

А. Бериккызы<sup>1\*</sup>, Н.Т. Аблайханова<sup>1</sup>, Г.А. Тусупбекова<sup>1</sup>, Л.С. Кожамжарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Алматы, Казахстан;

<sup>2</sup>Каспийский университет технологий и инжиниринга имени Ш. Есенова, Актау, Казахстан

\*Автор для корреспонденции: aruzhanberikkyzy20@mail.ru

## Влияние коронавируса на иммунную систему организма Литературный обзор

В статье рассмотрены научные данные о функциональном состоянии живого организма при коронавирусной болезни (COVID-19). Цитокины — низкомолекулярные белки, секретируемые иммунными клетками организма, при нормальном количестве обладают защитным для организма действием, связанным с отграничением повреждённой ткани при воспалении. В настоящее время известно более 30 видов, которые по структурным особенностям и биологическому действию делятся на несколько самостоятельных групп. Повышенное высвобождение цитокинов в ответ на вирусную инфекцию, известное как синдром высвобождения цитокинов или цитокиновый шторм, становится механизмом, приводящим к острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью (ПОН) при COVID-19, тем самым подтверждая гипотезу о том, что правильно подобранные противовоспалительные терапевтические стратегии могут улучшить клинические результаты и прогресс пациентов. Так как единых диагностических критериев «цитокинового шторма» на сегодняшний день не существует, в лабораторной диагностике в первую очередь, обращают внимание на повышение интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, прокальцитонина.

*Ключевые слова:* коронавирусная болезнь (COVID-19), SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ), ферритинин, прокальцитонин.

### Введение

*Коронавирусная инфекция* — острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae* [1].

Коронавирусы представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы с положительной цепью, принадлежащие к семейству *Coronaviridae*, отряду *Nidovirales*. Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) классифицирует *CoV* на четыре категории:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Под электронным микроскопом частицы вируса (рис. 1) имеют грубую сферическую или многогранную кристаллическую форму. Поверхность вирусов имеет выступающие булавовидные выступы, состоящие из его шиповидного белка. Внутри вирусной частицы находится вирусный геном, завернутый в нуклеокапсид. Вирусный геном содержит примерно от 26 000 до 32 000 оснований. Поверхность вирусов имеет выступающие булавовидные выступы, состоящие из его шиповидного белка. *CoVs* являются самыми крупными известными РНК-вирусами. Вирусная РНК с положительной цепью состоит из структуры колпачка на 5\* конце и нескольких поли(А) хвостов на 3\* конце. Он служит в качестве РНК-мессенджера (мРНК), позволяя транслировать репликазу/транскриптазу и вирусные структурные белки. Гены репликазы/транскриптазы составляют приблизительно 2/3 последовательности РНК с 5\* концом и состоят из двух перекрывающихся открытых рамок считывания (ОРС): ОРС1а и ОРС1b. ОРС кодируют 16 не-

структурных белков. Оставшаяся 1/3 последовательности РНК кодирует четыре классических вирусных структурных белка, а именно белок шипа, белок оболочки, белок мембраны и белок нуклеокапсида. Кроме того, гены, кодирующие некоторые вирусные вспомогательные белки, перемежаются в кодирующих областях вирусных структурных белков. Кодирующие сайты и количество этих вспомогательных белковых генов являются важной основой для классификации *CoV*. *CoV*s могут заражать различные виды хозяев, включая птиц, людей и некоторых других позвоночных. Эти вирусы, в основном, вызывают респираторные и кишечные инфекции и вызывают различные клинические проявления [2].

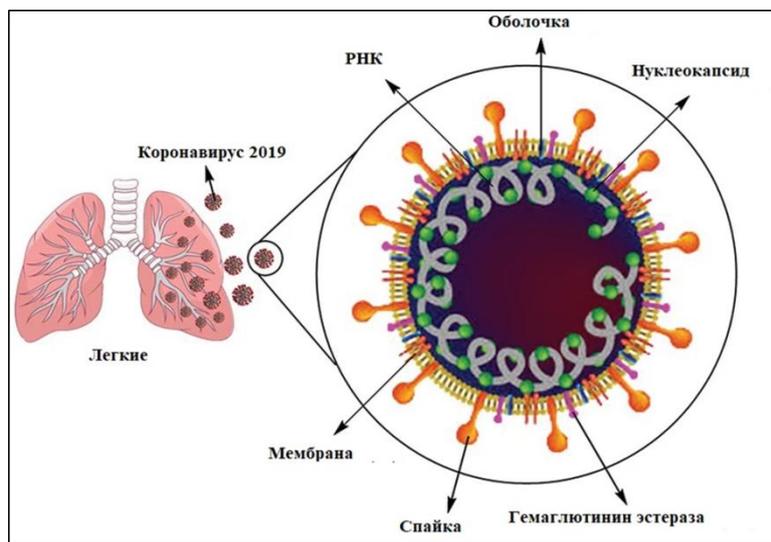


Рисунок 1. Структура вируса SARS-CoV-2

Основными клетками-мишенями для коронавирусов являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. После сборки вирионов они переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство. Экспрессии антигенов вируса на поверхность клетки до выхода вирионов из клетки не происходит, поэтому антителообразование и синтез интерферонов стимулируются относительно поздно. Образование синцития под воздействием вируса обуславливает возможность последнего быстро распространяться в ткани. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань лёгкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведёт к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [3].

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется системной гиперовоспалительной реакцией с выраженным повышением содержания провоспалительных цитокинов, получившей название «цитокиновая буря» (рис. 2). По современным представлениям, «цитокиновая буря» является ведущей причиной развития тяжелой клинической картины COVID-19 и прогрессирования заболевания до полиорганной недостаточности [4].

