

практическая ревматология. 2020; 58 (2): 183–190. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-183-190>.

45. Leonard Chiu L, Chow R, Chiu N, Lo C-H, Aggarwal R, Jihui Lee, et al. Colchicine use in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250960>

46. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (3): 304–316. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-304-316>.

47. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. Pharmacotherapy. 2020; 40 (8): 843–856. doi: [10.1002/phar.2438](https://doi.org/10.1002/phar.2438).

48. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Varduhi Ghazaryan, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020 Dec 11. doi: [10.1056/NEJMoa2031994](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994).

© Румянцев А.Г., 2021

DOI: [10.24110/0031-403X-2021-100-2-17-21](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-17-21)
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-17-21>

А.Г. Румянцев

ГУМОРАЛЬНЫЙ И КЛЕТОЧНЫЙ ОТВЕТ НА SARS-CoV-2 У БОЛЬНЫХ COVID-19

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Изучение иммунного ответа на SARS-CoV-2 имеет решающее значение для прогноза и контроля коронавирусной инфекции, диагностики и формирования индивидуального и популяционного иммунитета, разработки показаний и оценки эффективности вакцинаций и, в конечном итоге, научного прогноза течения пандемии. Спустя год с момента дебюта инфекции в многочисленных иммунологических исследованиях у больных COVID-19 показано, что кинетика, продолжительность и эволюция иммунной памяти у людей в связи с инфекцией плохо предсказуемы, так как полученные данные отражают начальную эффекторную фазу иммунного ответа, а ответы после выздоровления от инфекции не могут быть использованы для долгосрочного прогноза. В статье представлен анализ результатов исследований иммунного ответа и иммунной памяти к SARS-CoV-2, включая все три ветви адаптивного иммунитета: иммуноглобулины, В-клетки памяти, CD8+ и CD4+ Т-клетки у заболевших и вылеченных больных в динамике в течение 6–8 мес. после начала заболевания.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, иммунный ответ на SARS-CoV-2, В- и Т-клеточная память в течение 6–8 месяцев у выздоровевших пациентов.

Цит.: А.Г. Румянцев. Гуморальный и клеточный ответ на SARS-CoV-2 у больных COVID-19. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 17–21.

A.G. Rumyantsev

HUMORAL AND CELLULAR RESPONSE TO SARS-CoV-2 IN COVID-19 PATIENTS

Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

The study of the immune response to SARS-CoV-2 is crucial for the prognosis and control of coronavirus infection, diagnosis and formation of individual and population immunity, the development of indications and evaluation of the effectiveness of vaccinations, and, ultimately, the scientific prediction of the course of a pandemic. One year after the infection debuted in

Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич – д.м.н., проф.,
акад. РАН, Президент НМИЦ ДГОИ

им. Дмитрия Рогачева, главный редактор журнала
Педиатрия им. Г.Н. Сперанского

Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1

Тел.: (495) 287-65-70

alexrum47@mail.ru

Статья поступила 2.03.21

Принята к печати 24.03.21

Contact information:

Rumyantsev Alexander Grigorievich – D. Med. Sc.,
Prof., Academician of the Russian Academy of

Sciences, President of the Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology, Oncology

and Immunology, Editor-in-chief of the Journal
«Pediatria» named after G.N. Speransky

Address: 1 Samory Mashela ul., GSP-7, Moscow,
117997, Russia

Phone: (495) 287-65-70

alexrum47@mail.ru

Received on Mar. 2, 2021

Submitted for publication on Mar. 24, 2021

numerous immunological studies in COVID-19 patients, kinetics, duration and evolution of immune memory in humans due to infection are not well predictable, as data obtained represent the initial effector phase of the immune response, and the responses after recovery from infection cannot be used for long-term prediction. The paper presents an analysis of the results of studies of immune response and immune memory to SARS-CoV-2, including all three branches of adaptive immunity: immunoglobulins, memory B-cells, CD8+ and CD4+ T-cells in sick and cured patients in the dynamic period of 6–8 months after the onset of the disease.

Keywords: coronavirus infection, immune response to SARS-CoV-2, B- and T-cell memory for 6–8 months in recovered patients.

