

УДК 57.083.3:616.98:578.834.1

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ COVID-19

Софронова А.А., Хачатрян В.А. Архипова А.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Актуальность. Тщательное исследование механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, активирующихся в организме в ответ на заражение SARS-CoV-2, создает благоприятные условия для разработки лекарственных препаратов и создания действенных средств специфической профилактики данной инфекции.

Цель – изучить изменения клеточного иммунитета при коронавирусной инфекции, охарактеризовать иммунологические особенности течения вторичных иммунодефицитных состояний у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. В качестве материалов – результаты лабораторных исследований 24 пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, проходивших лечение в ОБУЗ «Областной клинической инфекционной больницы имени Н.А. Семашко» г. Курска. Методы – изучение документальных источников, контент-анализ, статистический анализ. Исследование популяций лимфоцитов крови выполнено методом лазерной проточной флуоресценции. Изучен уровень – лимфоцитов крови: молекулы CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD3⁺ CD4⁺ (Т-хелперы), CD3⁺CD8⁺ (Т-цитотоксические), CD3⁺CD19⁺ (В-лимфоциты), CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺ (NK-клетки), CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (NKT-клетки), CD3⁺ HLA-DR, CD3⁺CD25⁺ (активированные Т-клетки).

Результаты. Обнаружено наличие иммунной дисфункции как врожденного, так и приобретенного клеточного иммунитета у обследуемых пациентов. На фоне интенсивного притока нейтрофилов и клеток моноцитарно-макрофагальной системы к очагу поражения наблюдается выделение значительного количества провоспалительных цитокинов. Возникающий «цитокиновый шторм» приводит к формированию иммунопатологических реакций в ткани легких. Также отмечается снижение NK-клеток, экспрессирующих молекулы CD3⁺CD16⁺ CD56⁺, в 2,9 раза. Можно предположить, что меняется синтез рецептора NKG2A, который является блокатором NK-клеточной цитотоксичности. Однако уровень клеток, обладающих цитотоксической активностью CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (NKT-клетки), повышен в 1,8 раза. Изменения в Т-клеточном иммунитете у обследованных пациентов связаны со снижением как общей численности Т-лимфоцитов (CD3⁺) (в 1,43 раза), так и их основных субпопуляций: Т-хелперов (CD3⁺, CD4⁺) (в 1,64 раза) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺, CD8⁺) (в 1,75 раза). Также было выявлено повышение уровня активированных Т-клеток, экспрессирующих молекулы CD3⁺CD25⁺ (маркер ранней активации), в 3,1 раза, и понижение активированных Т-клеток, экспрессирующих молекулы CD3⁺ HLA-DR (маркер поздней активации), в 1,7 раза. Стоит отметить значительные отклонения в В-клеточном иммунитете у обследованных пациентов. Они характеризуются стойким повышением количества В-лимфоцитов в периферической крови (в 2,6 раза) [4, 5].

Заключение. Таким образом, вирус SARS-CoV-2 обладает выраженной способностью избегать воздействия иммунной системы организма и подавлять активацию его защитных реакций. Результаты проведенного исследования показывают, что развивается дисфункция иммунного ответа на антигены COVID-19: количество нейтрофилов, NKT-клеток, В-лимфоцитов повышается, а NK-клеток, Т-лимфоцитов снижается.

Ключевые слова: вторичный иммунодефицит, COVID-19, «цитокиновый шторм», клетки врожденного и приобретенного иммунитета.

Софронова Анастасия Александровна – студентка 3 курса лечебного факультета, КГМУ, Курск. E-mail: NASTSOFRONOVA@YANDEX.RU (автор, ответственный за переписку).

Хачатрян Вера Артуровна – студентка 3 курса лечебного факультета, КГМУ, Курск. E-mail: 21VERA07@MAIL.RU.

Архипова Александра Вениаминовна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, КГМУ, Курск. E-mail: NASTSOFRONOVA@YANDEX.RU

УДК 57.083.3:616.98:578.834.1

FEATURES OF IMMUNE DYSFUNCTION IN COVID-19

SOFRONOVA A.A., KHACHATRYAN V.A., ARKHIPOVA A.V.

