

нынешняя пандемия напомнила мировому сообществу о необходимости больше инвестировать в здравоохранение [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Сестры милосердия России / под ред. Н.А.Белякова. СПб.: Лики России, 2007. 270 с.
2. Благотворительность и благочестие. СПб.: Лики России, 2007. 270 с.
3. Беляков Н.А., Кулагина Е.Н., Митюрин Д.В., Трофимова Т.Н., Тучапский А.К., Фирсов В., Шелаев Ю.Б. От Юстиниановой чумы до коронавируса: по следам мировых эпидемий и пандемий. СПб.: АНО РОССИКА «Лики», 2021. 270 с.
4. <http://anedelya.ru/wp-content/uploads/2020/03/aa4944712aa1e2365797c07a0804427c.jpg> Обращение 03.09.2020.
5. <https://hightech-fm.turbopages.org/hightech.fm/s/2020/04/16/covid-six-china>. Обращение 03.09.2020 г.
6. McKee M. What are the lessons learnt by countries that have had dramatic reductions of their hospital bed capacity? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report; <http://www.euro.who.int/Document/E82973.pdf>, accessed 29 August 2003.
7. <https://burckina-new.livejournal.com/2066120.html>. Обращение 03.09.2020 г.
8. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ. 2020 https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attached/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf
9. Сборник нормативных документов по COVID-19. edu-rosminzdrav.ru.com/sbornik...po-covid-19/
10. Библиотека документов COVID-19 <https://www.vshouz.ru/covid19/rospotrebnadzor/>
11. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Начало эпидемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 360 с.
12. <https://tass.ru/obschestvo/9471253>. Обращение 06.10.2020
13. https://ria.ru/20201014/koronavirus-1579701234.html?utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com%2F%3Ffrom%3Dspecial&utm_campaign=dbr&utm_source=YandexZenSpecial. Обращение 14.10.2020.
14. Отчет по Московскому НИИ скорой помощи имени Склифосовского по COVID-19 на 1 июня 2020 г. <https://www.m24.ru/articles/medicina/07102020/157191>. Обращение 16.10.2020.
15. https://topspb.tv/news/2020/10/15/krasnyj-svet-dlya-covid-kak-gospital-v-lenekspo-gotovitsya-k-priemu-pacientov/?utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com Обращение 16.10.2020.
16. https://www.dp.ru/a/2020/10/15/V_Peterburge_volonteri_na?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop&nw=1602827263000. Обращение 16.10.2020.
17. https://medvestnik.ru/content/news/Sergei-Boicov-zayavil-o-roste-sluchaev-pozdnei-gospitalizacii-po-povodu-SSZ-na-25.html?utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com&utm_campaign=dbr.

ГЛАВА 3

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А. С. Симбирцев

Клинические наблюдения показали, что при COVID-19 решающую роль в дисбалансе реакций врожденного иммунитета играет недостаточный синтез IFN на ранних стадиях инфекции. У тяжелых пациентов с COVID-19 наблюдался не только сниженный, но и отсроченный синтез ИФН, и это сопровождалось ранним началом интенсивного синтеза провоспалительных цитокинов и развитием так называемого «цитокинового шторма», служащего причиной гипервоспалительной реакции в легких, повреждения тканей, отека и нарушения функции легких, а затем полиорганной недостаточности и гибели больных. Гиперцитокинемия, не подкрепленная достаточным синтезом IFN и развитием эффективного приобретенного иммунитета, приводит к неадекватно сильному воспалению.

Главными клетками приобретенного противовирусного иммунитета являются Т-лимфоциты. Среди них CD8+ Т-лимфоциты распознают чужеродные вирусные антигены в ассоциации с молекулами гистосовместимости I класса и убивают клетки, инфицированные вирусами, а CD4+ Т-лимфоциты-хелперы распознают вирусные антигены, процессированные и представленные на антигенпредставляющих клетках в ассоциации с молекулами гистосовместимости II класса, и выполняют роль помощников в синтезе В-лимфоцитами специфических противовирусных антител. Формирование нейтрализующих антител зависит от тяжести течения COVID-19. Анализ титров антител у выздоровевших больных с бессимптомными, легкими, средними и тяжелыми формами заболевания продемонстрировал положительную корреляцию между тяжестью симптомов и нейтрализующей активностью антител, причем у бессимптомных больных практически не вырабатывались вируснейтрализующие антитела. При COVID-19 у большинства тяжелых больных отмечена лимфопения со снижением уровней CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и натуральных киллерных (НК) клеток, лейкоцитоз за счет увеличения числа нейтрофильных гранулоцитов на фоне снижения содержания моноцитов, эозинофилов и базофилов.

Инфицирование коронавирусом SARS-CoV-2 приводит к развитию респираторной вирусной инфекции (COVID-19), в ряде случаев проявляющейся в особо тяжелых формах с развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС), иногда со смертельным исходом. Коронавирусы (*Coronaviridae*) — семейство РНК-содержащих вирусов с одноцепочечной положительно заряженной молекулой РНК, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей

известные ранее коронавирусы могут быть причиной как легких форм острой респираторной инфекции, так и тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). Геном SARS-CoV-2 полностью секвенирован, несмотря на высокую степень гомологии нуклеотидной последовательности РНК (79% с SARS-CoV и 50% с MERS-CoV), он имеет некоторые отличия от известных коронавирусов [1].

SARS-CoV-2 приводит к развитию острого инфекционного заболевания респираторного тракта с типичными катаральными симптомами и клинически может протекать как сезонные ОРВИ. У 80% пациентов заболевание протекает в легкой форме и в большинстве случаев завершается спонтанным выздоровлением. Обычно так протекают ОРВИ, вызванные вирусами гриппа типа А и В, парагриппа, риновирусами, аденовирусами, респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), метапневмовирусами человека, сезонными коронавирусами. Однако штамм коронавируса SARS-CoV-2, представитель рода *Betacoronavirus*, относится ко II группе патогенности, так как может приводить к очень быстрому формированию острого воспаления с развитием тяжелой двусторонней пневмонии, геморрагической лихорадки и дисфункции органов. У большинства пациентов с COVID-19 имеются слабые клинические проявления или симптомы средней тяжести, но у примерно 15% больных развивается тяжелая пневмония, а примерно у 5% — острый РДС и полиорганная недостаточность. Смертность при COVID-19 колеблется от 1 до 5%, наиболее тяжелые формы развиваются у пациентов с сопутствующими коморбидными состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, хронические заболевания почек, печени и др. [2–4].

При развитии COVID-19 инкубационный период составляет от 1 до 14 дней, в среднем 5 дней. Как и при других тяжелых формах ОРВИ, у больных наблюдается высокая лихорадка и следующие основные симптомы: кашель — сухой или со скудной мокротой, одышка, затрудненное дыхание, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, насморк, миалгия, головная боль, общая слабость, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) $\leq 95\%$. Основным методом этиологической диагностики COVID-19 является исследование биологического материала из верхних и нижних дыхательных путей с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот, обычно полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Начальные этапы формирования противовирусного иммунитета

В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 развиваются защитные реакции, обусловленные активацией врожденного и приобретенного иммунитета

и направленные против вируса, однако иммунопатогенез COVID-19 связан с формированием несбалансированного иммунного ответа, в особо тяжелых случаях приводящего к РДС и нарушению функции легких. Дисбаланс иммунологических реакций в первую очередь зависит от развития начальных этапов врожденного противовирусного иммунного ответа.

Коронавирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки эпителия верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов путем специфического связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II типа, экспрессируемого главным образом альвеолярными пневмоцитами II типа и в меньшей степени другими эпителиальными клетками и различными типами лейкоцитов [5]. SARS-CoV-2 связывается со своими клеточными рецепторами с помощью С-концевого домена S-белка, находящегося в области шипов вируса. По строению этого участка и по антигенным свойствам обнаружены различия между вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2, поэтому нейтрализующие антитела к данному участку одного вируса могут не связывать другой, и отсутствие перекрестной реактивности в рецептор-связывающей области может быть важным обстоятельством при создании универсальных вакцин, способных индуцировать иммунный ответ против нескольких штаммов коронавирусов [6].

После попадания в цитоплазму клеток происходит «раздевание» вируса и высвобождение вирусных нуклеиновых кислот. Благодаря существованию врожденного противовирусного иммунитета клетки нашего организма способны противостоять инфицированию многими вирусами. Это происходит прежде всего в результате первичного распознавания рецепторами врожденного иммунитета вирусных патоген-ассоциированных молекулярных структур или паттернов, главными из которых для коронавируса SARS-CoV-2 служат одноцепочечные молекулы РНК, а также некоторые вирусные белки.

В цитоплазме вирусные нуклеиновые кислоты распознаются цитоплазматическими рецепторами, а в случае фагоцитоза вирусных частиц — рецепторами TLR3 и TLR7, распознающими вирусную РНК. Важнейшими цитоплазматическими сенсорными молекулами для распознавания вирусных нуклеиновых кислот являются три члена семейства RLR: RIG-I (retinoic acid-inducible gene I), MDA5 (melanoma differentiation factor 5) и LGP2 (laboratory of genetics and physiology 2), которые присутствуют в цитоплазме большинства клеток организма и представляют собой РНК-зависимые АТФазы, относящиеся к семейству хеликаз DEhD/H-box. Они состоят из отдельных доменов, выполняющих функции распознавания и связывания

вирусных РНК. Все RLR осуществляют сигналинг с использованием адаптерной молекулы MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein), связанной и зависимой от митохондрий, далее молекулы TRAF3 (TNF receptor activating factor 3), активацией комплекса TANK/IKK γ /IKK ϵ /TBK1 с привлечением внутриклеточного фактора TBK1 (TRAF-family binding kinase 1), а затем димеризацией и фосфорилированием регуляторных факторов IRF3 (Interferon responsive factor 3) и IRF7, которые перемещаются в ядро клетки и взаимодействуют с участком ДНК, называемым ISRE (IFN-stimulated response element), что приводит к последовательной индукции экспрессии генов сначала IFN β , потом IFN α , необходимых для развития противовирусного ответа [7, 8].