*Цитокины* — низкомолекулярные белки, секретируемые иммунными клетками организма, при нормальном количестве обладают защитным для организма действием, связанным с ограничением поврежденной ткани при воспалении, однако при их чрезмерной секреции наблюдается противоположный, опасный, эффект, получивший название «цитокинового шторма».

Цитокины, продуцируемые Т-хелперами 1 типа (Th1), являются важнейшими индукторами клеточного иммунного ответа, гемопоэза и репаративных процессов. Цитокины, продуцируемые Т-хелперами 2 типа (Th2), способствуют активации В-клеток и продукции антител, т.е. они активируют гуморальный иммунный ответ. Th2-цитокнины принимают участие в развитии аллергических реакций и оказывают противовоспалительное действие. Недостаток Th1-цитокнинов в совокупности с высоким уровнем Th2-цитокнинов является признаком иммуносупрессии и анергии иммунного ответа. В некоторых случаях критерием дисрегуляции иммунной системы является именно дисбаланс цитокинов оппозитных пулов, а не уровень гиперцитокинемии отдельно взятого медиатора. Для определения

дисбаланса важное значение имеет оценка соотношения прежде всего интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ )/интерлейкина-10 (ИЛ-10) — ведущих цитокинов в своих группах. Чрезмерная продукция цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции и вовлечению отдаленных органов.

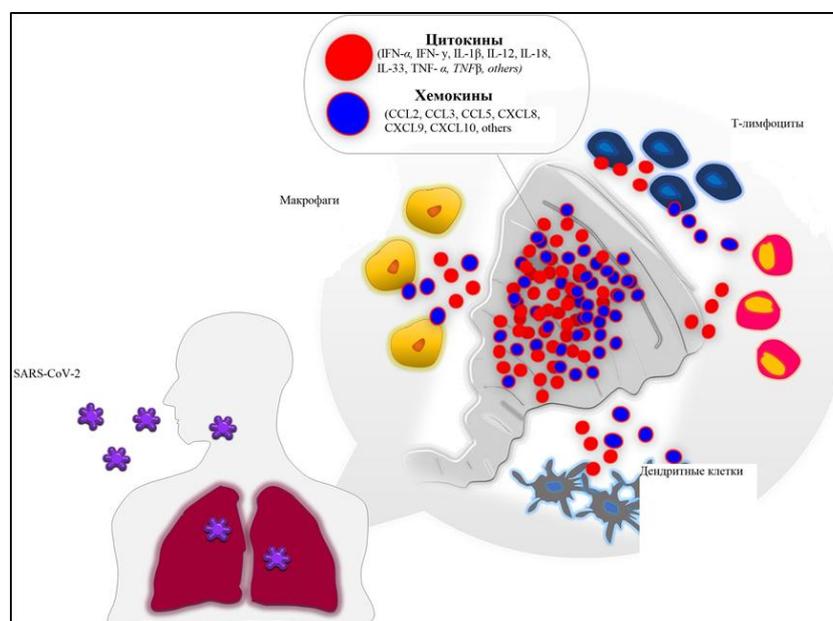


Рисунок 2. Схематическое изображение развития «цитокинового шторма» после заражения SARS-CoV-2

Классические провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) — в избыточных концентрациях за счет системных эффектов участвуют в формировании полиорганной недостаточности, продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности. Высокий уровень секреции этих цитокинов служит непосредственной причиной развития септического шока. Бактериемия приводит к избыточной стимуляции моноцитов/макрофагов и гиперпродукции ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, вызывающих запредельную активацию нейроэндокринной системы, избыточное образование метаболитов цикла арахидоновой кислоты и оксида азота, внутрисосудистое свертывание крови. Клинически это проявляется в характерных симптомах септического шока, нарушении микроциркуляции и снижении артериального давления [5].

Все цитокины, а их в настоящее время известно более 30, по структурным особенностям и биологическому действию делятся на несколько самостоятельных групп. Группировка цитокинов по механизму действия позволяет разделить цитокины на следующие группы:

- *провоспалительные*, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (интерлейкины 1, 2, 6, 8, ФНО- $\alpha$ , гамма-интерферон);
- *противовоспалительные*, ограничивающие развитие воспаления (интерлейкины 4, 10);
- *регуляторы клеточного и гуморального иммунитета* (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими).

Спектры биологических активностей цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином.

Измерение содержания цитокинов — это одна из потенциальных возможностей оценки воспалительных реакций. Цитокины являются основными медиаторами иммунного ответа, их соотношение и динамика их содержания позволяют описать иммунный статус и определить фазу и прогноз заболевания.

Термин «цитокиновый шторм» впервые был применён в медицинской литературе J.L. Ferrara и соавторами в 1993 г. при изучении реакции отторжения трансплантата. «Цитокиновый шторм» — воспалительная реакция в организме, при которой уровень цитокинов в крови резко возрастает, что приводит к атаке иммунитета на клетки и ткани собственного организма. Следствием этого может стать разрушение тканей и органов, и, как следствие, гибель организма (рис. 3) [6].