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (KSMU)

305041, 3, K. MARX STREET, KURSK, RUSSIAN FEDERATION

RELEVANCE. A THOROUGH STUDY OF THE MECHANISMS OF INNATE AND ACQUIRED IMMUNITY ACTIVATED IN THE BODY IN RESPONSE TO SARS-CoV-2 INFECTION CREATES FAVORABLE CONDITIONS FOR THE DEVELOPMENT DRUGS, THE CREATION OF EFFECTIVE MEANS OF SPECIFIC PREVENTION OF THIS INFECTION.

OBJECTIVE: TO STUDY CHANGES IN CELLULAR IMMUNITY IN CORONAVIRUS INFECTION, TO CHARACTERIZE THE IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY STATES IN PATIENTS WITH COVID-19.

MATERIALS AND METHODS. AS MATERIALS – THE RESULTS OF LABORATORY STUDIES OF CELLULAR IMMUNITY OF 24 PATIENTS WITH PNEUMONIA CAUSED BY COVID-19, TREATED AT THE N.A. SEMASHKO REGIONAL CLINICAL INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL IN KURSK. METHODS - STUDY OF DOCUMENTARY SOURCES, CONTENT ANALYSIS, STATISTICAL. THE STUDY OF BLOOD LYMPHOCYTE POPULATIONS WAS PERFORMED USING LASER FLOW FLUOROCYTOmetry. WE STUDIED THE LEVEL OF NEUTROPHILS, BLOOD LYMPHOCYTES EXPRESSING MOLECULES CD3+ (T-LYMPHOCYTES), CD3+CD4+ (T-HELPERS), CD3+CD8+ (T-CYTOTOXIC), CD3-CD19+ (B-LYMPHOCYTES), CD3- CD16+ CD56+ (NK-CELLS), CD3+CD16+CD56+ (NKT-CELLS), AS WELL AS CD3+ HLA-DR, CD3+CD25+ (ACTIVATED T-CELLS).

RESULTS. THE RESULTS OF THE STUDY SHOWED THE PRESENCE OF IMMUNE DYSFUNCTION OF BOTH INNATE AND ACQUIRED CELLULAR IMMUNITY IN THE EXAMINED PATIENTS. AGAINST THE BACKGROUND OF AN INTENSIVE INFLUX OF NEUTROPHILS AND CELLS OF THE MONOCYTE-MACROPHAGE SYSTEM TO THE LESION, THE RELEASE OF A SIGNIFICANT AMOUNT OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IS OBSERVED. THE RESULTING "CYTOKINE STORM" LEADS TO THE FORMATION OF IMMUNOPATHOLOGICAL REACTIONS IN THE LUNG TISSUE. A 2.9-FOLD DECREASE IN NK CELLS EXPRESSING CD3- CD16+ CD56+ MOLECULES IS ALSO NOTED, SUGGESTING THAT THE SYNTHESIS OF THE NKG2A RECEPTOR, WHICH IS A BLOCKER OF NK-CELL CYTOTOXICITY, CHANGES. HOWEVER, THE LEVEL OF CELLS WITH CYTOTOXIC ACTIVITY CD3+CD16+CD56+ (NKT CELLS) IS INCREASED BY 1.8 TIMES. CHANGES IN T-CELL IMMUNITY IN THE EXAMINED PATIENTS ARE ASSOCIATED WITH A DECREASE IN BOTH THE TOTAL NUMBER OF T-LYMPHOCYTES (CD3+) (BY 1.43 TIMES) AND THEIR MAIN SUBPOPULATIONS: T-HELPERS (CD3+, CD4+) (BY 1.64 TIMES) AND T-CYTOTOXIC LYMPHOCYTES (CD3+, CD8+) (BY 1.75 TIMES). AN INCREASE IN THE LEVEL OF ACTIVATED T-CELLS EXPRESSING CD3+CD25+ (EARLY ACTIVATION MARKER), BY 3.1 TIMES, AND A DECREASE IN ACTIVATED T CELLS EXPRESSING CD3+ HLA-DR MOLECULES (LATE ACTIVATION MARKER), BY 1.7 TIMES. IT IS WORTH NOTING SIGNIFICANT DEVIATIONS IN B-CELL IMMUNITY IN THE EXAMINED PATIENTS. THEY ARE CHARACTERIZED BY A PERSISTENT INCREASE IN THE NUMBER OF B-LYMPHOCYTES IN THE PERIPHERAL BLOOD (BY 2.6 TIMES) [4,5].