Второй путь от адаптерной молекулы MAVS связан с привлечением внутриклеточных сигнальных молекул TRAF-2/6 (tumor necrosis factor receptor-associated factors), далее действующих на ИКК-комплекс с активацией транскрипционного фактора NF- κ B, его транслокацией в ядро и индукцией экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Появление чужеродных РНК и ДНК в цитоплазме клеток служит сигналом наличия инфекции, а распознавание компонентов вирусов цитоплазматическими рецепторами врожденного иммунитета приводит к индукции синтеза не только интерферонов, но и провоспалительных цитокинов, стимулирующих развитие типичной воспалительной реакции как компонента противовирусных защитных реакций [9]. Это принципиально важно для иммунопатогенеза COVID-19 (рис. 3.1).

Система врожденного иммунитета включает клетки и молекулы, которые готовы к ответу на патоген и активируются в течение нескольких минут или часов для подавления размножения и распространения вирусов, бактерий и других микроорганизмов. Среди механизмов врожденного иммунитета одним из главных является активация различных типов лейкоцитов, включая нейтрофильные гранулоциты, осуществляющие фагоцитоз патогенов и синтезирующие дефензины, блокирующие и убивающие бактерии и вирусы. Однако по имеющимся на сегодняшний день данным конкретно против вируса SARS-CoV некоторые дефензины из нейтрофилов человека (HNP1–3) не действуют [10].

Врожденный иммунитет дает стимул для дальнейшего развития реакций гуморального и клеточного приобретенного иммунитета, включая представление чужеродных антигенов, привлечение иммунокомпетентных клеток в очаг инфекции, активацию их пролиферации и дифференцировки

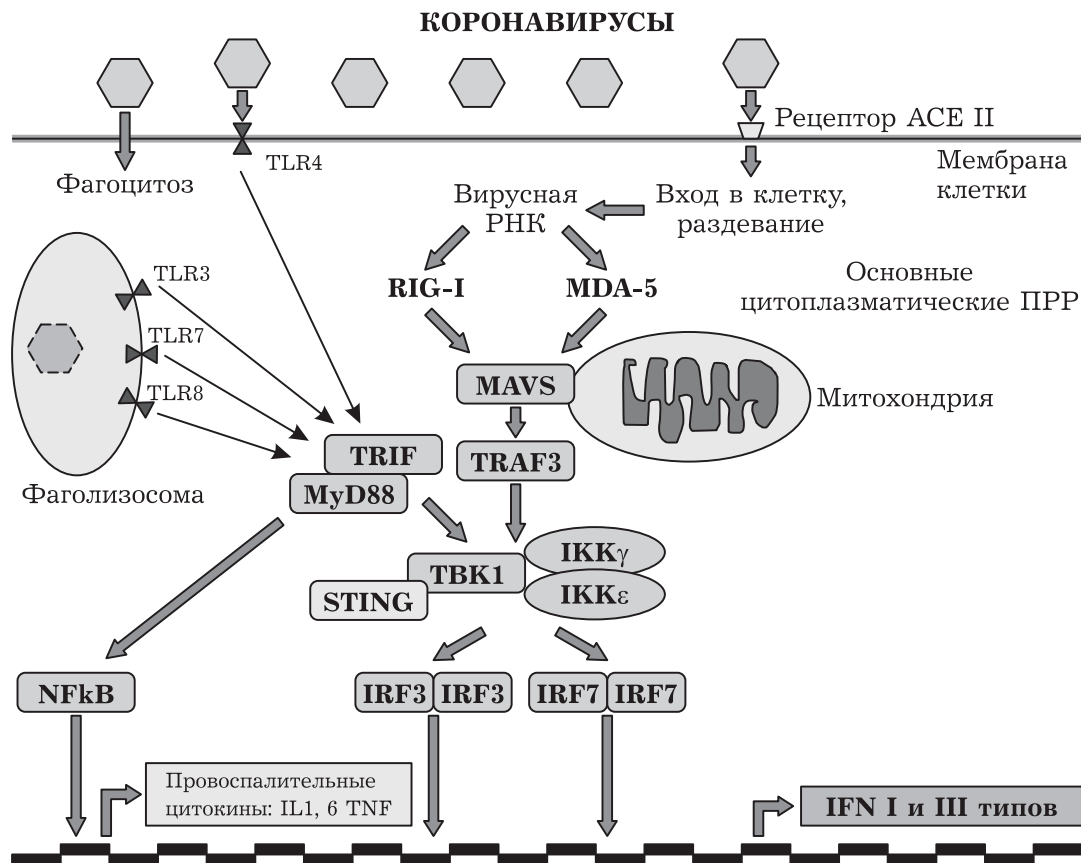


Рис. 3.1. Распознавание коронавируса SARS-CoV-2 цитоплазматическими и мембранными рецепторами врожденного иммунитета приводит к индукции синтеза интерферонов I и III типов и провоспалительных цитокинов

за счет действия хемокинов и цитокинов. Все эти механизмы активно включаются и при вирусных инфекциях, но главную роль среди медиаторов противовирусного иммунитета играют интерфероны [11].

Интерфероны

В настоящее время идентифицировано более 20 генов интерферонов, которые могут быть разделены на три основных класса — интерфероны I, II и III типов [12]. Все IFN I типа имеют сходное строение и практически одинаковые функции вследствие высокой степени гомологии, достигающей для группы IFN α 80%. К интерферонам II типа относится лишь одна молекула IFN γ , открытого практически одновременно с IFN α и IFN β и получившего свое название чисто исторически. Дело в том, что IFN γ обладает существенно более низкой противовирусной активностью по сравнению с IFN I

и III типа, взаимодействует с собственными специфическими рецепторами и имеет важные иммунорегуляторные функции. Интерфероны III типа или интерфероны лямбда были впервые описаны в 2003 г. в результате сравнительного компьютерного анализа последовательностей неизвестных генов, имеющих гомологию с генами цитокинов семейств IFN I типа и IL-10 [13]. Эти новые цитокины были названы IL-28A, IL-28B и IL-29 или, соответственно, IFN λ 3, IFN λ 1 и IFN λ 2. Позже был открыт IFN λ 4, имевший 40,8% гомологии с IFN λ 3. Все они обладали такой же противовирусной активностью, как и IFN I типа, но взаимодействовали с другим гетеродимерным рецепторным комплексом, состоявшим из IL-28R α (или IFN λ R1) и IL-10R2 субъединицы рецепторов семейства IL-10, но далее внутриклеточный сигналинг идентичен сигналингу от рецепторов IFN I типа.

Биологическая активность интерферонов I типа осуществляется путем взаимодействия с общим гетеродимерным рецептором, состоящим из двух субъединиц (IFNAR1 и IFNAR2), экспрессируемых на большинстве клеток организма, в том числе на гепатоцитах, фибробластах, Т-лимфоцитах, макрофагах, эпителиальных и дендритных клетках. Перекрестное связывание молекулами IFN α экстрацеллюлярных доменов IFNAR вызывает их гетеродимеризацию, последующую активацию ассоциированных с рецептором киназ: Janus kinase 1 (JAK1) и JAK2 за счет фосфорилирования остатков тирозина в пределах цитоплазматической области цепи IFNAR-2с [14]. Проведение сигнала далее связано с активацией транскрипционных факторов STAT1 и STAT2 (Signal transducer and activator of transcription). Фосфорилированные STAT1 (по аминокислотному остатку тирозина в положении 701 — для всех интерферонов) и STAT2 формируют гетеродимеры и взаимодействуют с регуляторным фактором 9 (IRF9), образуя тримерный белковый комплекс, обозначаемый IFN-stimulated gene factor 3 (ISGF3), который перемещается в ядро клетки, приводя к запуску транскрипции от 200 до 500 IFN-стимулированных генов (ISG, IFN-stimulated genes) [15]. В этом заключается главный путь проведения сигнала от рецепторов IFN I, благодаря которому интерфероны проявляют свою противовирусную активность.

Группа интерферонов III типа (IFN λ) обладает сходным с IFN I типа противовирусным действием вследствие одинакового пути внутриклеточного сигналинга, несмотря на существование специфических рецепторов. Отличия в их биологическом действии обусловлены экспрессией данных рецепторов главным образом на эпителиальных клетках в разных органах, и в меньшей степени на лейкоцитах. И поэтому прямое противовирусное действие IFN

III типа не отличается от IFN I типа, но иммуномодулирующие свойства проявляются значительно слабее [16]. Видимо, функции IFN III связаны главным образом с защитой эпителиальных клеток, но это особенно важно, так как именно там происходит первый контакт вируса с клетками организма.

