



Столыпинский  
вестник

Научная статья

Original article

УДК 61

## IMMUNOPATHOLOGY IN COVID-19

**Усеинова Асие Наримановна**, научный руководитель: к.м.н., доцент

**Кулиева Эввина Рустамовна**, студент, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Huseynova Asie Narimanovna**, scientific supervisor: Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

**Kulieva Elvina Rustamovna**, student, Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy", Simferopol

**Аннотация.** Несмотря на широкий спектр профилактических мер, в настоящее время COVID-19 продолжает занимать лидирующее место среди других вирусных заболеваний по тяжести течения и летальности исхода. В свою очередь, симптомокомплекс заболевания у различных групп людей может проявляться, как в виде легких, самоограничивающихся жалоб по типу недомогания и слабости, так и жизнеугрожающими патологическими изменениями в виде острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. В данном обзоре представлены основные иммунопатологические механизмы, наблюдаемые при COVID-19.

**Annotation.** Despite a wide range of preventive measures, currently COVID-19 continues to occupy a leading place among other viral diseases in terms of severity and lethality and outcome. In turn, the symptom complex of the disease in various groups

of people can manifest itself, both in the form of mild, self-limiting complaints by the type of malaise and weakness, and life-threatening pathological changes in the form of acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. This review presents the main immunopathological mechanisms observed in COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, иммунология, инфекция, SARS-CoV-2, патологический процесс, цитокиновый шторм, ACE2, группы риска, аутоиммунитет, лимфопения, синдром Гийена–Барре.

**Keywords:** COVID-19, immunology, infection, SARS-CoV-2, pathological process, cytokine storm, ACE2, risk group, autoimmunity, lymphopenia, Guillain–Barre syndrome.

**Введение.** Вспышка коронавирусной инфекции, возникшей в 2019 году и сопровождающейся острым респираторным синдромом, вызванным SARS-CoV-2, несмотря на широкий спектр профилактических мер, в настоящее время продолжает занимать лидирующее место среди других вирусных заболеваний по тяжести течения и летальности исхода. В свою очередь, симптомокомплекс заболевания у различных групп людей может проявляться, как в виде легких, самоограничивающихся жалоб по типу недомогания и слабости, так и жизнеугрожающими патологическими изменениями в виде острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. Как правило, COVID-19 сопровождается аномальными лабораторными показателями, включая лимфопению, повышенные уровни С-реактивного белка, D-димеров, ферритина и лактатдегидрогеназы. К группе риска зачастую с неблагоприятным исходом относят пожилых людей и лиц с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, ожирение, хронические респираторные заболевания и иммунодефициты. Механизм инфицирования COVID-19 представляет собой сложный патофизиологический процесс, основную роль которого играет иммунопатологический ответ организма на SARS-CoV-2. В свою очередь, регулируемость иммунного ответа имеет важное значение в борьбе с вирусом SARS-CoV-2, так как врожденный

наряду с адаптивным иммунным ответом может вызвать обширное местное и системное повреждение тканей. Кроме того, последние исследования ученых доказали, что SARS-CoV-2 может вызывать как аутоиммунные так и аутовоспалительные состояния, и было обнаружено несколько реактивных аутоантител. Роль иммунопатогических реакций организма при COVID-19 имеют важное значение для разработки эффективных вариантов лечения. На сегодняшний день не существует конкретных схем лечения для борьбы с этим заболеванием, лишь ограничиваются поддерживающей терапией с использованием перепрофилированных препаратов, таких как дексаметазон, ремдесивир и антикоагулянты. Что касается профилактики COVID-19, то принят ряд мер таких, как: социальное дистанцирование, карантин, ношение масок, частое мытье рук, а также внедряются крупномасштабные программы вакцинации. В данной статье на основе обзора научной литературы будут рассмотрены различные механизмы, участвующие в патофизиологии и иммунопатогенезе COVID-19.