For citation: A.G. Rumyantsev. Humoral and cellular response to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2021; 100 (2): 17–21.*

Наше понимание иммунитета к SARS-CoV-2 основывается на исследованиях динамики специфических антител (АТ) к спайк-антигену (Spike) рецептора связывающего домена (RBD) и нуклеокапсидного белка (NCP), продолжительности жизни и иммунофенотипа специфических В-клеток памяти (В mem) у пациентов, перенесших COVID-19. Важное значение имеет одно-временное изучение CD4+ и CD8+ Т-клеток, специфичных к этим же антигенам, с учетом сложных индивидуальных взаимоотношений между отдельными звеньями иммунной памяти в условиях циркуляции различных штаммов коронавируса и, возможно, выполняющих роль индукторов поддержания иммунного ответа у лиц, переболевших COVID-19 [1–3].

Поскольку выявлена когорта пациентов с COVID-19, у которых не обнаружены АТ к белкам SARS-CoV-2 с момента заболевания до 63 дней последующего наблюдения [1], не исключено, что стимуляция адаптивного гуморального иммунитета требует определенной вирусной нагрузки и/или серонегативный статус у больных связан с вмешательством клеток врожденного иммунитета.

В статье приведены данные на март 2021 г. о динамике иммунного ответа у больных COVID-19, подтвержденных ПЦР-тестом и выполненных с использованием иммуноферментного анализа иммуноглобулинов (ELISA), на рекомбинантные антигены SARS-CoV-2, а именно рецептор-связывающего домена (RBD), Spike-белок и белок нуклеокапсидного белка (NCP).

Исследования специфических В-клеток памяти проводили с использованием флуоресцентно окрашенного стрептавидина и смешанного с белками RDS, S, NCP и биотин-протеиназы на В-клетках (IgD- и/или CD27+) методами проточной цитометрии. Антигенспецифические CD4+ и CD8+ Т-клетки определялись с использованием суточных культур клеток (OX 40+ CD137+) CD4+ Т и (CD69+ CD137+) CD8+ Т в присутствии специфических пептидных метапупов, охватывающих весь набор белков SARS-CoV-2 [2–4].

Гуморальный ответ на SARS-CoV-2

У большинства людей, инфицированных SARS-CoV-2, отмечается сероконверсия спустя неделю после появления клинических призна-

ков заболевания. На 2-й неделе обнаруживаются АТ как к эпитопам шипа (RBD), так и нуклеокапсидного (NCP). Классический вариант смены IgM→IgG→IgA нарушен. Первыми на 2-й неделе определяются секреторные АТ класса IgA (на 7-е сутки определяются у 75%, на 10–12-й день – у 100%). За ними на 2-й неделе повышаются макроглобулины (IgM) и на 3-й неделе – IgG.

Факт первичного иммунного ответа слизистых оболочек на COVID-19 необычен и требует объяснения. Обсуждаются две гипотезы. Первая – вирусы контаминируют слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за 7–14 дней до появления системного ответа и клинических проявлений инфекции [1]. Вторая – кросс-реактивная продукция АТ, предпосылкой которой являются Spike-реактивные CD4+ Т-клетки, обнаруженные у большинства пациентов с COVID-19 и более чем у 34% неинфицированных людей, подтверждающая существование общих эпитопов эндемичных коронавирусов и SARS-CoV-2 [5].

Важно то, что изотипы иммуноглобулинов – либо IgG, либо IgA – конкурировали за нейтрализующую активность по отношению к SARS-CoV-2 в зависимости от локализации: сывороточные АТ IgG сильно коррелировали с величиной IgG-ответа и тяжестью заболевания [6]. У пациентов, например, с IgA назальным ответом определялась высокая активность нейтрализации вирусов. Эти пациенты имели бессимптомное течение инфекции, что, с одной стороны, предполагает возможность нейтрализации вируса с помощью IgA слизистых оболочек без системного ответа, и это имеет отношение к исходам заболевания, с другой – из-за множества корреляций, наблюдаемых между типами АТ и их активностью в разных анатомических участках, клиническая интерпретация гуморального ответа существенно затруднена. Кроме того, эти данные важны для понимания защиты, планируемой вакцинацией, индуцирующей системный ответ или индуцированной предшествующей инфекцией, обеспечивающей иммунный ответ слизистых оболочек. По существу, идеальная вакцина не только защитила бы реципиента от неизбежной болезни, но и предотвратила бы бессимптомное носительство и, следовательно, закрыла бы проблемы переносчика вируса бессимптомными носителями в популяции.