Интерфероны подавляют вирусные инфекции двумя основными путями. Во-первых, связываясь со специфическими клеточными рецепторами, они индуцируют экспрессию ISG и синтез нескольких десятков противовирусных белков. Функции кодируемых этими генами молекул заключаются в подавлении прохождения вирусами жизненного цикла практически на всех его стадиях, включая проникновение в клетку, трансляцию вирусных белков, репликацию вируса, его сборку и выход в окружающую среду. В результате те клетки, на которые подействовал IFN, приобретают так называемый антивирусный статус и не могут быть инфицированы вирусами. Во-вторых, все IFN обладают иммуномодулирующими свойствами, усиливают работу врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета, активируя цитотоксичность НК клеток, презентацию вирусных антигенов Т-лимфоцитам и стимулируя функции ряда других клеток, участвующих в защите от вирусов [11, 15].

Суммируя результаты экспериментальных и клинических исследований следует выделить следующие биологические свойства интерферонов I типа:

- прямое противовирусное действие за счет индукции экспрессии ISG и синтеза продуктов этих генов;
- активация функций натуральных киллерных (НК) клеток, обладающих способностью лизировать инфицированные вирусом клетки организма;
- усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на разных типах клеток, инфицированных вирусами, для увеличения эффективности представления вирусных антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам. Это приводит к активации специфического распознавания инфицированных вирусом клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами с их последующим лизисом;
- усиление функциональной активности цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов для антиген-специфического лизиса вирус-инфицированных клеток-мишеней. Это означает, что IFN активирует как антиген-неспецифический лизис инфицированных вирусами клеток с участием НК-клеток, так и антиген-специфический лизис Т-лимфоцитами;
- активация функций дендритных клеток, являющаяся важнейшей составной частью противовирусной активности интерферона, так как дендритные

клетки (ДК) представляют вирусные антигены Т-лимфоцитам и тем самым осуществляют связь между врожденным и приобретенным противовирусным иммунитетом;

— стимуляция дифференцировки и функциональной активности CD4+ Т-лимфоцитов хелперов 1 типа для усиления клеточного противовирусного иммунитета;

— подавление активности FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов, экспрессирующих IFNAR1, для предотвращения подавления противовирусного иммунного ответа.

Это пример того, как одна небольшая молекула цитокина с молекулярной массой почти в 10 раз меньше, чем у молекул антител, способна за счет плейотропного типа биологического действия активировать совершенно разные механизмы защитных реакций с участием разных типов клеток, направленные на выполнение одной цели — нейтрализации и удаления проникшего в организм вируса.

Нарушения синтеза интерферона при коронавирусной инфекции

Вирусы имеют множество стратегий обхода этих механизмов и ускользания от противовирусного действия иммунной системы. Ряд вирусов, такие как ВИЧ и вирус гепатита С, имеют белки, блокирующие процессинг и презентацию вирусных антигенов, и это служит важным механизмом ускользания данных вирусов от иммунологического надзора [17, 18]. В частности, при инфицировании коронавирусом MERS-CoV макрофагов и ДК они утрачивают способность эффективно представлять вирусные антигены в ассоциации с молекулами гистосовместимости I, и II типа, что ведет к существенному снижению активации Т-лимфоцитов [19]. Конечно, первой целью вирусов служит подавление действия IFN — главного медиатора врожденного противовирусного иммунитета. В ходе эволюции большинство вирусов, вызывающих инфекции у человека и животных, приобрели способность изменять биологические свойства ключевых молекул на различных этапах сигнальных внутриклеточных каскадов, участвующих в запуске как синтеза, так и реализации действия IFN [20].

По-видимому, блокада системы IFN приобретает особое значение в патогенезе инфекционных заболеваний, вызываемых высокопатогенными вирусами, к которым относятся и коронавирусы. IFN ингибирует репликацию данных вирусов, поэтому подавление синтеза и действия IFN особенно важно для их выживания в организме человека. Коронавирусы SARS-CoV и MERS-

CoV используют одновременно несколько различных способов подавления системы IFN, выступая как антагонисты продуктов ISG [21–23]. На этапе индукции синтеза IFN SARS-CoV и MERS-CoV вмешиваются в механизмы внутриклеточного сигналинга от цитоплазматических РНК сенсоров, вызывая убиквитинирование и деградацию адапторных молекул MAVS и TRAF3/6 и подавляя транслокацию IRF3 в ядро клетки (рис. 3.2). На этапе проявления биологического действия синтезированного IFN оба вируса блокируют сигналинг от рецепторов, подавляя фосфорилирование STAT1 (рис. 3.3). В блокаде синтеза и действия IFN участвуют структурные (M, N) и неструктурные (ORF, NS4a, NS4b, NS15) белки данных коронавирусов [24–26].

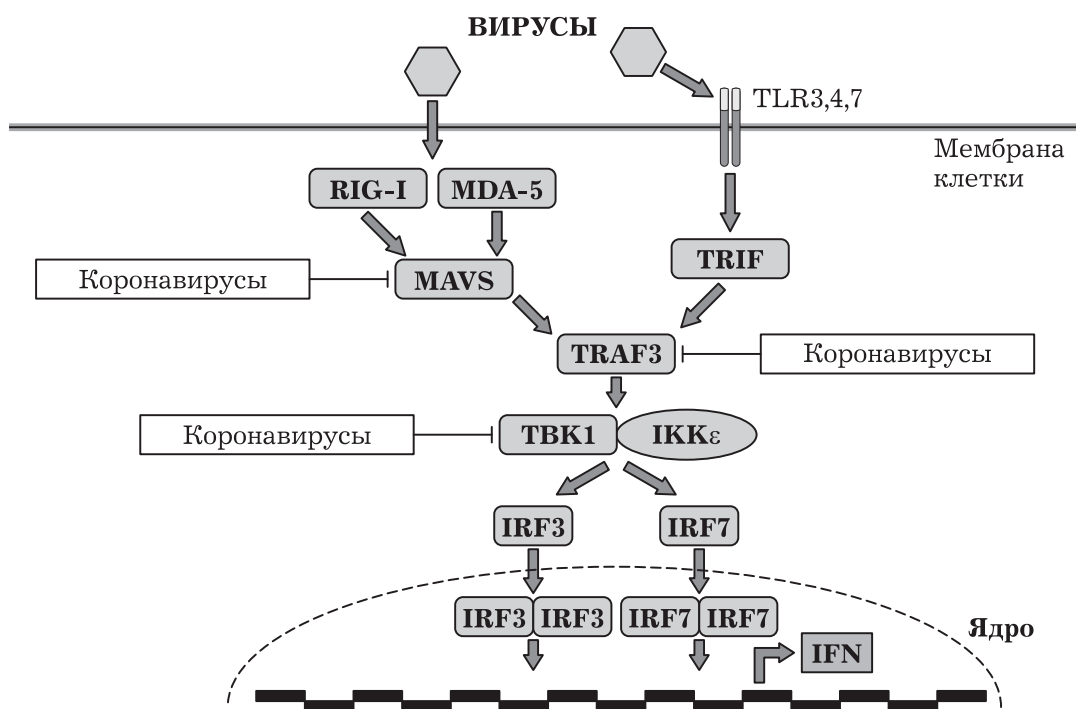


Рис. 3.2. Подавление коронавирусами сигнального пути синтеза IFN

Коронавирус SARS-Cov-2 блокирует систему IFN следующими способами. Во-первых, SARS-Cov-2 имеет вирусные белки, в частности Nsp16, подавляющие распознавание клеточными PPP. Во-вторых, SARS-CoV-2 подавляет синтез IFN I и III типов, вмешиваясь в сигналинг от PPP. В-третьих, он способен блокировать передачу сигнала от рецепторов IFN [27, 28].

Блокада противовирусного действия IFN чрезвычайно важна для патогенеза COVID-19, так как степень подавления системы IFN при коронавирусной инфекции ассоциирована с тяжестью клинических проявлений за-

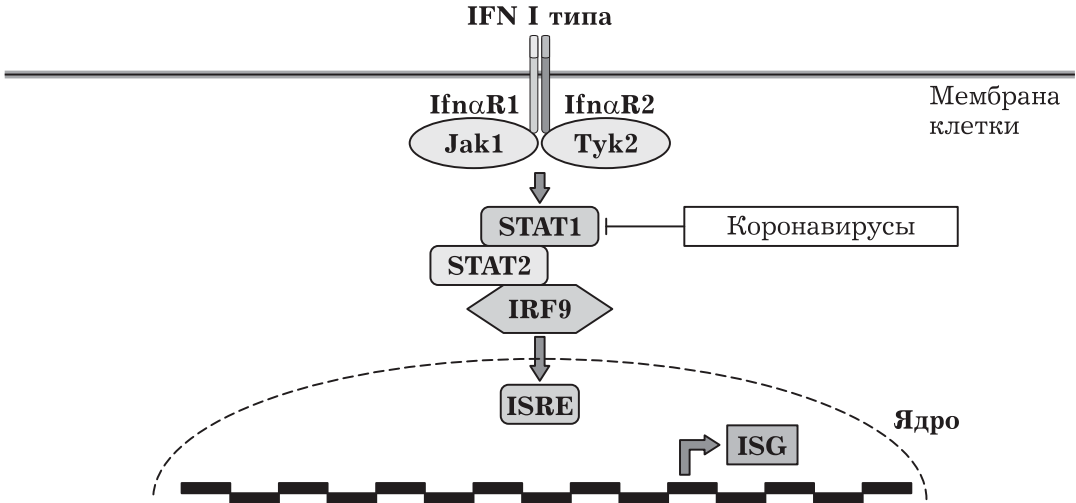


Рис. 3.3. Подавление коронавирусами сигнального пути от рецепторов IFN

болевания. У умерших пациентов с инфекцией, вызванной MERS-CoV, уровень синтеза эндогенного IFN оказался значительно ниже, чем у выживших [29, 30]. Клинические наблюдения при респираторных коронавирусных инфекциях подтверждают способность этих вирусов ускользать от иммунной системы и даже активно подавлять противовирусный иммунный ответ на ранних стадиях инфицирования. Отчасти это может объяснить более длительный инкубационный период развития коронавирусной инфекции COVID-19 (2–14 дней) по сравнению с инфекциями, вызванными вирусами гриппа (1–4 дня) [31], хотя вирусы гриппа тоже имеют ряд механизмов ухода от защитного действия иммунной системы.