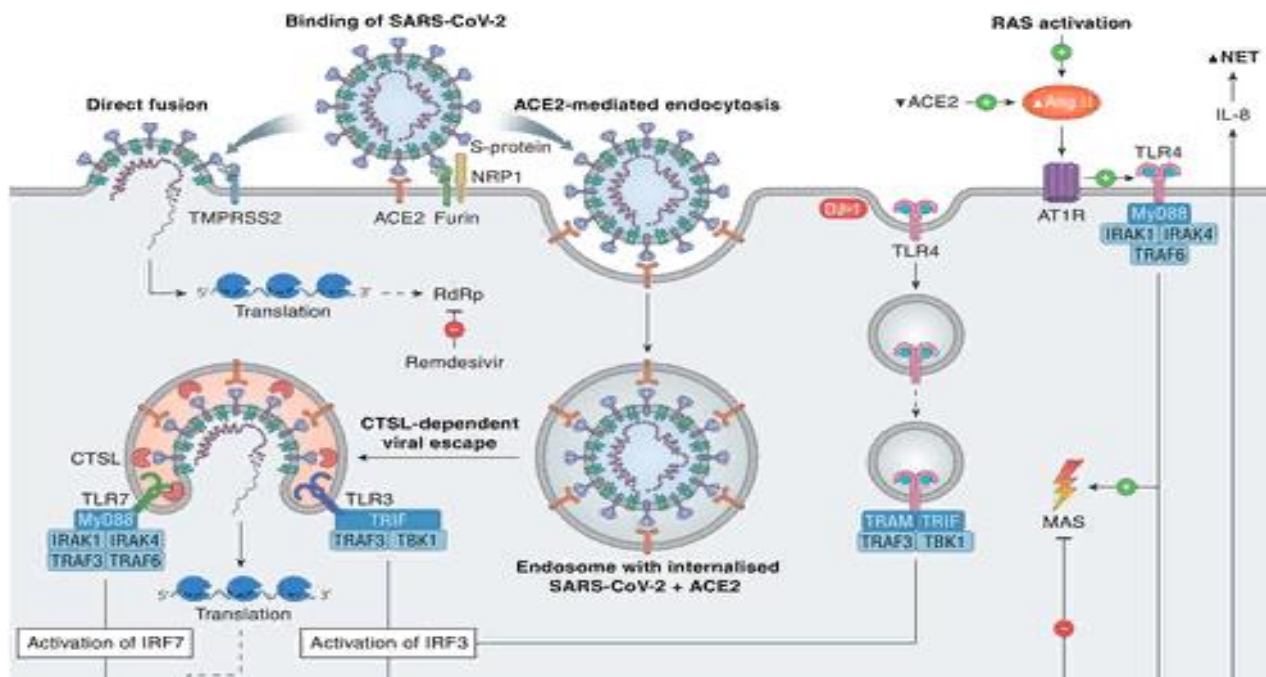
**Целью** данной статьи является ознакомление с иммунопатологическими механизмами, занимающих основное место в патогенезе COVID-19 и играющих важную роль в назначении успешной терапии.

**Изложение основного материала.** Течение COVID-19 напрямую зависит от взаимодействия множества патофизиологических механизмов, среди которых отмечают: прямые цитопатические эффекты SARS-CoV-2; регуляция ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) с последующим нарушением баланса ренин-ангиотензин–альдостероновой системы (RAAS) и des-Arg9-брадикинина; активация системы комплемента, извращенный иммунный ответ в виде “цитокинового шторма”; коагулопатия, связанная с экзоцитозом прокоагуляторных факторов, а также неконтролируемый локализованный и/или системный имунотромбоз [1]. Патофизиологические механизмы, происходящие при инфицировании COVID-19 тесно связаны с

иммунологическими факторами защиты, а именно врожденным и приобретенным иммунными ответами организма. Развитие и влияние данных механизмов на дисфункцию и повреждения органов при COVID-19 предопределяет тяжесть течения заболевания и его исход [2].