Интерес представляет динамика уровней специфических АТ в течение заболевания и после выздоровления. Так, титры нейтрализующих АТ SARS-CoV-2 Spike IgG в ELISA были стабильными в течение от 20 до 240 дней, хотя они были неоднородными у разных пациентов и колебались от 5 до 73 071 (медиана 575). Период полувыведения ($t_{1/2}$) составлял 140 дней. Кинетика SARS-CoV-2 NCP IgG аналогична Spike IgG в течение 8 мес. наблюдения ($t_{1/2}$ – 68 дней, разброс от 50 до 160 дней) за выздоровевшими больными. В конечном итоге 90% пациентов содержали нейтрализующие АТ в титре >20 через 6–8 мес. после появления симптомов [3, 4, 7].

Титры Spike IgA и RBD IgA имели стабильный уровень на протяжении всего периода наблюдения $t_{1/2}$ – 210 дней. У отдельных пациентов уровень специфических IgA-АТ достоверно снижался через 90 дней [8, 9].

Нельзя дать однозначный ответ в отношении серонегативных случаев COVID-19. Эти случаи существуют, и, по-видимому, кроме протективного эффекта иммунитета слизистых оболочек, ответ напрямую связан с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2. С одной стороны, высокие вирусные нагрузки связаны с более ранним ответом АТ, в то время как у пациентов с низкой вирусной нагрузкой не было сероконверсии [1]. С другой стороны, кинетика иммунного ответа может быть показателем скорости элиминации вируса у больного. Доказательством этого подхода являются математические модели персистенции вируса [10].

В результате идентификации специфических В-клеток памяти к Spike, RBD и NCP с использованием флуоресцентно окрашенных зондов на IgD- и/или CD27+ с последующей дифференцировкой по изотипам поверхностных IgM, IgG или IgA показано, что количество специфических В-клеток увеличивалось в течение 120 дней после начала заболевания с последующим выходом на плато, в то время как Spike-специфические В-клетки памяти у людей, не заболевших COVID-19, практически не встречались [1, 2]. RBD-специфические В-клетки появлялись на 16-й день после начала заболевания, и их количество увеличивалось в течение последующих 4–5 мес. Интересно, что только 10–30% Spike-специфических В-клеток памяти были специфичны для домена RBD через 6 мес. после выздоровления больных.

NCP-специфические В-клетки памяти также стабильно увеличивались в те же сроки и определялись спустя 5–6 мес. после заболевания. Представленность изотипов иммуноглобулинов Spike-специфических В-клеток имела следующую динамику. В ранней фазе (20–60 дней) после заболевания IgM+ и IgG+ на В-клетках были представлены одинаково, после 60 дней и до 240 дней преобладали IgG+ Spike-специфические В-клетки. Частота IgA+ Spike-специфических клеток составляла примерно 5%, и они равно-

мерно распределялись в течение всего периода наблюдения в 8 мес.

Сходная картина динамики IgG+, IgM+ и IgA+ памяти наблюдалась и к эпитопам RBD и NCP коронавируса. В то же время долгосрочное присутствие циркулирующих В-клеток памяти, направленных как против основных SARS-CoV-2 нейтрализующих таргетов (Spike и RBD), так и против не-нейтрализующего таргета (NCP), свидетельствует о сохраняющейся памяти после естественного воздействия вируса и может быть использовано для планирования вакцинации. Тот факт, что почти все RBD-специфические IgG+ В-клетки памяти экспрессировали CD27, свидетельствует о долгосрочной иммунной памяти.