Клинические наблюдения показали, что при COVID-19 решающую роль в дисбалансе реакций врожденного иммунитета играет недостаточный синтез IFN на ранних стадиях инфекции (рис. 3.4).

Это подтверждено в мышинной модели респираторной инфекции, вызванной SARS-CoV, где наблюдался несбалансированный синтез IFN и выход лейкоцитов в ткань легких. Суть нарушения баланса заключалась в низком синтезе IFN на начальном этапе инфицирования, который сопровождался отсутствием должного контроля развития коронавирусной инфекции. В ответ на интенсивную репликацию вируса происходил запуск синтеза провоспалительных цитокинов, а затем и гиперпродукции самого IFN, но несвоевременный поздний синтез IFN вел лишь к усилению воспалительной реакции с массивным выходом лейкоцитов в ткань легких [32, 51]. У больных с летальным вариантом развития ТОРС в плазме перифериче-

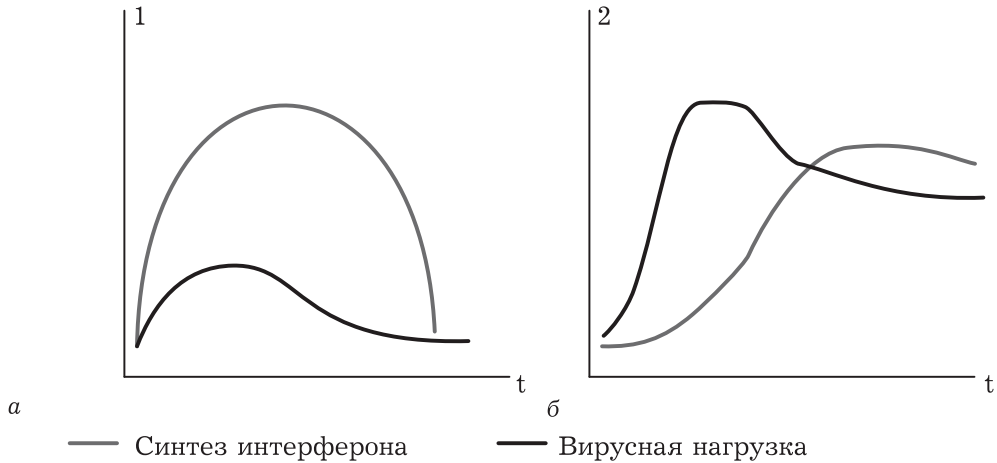


Рис. 3.4. Вирусная нагрузка зависит от синтеза интерферонов при COVID-19 (Park, Iwasaki, 2020): *a* — ранний и высокий синтез IFN приводит к быстрой элиминации SARS-CoV-2; *б* — подавленный вирусом и отсроченный синтез IFN приводит к значительному увеличению вирусной нагрузки и развитию сильной воспалительной реакции

ской крови были повышены уровни не только провоспалительных цитокинов и хемокинов, но и уровни $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$, а также ряда продуктов ISG [33, 34]. Эти данные привели к предположению, что при инфицировании коронавирусами SARS-CoV или MERS-CoV задержка синтеза IFN нарушает должный контроль вирусной репликации и приводит к инфильтрации легких активированными нейтрофилами и моноцитами, интенсивному синтезу провоспалительных цитокинов со всеми вытекающими последствиями в виде острой гипервоспалительной реакции и развития РДС (рис. 3.5).

Действительно, активированные лейкоциты синтезировали повышенные количества $IL1-\beta$, $IL-6$, TNF, которые сенсбилизировали Т-лимфоциты к апоптозу, тем самым еще более ослабляя противовирусную защиту. При этом наблюдался повышенный синтез хемокинов CCL2, CCL7, CCL12, приводивший к дополнительному привлечению и выходу в ткань легкого активированных лейкоцитов. Блокирование эндогенного TNF в варианте антицитокиновой терапии защищало мышей от летальной коронавирусной инфекции [32], но было четко показано, что время назначения IFN, а именно его применение только в ранней фазе инфекции, может дать защитный лечебный эффект [30].

В клинических исследованиях отмечено, что у тяжелых пациентов с COVID-19 наблюдался не только сниженный, но и отсроченный синтез IFN, и это сопровождалось ранним началом интенсивного синтеза провос-

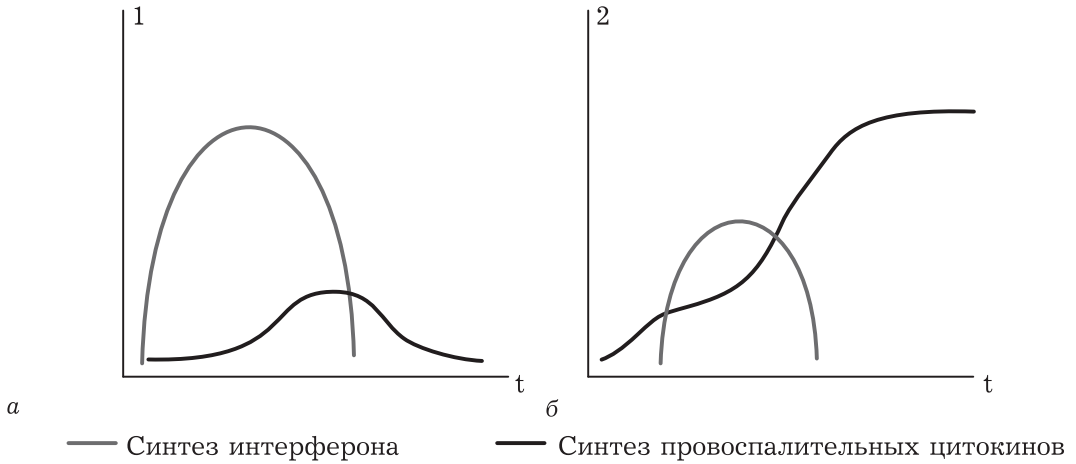


Рис. 3.5. Воспалительный ответ при COVID-19 зависит от уровня синтеза интерферонов I типа (Jamilloux et al., 2020): а — ранний и высокий синтез IFN сопровождается незначительной продукцией провоспалительных цитокинов; б — подавленный вирусом и отсроченный синтез IFN приводит к несбалансированному значительной продукции провоспалительных цитокинов, развитию «цитокинового шторма» и респираторного дистресс-синдрома палительных цитокинов и развитием цитокинового шторма [35]. Таким образом, если IFN синтезируется не сразу, а с некоторым запозданием и в небольших количествах, это позволяет коронавирусу активно реплицироваться и индуцировать повышенный синтез провоспалительных цитокинов. Общая схема иммунопатогенеза COVID-19 представлена на рис. 3.6.

Приобретенный противовирусный иммунитет

Главными клетками приобретенного противовирусного иммунитета являются Т-лимфоциты. Среди них CD8+ Т-лимфоциты распознают чужеродные вирусные антигены в ассоциации с молекулами гистосовместимости I класса и убивают клетки, инфицированные вирусами. CD4+ Т-лимфоциты хелперы распознают вирусные антигены, процессированные и представленные на антигенпредставляющих клетках (главным образом профессиональных антигенпредставляющих ДК) в ассоциации с молекулами гистосовместимости II класса и играют роль помощников в синтезе В-лимфоцитами специфических противовирусных антител. У больных, инфицированных SARS-CoV, в интерстициальной ткани легких до 80% инфильтрирующих клеток составляли CD8+ Т-лимфоциты, выполняющие роль удаления вирус-инфицированных клеток. Однако активированные CD4+ и CD8+ Т-клетки при дисбалансе иммунных реакций и недостаточ-

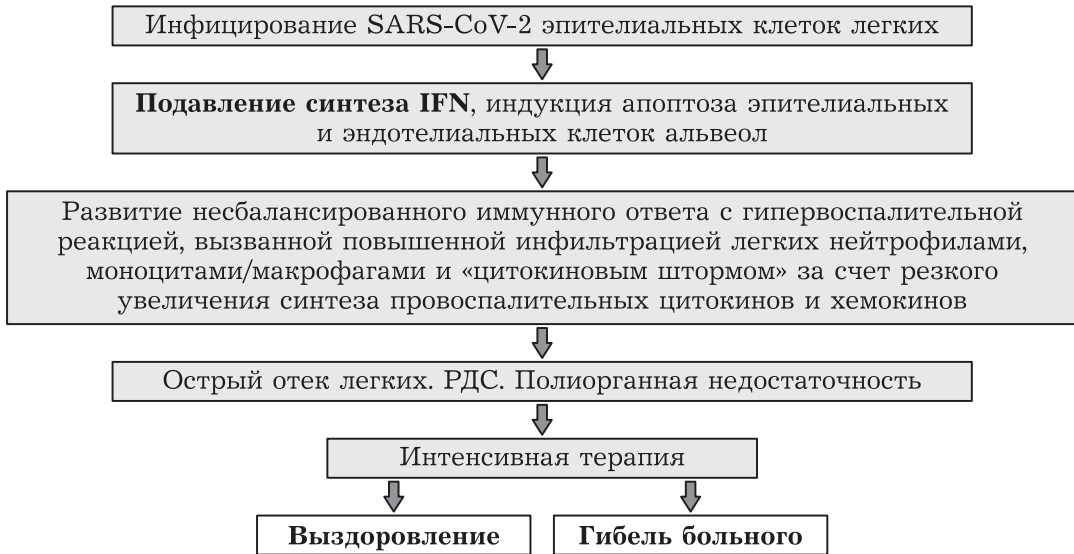


Рис. 3.6. Общая схема иммунопатогенеза COVID-19

ной активности врожденного иммунитета, в первую очередь, по показателю выработки эндогенного IFN, синтезировали большое количество различных цитокинов, вызывавших развитие гипервоспалительной реакции с повреждением ткани легких [36–38].