CONCLUSION. THUS, THE SARS-CoV-2 VIRUS HAS A PRONOUNCED ABILITY TO AVOID THE EFFECTS OF THE BODY'S IMMUNE SYSTEM AND SUPPRESS THE ACTIVATION OF ITS PROTECTIVE REACTIONS. THE RESULTS OF THE STUDY SHOW THAT DYSFUNCTION OF THE IMMUNE RESPONSE TO COVID-19 ANTIGENS IS DEVELOPING: THE NUMBER OF NEUTROPHILS, NKT CELLS, B LYMPHOCYTES INCREASES, AND NK CELLS, T LYMPHOCYTES DECREASES.

KEYWORDS: SECONDARY IMMUNODEFICIENCY, COVID-19, «CYTOKINE STORM», INNATE AND ACQUIRED IMMUNE CELLS.

SOFRONOVA ANASTASIA A. – 3 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0009-0005-3622-6997. E-MAIL: SIDOROVANDREY@MAIL.RU (THE AUTHOR RESPONSIBLE FOR THE CORRESPONDENCE).

KHACHATRYAN VERA A. – 3 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0009-0007-6362-8451. E-MAIL: 2VERA07@MAIL.RU

ARKHIPOVA ALEXANDRA V. – CANDIDATE OF MEDICAL SCIENCES, ASSOCIATE PROFESSOR OF THE DEPARTMENT OF CLINICAL IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY, KSMU. KURSK, RUSSIAN FEDERATION.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Семейство CORONAVIRIDAE объединяет множество вирусов, геном которых представлен РНК. Мировая пандемия тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного новым типом коронавируса, известного как SARS-CoV-2, началась в декабре 2019 года со вспышки инфекции, зарегистрированной в китайском городе Ухань, расположенном в провинции Хубэй.

Тщательное исследование механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, активирующихся в организме в ответ на заражение SARS-CoV-2, создает благоприятные условия для разработки лекарственных препаратов и создания действенных средств специфической профилактики данной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы – результаты лабораторных исследований клеточного иммунитета 24 пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, проходивших лечение в ОБУЗ «Областной клинической инфекционной больницы имени Н.А. Семашко» г. Курска. Методы – изучение документальных источников, контент-анализ, статистический анализ. Исследование популяций лимфоцитов крови выполнено методом лазерной проточной флоуцитометрии. Были изучены уровень нейтрофилов, лимфоцитов крови, экспрессирующих молекулы CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+CD4+ (Т-хелперы), CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), CD3-CD19+ (В-лимфоциты), CD3-CD16+CD56+ (NK-клетки), CD3+CD16+CD56+ (NKT-клетки), а также CD3+ HLA-DR, CD3+CD25+ (активированные Т-клетки).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В декабре 2019 года в китайском городе Ухань, расположенном в провинции Хубэй, был зафиксирован первый случай нового коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего острый респираторный синдром. Стремительное глобальное распространение вируса и резкое ухудшение эпидемиологической ситуации во многих странах,

куда был завезен SARS-CoV-2, стали причиной объявления Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 30 января 2020 года чрезвычайной ситуации в сфере общественного здоровья. Впоследствии, 11 марта 2020 года, ВОЗ официально объявила о начале пандемии COVID-19 (сокращение от CORONA VIRUS DISEASE 2019), заболевания, вызываемого указанным коронавирусом [6, 9, 17].

Анализу подверглись результаты исследований 24 пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, проходивших лечение в ОБУЗ «Областной клинической инфекционной больницы имени Н.А. Семашко» г. Курска при поступлении в стационар. Следует сказать, что:

Поражение легких (по результатам КТ) составило от 30 до 50%;

У пациентов не высевалась бактериальная флора (по исследованию мокроты).

Результаты исследования показали наличие иммунной дисфункции как врожденного, так и приобретенного клеточного иммунитета у обследуемых пациентов. На первом этапе изучены результаты лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в общем анализе крови пациентов. Известно, что вирусные инфекции нередко сопровождаются лимфоцитозом. Однако у обследованных пациентов с COVID-19 уровень лимфоцитов был в среднем снижен до 14%. Лимфопения сопровождалась относительным увеличением числа сегментоядерных нейтрофилов. Вероятно, нейтрофилы мигрируют к очагу поражения, где из-за этого, возможно, наблюдается выделение значительного количества провоспалительных цитокинов. Возникающий «цитокиновый шторм» (IL-6 придает первостепенное значение) приводит к формированию иммунопатологических реакций в ткани легких (Рис. 1) [2, 8, 13].