Результаты анализа полученных данных указывают на то, что снижение нейтрализующих и других АТ к SARS-CoV-2 после клинического выздоровления не отражает ослабление иммунитета, а свидетельствует, что с развитием и сохранением памяти В-клеток, способных активизироваться при встрече с новыми штаммами коронавируса, уровень АТ в сыворотке снижается, в то время как ответ IgA слизистых оболочек сохраняется на постоянном уровне в течение периода наблюдения.

Клеточный ответ на SARS-CoV-2

Процент больных с обнаруживаемыми циркулирующими CD8+ Т-клетками памяти через месяц после возникновения симптомов составил 70%. К 6–8 мес. клетки обнаружены у 50% выздоровевших пациентов. Фенотипические маркеры показали, что большинство SARS-CoV-2-специфических CD8+-Т-клеток были представлены терминально дифференцированными клетками памяти [2, 7].

Количество больных с циркулирующими SARS-CoV-2-специфическими CD4+-Т-клетками памяти через месяц после начала заболевания составил 93% пациентов и через 6–8 мес. уровень этих клеток был стабильным и обнаружен более чем у 90% пациентов, перенесших COVID-19, причем это касалось как Spike-специфических, так и мембраноспецифических CD4+-Т-клеток памяти.

Интересно, что при сравнении параметров иммунного ответа у больных с тяжелым и легким течением инфекции гуморальные показатели были более высокими у тяжелых больных, в то время как CD8+-Т-клетки были стабильными, а CD4+ – более низкими в тяжелых случаях заболевания. Объяснений этому феномену нет, важно то, что слабый ответ Т-клеток имеет место в острой фазе заболевания. Кроме того, важна методология исследования клеточного иммунитета.

Нарушения клеточного ответа были проиллюстрированы дефицитом интерферонов (ИФН) I и II типов у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами COVID-19 по сравнению с легкими и бессимптомными случаями заболевания

[9], что может быть связано с подавлением воспаления IL-12 и развитием вторичного дефекта клеточного иммунитета. Среди возможных причин обсуждаются мутации в генах, связанных с ИФН I типа [11, 12], и если гипотеза о существовании дефицита ИФН I и II типов подтвердится, то иммуностимуляция *in vitro* (например, с использованием теста ELISPOT) может быть функциональным иммунным биомаркером, прогнозирующим тяжесть COVID-19 [13].

Взаимодействие гуморального и клеточного ответа на SARS-CoV-2

В исследованиях RBD-IgG, Spike IgA, RBD-В-клеток памяти, CD8+ и CD4+-Т-клеток, проведенных в динамике у одних и тех же пациентов, показано, что у большинства (64%) отмечены положительные показатели через 1–2 мес. После начала заболевания через 5–8 мес. количество позитивных на 5 тестов реконвалесцентов снизилось до 43%. В то же время как минимум 3 из 5 тестов были положительными спустя 6–8 мес. [2, 4]. Также важно отметить, что IgG на Spike дает на порядок больше положительных ответов, чем на RBD-антиген. Попытки связать гуморально-клеточные взаимодействия не привели к успеху, причиной этого является неоднородность участников исследования и методик оценки иммунного ответа.

Обсуждение

В метаанализе 22 исследований (4969 пациентов) определены неблагоприятные признаки тяжелых форм болезни и летальных исходов, такие как лимфопения и нейтрофилез [14]. Поскольку CD4+-Т-клетки необходимы для сбалансированного и эффективного иммунного ответа, неудивительно, что низкий уровень лимфоцитов может отражать гипертрофические процессы и способствовать тяжести заболевания и смертности. Нейтрофилы, как неотъемлемая часть врожденной защиты, контролируют баланс микробиоты и элиминацию продуктов клеточной деструкции за счет производства активных форм кислорода и высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек в венозном кровотоке. Лимфопения (менее 500 клеток в 1 мкл) указывает на повышение шансов тяжелой формы и смертельных исходов при COVID-19 в 3 раза. Стойкий нейтрофилез со сдвигом влево свидетельствует об истощении костномозгового резерва или при сдвиге вправо отражает нарушения выхода клеток в ткани. Этот легко контролируемый анализом крови параметр указывает на более чем 7-кратное увеличение шансов на те же результаты.

