- Imuninės sistemos pokyčiai vyresniame amžiuje lemia didesnę COVID-19 riziką.