Оба типа Т-лимфоцитов важны для борьбы с коронавирусами, но в моделях инфицирования SARS-CoV показано, что степень защиты более зависит от CD4+ Т-клеток. Именно их экспериментальное удаление приводило к блоку выхода всех типов лимфоцитов в ткань легких, снижению синтеза нейтрализующих антител и цитокинов и заканчивалось значительной задержкой очищения легких от коронавируса [39]. При инфицировании SARS-CoV у больных реконвалесцентов происходит образование вирус-специфических CD4+ Т-лимфоцитов, синтезирующих IL-2, IFN γ , TNF, видимо относящихся к клонам Тх 1 типа, и CD8+ Т-лимфоцитов, синтезирующих IFN γ и TNF. Сильный Т-клеточный ответ коррелировал с высокими титрами нейтрализующих антител. Напротив, преобладание синтеза цитокинов Тх 2 типа (IL-4, IL-5, IL-10) наблюдалось у пациентов с летальным исходом [40].

Гуморальный иммунный ответ с синтезом специфических антител также имеет значение в защите от инфекции. Сезонные коронавирусы являются обычными патогенами, вызывающими легкие формы ОРВИ. В Китае от 30% до 60% населения имеют антитела к этим вирусам [1], что указывает на их достаточно широкое распространение и на хорошую иммуногенность. Инфицирование высокопатогенным вирусом SARS-CoV у отдельных больных

приводит к сероконверсии уже на 4-й день, к 14-му дню антитела против коронавируса есть у большинства пациентов, при этом нейтрализующие антитела класса IgG сохраняются как минимум в течение 2 лет [41]. В случае инфицирования MERS-CoV от переболевших пациентов также выделены нейтрализующие антитела, но сероконверсия наступает значительно позже, на 2–3-й неделе после начала заболевания [42]. При инфицировании обоими типами вирусов слабый и отсроченный гуморальный ответ связан с более тяжелым течением инфекции и прогнозом [43]. При инфицировании SARS-CoV-2 пока проведены единичные исследования, продемонстрировавшие появление пика специфических противовирусных антител класса IgM на 9-й день заболевания с переключением на антитела класса IgG через 2 нед. Сыворотки от всех больных с подтвержденным COVID-19 нейтрализовали коронавирус SARS-CoV-2 в культуральных тестах, часть из них имели перекрестную реактивность с SARS-CoV, но не с другими коронавирусами [6].

Опубликовано описание иммунологических изменений у китайской пациентки при клиническом случае заболевания COVID-19. Больная была госпитализирована с клинической симптоматикой средней тяжести в виде повышения температуры, катаральных явлений с рентгенологическими изменениями в легких, но без развития РДС и необходимости искусственной вентиляции. Лечение противовирусными препаратами не проводилось, на 11-й день заболевания выписана домой для дальнейшего наблюдения, симптомы разрешились на 13-й день. В периферической крови больной в разгар заболевания не было увеличения уровней провоспалительных цитокинов, но обнаружены повышенные количества антитело-секретирующих клеток с фенотипом CD3⁻ CD19⁺ CD27^{hi} CD38^{hi}, фолликулярных Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом CD4⁺ CXCR5⁺ ICOS⁺ PD-1⁺, активированных CD38⁺ HLA-DR⁺ CD4⁺ и CD38⁺ HLA-DR⁺ CD8⁺ Т-лимфоцитов и увеличение титров IgM и IgG антител, специфически связывающих SARS-CoV-2. Эти изменения сохранялись и через 7 дней после разрешения клинических симптомов [44].

Формирование нейтрализующих антител зависит от тяжести течения COVID-19. Анализ титров антител у выздоровевших больных с бессимптомными, легкими, средними и тяжелыми формами заболевания продемонстрировал положительную корреляцию между тяжестью симптомов и нейтрализующей активностью антител, причем у бессимптомных больных практически не вырабатывались вируснейтрализующие антитела [45].

Защитная роль антител при COVID-19 подвергается сомнению. Опубликованы две работы с результатами анализа 222 и 173 пациентов, где пока-

зано, что у больных с более тяжелыми проявлениями COVID-19 обнаружены более высокие общие титры антител и титры антител класса IgG против SARS-CoV-2, и это оказалось связано с более тяжелыми исходами заболевания [46]. Возможно, в ряде случаев имеет место антитело-зависимое усиление инфицирования коронавирусом, особенно если антитела направлены против участков взаимодействия вирусных белков со специфическими клеточными рецепторами либо если вирус инфицирует клетки путем антитело-зависимого фагоцитоза. Не исключено также, что титры антител просто коррелируют с вирусной нагрузкой, не выполняя на ранних стадиях инфекции защитных функций.

«Цитокиновый шторм» в иммунопатогенезе поражения легких при тяжелых респираторных вирусных инфекциях

При COVID-19 у большинства тяжелых больных отмечена лимфопения со снижением уровней CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и натуральных киллерных (НК) клеток, лейкоцитоз за счет увеличения числа нейтрофильных гранулоцитов на фоне снижения содержания моноцитов, эозинофилов и базофилов. При этом у больных отмечены высокие уровни основных провоспалительных цитокинов в плазме периферической крови: TNF, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, характеризующих развитие «цитокинового шторма», служащего причиной гипервоспалительной реакции в легких, а затем полиорганной недостаточности и гибели больных [33, 47]. Такие же высокие уровни многих провоспалительных цитокинов были обнаружены на ранних стадиях заболевания при развитии тяжелых форм инфекций, вызванных коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV [48, 49], что свидетельствует об общих сходных механизмах развития «цитокинового шторма» и формирования патологического воспаления в легких. Морфологические изменения в легких при COVID-19 связаны с развитием сильного воспалительного ответа, отеком, инфильтрацией нейтрофилами и макрофагами, некрозом и слущиванием эпителиальных клеток, расширением межальвеолярных перегородок, повреждением эндотелия интерстициальных артериол [1].

Изучение иммунопатогенеза тяжелых респираторных инфекций, вызванных коронавирусами, основано на экспериментальных и клинических данных, главным образом полученных при анализе изменений в иммунной системе, вызванных вирусами SARS-CoV и MERS-CoV. Сейчас эти результаты подтвердились при анализе изменений в легких при тяжелом течении COVID-19 при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 [1]. В нижних

отделах респираторного тракта коронавирусы инфицируют альвеолярные эпителиальные клетки, эндотелиоциты, лимфоциты, моноциты и макрофаги. Морфологический анализ изменений в легких пациентов, перенесших ТОРС при инфицировании SARS-CoV, показал отек и уплотнение легочной ткани с выпотами в плевру, локальными геморрагиями и диффузное поражение альвеол с накоплением жидкости и фибрина в их просвете с последующим развитием фиброза на отдаленных стадиях процесса. У умерших пациентов отмечена интенсивная инфильтрация альвеол и интерстициальной ткани в основном макрофагами и в меньшей степени нейтрофилами [50, 51]. При фатальном исходе эти изменения коррелировали с лейкоцитозом и лимфопенией со снижением числа и CD4+, и CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови больных [52].

Отдельные исследования для уточнения роли возраста больных в развитии коронавирусной инфекции проведены на приматах. Инфицирование обезьян SARS-CoV приводило к формированию несбалансированного иммунного ответа с развитием иммунопатологических изменений в легких, обусловленных гиперэкспрессией генов провоспалительных цитокинов только у пожилых особей, несмотря на одинаковые титры вируса, высеваемые из легких обезьян разного возраста [53]. Точно так же при экспериментальном инфицировании SARS-CoV мышей линии BALB/c тяжелые формы патологии наблюдались у старых мышей, и это коррелировало с непропорционально высокой экспрессией генов, ассоциированных с развитием острого РДС [54].

В иммунопатогенезе поражения легких при тяжелых респираторных инфекциях, вызванных коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, имеют решающее значение следующие факторы. Быстрая репликация вируса связана с подавлением системы эндогенного IFN, призванного в норме остановить развитие инфекции. Сильное цитопатическое действие на клетки нижних отделов респираторного тракта приводит к их гибели и в ответ на это — запуску продукции свободных форм кислорода, синтеза провоспалительных цитокинов, привлекающих и активирующих различные типы лейкоцитов. Гибель эпителиальных и эндотелиальных клеток ведет к нарушению клеточного барьера в альвеолах, выходу жидкости в просвет альвеол и нарушению газообмена.

Сравнение механизмов развития РДС при COVID-19 и вызванного другими причинами показало, что у больных с COVID-19 наблюдается активация экспрессии лейкоцитами молекул гистосовместимости и более интен-

сивный синтез нескольких цитокинов (EGF, GM-CSF, IL-10) и хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1a, CXCL10/IP-10, CCL5/RANTES, CCL20/MIP-3a) на фоне глубокой лимфопении [55]. Налицо тяжелый дисбаланс иммунологических реакций с неконтролируемым синтезом провоспалительных медиаторов.