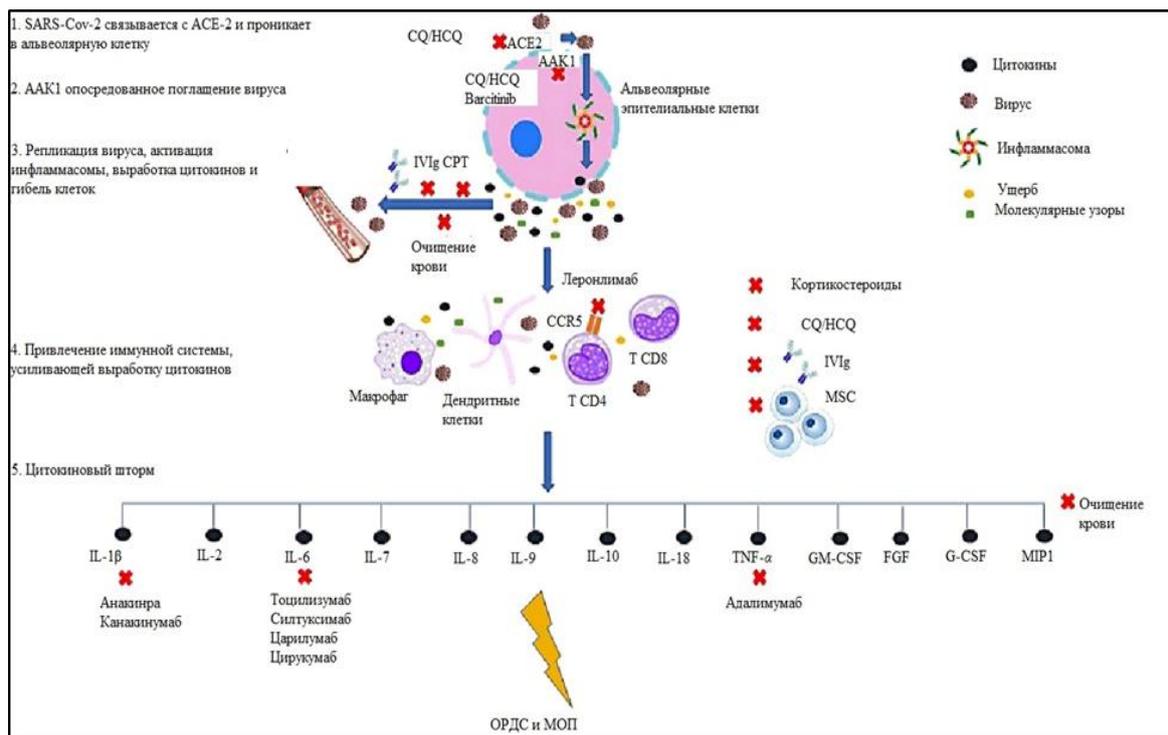


Рисунок 3. Цитокиновый шторм, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, становится основным механизмом, приводящим к ОРДС и МОП при COVID-19

Патофизиология новых тяжелых коронавирусных инфекционных заболеваний определяется интенсивным воспалением, вызванным инфицированием и быстрой репликацией вирусов *in vivo*. Острый респираторный дистресс-синдром возникает как первичное проявление полиорганных повреждений. Эти синдромы, становясь чрезмерными и неконтролируемыми, в конечном итоге, могут привести к синдрому полиорганной дисфункции и смерти пациента, SARS-CoV-2 инфицирует клетки дыхательных путей, альвеолярные эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки сосудов благодаря быстрой репликации вируса, который затем индуцирует апоптоз (запрограммированную гибель) клеток и увеличение проницаемости сосудов [7].

SARS-CoV-2 имеет семь сохраненных неструктурных доменов, подобных SARS-CoV, что предполагает связь между двумя бетакоронавирусами. Несмотря на аминокислотные различия с SARS-CoV, SARS-CoV-2 имеет аналогичный рецептор — связывающий домен, аналогичный домену SARS-CoV, за счет использования ангиотензин превращающего фермента II (ACE2) для входа в клетку-хозяина. Выявлено, что SARS-CoV-2 может проникать в клетки, экспрессирующие ACE2, полученные от людей, китайских подковообразных летучих мышей, циветты и свиней. Проникновение SARS-CoV-2 через ACE2 человека зависит от трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и эндосомальных цистеиновых протеаз катепсина В и L (CatB/L) для инициирования вирусных спайков (спайков) белка. TMPRSS2 необходим для расщепления вирусной оболочки, расположенной в тримерном S-белке на участках S1/S2 и S2', что приводит к слиянию вирусной и клеточной мембран, опосредованному S2-субъединицей S-белка, после взаимодействия S1-субъединицы с рецептором клеточной поверхности и для последующей интернализации вируса в легочный эпителий. Примечательно, что хлорид аммония, ингибитор CatB/L, ингибировал вход белка SARS-CoV-2-S в 293 T-клетки (TMPRSS2-отрицательные), экспрессирующие ACE2, но в меньшей степени в клетки Caco-2 (TMPRSS2-положительные). Клинически доказанный ингибитор TMPRSS2, мезилат камостата (NCT04321096), который одобрен для клинического применения в Японии для лечения воспаления поджелудочной железы, частично предотвращал проникновение SARS-CoV-2 в клетки Caco-2, но вместе с E-64d ингибитор CatB/L полностью подавлял проникновение. Кроме того, принудительная экспрессия TMPRSS2 спасла зависимый от SARS-CoV-2-S вход в 293 T-клетки, подавленные CatB/L, что позволяет предположить, что вход SARS-CoV-2 индуцируется, когда клетки экспрессируют TMPRSS2 независимо от экспрессии CatB/L, и что вход в клетки SARS-CoV-2 зависит от поверхностных молекул

ACE2 и TMPRSS2. Таким образом, ACE2 и TMPRSS2 могут быть преобладающими мишенями для терапии COVID-19 [8].

Проникновение SARS-CoV-2 в макрофаги способствует активации инфламмосомы NLRP3, продукции и секреции IL-1 $\beta$  и развитию пироптоза. Пироптоз — это форма запрограммированной гибели клеток, при которой макрофаги, вызывающие воспаление за счет секреции IL-1 $\beta$  и IL-18, подавляют рост вирусов в клетках [9].

