

І.С. Нікольський

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»

**Ключові слова:** COVID-19, патогенез, імунітет, імунотерапія.

## ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ТА ІМУНОТЕРАПІЯ COVID-19

**Мета роботи:** систематизувати дані про формування імунопатогенезу COVID-19 і сучасні підходи до імунотерапії. **Матеріал і методи дослідження.** У роботі представлені актуальні питання поетапної взаємодії вірусу з елементами природного й адаптивного імунітету, а також висвітлюються підходи до імунотерапії на основі власних досліджень, інформаційного пошуку в Medline та PubMed, даних у періодичній світовій науковій літературі та методичних рекомендацій МОЗ України. **Результати й обговорення.** Імунопатогенез інфекції формується у протидії їй природного імунітету за участю клітин, які розпізнають патогенасоційовані молекулярні патерни. У результаті розвивається запальна реакція, індукована синтезованими клітинами прозапальними цитокінами, що необхідна для включення адаптивного імунітету. Останній зумовлює протівірусну реакцію, використовуючи функціональну активність різних субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів. У той же час стимуляція клітин природного імунітету іноді набуває небажаного надмірного і системного характеру. Може відбуватися гіперактивація NLRP 3 інфламасоми з потужною продукцією прозапальних цитокінів: інтерлейкіну (IL)-1 $\beta$ , IL-6, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) та багатьох інших. Вони часто індукують запалення у легенях, розвиток якого призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому, нерідко фатального. Імунотерапія включає застосування препаратів протівірусних антитіл вакцинованих або перехворілих, біотехнологічних препаратів моноклональних протівірусних та антирецепторних антитіл. Подальший прогрес імунотерапії пов'язують з клітинною терапією мультипотентними стромальними та іншими стовбуровими клітинами. **Висновки.** Розкриття імунопатогенезу COVID-19 відкриває нові можливості для розробки ефективних лікувальних засобів на основі імунобіотехнології та клітинної терапії.

### ВСТУП

Інфікування організму коронавірусом SARS-CoV-2 відбувається повітряно-краплинним та контактним шляхом. Для проникнення в організм вірус повинен подолати слизовий або шкіряний бар'єр. І він легко це робить завдяки спорідненості з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (ACE 2). Зв'язуванню вірусу з ACE 2 значною мірою сприяє клітинна трансмембранна серинова протеаза 2-го типу (TMPRSS 2), яка активує S-білок рецептора. Відповідно до сучасних даних ACE 2 і TMPRSS 2 експресовані на поверхні багатьох клітин органів дихання, епітелію практично всіх відділів кишечника, ендотелію судин та серця, клітин імунної та нейроендокринної систем. У цих клітинах інфікованих людей закономірно виявляють білки SARS-CoV-2. Проникаючи крізь кон'юнктиву, вірус може поширюватися по зоровому нерву, а з назофарингеальної ділянки ольфакторним трактом — у центральну нервову систему (ЦНС). Дія його з часом проявляється аносмією (втрата нюху) і дисгевзією (порушення смакового відчуття). Таким чином, вірус SARS-CoV-2 може викликати інфекцій-

ний процес на ділянках практично всіх органів та систем організму [32].

Мета роботи: систематизувати дані про формування імунопатогенезу COVID-19 і сучасні підходи до імунотерапії.

### ІМУННА СИСТЕМА БАР'ЄРНИХ ТКАНИН ПРИ COVID-19

Протистояти вірусу найбільшою мірою можуть лише спеціалізовані клітини імунної системи, що входять у структурно-функціональну основу бар'єрних тканин. Таким активним способом захищені вхідні ворота у шкірі, у тому числі завдяки асоційованій зі шкірою лімфоїдній тканині (Skin associated lymphoid tissue — SALT), кишечнику (організована тканина, розташована у власній пластинці шлунка та кишечнику, — пейєрові пляшки, поодинокі фолікули, апендикс та мезентеріальні вузли (Gut associated lymphoid tissue — GALT)), а також бронхах — асоційована бронхіальна лімфоїдна тканина (Bronchus-associated lymphoid tissue — BALT). Без спеціалізованого захисту бар'єрними механізмами неможливо уявити виживання організму, оскільки, наприклад, його слизові

оболонки мають величезну вкриту епітелієм поверхню — близько 400 м<sup>2</sup>, що, звичайно ж, може сприяти її масовому обсіменінню інфекційними агентами, які прагнуть подолати і прорвати цей бар'єр так, як механічний і активний захист.