Общие механизмы поражения легких достаточно полно изучены при тяжелых респираторных инфекциях, вызванных другими вирусами, например, вирусом гриппа, РС вирусом и некоторыми другими. Инфицирование высокопатогенными штаммами вируса гриппа, представляющими собой РНК-вирусы с геномом в виде одноцепочечной отрицательно заряженной молекулы РНК, вызывает сильную воспалительную реакцию верхних дыхательных путей вследствие резкой активации системы врожденного иммунитета с развитием гиперцитокинемии с характерными местными симптомами и сопровождающуюся системными проявлениями в виде подъема температуры, которые обычно самопроизвольно заканчиваются выздоровлением [56]. Однако в отдельных случаях развиваются особо тяжелые формы гриппа с более яркими и продолжительными проявлениями воспаления, и это может приводить к развитию РДС, отеку легких и гибели больных. В основном подобная неконтролируемая воспалительная реакция развивается у лиц пожилого возраста, пациентов с сопутствующими заболеваниями респираторного тракта, маленьких детей и иммунокомпрометированных пациентов, подтверждая важность нормальной работы иммунной системы в защите от гриппа. Кроме того, важно, что вирус гриппа в ходе развития острой фазы заболевания вызывает иммуносупрессию, и после острой гриппозной инфекции могут развиваться присоединившиеся бактериальные осложнения в виде пневмонии, отита, синуситов и др.

Таким образом, при тяжелых респираторных вирусных инфекциях активация врожденного иммунитета ведет к интенсивному синтезу провоспалительных цитокинов. Задача врожденного иммунитета — блокировать репликацию вируса за счет синтеза интерферона и активировать клеточные механизмы борьбы с вирусом путем синтеза провоспалительных цитокинов с последующим запуском и активацией механизмов приобретенного противовирусного иммунитета. Однако гиперцитокинемия и избыточное провоспалительное действие, не подкрепленное достаточным синтезом IFN и развитием эффективного приобретенного иммунитета, приводят к неадекватно сильному воспалению, повреждению тканей, отеку и нарушению функции легких. При этом степень активации врожденного иммунитета, обычно

измеряемая по уровню синтеза провоспалительных цитокинов, коррелирует с тяжестью клинических проявлений и летальностью. На рис. 3.7 представлены различия в формировании иммунного ответа при респираторных вирусных инфекциях. В первом варианте развивается нормальный защитный противовирусный иммунный ответ, во втором варианте — несбалансированный иммунный ответ, ведущий к тяжелым патологическим изменениям в ткани легких, развитию РДС и гибели больных.

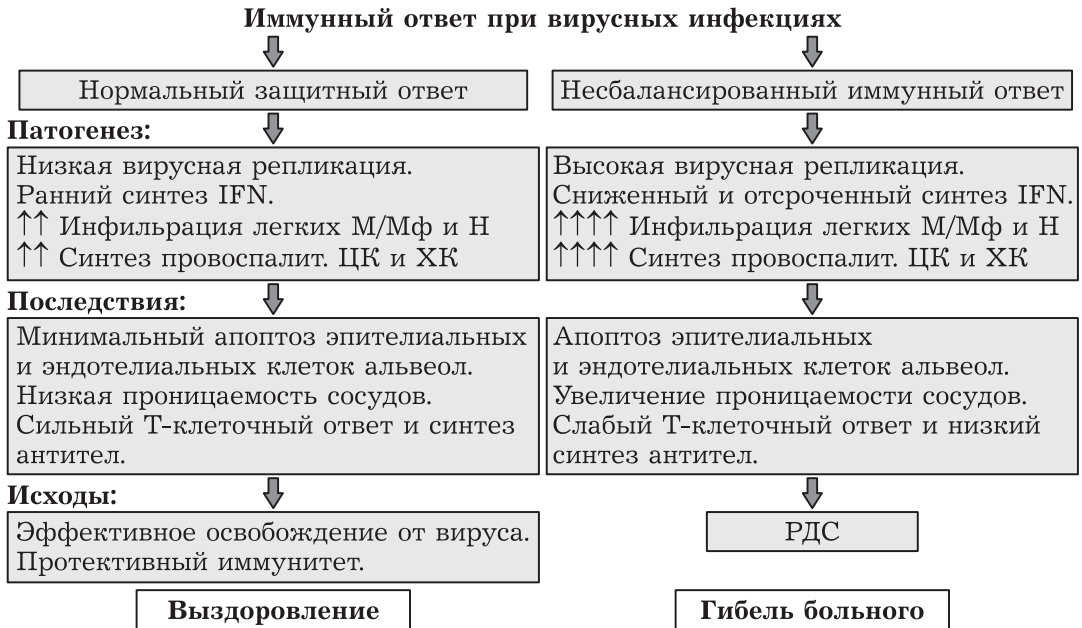


Рис. 3.7. Иммунопатогенез респираторных вирусных инфекций при развитии нормального и несбалансированного иммунного ответа

Перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции

Опыт эпидемии COVID-19 показал, что для лечения пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами коронавирусной инфекции пока нет достаточно эффективных химиопрепаратов для борьбы с коронавирусом SARS-CoV-2. И поэтому сейчас с особой актуальностью встает вопрос об использовании для лечения больных COVID-19 иммунотерапии, причем в зависимости от стадии заболевания либо направленной на активацию собственных средств защиты организма, либо призванной ограничить избыточное развитие воспалительной реакции. С учетом описанного иммунопатогенеза инфекций, вызванных коронавирусами, перспективными направлениями иммунотерапии COVID-19 могут быть четыре основных подхода:

- 1) лечение препаратами интерферона в начальной стадии инфекционного процесса;
- 2) применение антицитокиновой терапии при развитии пневмонии и цитокинового шторма;
- 3) использование препаратов терапевтических моноклональных антител (МАТ);
- 4) профилактическая вакцинация.

Перспективы применения рекомбинантного IFN человека

В основном успехи иммунотерапии связаны с активацией факторов врожденного иммунитета, к которым относятся интерфероны, отличающиеся высокой эффективностью и широким спектром противовирусного действия за счет существования рецепторов, распознающих консервативные структуры вирусов, абсолютно необходимых им для жизнеспособности. Распознавание таких структур позволяет врожденному иммунитету более широко нейтрализовать патогены, в том числе вирусы, которым для ускользания от этих механизмов требуется существенно изменить свою структуру, в отличие от более легкого ускользания от антител, распознающих узкоспецифичные вирусные антигены, где незначительное изменение структуры уже может отменить нейтрализующее действие антител.

В чем заключается преимущество интерферонов перед другими противовирусными препаратами? Во-первых, на клеточном уровне все IFN I и III типов обладают биологической противовирусной активностью в отношении практически всех типов ДНК и РНК вирусов, запуская в клетках программу синтеза антивирусных белков. Во-вторых, на уровне организма IFN вызывает активацию противовирусного иммунитета. Таким образом, одна молекула IFN активирует различные стороны развития защитных реакций против вирусов: оказывает прямое противовирусное действие, а также стимулирует реакции врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета. Результат — вовлечение всех возможных противовирусных механизмов в организацию единой защитной реакции организма против внедрившегося вируса. Главное преимущество и отличительная черта IFN как потенциального противовирусного лекарственного препарата заключается в его способности подавлять репликацию практически всех без исключения вирусов независимо от их строения. Этим IFN выгодно отличается от большинства противовирусных химических препаратов, обладающих лишь отдельными типами противовирусного действия обычно в отношении узкого круга тех или иных вирусов.

Применение генно-инженерных препаратов IFN может позволить преодолеть ингибирующее влияние вируса и дать возможность проявить действие IFN в полном объеме и в оптимальные сроки для блокады распространения вируса. Видимо, рекомбинантный IFN, введенный извне в дыхательные пути, например, в виде спрея или аэрозольного препарата, сможет оказать лечебное действие в начальной стадии заболевания, а также дать профилактический эффект во время эпидемии. Основным подходом к терапии COVID-19 препаратами IFN должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний.

Показано, что применение интраназального спрея с рекомбинантным IFN оказывало лечебный эффект при инфицировании различными штаммами сезонных коронавирусов [57]. В клинической практике при инфицировании коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV показано защитное действие препаратов рекомбинантного IFN α только при раннем применении в начале развития заболевания до появления симптомов тяжелой легочной патологии. Такое назначение IFN α приводило к снижению вирусной нагрузки и улучшению клинической картины. Более позднее назначение IFN не давало положительной динамики по сравнению с группой плацебо [58, 59]. Видимо, подобные различия в эффективности лечебного действия IFN в зависимости от срока назначения препаратов объяснимы с точки зрения иммунопатогенеза коронавирусной инфекции. В начальной стадии инфекции существует недостаток эндогенного IFN, и введение рекомбинантного аналога извне может компенсировать данный дефицит, играющий важную роль в дальнейшем прогрессировании инфекционного процесса. Напротив, в более продвинутых стадиях может развиваться гиперовоспалительная реакция с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов. Назначение IFN в этот период нецелесообразно, так как может привести к усугублению «цитокинового шторма» и привести к обострению воспаления в ткани легких [60].

Проведенные в Китае испытания препаратов рекомбинантного IFN α 2b показали, что они снижают продолжительность высева коронавируса из респираторного тракта и параллельно уменьшают длительность выявления повышенных уровней IL-6 и С-реактивного белка в плазме крови больных COVID-19 [61]. На основании опыта борьбы с эпидемией коронавируса в Китае препараты IFN α включены в национальные рекомендации по лечению больных с COVID-19. В настоящее время препараты рекомбинантного IFN включены в рекомендации МЗ РФ по борьбе с коронавирусом. У взрос-

лых IFN рекомендован для местного ингаляционного применения в дозе 5×10^6 МЕ 2 раза в день [62].