Когда тяжелый острый респираторный синдром коронавируса (ОРДС) поражает клетки, экспрессирующие поверхностные рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 и TMPRSS2, активная репликация и высвобождение вируса заставляют клетку-хозяина высвободить связанные с повреждением молекулярные структуры, включая АТФ, нуклеиновые кислоты и олигомеры ASC. Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, вызывая генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ), MIP1 $\beta$  и MCP1). Эти белки привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению.

IL-6 может передавать сигналы по двум основным путям, которые называются классической цис-передачей или транс-передачей. При передаче цис-сигналов IL-6 связывается с мембраносвязанным рецептором IL-6 (mIL-6R) в комплексе с gp130; нисходящая сигнальная трансдукция опосредуется, в свою очередь, JAKs (Janus kinases) и STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции-3). Связанный с мембраной комплекс gp130 экспрессируется повсеместно, в отличие от mIL-6R, экспрессия которого ограничена в основном иммунными клетками. Активация передачи сигналов в рамках цис-передачи приводит к плеiotропным эффектам на приобретенный иммунитет (В- и Т-клетки), а также врожденную иммунную систему (нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры (NK)), которые могут вносить вклад в возникновение цитокинового шторма.

Воспаление развивается в самых разных органах и в сочетании с нехваткой кислорода может привести к их недостаточности. ОРДС, наблюдаемый при тяжелом течении COVID-19, характеризуется затрудненным дыханием и низким уровнем кислорода в крови. В результате у некоторых пациентов могут развиваться вторичные бактериальные и грибковые инфекции. ОРДС может привести к дыхательной недостаточности, которая является причиной смерти в 70 % случаев летальных исходов COVID-19. Кроме того, мощный выброс цитокинов иммунной системой в ответ на вирусную инфекцию и вторичные инфекции могут привести к симптомам сепсиса, который является причиной смерти в 28 % летальных случаев COVID-19, вследствие неконтролируемого воспаления, приводящего к полиорганной недостаточности (см. табл.), особенно поражая сердечную, печеночную и почечную системы [10].

Т а б л и ц а

#### Основные признаки при цитокиновом шторме в организме

Органы и системы	Симптомы
Общие симптомы	Лихорадка, головная боль, анорексия, недомогание, миалгия
Кожа	Кожные высыпания
Кровь и гемостаз	Цитопения (анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения), увеличение D-димера, гипофибриногенемия
Сердечно-сосудистая система	Легкие симптомы: тахикардия с лихорадкой Тяжелые симптомы: повышение тропонина, гипотония, снижение сердечного выброса, аритмия, остановка сердца
Дыхательная система (легкие)	Гипоксия, одышка, отек легких, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром
ЖКТ	Диарея, боль в животе, колит, гипербилирубинемия, увеличение печеночных ферментов
Почки	Электролитный дисбаланс, азотемия, повреждение почек вследствие снижения почечной перфузии
Нервная система	Головная боль, спутанность сознания, галлюцинации, дисфагия, тремор, судороги, паралич лицевого нерва, измененная походка
Костно-мышечный аппарат	Повышенная креатинкиназа, миалгия, слабость

Взаимодействие вирус–хозяин играет важную роль в клиническом течении и исходах COVID-19. Врожденные иммунные и воспалительные реакции хозяина на инфекцию *SARS-CoV-2* являются важнейшими факторами, способствующими клиническим проявлениям и патогенезу заболевания.

Фрагменты вирусной РНК или промежуточные продукты репликации в виде вирусных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) могут быть распознаны рецепторами распознавания образов (PRR). Взаимодействия PAMP/PRR запускают лежащие ниже внутриклеточные сигнальные пути, которые завершаются активацией двух типов критических факторов транскрипции — регуляторных факторов интерферона (IRFS) и ядерного фактора карра В (NF- $\kappa$ B). Считается, что продукты IRF3-опосредованного ИФН и стимулированного ИФН гена (ISG) играют ключевую роль в противовирусной защите на ранней стадии. Например, трехсторонний мотив, содержащий 56, противовирусный ISG, обеспечивает прямую противовирусную активность против распространения HCoV-OC43, блокируя более поздний этап его жизненного цикла после репликации РНК. ИФН I типа, секретируемый инфицированными клетками, отвечает за установление «противовирусного» состояния в соседних клетках. Принимая во внимание, что опосредованная NF- $\kappa$ B продукция цитокинов/хемокинов необходима для более поздних воспалительных реакций, цитокинового шторма и иммунопатогенеза в различных клетках и тканях [11].

Кроме того, у пациентов с COVID-19 были обнаружены повышенные уровни ИЛ-1, ИНФ- $\gamma$ . Эти воспалительные цитокины могут стимулировать активацию клеток Т-хелперов 1-го типа (Th1). Реакция Th1 является решающим событием в реакции иммунной системы. Однако, в отличие от пациентов с атипичной пневмонией, у лиц, пострадавших от COVID-19, также наблюдался более высокий уровень секретируемых клетками Th2 цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10), которые подавляют воспалительную реакцию. Уровни этих цитокинов в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 связаны с более высокой тяжестью заболевания. Кроме того, у пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии были выявлены повышенные уровни в сыворотке крови гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, ФНО- $\alpha$  и воспалительного белка макрофагов 1A, соответствующие пациентам из общих районов. Цитокиновый шторм произошел в ответ на инфекцию *SARS-CoV-2* и вызвал усиление регуляции группы естественных киллеров 2 на естественных киллерах и цитотоксических Т-клетках. Это увеличение подавляло функцию этих клеток и противодействовало высвобождению цитокинов. Другим эффектом быстрой репликации вируса и сильной про-воспалительной реакции является индукция апоптоза в легочных эндотелиальных и эпителиальных клетках. В частности, ИНФ вызывают инфильтрацию воспалительных клеток посредством механизмов, включая TRAIL (лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с TNF)-рецептор смерти 5 и лиганд Fas–Fas [12]. Апоптоз эндотелиальных и эпителиальных клеток легких повреждает барьеры дыхательных микрососудов и альвеолярных эпителиальных клеток, приводя к отеку альвеол, утечке сосудов и, наконец, вызывая гипоксию во всем организме. Следовательно, медиаторы воспаления лежат в основе патогенеза ОРДС. Известно, что в развитии ОРДС участвуют несколько провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  и колониестимулирующий фактор гранулоцитомакрофагов), хемокины (такие как CCL2, CCL5, IFN $\gamma$ -индуцированный белок 10 (IP-10) и CCL3) и активные формы кислорода [12].