Попытки выявить закономерности иммунного ответа на SARS-CoV-2 пока безуспешны. Во-первых, можно сделать вывод о том, что лица, перенесшие коронавирусную инфекцию, сохраняют иммунную память в последующие 6–8 мес. Дальнейшие динамические исследования покажут, в какие сроки наступает снижение иммунного ответа, требующее профилактической вакцинации и/или ревакцинации.

Во-вторых, каждый изученный компонент иммунного ответа и иммунной памяти демонстрирует различную кинетику, что связано с индивидуальным ответом на инфекцию, наличием преморбиды и частого превращения моноинфекции в смешанные инфекции – SARS-CoV-2 с активизированной микробиотой больного.

В-третьих, неоднородность ответа может быть центральным признаком, характеризующим иммунную память к SARS-CoV-2. Биологические специфические IgG имеют период полураспада 21 день, а уровень АТ с течением времени отражает продукцию короткоживущих, а потом долгоживущих плазматических клеток. С точки зрения исчезновения возбудителя процесс наработки АТ должен быть снижен к 6 мес. Однако если SARS-CoV-2 Spike и RBD IgG сохраняются >8 мес., это означает, что вирус персистирует в организме хозяина. Нельзя исключить и связь с пролонгированным иммунным ответом естественной реиммунизацией циркулирующими альфа-коронавирусами, поддерживающими иммунный ответ [15].

В-четвертых, выявление и анализ SARS-CoV-2-специфических В-клеток памяти потенциально могут быть использованы в качестве маркера гуморального ответа при вакцинации. В настоящее время исследования поствакцинального иммунного ответа проводят с использованием ИФА с оценкой IgM- и IgG-АТ в качестве маркеров эффективности вакцины. Методы ИФА-диагностики, к сожалению, не стандартизованы едиными белками S, RBD, NCP, качество которых зависит от очистки антигена. Поскольку количество В-клеток памяти стабильно с течением времени, они могут представлять собой более надежный маркер продолжительности гуморальных иммунных реакций, чем иммуноглобулины сыворотки крови.

Заключение

Таким образом, как следует из обсуждения результатов исследований иммунного ответа у больных COVID-19, пока невозможно сделать какие-либо выводы о защитном иммунитете при COVID-19 на основе исследований АТ и клеток памяти, так как нет завершенных исследований по эпидемиологии заболевания, вследствие чего обсуждаемые механизмы защитного иммунитета против SARS-CoV-2 у людей окончательно не определены.

Финансирование: автор заявил об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: author contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: the author received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the author declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with

regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Rumyantsev A.G.  0000-0002-1643-5960