Антицитокиновая терапия

В патогенезе РДС при развитии тяжелых форм COVID-19 основную роль играет несбалансированный избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым синдромом гиперпродукции цитокинов. Проведенные исследования показали, что смертность при тяжелых формах COVID-19 ассоциирована, в том числе, с возрастанием уровня IL-6 в плазме крови. Клинические испытания (ChiCTR2000029765) МАТ против рецептора IL-6 (тоцилизумаб), проведенные в Китае, продемонстрировали быстрое купирование лихорадки и восстановление дыхательной функции у 21 больного, получившего препарат. Все эти пациенты с тяжелыми формами COVID-19 выздоровели и были выписаны из госпиталя. Исследование показало эффективность антицитокиновой терапии при угрозе развития РДС при COVID-19. Согласно клиническим рекомендациям для лечения пациентов с COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением препарат тоцилизумаб следует применять в дозе 4–8 мг/кг (средняя доза 400 мг). При слабом ответе эту дозу вводят повторно не более 4 раз с интервалом 12 часов. Противопоказаниями к назначению МАТ против рецепторов IL-6 является сепсис, вызванный патогенами, отличными от COVID-19, наличие сопутствующих заболеваний, иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов, нейтропения или тромбоцитопения, значительное повышение уровня АСТ или АЛТ [1, 63].

IL-6 служит важным, но не единственным провоспалительным цитокином с плейотропным механизмом действия. Не менее активным в плане активации различных сторон воспалительной реакции как на местном, так и на системном уровне является IL-1. Подавление его биологической активности применяется в клинической практике для лечения целого ряда аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний. В качестве лекарственных препаратов с этой целью применяются не только моноклональные антитела против IL-1, но и рекомбинантный рецепторный антагонист IL-1 (РАИЛ-1). Описаны клинические случаи успешного использования препаратов РАИЛ-1 для лечения тяжелых больных с COVID-19 с развившимся «цитокиновым штормом» [64, 65].

Видимо, для антицитокиновой терапии при COVID-19 могут быть использованы и иные мишени, например, такие провоспалительные цитокины, как

TNF, IL-17, а кроме МАТ могут быть применены и другие подходы, в частности низкомолекулярные ингибиторы цитокинового сигналинга, блокирующие действие сразу нескольких цитокинов. Такой подход оправдан, особенно если принять во внимание, что многие провоспалительные цитокины используют для своего сигналинга систему внутриклеточных транскрипционных факторов STAT и киназы из семейства Janus киназ (JAK). Уже несколько лет существуют препараты — низкомолекулярные ингибиторы JAK. Их применение при COVID-19 оказалось весьма эффективным именно за счет блокирования синтеза сразу нескольких провоспалительных цитокинов [66].

Терапевтические моноклональные антитела

На основании существующих данных при лечении больных тяжелыми вирусными инфекциями, вызванными вирусами гриппа, Эбола, коронавирусами, считается, что раннее назначение больным гипериммунной плазмы крови от переболевших пациентов, содержащей высокие титры специфических противовирусных антител, может снизить вирусную нагрузку и улучшить клиническую симптоматику у больных с COVID-19. При этом образцы препаратов плазмы крови должны строго контролироваться на отсутствие вирусов и на наличие достаточных титров нужных антител [67, 68].

Данные о наличии нейтрализующих антител в плазме крови переболевших пациентов дали толчок получению гуманизированных или полностью человеческих МАТ, потенциально способных быть терапевтическими препаратами для блокады коронавируса. Получены несколько МАТ, направленных против поверхностного S белка и нейтрализующих коронавирус SARS-CoV [69]. Также получено МАТ (MERS-GD27), способное полностью нейтрализовать коронавирус MERS-CoV в культуре клеток [70]. Методом фагового дисплея получено человеческое МАТ (m336), связывающееся с участком поверхностного белка S коронавируса MERS-CoV, расположенного в области шипов и взаимодействующего с рецептором для входа вируса в клетки [71]. Это МАТ обладает высокой нейтрализующей активностью и в экспериментальной модели заражения кроликов снижает титры вирусной РНК в легких в 40 000–90 000 раз, тем не менее у инфицированных MERS-CoV обезьян данные МАТ снижали симптомы заболевания, но не могли предотвратить его полностью [72, 73]. Для вируса SARS-CoV-2 рассчитаны Т- и В-клеточные эпитопы S-белка из области шипов вируса и нуклеокапсидного N-белка с учетом подбора зон, слабо подверженных мутационным изменениям, что дает шанс получить эффективные протективные антитела против данного вируса [74].

Вакцинация

Сразу после начала пандемии COVID-19 несколько фармацевтических компаний начали разработку вакцин против коронавируса SARS-CoV-2. В разработке находятся вакцины с применением различных биотехнологических платформ, включая использование рекомбинантных белков, мРНК, ДНК с аденовирусными или другими векторами и другие [75]. Среди кандидатных белковых антигенов рассматривается белок S1 из области шипов вируса, содержащий домены связывания известных коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV с клеточными рецепторами, который вызывает образование нейтрализующих антител [76, 77].

Согласно клиническим данным при наблюдении за пациентами, перенесшими ТОРС, вызванный коронавирусом SARS-CoV, Т-клетки памяти формируются против структурных белков вируса. CD8+ Т-лимфоциты, специфичные к мембранным (М) и нуклеокапсидным (N) белкам SARS-CoV могли быть обнаружены через 11 лет после подтвержденного инфицирования, но такие Т-лимфоциты не обладали перекрестной реактивностью с белками коронавируса [78]. Эти уникальные данные вселяют надежду, что иммунизация структурными белками коронавирусов может дать формирование стойкого продолжительного иммунитета и станет основой эффективной профилактической вакцинации, защищающей от достаточно опасного патогена. С другой стороны, отсутствие перекрестной реактивности с другими штаммами коронавирусов может стать проблемой, аналогичной вакцинации против вируса гриппа, когда приходится каждый год готовить новую вакцину против актуального штамма.

Среди многих разрабатываемых вакцин наиболее продвинуто создание отечественной гетерологичной двухкомпонентной вакцины для профилактики COVID-19 на основе рекомбинантных аденовирусных векторов rAd26 и rAd5, несущих ген спайк-белка коронавируса SARS-CoV-2 (rAd26-S and rAd5-S). Клинические испытания данной вакцины показали хорошую переносимость и продемонстрировали 100% сероконверсию с формированием нейтрализующих антител и клеточного иммунитета [79]. Вакцина зарегистрирована в России и может стать первым подобным препаратом для борьбы с COVID-19.

Заключение

Иммунопатогенез COVID-19 связан с развитием несбалансированного иммунного ответа на вирус с недостаточным и отсроченным синтезом интерферона в начале заболевания, но с последующей гиперпродукцией

провоспалительных цитокинов, служащей причиной неадекватно сильного воспаления в легочной ткани с развитием острого поражения легких и респираторного дистресс-синдрома, являющегося основной причиной гибели больных. Перспективными направлениями иммунотерапии COVID-19 могут быть: лечение препаратами интраназального рекомбинантного интерферона в начальной стадии инфекционного процесса, применение антицитокиновой терапии при развитии тяжелой пневмонии и «цитокинового шторма», препараты терапевтических моноклональных антител и профилактическая вакцинация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature*. 2020. Vol. 579 (7798). P. 265–269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
2. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10223). P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10223). P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8 (4). P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
5. Ou X., Liu Y., Lei X. et al. Characterization of Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 on Virus Entry and Its Immune Cross-Reactivity With SARS-CoV // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11 (1). P. 1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
6. Wang Q., Zhang Y., Wu L. et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2 // *Cell*. 2020. Vol. 181. P. 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.
7. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation // *Cell*. 2010. Vol. 140 (6). P. 805–820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
8. Jefferies C. Regulating IRFs in IFN Driven Disease // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 325. doi: 10.3389/fimmu.2019.00325.
9. Mitchell S., Mercado E., Adelaja A. et al. An NFκB Activity Calculator to Delineate Signaling Crosstalk: Type I and II Interferons Enhance NFκB via Distinct Mechanisms // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1425. doi: 10.3389/fimmu.2019.01425.
10. Zhu X., Wang Y., Zhang H. et al. Genetic variation of the human alpha-2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection // *PloS one*. 2011. Vol. 6 (8). e23730. doi: 10.1371/journal.pone.0023730.