После инфекции *SARS-CoV* высокая вирусная нагрузка и повышенный иммунный ответ приводят к воспалительному цитокиновому шторму, сопровождающемуся иммунопатологическими изменениями в легких, а затем и в других органах. ОРДС и полиорганная недостаточность появились быстро, что привело к смерти в течение короткого периода.

В целом, цитокиновый шторм считается одной из основных причин ОРДС и полиорганной недостаточности. Патогенез ОРДС включает воспалительное повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны с последующим улучшением легочной проницаемости и повышенным выделением богатой белками жидкости в воздушные пространства, вызывая дыхательную недостаточность. Текущее лечение COVID-19 является поддерживающим, и дыхательная недостаточность от ОРДС является основной причиной смерти [13].

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — это недостаточно признанный гипервоспалительный синдром, характеризующийся фульминантной и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью. У взрослых ГЛГ чаще всего вызывается вирусными инфекциями и встречается примерно в 4 % случаев сепсиса. Ключевые характеристики ГЛГ, включающие хроническую лихорадку, гиперферритинемию, цитопению и поражение легких (включая ОРДС), появились примерно у 50 % пациентов. Цитокиновый профиль, напоминающий ГЛГ, связан с тяжестью заболевания COVID-19, характеризующейся повышением уровня ИЛ-2, ИЛ-7, гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора [14].

стимулирующий фактор, индуцируемый ИНФ- $\gamma$  белок 10, CCL1, воспалительный белок макрофагов 1- $\alpha$  и ФНО- $\alpha$ . Недавнее ретроспективное многоцентровое исследование 150 подтвержденных китайских пациентов с COVID-19 показало, что предикторами смертности были более высокие уровни ИЛ-6 и ферритина (в среднем 1297,6 нг/мл у не выживших против 614,0 нг/мл у выживших), что указывает на то, что летальность от заболевания может быть обусловлена гиперинфляцией, вызванной вирусами. Отчет о SARS-CoV-2 показал, что более 70 % пострадавших пациентов нуждались в искусственной вентиляции легких, и около 67 % страдали ОРДС. Кроме того, число смертей пожилых пациентов с ОРДС было значительно выше. Как мы упоминали выше, основным изменением ОРДС является повреждение легочной и интерстициальной ткани вследствие неспецифической клеточной инфильтрации, а ключевым фактором является локальное избыточное высвобождение цитокинов, что привело к патологическим изменениям во всем организме и клиническим симптомам. Таким образом, цитокиновый шторм лежит в основе возникновения и прогрессирования ОРДС. Уровни цитокинов в сыворотке крови у этих пациентов значительно повышены, и эта степень явно связана с уровнем смертности. Цитокиновый шторм также лежит в основе клинического прогрессирования внелегочного полиорганного коллапса. Это частично объясняет внелегочную недостаточность органов (повышенные ферменты печени и креатинин), обнаруженную у нескольких пациентов с COVID-19, у которых нет проблем с дыханием, что указывает на то, что цитокиновый шторм является триггером внелегочных повреждений в тканях и органах. Таким образом, новая коронавирусная инфекция приводит к воспалительному цитокиновому шторму у пострадавших пациентов. Цитокиновый шторм, в свою очередь, вызывает ОРДС и полиорганную недостаточность и представляет собой решающий фактор обострения COVID-19 или даже смертности [14].

Уровни ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  повышаются у пациентов с COVID-19, особенно в тяжелых формах, и могут играть центральную роль в определении диффузного повреждения тканей, связанного с синдромом освобождения цитокинов, что приводит к предположению, что препараты, ингибирующие эти молекулы, могут быть полезны для уменьшения этой преувеличенной воспалительной реакции.

Так как единых диагностических критериев «цитокинового шторма» на сегодняшний день не существует, в лабораторной диагностике, в первую очередь, обращают внимание на повышение ИЛ-10, ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-6 и ферритина.

В большинстве работ в качестве факторов неблагоприятного прогноза, связанных с феноменом «цитокиновой бури», использовались содержание С-реактивного белка и ИЛ-6 [15].

Клинические симптомы, такие как лихорадка, утомляемость, чувство недомогания и анорексия, а также повышенный уровень С-реактивного белка при воспалительных состояниях, отражают высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  в плазме. Поэтому степень цитокиновой реакции у больного можно понять по анализу клинической картины и показателей анализа крови.

Цитокиновый шторм и, как следствие, ОРДС являются результатом воздействия комбинации многих иммуноактивных молекул. Интерфероны, интерлейкины, хемокины, колониестимулирующие факторы и ФНО- $\alpha$  представляют собой основные компоненты, участвующие в развитии цитокинового шторма, и будут кратко рассмотрены.

– *Интерфероны*, семейство цитокинов, играющих центральную роль в врожденном иммунитете, направленном на вирус, связывают специфические рецепторы и приводят к экспрессии генов, кодирующих белок с противовирусными или иммуномодулирующими свойствами. Эта последовательность событий способствовала терапевтическому применению ИФНС при некоторых вирусных заболеваниях, таких как хронический гепатит, но также и при невирусных состояниях, включая лейкемию и лимфому, меланому и рассеянный склероз [16].