### **Врожденный иммунный ответ.**

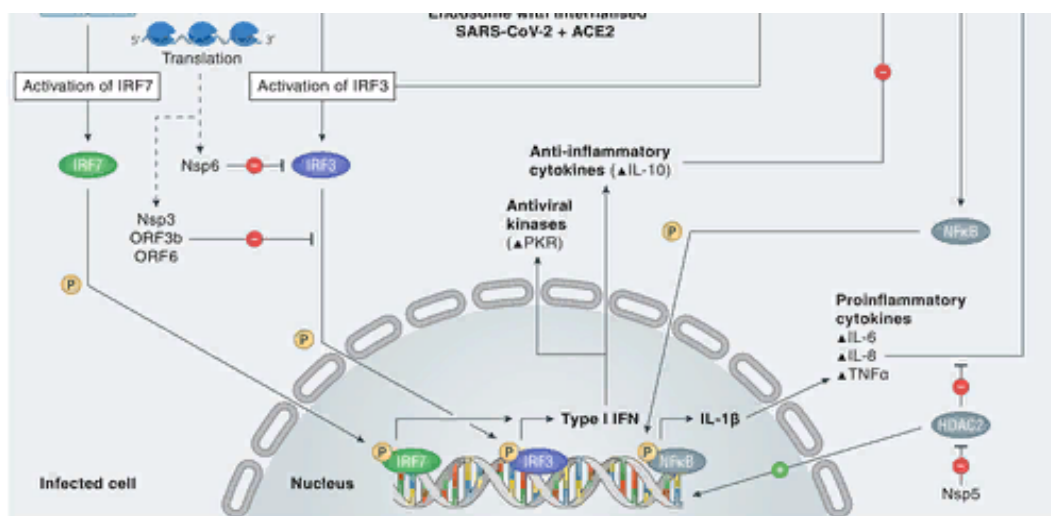
Врожденная иммунная система обеспечивает первую линию иммунологической защиты от вируса SARS-CoV-2. После связывания spike-белка вируса с рецепторами ACE2 поверхностного эпителия респираторного тракта хозяина по типу «ключ-замок» (рис. 1а), SARS-CoV-2 может проникать в клетку либо через эндоцитоз и катепсин L (CTSL)-зависимый выход вируса из эндосомы, который усиливается трансмембранной сериновой протеазой 2, либо путем TMPRSS2-зависимого прямого слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной [3]. Проникновению SARS-CoV-2 в клетки также могут способствовать фурин и нейропилин-1(NRP1). При заражении молекулярные паттерны, ассоциированные с вирусным патогеном (PAMPs), распознаются эндосомальными рецепторами распознавания паттернов (PRRs), такими как Toll-подобные рецепторы (TLRs) и цитоплазматическими рецепторами, такими как RIG-I. Это приводит к внутриклеточным сигнальным каскадам, которые включают активацию факторов транскрипции, таких как ядерный фактор-каппа В (NF-κB) и регуляторные факторы интерферона (IRFs). Что в конечном итоге приводят к выработке интерферонов типа I (IFN) и провоспалительных цитокинов IL-10 (рис. 1b) [11].



(рис.1а)

Интерфероны (IFN) воздействуя на врожденный и адаптивный иммунные ответы, способствуют ограничению репликации вируса в клетках хозяина, вызывая апоптоз и тем самым препятствуют диссеминации вируса [12]. Однако, как показали исследования, некоторые специфические белки SARS-CoV-2, такие как ORF6 и ORF3b, подавляют выработку и передачу сигналов противовирусного IFN I типа, являясь прямыми антагонистами данных интерферонов (рис.1b) [9]. В свою очередь IFN I типа представляют собой полипептиды, которые отвечают за развитие сбалансированного провоспалительного цитокинового ответа путем активации киназ (JAK – Janus Kinase). Подобно другим вирусным инфекциям, межличностная вариабельность IFN при COVID-19 может способствовать гетерогенности проявлений заболевания [14]. Ряд исследований связанных с COVID-19 показал, что врожденные ошибки TLR3 могут стать причиной нарушения передачи сигналов IFN-I и, как результат, возникновению специфических аутоантител. Так, аутоантитела к IFN-I присутствовали у 10,2% из 987 пациентов с угрожающей жизни пневмонией COVID-19 и преимущественно были

обнаружены у мужчин [16]. Кроме того, недавние исследования обнаружили новую усеченную изоформу ACE2 – так называемую deltaACE2 - которая, как было продемонстрировано, является ISG (Interferon simulated gene) в отличие от ACE2. DeltaACE2 не действует ни как рецептор для SARS-CoV-2, ни как карбоксипептидаза для ангиотензина II (Ang II) и des-Arg9-брадикинина. Следовательно, индуцированный IFN deltaACE2 не способствует инфицированию SARS-CoV-2 [8]. Важно отметить, что, хотя иммунный ответ изначально подавляется, возможная гиперактивация иммунных реакций способствует гипервоспалению и повреждению органов. Несколько раз сообщалось о гиперцитокинемии при тяжелом течении COVID-19. Это состояние часто называют "цитокиновым штормом", возникающего в результате активации макрофагов. Активация провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNF-а является основным проявлением MAS (macrophage activation syndrome) [4].