Далее предстояло изучить фенотип лимфоцитов для уточнения вида и степени клеточной иммунной дисфункции у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Изменения в Т-клеточном иммунитете у обследованных пациентов связаны со снижением как общей численности Т-лимфоцитов (CD3+) (в 1,43 раза), так и их основных субпопуляций: Т-хелперов (CD3+, CD4+) (в 1,64 раза) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+, CD8+) (в 1,75 раза) (Рис. 2).

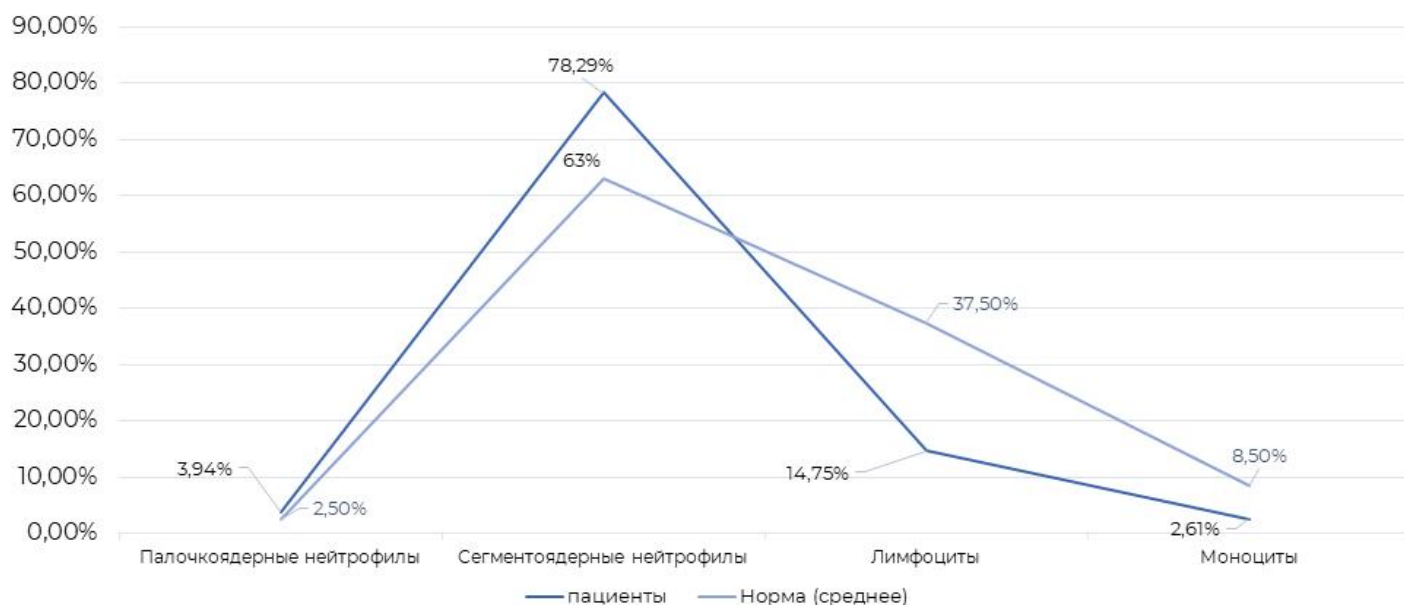


Рис. 1. Лейкоцитарная формула у пациентов с COVID-19

При этом следует отметить, что функция клеток нарушена. Предположительно, клетки способствуют инициации процесса активации, что отражается в появлении специфических маркеров (зафиксировано увеличение числа активированных Т-клеток с экспрессией молекул CD3+CD25+, индикатора ранней активации, в 3,1 раза). Однако, полноценная активация не реализуется, поскольку зарегистрировано снижение количества Т-клеток, экспрессирующих молекулы CD3+ HLA-DR, являющиеся маркером поздней активации, в 1,7 раза (Рис. 3).