– *Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ )* представляет собой пирогенный цитокин, высвобождаемый иммунными клетками в острой фазе воспаления и инфекции. Он является центральным цитокином при вирусных заболеваниях и связан с рядом хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

– *Колониестимулирующие факторы (CSF)*. Эти белки связаны с воспалительными состояниями и являются компонентами каскада усиления, который в конечном итоге увеличивает выработку цитокинов макрофагами в очагах воспаления, этот эффект увековечивает воспалительную реакцию [17].

– *Интерлейкины* — это семейство цитокинов, участвующих в дифференцировке и активации иммунных клеток.

*C-реактивный белок (СРБ)* состоит из 5 одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой. Молекулярная масса каждой субъединицы — 21–23 кДа, что дает, в целом, около 100 000 кДа. На одной из поверхностей молекулы расположен специфический участок, с которым связываются ионы кальция. После соединения с кальцием СРБ приобретает способность связывать лиганды (в частности, фосфохолин — гидрофобный компонент клеточных мембран). На другой поверхности молекулы расположен еще один специфический участок, он отвечает за связывание рецепторов и С1q комплемента. Таким образом, одним своим участком СРБ опознает чужеродный антиген, а другим привлекает к нему средства для уничтожения. В целом, СРБ имеет много свойств, характерных для иммуноглобулинов: связывается с бактериальными полисахаридами и гликолипидами, с поврежденными мембранами и с экспонированными ядерными антигенами. Это, в свою очередь, приводит к связыванию с С1q и к активации классического каскада комплемента, что в результате вызывает фиксацию расщепленных продуктов фаголитического комплемента. СРБ также связывается с Fc-рецепторами и повышает фагоцитоз определенных антигенов и микроорганизмов.

С-реактивный белок впервые был найден в сыворотке крови больного, инфицированного *Streptococcus pneumoniae*, в лаборатории Oswald Avery (Институт Рокфеллера, Нью-Йорк) в 20-х гг. прошлого века. Исследователи фракционировали белки бактерии *S. pneumoniae* и обнаружили, что одна из фракций, полученных при разделении, обозначенная как фракция «С», осаждает белки, присутствующие в сыворотке крови больных пневмонией. Субстанцию фракции «С» они назвали «С-полисахаридом пневмококка» (PnC), а белок крови — С-реактивным белком, уровень которого при пневмококковой инфекции возрастал на несколько порядков. Как позже было установлено, ответ СРБ на инфекцию был связан с увеличением его синтеза гепатоцитами под действием провоспалительных цитокинов. В настоящее время определение уровня СРБ в клинических исследованиях служит индикатором процессов воспаления. Его биологическая функция связана с удалением клеток, находящихся в состоянии апоптоза и некроза, и носит название опсонофагоцитоз.

В экспериментах на животных СРБ оказывал защитный эффект, снижая уровень бактериемии, и повышал выживаемость животных [64]. Обычно СРБ появляется в крови намного раньше появления антител. Наряду с ещё 40 белками он относится к так называемой группе белков «острой фазы». Они включают в себя белки свёртывающей системы крови, факторы комплемента, антипротеазы, транспортные белки и являются важными компонентами первой неспецифической линии защиты организма.

Уровень СРБ, по данным многих исследователей из разных стран, тесно коррелирует с тяжестью течения, объемом пораженной легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ), прогрессированием и прогнозом COVID-19 [66]. СРБ вырабатывается в СРБ повышается у 75–93 % больных COVID-19 уже с первых дней болезни и используется практически всеми врачами как один из важных критериев тяжести заболевания. Тем не менее у отдельных больных COVID-19 СРБ повышается медленнее и может оставаться в пределах нормальных значений длительное время, несмотря на присутствие других критериев тяжелого течения заболевания. Такие пациенты могут представлять определенные трудности при оценке тяжести течения и подборе патогенетической терапии. В данной статье приводятся 2 клинических случая течения COVID-19 с поздним повышением СРБ [18].

*Прокальцитонин (ПКТ)* — предшественник гормона кальцитонина, впервые описанный как белок, вырабатываемый в нейроэндокринных С-клетках щитовидной железы, состоящий из 116 аминокислот, имеющий молекулярную массу 14,5 кДа. Известно, что ПКТ регулирует метаболизм кальция и ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами.

ПКТ показывает себя значимым маркером серьезной бактериальной инфекции. Используется для выделения инвазивной бактериальной инфекции, для назначения и оценки эффективности антибактериальной терапии. Применение теста по определению содержания ПКТ поможет снизить частоту неоправданных назначений и длительность проводимой антибиотикотерапии без повышения частоты развития нежелательных явлений. Концентрация ПКТ наряду с клинической симптоматикой обычно рассматривается как приоритетный ход в решении вопроса о назначении системного антибиотика. Относительно длительности курса антибиотика мы ориентируемся на международные согласительные документы, касающиеся той или иной нозологии. Тем не менее, именно ПКТ помогает в обосновании необходимости назначения второго антибиотика или в переходе с парентерального введения на пероральный прием. При тяжелой инфекции уровень ПКТ повышается достаточно быстро и сохраняется длительно, что делает его специфическим маркером сепсиса. ПКТ используется в

клинической практике для диагностики и контроля за эффективностью антибактериальной терапии (АБТ) при лечении внебольничной пневмонии (ВП), сепсиса [19].

*Ферритин* — один из привлекающих к себе внимание биомаркеров, концентрация которого в крови, особенно при тяжелом течении COVID-19, значительно повышается. Информация о влиянии гиперферритинемии на исход заболевания весьма противоречива, как противоречивы и представления о причинах ее возникновения [20].