(рис.1b)

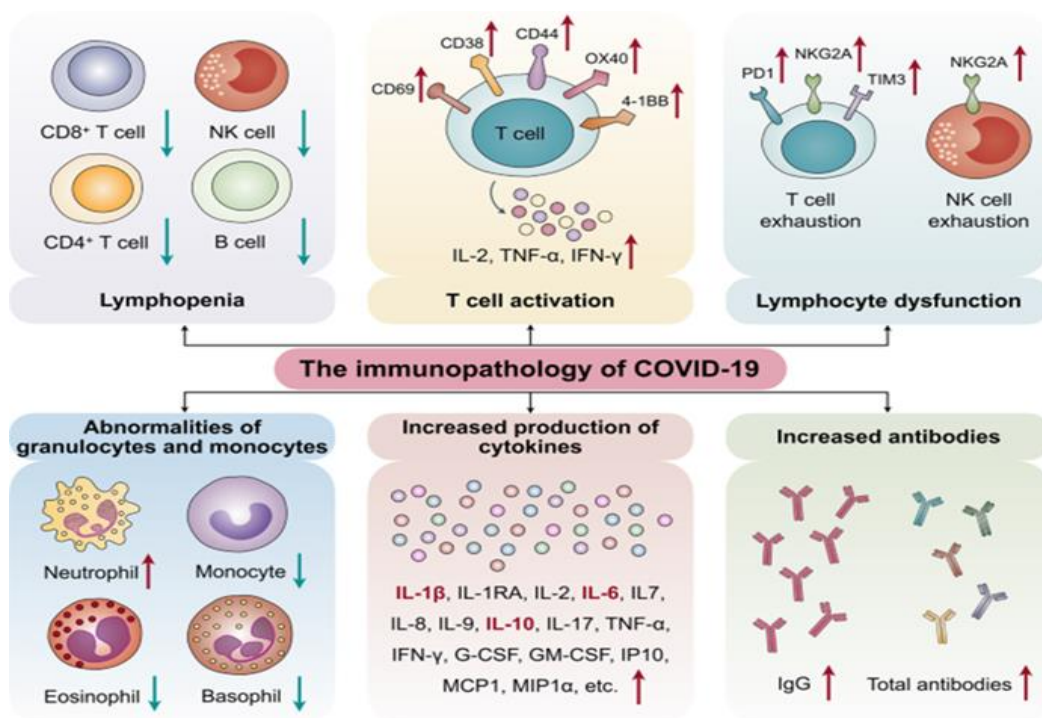
Другим значимым механизмом врожденного иммунного ответа является система комплемента, действующая как система быстрого иммунного надзора против вторгающихся патогенов, тем самым объединяя врожденный и адаптивный иммунитет. Активация системы комплемента при COVID-19

является причиной развития воспалительного процесса, дисфункции эндотелиальных клеток и нарушения внутрисосудистого свертывания крови [5].

Наконец, врожденная иммунная система воздействует на процесс коагуляции или иммунотромбоз, который зачастую нарушается при тяжелой форме COVID-19, что приводит к локализованной и/или системной коагулопатии. Обнаружение PAMPs и молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMPs), PRR-экспрессирующими моноцитами приводит к усилению экспрессии тканевого фактора, который, в свою очередь, активирует внешний путь коагуляции [6]. Кроме того, активированные нейтрофилы высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) - решетки, состоящие из ДНК, полученной из нейтрофилов и ацетилированных гистонов, участвующих в захватывате и повреждении вторгающихся патогенов и индуцируют сильный прокоагулянтный ответ. Также NETs воздействует на внутренний путь коагуляции путем активации фактора XII. NETs часто обнаруживались у больных с COVID-19, иногда образуя агрегаты с тромбоцитами, что затрудняет течение заболевания [23]

#### **Адаптивная иммунная система.**

Адаптивная иммунная система играет ключевую роль в течении заболевания COVID-19 через активированные цитотоксические Т-клетки, которые уничтожают инфицированные клетки, и через В-клетки, которые продуцируют нейтрализующие антитела против вирусспецифических антигенов. Особенностью COVID-19 является лимфопения крови со сниженным количеством CD4, CD8, NK и В-клеток (рис.2). Лимфопения может быть частично объяснена аномальным врожденным иммунным ответом, характеризующимся низким уровнем IFN-I, учитывая его существенную роль в сборе вирусного материала для презентации антигена и последующей индукции адаптивного иммунитета [17].