Наблюдается уменьшение популяции NK-клеток, экспрессирующих CD3- CD16+ CD56+, примерно в 2,9 раза. Это, по всей видимости, связано с уменьшением синтеза гамма-интерферона (IFN γ), интерлейкина-2 (IL-2) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α). Кроме того, фиксируется падение концентрации гранзима В, что указывает на вероятную неполноценность функциональной активности данных клеток. Вместе с тем, результаты лабораторного исследования демонстрируют, что содержание клеток CD3+CD16+CD56+ (NKT-клеток), обладающих цитотоксическими

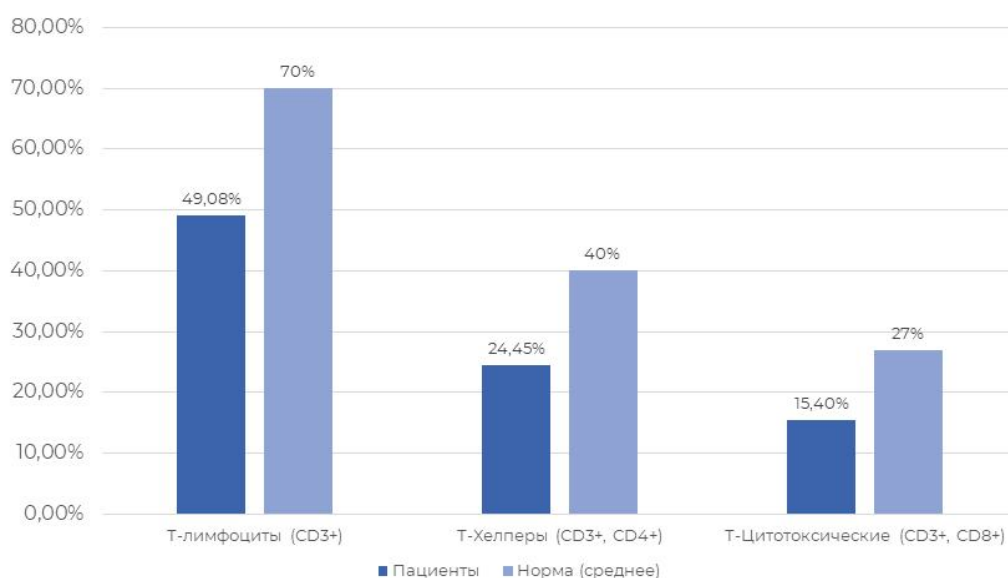


Рис. 1. Изменения Т-клеток у пациентов с COVID-19

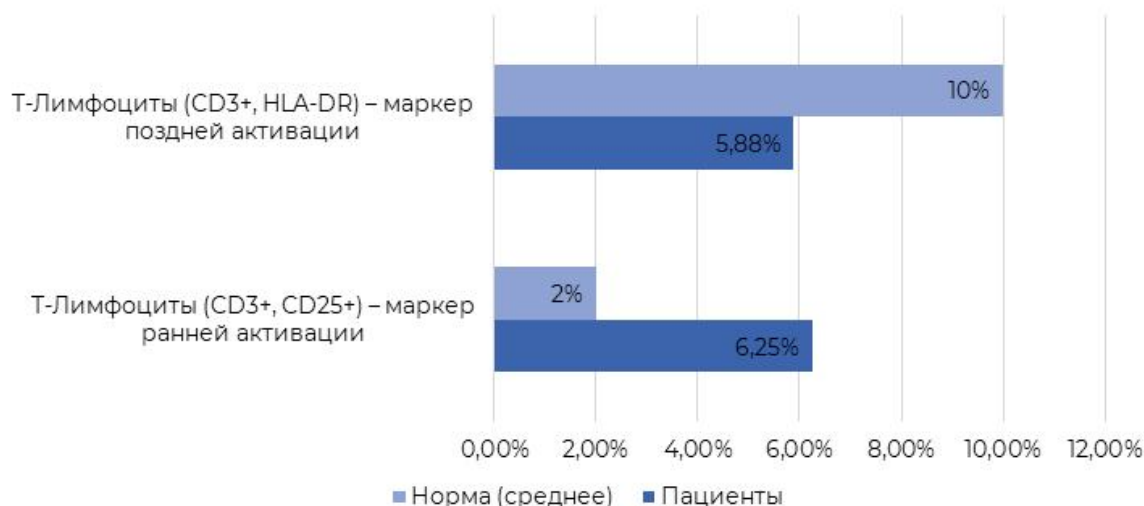


Рис. 3. Особенности активации T-клеток у пациентов с COVID-19

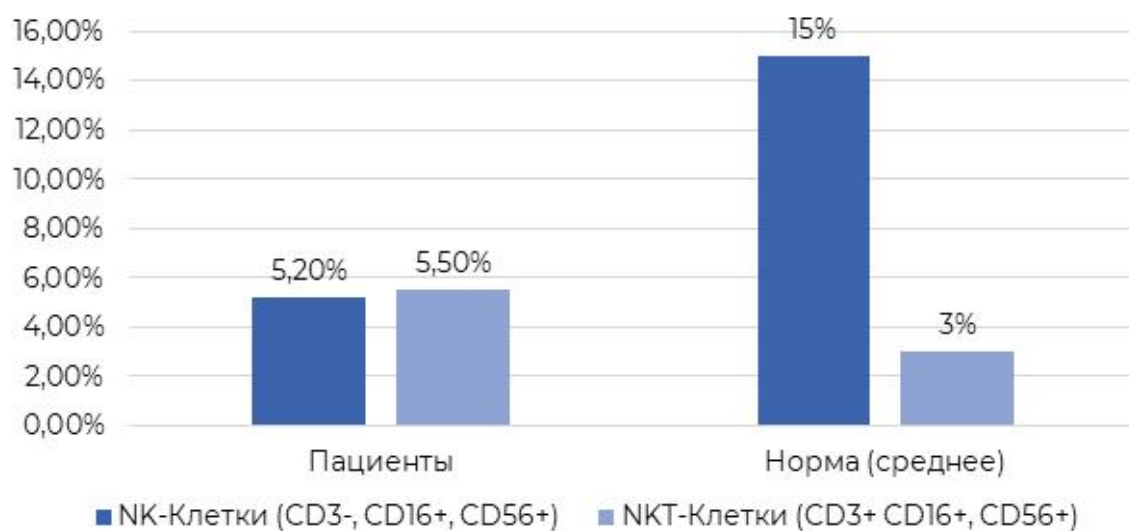


Рис. 4. Уровень киллерных клеток у пациентов с COVID-19

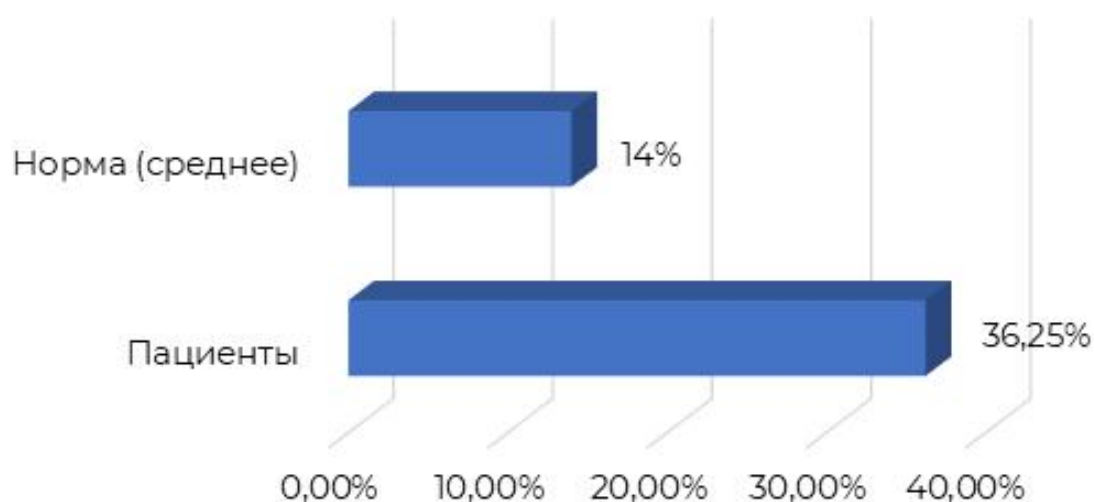


Рис. 5. Уровень B-клеток у пациентов с COVID-19

свойствами, увеличивается в 1,8 раза (Рис. 4) [14, 16].