11. Ivashkiv L., Donlin L. Regulation of type I interferon responses // *Nature reviews Immunology*. 2014. Vol. 14 (1). P. 36–49. doi: 10.1038/nri3581.
12. Pestka S., Krause C., Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // *Immunol. Rev.* 2004. Vol. 202. P. 8–32. doi: 10.1111/j.0105–2896.2004.00204.x.
13. Kotenko S., Gallagher G., Baurin V. et al. IFN lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex // *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4 (1). P. 69–77. doi: 10.1038/ni875.
14. Prejean C., Colamonici O. Role of the cytoplasmic domains of the type I interferon receptor subunits in signaling. *Seminars in Cancer Biology*. 2000. Vol. 10 (2). P. 83–92. doi: 10.1006/scbi.2000.0311.
15. Schoggins J., Wilson S., Panis M. et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response // *Nature*. 2011. Vol. 472 (7344). P. 481–485. doi: 10.1038/nature09907.
16. Ye L., Schnepf D., Staeheli P. Interferon- λ orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses // *Nat. Rev. Immunol.* 2019. Vol. 19 (10). P. 614–625. doi: 10.1038/s41577-019-0182-z.
17. Fairman P., Angel J. The effect of human immunodeficiency virus-1 on monocyte-derived dendritic cell maturation and function // *Clinical and experimental immunology*. 2012. Vol. 170 (1). P. 101–113. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04628.x.
18. Cardone M., Ikeda K., Varano B., Gessani S., Conti L. HIV-1-induced impairment of dendritic cell cross talk with gammadelta T lymphocytes // *Journal of virology*. 2015. Vol. 89 (9). P. 4798–4808. doi: 10.1128/JVI.03681-14.
19. Shokri S., Mahmoudvand S., Taherkhani R., Farshadpour F. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus // *J. Cell. Physiol.* 2019. Vol. 234 (3). P. 2143–2151. doi: 10.1002/jcp.27155.
20. Schulz K., Mossman K. Viral Evasion Strategies in Type I IFN Signaling — A Summary of Recent Developments // *Front. Immunol.* 2016. Vol. 7. P. 498. doi: 10.3389/fimmu.2016.00498.
21. Spiegel M., Pichlmair A., Martinez-Sobrido L. et al. Inhibition of Beta interferon induction by severe acute respiratory syndrome coronavirus suggests a two-step model for activation of interferon regulatory factor 3 // *Journal of virology*. 2005. Vol. 79 (4). P. 2079–2086. doi: 10.1128/JVI.79.4.2079-2086.2005.
22. Kopecky-Bromberg S., Martinez-Sobrido L., Frieman M., Baric R., Palese P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists // *Journal of virology*. 2007. Vol. 81 (2). P. 548–557. doi: 10.1128/JVI.01782-06.
23. Lu X., Pan J., Tao J., 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 // *Virus genes*. 2011. Vol. 42 (1). P. 37–45. doi: 10.1007/s11262-010-0544-x.
24. Kindler E., Thiel V., Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response // *Adv. Virus Res.* 2016. Vol. 96. P. 219–243. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.006.
25. De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. Vol. 14 (8). P. 523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.

26. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses // *J. Innate Immun.* 2020. Vol. 12 (1). P. 4–20. doi: 10.1159/000503030.
27. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B., Liu W.-C. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19 // *Cell.* 2020. Vol. 181 (5). P. 1036–1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
28. Lokugamage K., Hage A., Schindewolf C., Rajsbaum R., Menachery V. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment // *bioRxiv.* 2020. 2020.03.07.982264.
29. Faure E., Poissy J., Goffard A. et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? // *PLoS One.* 2014. Vol. 9 (2). e88716. doi: 10.1371/journal.pone.0088716.
30. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin Immunopathol.* 2017. Vol. 39 (5). P. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
31. Lessler J., Reich N., Brookmeyer R. et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review // *Lancet Infect Dis.* 2009. Vol. 9 (5). P. 291–300. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70069-6.
32. Channappanavar R., Fehr A., Vijay R. et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 19 (2). P. 181–193. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
33. Huang K., Su I.-J., Theron M. et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients // *J. Med. Virol.* 2005. Vol. 75 (2). P. 185–194. doi: 10.1002/jmv.20255.
34. Cameron M., Xu L., Danesh A., et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome // *J. Virol.* 2007. Vol. 81 (16). P. 8692–8706. doi: 10.1128/JVI.00527-07.
35. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science.* 2020. Vol. 369 (6504). P. 718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
36. Channappanavar R., Fett C., Zhao J., Meyerholz D., Perlman S. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // *J. Virol.* 2014. Vol. 88 (19). P. 11034–11044. doi: 10.1128/JVI.01505-14.
37. Zhao J., Li K., Wohlford-Lenane C. et al. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111 (13). P. 4970–4975. doi: 10.1073/pnas.1323279111.
38. Maloir Q., Ghysen K., von Frenckell C., Louis R., Guiot J. [Acute respiratory distress revealing anti-synthetase syndrome] // *Revue medicale de Liege.* 2018. Vol. 73 (7–8). P. 370–375. PMID: 30113776.
39. Chen J., Lau Y., Lamirande E. et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection // *J. Virol.* 2010. Vol. 84 (3). P. 1289–1301. doi: 10.1128/JVI.01281-09.
40. Li C., Wu H., Yan H. et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181 (8). P. 5490–5500. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490.
41. Liu W., Fontanet A., Zhang P. et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome // *J. Infect. Dis.* 2006. Vol. 193 (6). P. 792–795. doi: 10.1086/500469.

42. Niu P., Zhang S., Zhou P. et al. Ultrapotent Human Neutralizing Antibody Repertoires Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus From a Recovered Patient // *J. Infect. Dis.* 2018. Vol. 218 (8). P. 1249–1260. doi: 10.1093/infdis/jiy311.
43. Liu W., Zhao M., Liu K. et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV // *Antiviral Res.* 2017. Vol. 137. P. 82–92. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006.
44. Thevarajan I., Nguyen T., Koutsakos M. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19 // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26. P. 453–455. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>.
45. Chen X., Pan Z., Yue S. Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19 // *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2020. Vol. 5. P. 180. doi.org/10.1038/s41392-020-00301-9.
46. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Mar. 28. ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. Online ahead of print.
47. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan // *China. Clin. Infect. Dis.* 2020. Mar. 12. ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
48. Wong C., Lam C., Wu A. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome // *Clin. Exp. Immunol.* 2004. Vol. 136 (1). P. 95–103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
49. Mahallawi W., Khabour O., Zhang Q., Makhdoum H., Suliman B. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile // *Cytokine.* 2018. Vol. 10. P. 8–13. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.025.
50. Nicholls J., Poon L., Lee K. et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome // *Lancet.* 2003. Vol. 361 (9371). P. 1773–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13413-7.
51. Gu J., Gong E., Zhang B. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 202 (3). P. 415–424. doi: 10.1084/jem.20050828.
52. Li T., Qiu Z., Zhang L. et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome // *J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 189 (4). P. 648–651. doi: 10.1086/381535.
53. Smits S., Lang A., van den Brand J. et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6 (2). e1000756. doi: 10.1371/journal.ppat.1000756.
54. Rockx B., Baas T., Zornetzer G. et al. Early upregulation of acute respiratory distress syndrome-associated cytokines promotes lethal disease in an aged-mouse model of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // *J. Virol.* 2009. Vol. 83 (14). P. 7062–7074. doi: 10.1128/JVI.00127-09.
55. Hue S., Beldi-Ferchiou A., Bendib I. et al. Uncontrolled Innate and impaired adaptive immune responses in patients with COVID-19 ARDS // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Aug 31. doi: 10.1164/rccm.202005-1885OC. Online ahead of print.
56. Wong J., Viswanathan S., Wang M. et al. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia // *Future Med. Chem.* 2017. Vol. 9 (2). P. 169–178. doi: 10.4155/fmc-2016-0181.
57. Tyrrell D. The efficacy and tolerance of intranasal interferons: studies at the Common Cold Unit // *J. Antimicrob. Chemother.* 1986. Vol. 18, Suppl B (Suppl B). P. 153–156. doi: 10.1093/jac/18.supplement_b.153.

58. Omrani A., Saad M., Baig K. et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study // *Lancet Infect Dis.* 2014. Vol. 14 (11). P. 1090–1095. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X.
59. Zumla A., Chan J., Azhar E. et al. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016. Vol. 15 (5). P. 327–347. doi: 10.1038/nrd.2015.37.
60. Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons — Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19 // *Cell Host & Microbe.* 2020. Vol. 27 (6). P. 870–878. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
61. Zhou Q., Chen V., Shannon C., Wei X-S., Xiang X., Wang X., Wang Z.-H., Tebbutt S., Kollmann T., Fish E. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19 // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11:1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061.
62. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Drug Discoveries & Therapeutics.* 2020. Vol. 14 (1). P. 58–60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
63. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systemic review // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92 (5). P. 479–490. doi: 10.1002/jmv.25707.
64. Filocamo G., Mangioni D., Tagliabue P. et al. Use of anakinra in severe COVID-19: A case report // *Int. J. Infect Dis.* 2020. Vol. 96. P. 607–609. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.026.
65. Franzetti M., Pozzetti U., Carugati M. et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe COVID-19: A case report // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 97. P. 215–218. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.050.
66. Luo W., Li Y., Jiang L., Chen Q., Wang T., Ye D. Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19 // *Trends Pharmacol. Sci.* 2020. Vol. 41 (8). P. 531–543. doi: 10.1016/j.tips.2020.06.007.
67. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J. et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis // *J. Infect. Dis.* 2015. Vol. 211 (1). P. 80–90. doi: 10.1093/infdis/jiu396.
68. Shanmugaraj B., Siri wattananon K., Wangkanont K., Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19) // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 38 (1). P. 10–18. doi: 10.12932/AP-200220-0773.
69. Coughlin M., Prabhakar B. Neutralizing human monoclonal antibodies to Severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action and therapeutic potential // *Rev. Med. Virol.* 2012. Vol. 22 (1). P. 2–17. doi: 10.1002/rmv.706.
70. Niu P., Zhao G., Deng Y. et al. A novel human mAb (MERS-GD27) provides prophylactic and postexposure efficacy in MERS-CoV susceptible mice // *Science China Life sciences.* 2018. Vol. 61 (10). P. 1280–1282. doi: 10.1007/s11427-018-9343-8.