### Заключение

Воспаление является неотъемлемой частью эффективного иммунного ответа. Трудно успешно устранить инфекции без воспаления. Воспалительная реакция начинается с первоначального распознавания патогенов. Затем патогены опосредуют набор иммунных клеток, что устраняет патогены и в конечном итоге приводит к восстановлению тканей и восстановлению гомеостаза. Однако SARS-CoV-2 вызывает чрезмерные и длительные реакции цитокинов/хемокинов у некоторых инфицированных людей, известные как цитокиновый шторм. Цитокиновый шторм вызывает ОРДС или полиорганную дисфункцию, что приводит к физиологическому ухудшению и смерти. Своевременный контроль цитокинового шторма на его ранней стадии с помощью таких средств, как иммуномодуляторы и антагонисты цитокинов, а также уменьшение инфильтрации воспалительных клеток легких, является ключом к повышению эффективности лечения и снижению смертности пациентов с COVID-19.

### Список литературы

- 1 Wu Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. McGoogan // *JAMA*. — 2020. — Vol. 323 (13). — P. 1239–1242. <https://jamanetwork.com/on03/16/2020>
- 2 Sadeghi Dousari A. COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): A New Coronavirus Disease / A. Sadeghi Dousari, M. Taati Moghadam, N. Satarzadeh // *Infect Drug Resist*. — 2020. — Vol. 13. — P. 2819–2828. <https://doi.org/10.2147/IDR.S259279>
- 3 Liu J. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV / J. Liu., X. Zheng, Q. Tong, W. Li, B. Wang, K. Sutter, M. Trilling, M. Lu, U. Dittmer, D. Yang // *J Med Virol*. — 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
- 4 Coperchini F. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system / F. Coperchini, L. Chiovato, L. Croce, F. Magri, M. Rotondi // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. — 2020. — Vol. 53. — P. 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
- 5 Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики / В.К. Козлов // *Цитокины и воспаление*. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 15–29.
- 6 Iannaccone G. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications / G. Iannaccone, R. Scacciavillani, M.G. Del Buono, M. Camilli, C. Ronco, C.J. Lavie, A. Abbate, F. Crea, M. Massetti, N. Aspromonte // *Cardiorenal Medicine*. — 2020. — P. 1–11.
- 7 Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV / M. Yang // *Infection*. — 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>
- 8 Li W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M.J. Moore, N. Vasilieva, J. Sui, S.K. Wong, M.A. Berne, M. Somasundaran, J.L. Sullivan, K. Luzuriaga, T.C. Greenough, H. Choe, M. Farzan // *Nature*. — 2003. — Vol. 426 (6965). — P. 450–454.
- 9 Man S.M. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases / S.M. Man., R. Karki, T.D. Kanneganti // *Immunol Rev*. — 2017. — Vol. 277. — P. 61–75.
- 10 Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, L. Yang, X.G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang et al. // *Nature*. — 2020. — Vol. 579 (7798). — P. 270–273.
- 11 Liu B. The C-terminal tail of TRIM56 dictates antiviral restriction of influenza A and B viruses by impeding viral RNA synthesis / B. Liu, N.L. Li, Y. Shen, X. Bao, T. Fabrizio, H. Elbahesh, R.J. Webby, K. Li // *J. Virol*. — 2016. — Vol. 90 (9). — P. 4369–4382.
- 12 Cameron M.J. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) / M.J. Cameron, J.F. Bermejo-Martin, A. Danesh, M.P. Muller, D.J. Kelvin // *Virus Res*. — 2008. — Vol. 133. — P. 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.014>
- 13 Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song // *Intensive Care Med*. — 2020. — Vol. 46. — P. 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- 14 Yang X. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu, H. Shu, J. Xia, H. Liu, Y. Wu, L. Zhang, Zh., Yu, M. Fang,

T. Yu, Y. Wang, Sh. Pan, X. Zou, Sh. Yuan, Y. Shang // *Lancet Respir Med.* — 2020. — Vol. 8. — P. 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

15 Potempa L.A. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections / L.A. Potempa, I.M. Rajab, P.C. Hart, J. Bordon, R. Fernandez-Botrano // *Am J Trop Med Hyg.* — 2020. — Vol. 103 (2). — P. 561–563. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0473>

16 Friedman R.M. Clinical uses of interferons / R.M. Friedman // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 65 (2). — P. 158–162.

17 Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity / J.A. Hamilton // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8 (7). — P. 533–544.

18 Liu F. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 / F. Liu, L. Li, M. Da Xu, J. Wu, D. Luo, Y. Zhu, B. Li, X. Song, X. Zhou // *J. Clin. Virol.* — 2020. — Vol. 127. — P. 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>

19 Зайцев А.А. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии / А.А. Зайцев, Ю.В. Овчинников, Т.В. Кондратьева // *Consilium Medicum.* — 2014. — № 11. — С. 36–41.