(рис.2)

Другие механизмы, которые потенциально способствуют возникновению лимфопении, связанной с COVID-19, включают: прямое повреждение Т-клеток вирусом SARS-CoV-2, индуцированный цитокинами апоптоз и пироптоз лимфоцитов, связанный с MAS, секвестрацию лимфоцитов в легких или других органах, дисфункцию костного мозга и вызванное вирусом повреждение тканей лимфатических органов. Примечательно, что показателями наличия вируса SARS-CoV-2 является обнаружение патологических изменений в селезенке и лимфатических узлах (например сообщалось об атрофии белой пульпы селезенки и нарушении структуры лимфатических узлов), что позволяет предположить, что прямая цитотоксичность SARS-CoV-2 в лимфатических органах может нарушать адаптивный иммунный ответ при COVID-19 [18].

Тем не менее, у большинства пациентов COVID-19 с легкой и средней степенью тяжести наблюдался устойчивый адаптивный иммунный ответ, состоящий из Т-клеток и нейтрализующих антител к спячному S-белку, который сохраняется в течение нескольких месяцев после первичной инфекции. В целом, скоординированные адаптивные иммунные реакции, специфичные для



SARS-CoV-2, связаны с более легким течением заболевания и поэтому необходимы для оптимального контроля вирусной инфекции [7].

### **Аутоиммунные состояния.**

Путь развития аутоиммунных заболеваний и аутовоспалительных процессов при COVID-19 является вопросом требующего более углубленного изучения. Нарушение регуляции TLRs может привести к аутореактивности так TLR7 распознает одноцепочечную РНК патогенов с целью инициирования иммунного ответа [13]. В ходе пандемии неоднократно сообщалось о случаях мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C). MIS-C - это иммунопатогенное заболевание, состоящее из системного гипервоспаления и MOF, которое может клинически напоминать болезнь Кавасаки или синдром токсического шока. Хотя его патогенез при COVID-19 изучен не полностью, MIS-C представляет собой иммуноопосредованный постинфекционный процесс с участием аутоантител, в который, вероятно, вовлечено несколько специфических факторов. Кроме того, был опубликован отчет о случае, описывающем взрослых пациентов с COVID-19 в состоянии, напоминающим MIS-C, у взрослых (MIS-A) [15].

Аутоиммунные состояния, которые потенциально связаны с COVID-19 в отдельных случаях, включают синдром Гийена–Барре и его варианты: иммунная тромбоцитопеническая пурпура; антифосфолипидный синдром (APS), включая его тяжелую форму катастрофический антифосфолипидный синдром (CAPS); и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) [22]. APS - это аутоиммунное заболевание с образованием антифосфолипидных антител (APL), вызывающее повышенный риск тромбоза сосудов. Его тяжелый вариант CAPS характеризуется быстро развивающимся мультиорганным тромботическим повреждением, что может быть связано с гиперкоагуляцией, наблюдаемой при тяжелом течении COVID-19. О наличии APLS часто сообщалось у пациентов с COVID-19, хотя их связь с риском тромбообразования при этом заболевании все еще остается спорной. Интересно, что APL индуцируют активацию

провоспалительного NF-κB и увеличивают экспрессию TLR7, что может привести к сверхактивации провоспалительного цитокинового ответа [21]. Было доказано, что определенные вирусные инфекции индуцируют выработку аутоантител против ADAMTS13 ( A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member13 ) или фактор Виллебранда, участвующего в регуляции системы свертывания крови и приводит к ТТР, состоянию, которое имеет клиническое сходство с COVID-19, учитывая наличие поврежденных эндотелиальных клеток и тромботической микроангиопатии [23]. В исследовании сообщалось о наличии аутоантител IgM к ACE2, что было тесно связано с тяжелым клиническим исходом у пациентов с COVID-19. Персистенция аутореактивных антител может способствовать постострым осложнениям, наблюдаемым у значительной части пациентов с симптомами COVID-19, известным как затяжной COVID-19. Эти результаты указывают на участие аутовоспаления и аутоиммунитета в COVID-19.

Различия защитных механизмов хозяина представляют собой правдоподобное объяснение гетерогенности течения заболевания среди инфицированных индивидуумов. Нескоординированные реакции адаптивного иммунитета, связанные с биологическим возрастом и наличием хронических заболеваний пациента часто предшествуют неудаче в борьбе с заболеванием. Это можно объяснить концепцией "иммуносенесценции" или старение иммунитета, которая включает в себя связанное с возрастом снижение иммунной функции с дефектами как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций, таких как нарушение распознавания патогенов и хроническая инволюция тимуса [10]. Связанная с полом изменчивость иммунных реакций против SARS-CoV-2 потенциально может лежать в основе повышенной уязвимости мужчин к заболеваниям. В исследовании, анализирующем половые различия в иммунных фенотипах, пациенты мужского пола показали более устойчивый врожденный иммунный ответ с более высокими уровнями цитокинов в плазме, в то время как у пациентов женского пола была более устойчивая активация Т-клеток. Слабый Т-клеточный ответ против SARS-CoV-2 коррелировал с худшим исходом