Список литературы

1. Mar Masiá, Telenti G, Fernández M, José A García, Vanesa Agulló, Sergio Padilla, et al. SARS-CoV-2 Seroconversion and Viral Clearance in Patients Hospitalized With COVID-19: Viral Load Predicts Antibody Response. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021; 8 (2): ofab005. doi: 10.1093/ofab005.
2. Dan JM, Mateus J, Kato Yu, Hastie KM, Esther Davenport Yu, Caterina E. Faliti, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021; 371 (6529): eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.
3. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Ankur Singh Saini, Natalie S. Haddad, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat. Immunol.* 2020 Dec; 21 (12): 1506–1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z.
4. Hartley GE, Edwards SJ, Aui PM, Varese N. Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence. *Science Immunology*. 2020; 5 (54): eabf8891. doi: 10.1126/sciimmunol.abf8891.
5. Butler S, Crowley A, Natarajan H, Xu S, Joshua A. Weiner, Jiwon Lee, et al. Features and Functions of Systemic and Mucosal Humoral Immunity Among SARS-CoV-2 Convalescent Individuals. *Frontiers in Immunology*. 2021; 11: 618685. doi: 10.3389/fimmu.2020.618685.
6. Klein S, Pekosz A, Park HS, Ursin R, Janna R. Shapiro, Sarah E. Benner, et al. Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.26.20139063.
7. Baumgarth N, Nikolich-Zugich J, Lee FE, Bhattacharya D. Antibody Responses to SARS-CoV-2: Let's Stick to Known Knowns. *J. Immunol.* 2020 Nov 1; 205 (9): 2342–2350. doi: 10.4049/jimmunol.2000839.
8. Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Science Immunology*. 2020; 5 (49): eabd6160. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6160.
9. Cremoni M, Ruetsch C, Zorzi K, Fernandez C, Sonia Boyer-Suavet, Sylvia Benzaken, et al. Humoral and Cellular Response of Frontline Health Care Workers Infected by SARS-CoV-2 in Nice, France: A Prospective Single-Center Cohort Study. *Frontiers in Medicine*. 2021 Jan 27. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.608804>.
10. Dogra P, Ruiz-Ramirez J, Sinha K, Butner JD, Maria J Peláez, Manmeet Rawat, et al. Innate immunity plays a key role in controlling viral load in COVID-19: Mechanistic Insights from a whole-body infection dynamics model *ACS. Pharmacol. Transl. Sci.* 2021; 4: 248–265.
11. Hanna SJ, Codd AS, Gea-Mallorqui E, Scourfield DO. T-cell phenotypes in COVID-19 - a living review. *Oxford Open Immunology*. 2021; 2 (1). doi: 10.1093/oxfimm/iqua007.
12. Zhang O, Bastard E, Lin Z, Pen JI, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370: eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570.
13. Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA*. 2020 Oct 6; 324 (13): 1279–1281. doi: 10.1001/jama.2020.16656.
14. Henry BM, Cheruiyot I, Wikse J, Mutua V. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020 Sep 7; 91 (3): e2020008. doi: 10.23750/abm.v91i3.10217.
15. Wheatley AK, Juno JA, Wang JJ, Selva KI. Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19. *Nature Communication*. 2021 Feb 19; 12 (1): 1162. doi: 10.1038/s41467-021-21444-5.



РЕФЕРАТЫ

ОЦЕНКА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ФОРМОЙ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ

Цель исследования: оценить образование тромбов из тромбоцитов (ОТТ) в условиях кровотока у пациентов с болезнью Кавасаки (БК). Ранее доступные данные об активации тромбоцитов были ограничены нефизиологическими стрессовыми условиями сдвига. Система анализа общего ОТТ (Т-TAS) была разработана для его количественного анализа. **Дизайн исследования:** в общей сложности были обследованы 33 пациента с острой БК. Образцы цельной крови, полученные непосредственно перед лечением, а также через 1 неделю и 1 месяц после лечения, оценивали с помощью Т-TAS с тромбоцитарным чипом, покрытым коллагеном, при высоких значениях сдвига (1000 с⁻¹ [PL 12] и 2000 с⁻¹ [PL 24]). Для количественного определения ОТТ анализировали такие показатели, как время достижения 5 кПа выше базового давления (Т 5+α) и площадь под кривой давления потока в течение 10 мин (ППК 10). **Результаты:**

непосредственно перед лечением медиана PL 12-T 5+α и PL 24-T 5+α составляла 3,3 мин (IQR 2,0–4,5) и 1,3 мин (0,9–1,9) соответственно, и оба значения были значительно ниже у взрослых контрольной группы (3,5 мин [2,9–6,4] и 2,8 мин [1,8–4,8]; p=0,015 и p=0,001 соответственно). Кроме того, значения PL 12-ППК 10 (151,7 U [94,5–279,9]) значительно уменьшились у взрослых контрольной группы (234,1 U [110,5–306,5], p=0,007). Для сравнения через 1 неделю и 1 месяц после начала лечения значения Т 5+α увеличились, а значения PL 12-ППК 10 и PL 24-ППК 10 уменьшились. **Заключение:** у пациентов с острой БК процесс ОТТ имел раннее начало и слабую стабильность.

Nobuyuki Tsujii, Keiji Nogami, Hiroyuki Yoshizawa, Kazuyoshi Fukuda, Akira Ishiguro, Midori Shima. [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(20\)30726-5/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(20)30726-5/fulltext)