20 Гудима Г.О. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции / Г.О. Гудима, Р.М. Хаитов, Д.А. Кудлай, М.Р. Хаитов // *Иммунология.* — 2021. — Т. 42, № 3. — P. 198210. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>

А. Бериккызы, Н.Т. Аблайханова, Г.А. Тусупбекова, Л.С. Кожамжарова

### **Коронавирустың ағзаның иммундық жүйесіне әсері Әдеби шолу**

Мақалада коронавирус ауруы (COVID-19) кезіндегі тірі ағзаның функционалдық жағдайы туралы ғылыми деректер қарастырылған. Цитокиндер ағзаның иммундық жасушалары шығаратын төмен молекулалы ақуыздар қалыпты мөлшерде қабыну кезінде зақымдалған тіндердің бөлінуіне байланысты организм үшін қорғаныс әсеріне ие. Қазіргі уақытта 30-дан астам белгілі түрлері бар, құрылымдық ерекшеліктері мен биологиялық әсері бойынша олар бірнеше топтарға бөлінеді. Цитокиндердің шығарылу синдромы немесе цитокиндік дауыл деп аталатын вирустық инфекцияға жауап ретінде цитокиндердің көбеюі COVID-19 кезінде жедел респираторлық дистресс-синдромына (ЖРДС) және полиағзалық жеткіліксіздікке (ПАЖ) әкелетін механизмге айналады, осылайша дұрыс таңдалған қабынуғақарсы терапевтік стратегиялар клиникалық нәтижелер мен пациенттердің үлгерімін жақсартып алады деген болжамды растайды. Бүгінгі күні «цитокиндік дауылдың» бірінші диагностикалық критерийлері болмағандықтан, зертханалық диагностикада бірінші кезекте интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивті ақуыз (СРБ) және ферритин, прокальцитониннің жоғарылауына назар аударылған.

*Кілт сөздер:* коронавирус ауруы (COVID-19), SARS-CoV-2, цитокиндік дауыл, интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивті ақуыз (CRP), ферритин, прокальцитонин.

A. Berikkyzy, N.T. Ablaihanova, G.A. Tussupbekova, L.S. Kozhamzharova

### **The effect of coronavirus on the body's immune system (the literature review)**

This article presents the scientific review on the functional state of the living organism in coronavirus disease (COVID-19). Increased cytokine release in response to viral infection, known as cytokine release syndrome or cytokine storm, becomes a mechanism leading to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure (MOF) in COVID-19, thus supporting the hypothesis that appropriately selected anti-inflammatory therapeutic strategies can improve clinical outcomes and patient progress. Cytokines are low molecular weight proteins secreted by the body's immune cells, in normal amounts have a protective effect on the body related to the delimitation of damaged tissue during inflammation. Currently, there are more than 30 types, divided into several independent groups according to their structural features and biological action. As there are no uniform diagnostic criteria for a cytokine storm, the main focus of laboratory diagnosis is on elevations of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and ferritin, procalcitonin.

*Keyword:* coronavirus disease (COVID-19), SARS-CoV-2, cytokine storm, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), ferritin, procalcitonin.

## References

- 1 Wu, Z., & McGoogan, J. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323 (13); 1239–1242. <https://jamanetwork.com/on03/16/2020>
- 2 Sadeghi Dousari, A., Taati Moghadam, M., & Satarzadeh, N. (2020). COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): A New Coronavirus Disease. *Infect Drug Resist.*, 13; 2819–2828. <https://doi.org/10.2147/IDR.S259279>
- 3 Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., Trilling, M., Lu, M., Dittmer, U., & Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
- 4 Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F., & Rotondi, M. (2020). The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53; 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
- 5 Kozlov, V.K. (2006). Disfunktsiia immunnoi sistemy v patogeneze sepsisa: vozmozhnosti diagnostiki [Immune system dysfunction in the pathogenesis of sepsis: diagnostic options]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, 5 (2); 15–29 [in Russian].
- 6 Iannaccone, G., Scacciavillani, R., Del Buono, M.G., Camilli, M., Ronco, C., Lavie, C.J., Abbate, A., Crea, F., Massetti, M., & Aspromonte, N. (2020). Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. *Cardiorenal Medicine*, 1–11.
- 7 Yang, M. (2020). Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV. *Infection* <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>
- 8 Li, W., Moore, M.J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S.K., Berne, M.A., Somasundaran, M., Sullivan, J.L., Luzuriaga, K., Greenough, T.C., Choe, H., & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426 (6965); 450–454.
- 9 Man, S.M., Karki, R., & Kanneganti, T.D. (2017). Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev.*, 277; 61–75.
- 10 Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W. & et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579 (7798); 270–273.
- 11 Liu, B., Li, N. L., Shen, Y., Bao, X., Fabrizio, T., Elbahesh, H., Webby, R.J., & Li, K. (2016). The C-terminal tail of TRIM56 dictates antiviral restriction of influenza A and B viruses by impeding viral RNA synthesis. *J. Virol.*, 90 (9); 4369–4382.
- 12 Cameron, M.J., Bermejo-Martin, J.F., Danesh, A., Muller, M.P., & Kelvin, D.J. (2008). Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.*, 133; 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.014>
- 13 Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.*, 46; 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- 14 Yang, X, Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Zh., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, Sh., Zou, X., Yuan, Sh., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*, 8; 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5X).
- 15 Potempa, L.A., Rajab, I.M., Hart, P.C., Bordon, J., & Fernandez-Botran, R. (2020). Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections. *Am J Trop Med Hyg.*, 103 (2); 561–563. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0473>
- 16 Friedman, R.M. (2008). Clinical uses of interferons. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 65 (2); 158–162.
- 17 Hamilton, J.A. (2008). Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 8 (7); 533–544.
- 18 Liu, F., Li, L., Da, Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., Li, B., Song, X., & Zhou, X. (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.*, 127; 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
- 19 Zaitsev, A.A., Ovchinnikov, Yu.V., & Kondrateva, T.V. (2014). Biologicheskie markery vospaleniia pri vnebolnichnoi pnevmonii [Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia]. *Consilium Medicum*, 11; 36–41 [in Russian].
- 20 Gudima, G.O., Haitov, R.M., Kudlaj, D.A., & Haitov, M.R. (2021). Molekuliarno-immunologicheskie aspekty diagnostiki, profilaktiki i lecheniia koronavirusnoi infektsii [Molecular and immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection]. *Immunologiya — Immunology*, 42 (3); 198210. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210> [in Russian].