заболевания у мужчин, в то время как более высокие уровни цитокинов были связаны с ухудшением течения заболевания у женщин, что подчеркивает потенциальное обоснование вариантов лечения, зависящих от пола [20]. Помимо вышеупомянутых генетических вариантов в иммунитете, связанном с IFN, дополнительные неоткрытые генетические иммунные вариации могут способствовать изменению течения заболевания, а также ранее существовавшей Т-клеточной и В-клеточной иммунной памяти с перекрестной реактивностью антител между сезонными коронавирусами и SARS-CoV-2 [19].

**Заключение.** Считается, что прогрессирование COVID-19 является результатом сложного взаимодействия множества патофизиологических механизмов, среди которых иммунопатологический ответ на инфекцию SARS-CoV-2 является ключевым фактором, определяющим течение заболевания, включая нарушение регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, а также аутоиммунитета. В то время как иммунный ответ подавляется на ранних стадиях заболевания, что приводит к безудержной репликации и распространению вируса в инфицированных клетках хозяина, возможное усиление иммунных реакций способствует гипервоспалению и повреждению органов. Вариабельность иммунопатологических механизмов хозяина, наряду с другими факторами, специфичными для хозяина, вероятно и определяют тяжесть течения заболевания. Патофизиология COVID-19 с ее различными стадиями заболевания обеспечивает основу для использования различных схем лечения, начиная от противовирусных препаратов на ранних стадиях заболевания, когда присутствуют легкие симптомы, до иммуномодулирующей, антиоксидантной и антитромботической терапии при более поздних стадиях заболевания. В целом патофизиология COVID-19 сложна, в ней задействовано множество взаимодействующих механизмов; приближение к единственному пути было бы недостаточным для сдерживания заболевания. Вместо этого для борьбы с пандемией COVID-19 требуется многоуровневый подход, нацеленный на множество аспектов патофизиологии.

**Список использованной литературы.**

1. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, 2020: 395-565. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Zheng, J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci.*, 2020.16:1678-1685. doi: 10.7150/ijbs.45053.
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor, 2020: 181-271.
4. Perlman S., Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*, 2009 (7):439-450. doi: 10.1038/nrmicro2147
5. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 2020: 430– 436.
6. Mahmoud I.S., Jarrar Y.B., Alshaer W. et al. SARS-CoV-2 entry in host cells – multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie*, 2020: 93– 98
7. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity, 2006(124): 783– 801.
8. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease, 2012. doi: 10.1155/2012/256294
9. Konno Y., Kimura I., Uriu K et al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant, 2020.
10. Tian W., Zhang N., Jin R. et al. Immune suppression in the early stage of COVID-19 disease. *Nat Commun*, 2020.
11. Xia H., Cao Z., Xie X. et al. Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2, 2020.
12. Lei X., Dong X., Ma R. et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2, 2020.

13. Sungnak W., Huang N., Becavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes, 2020 (26):681. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6
14. Spinelli, F.R., Conti F. and Gadina M. The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19, 2020.
15. Van der Made C.I., Simons A., Schuurs-Hoeijmakers J. et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19, 2020: 1– 11.
16. Zhang Q., Bastard P., Liu Z. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19, 2020.
17. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19, 2020.
18. Lu X., Pan J., Tao J. and Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN-beta response by targeting initial step of IFN-beta induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism, 2011:37–45. doi: 10.1007/s11262-010-0544-x
19. Traggiai E., Becker S., Subbarao K., Kolesnikova L., Uematsu Y., Gismondo M.R. et al. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus, 2004.
20. Channappanavar R. and Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, 2017.
21. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes, 2020(8):1233– 1244.
22. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. 2020(98): 314– 322.
23. Nakazawa D., Ishizu A. Immunothrombosis in severe COVID-19, 2020.

© Кулиева Э.Р., 2022 Научный сетевой журнал «Столыпинский вестник», номер 3/2022.

**Для цитирования:** Кулиева Э.Р. ИММУНОПАТОЛОГИЯ ПРИ COVID-19// ., Научный сетевой журнал «Столыпинский вестник», номер 3/2022.