Стоит отметить значительные отклонения в В-клеточном иммунитете у обследованных пациентов (Рис. 5).

Они характеризуются стойким повышением количества В-лимфоцитов в периферической крови (в 2,6 раза). Изменения данного показателя иммунного статуса больных с коронавирусной инфекцией, вероятно, объясняются повышенной выработкой IL-6, который является стимулятором В-лимфоцитов к антителопродукции и вызывает их поликлональную активацию [19, 20]. Это, в свою очередь, может приводить к реализации феномена антителозависимого усиления инфекции (ADE), который представляет собой явление, при котором вирус SARS-CoV-2 усиливает свою активность в присутствии антител. Этот процесс приводит к тому, что коронавирус получает возможность инфицировать клетки человека, которые ранее им не поражались [5, 11, 15].

ВЫВОДЫ

Выявлены изменения в количестве и функциональной активности клеток иммунной системы. Снижение активности цитотоксических клеток иммунной системы и преобладание В-клеточного иммунного ответа, по всей видимости, не обеспечивают надежной защиты от инфекции и не приводят к быстрой элиминации вируса. Ключевую роль в противовирусном иммунном ответе играют НКТ-клетки и Т-лимфоциты, которые активируются и начинают экспрессировать маркеры CD3+CD25+ и CD3+HLA-DR+. Эти маркеры указывают на то, что клетки находятся в состоянии активной борьбы с инфекцией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Софронова А.А. – написание теоретической части работы, анализ и обработка данных иммунологического исследования;

Хачатрян В.А. – редактирование текста, дизайн окончательного варианта статьи;

Архипова А.В. – редактирование, дизайн окончательного варианта статьи

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алёшкин В.А., Караулов А.В. Иммунология COVID-19: механизмы повреждения иммунной системы. *Медицина*. 2021;320.
2. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммунодефицитные состояния: патогенез и коррекция. *Фолиант*. 2020;415.
3. Черешнев В.А., Лебедев В.В. Постковидный синдром: иммунологические аспекты. *Лаборатория иммунологии воспаления*. ГЭОТАР-Медиа. 2022;280.
4. Иванова И.И., Смирнов А.В. Вторичный иммунодефицит у пациентов с COVID-19: клинико-лабораторные особенности. *Иммунология*. 2021;42(5):34-42.
5. Козлов В.К., Петрова М.Н. Нарушения иммунного статуса при постковидном синдроме. *Инфекционные болезни*. 2022;2:15-23.
6. ZHANG L., WANG Y. IMMUNE DYSFUNCTION IN RECOVERED COVID-19 PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW. *JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY*. 2021;93(7):4321-4330.
7. Сидорова Е.Н., Фролов А.Б. Длительные изменения иммунитета после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):45-51.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунопатогенез COVID-19 и стратегии иммунокоррекции. *Вестник РАМН*. 2020;75(4):365-374.
9. KUZNETSOVA O.A. FEATURES OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY IN PATIENTS AFTER COVID-19. *DISSERTATION*. MOSCOW. 2022;167.
10. Морозов Д.И. Иммунологические нарушения при постковидном синдроме. *Диссертация*. Санкт-Петербург. 2021;24.
11. Всемирная организация здравоохранения. *Рекомендации по ведению пациентов с постковидным синдромом*. 2022. URL: <https://www.who.int>.
12. Минздрав РФ. *Временные методические*

- кие рекомендации по лечению COVID-19. 2023. URL: [HTTPS://MINZDRAV.GOV.RU](https://minzdrav.gov.ru).
13. Клинические рекомендации. Иммунодефицитные состояния при COVID-19. Российское общество иммунологов. 2021. URL: [HTTPS://IMMUNOLOGY.RU](https://immunology.ru).
14. FELSENSTEIN S., HERBERT J.A. COVID-19: IMMUNOLOGY AND TREATMENT OPTIONS. *CLINICAL IMMUNOLOGY*. 2020;215:108448.
15. CHEN G., WU D. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF SEVERE COVID-19. *NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY*. 2021;21(3): 125-139.
16. Роспотребнадзор. Анализ иммунологических нарушений после COVID-19 в РФ. 2022;56.
17. Лебедев В.В. Иммунологические последствия COVID-19. Материалы XV Всероссийского конгресса иммунологов. 2021;78-82.