В епітеліальному пласті слизових оболонок імунна система представлена дендритними клітинами, γδТ-лімфоцитами, рідкісною субпопуляцією CD8αα<sup>+</sup>γδ-Т-клітин, αβCD4<sup>+</sup>-, αβCD8<sup>+</sup>-Т-клітинами і лімфоцитами природних кілерних Т-клітин (NKT). До них у власному шарі прилягають макрофаги, В1 та IgA<sup>+</sup>В-лімфоцити, натуральні кілери (NK)-клітини та тучні клітини, що забезпечує можливість формування ефективної імунної відповіді. Загалом наявність такого розмаїття імунітетів сприяє формуванню лімфоїдних структур та ефективного вродженого імунітету, який активує адаптивний імунітет, що в більшості випадків запобігає розвитку інфекції. В імунних реакціях беруть участь і резидентні клітини.

На слизових оболонках фрагменти інфікованих клітин, що гинуть внаслідок цитопатогенної дії вірусів, розпізнаються та поглинаються макрофагами і дендритними клітинами. Ще один сигнал формується на вірусні компоненти — носії патогенасоційованих мембранних патернів (Pathogen-associated molecular patterns — PAMP) через спеціальні толподібні (TLR)-рецептори клітин вродженого імунітету. У результаті відбуваються активація генів прозапальних цитокінів, необхідних для формування імунного бар'єру, та індукція синтезу інтерферонів 1-го типу. Особливо інтенсивно у цих процесах беруть участь макрофаги. Інтерферони 1-го типу є потужними факторами противірусного захисту, оскільки викликають деградацію вірусної РНК та перешкоджають реплікації вірусів.

Компоненти вірусу процесуються дендритними клітинами, вбудовуються в головний комплекс гістосумісності I (MHC-I) та II класу (MHC-II) і далі транспортуються на клітинну поверхню, що робить можливим представлення вірусних молекул відповідно CD8<sup>+</sup>- та CD4<sup>+</sup>-Т-лімфоцитам. Запускається адаптивна імунна відповідь, в процесі якої диференціюються субпопуляції Т-лімфоцитів Th1 та Th2. Перші продукують IL-2 та інтерферон (IFN) і забезпечують активність цитотоксичних CD8<sup>+</sup>-Т-лімфоцитів. Th2-субпопуляція разом з В-лімфоцитами відповідає за формування гуморального імунітету. Антитіла, що утворюються, нейтралізують вільні віруси та запобігають інфекції клітин. Під час імунної відповіді виникають Т- та В-клітини пам'яті, специфічні до вірусних антигенів, що суттєво посилює вторинний гуморальний та клітинний імунітет.

На перших етапах велику роль відіграють стресорні білки, що експресуються на мембрані інфікованих клітин. Вони розпізнаються активаційними молекулами NKT-клітин NKG2D, експресованими NKT-клітинами, що реагують на синтез IFNγ. Сигнал клітинного стресу також сприймається NK-клітинами, які лізують заражені клітини-мішені.

Між тим, у бронхопальмональному тракті лімфоїдні фолікули виявляються менше ніж у половини людей. Тут наявність або відсутність фолікулів визначаються рівнем антигенного навантаження, головним

чином під час онтогенетичного розвитку слизової оболонки. З відсутністю фолікулів пов'язують неефективність вакцинації живим вірусом через трахеобронхіальне дерево. Але слід відмітити, що при зараженні дихальних шляхів описано також і утворення перехідних фолікулів.

Наявність організованої лімфоїдної тканини дуже важлива для активного сприйняття антигенного сигналу певною ділянкою бар'єрних тканин, що значною мірою сприяє реалізації унікальної для захисту слизових оболонок імуноглобуліну А (IgA)-антитільної відповіді В-лімфоцитів, що тут знаходяться. Їх реакція розвивається відповідно до типу залежного від Th2 гуморального імунітету. Цьому сприяє представлення антигену тучними клітинами та В-лімфоцитами за участю локально синтезованого IL-4, а переважаюча локалізація в lamina propria саме попередників IgA-продукуючих клітин забезпечує утворення IgA-антитіл. Використовуючи механізм трансцитозу, IgA-антитіла проходять через епітеліальні клітини, збагачені секреторним компонентом, який захищає їх від протеолізу, і нейтралізують інфекційні агенти на поверхні слизових оболонок.

Оптимальні умови для розвитку Th1-залежної клітинної відповіді створюються в регіонарних лімфатичних вузлах, де індукторні пептиди представлені лімфоцитами на поверхні дендритних клітин з високою щільністю допоміжних молекул CD80 та CD86. Як результат, CD4<sup>+</sup>-клітини синтезують IL-2, IL-12 і диференціюються в Th1-клітини. Синтезовані цитокіни сприяють експансії цитотоксичних CD8<sup>+</sup>-клітин, які залишають лімфатичні вузли і мігрують у запалені ділянки слизової оболонки через наявність судин з активованим ендотелієм, що експресує рецептори молекул адгезії судинних клітин ICAM-1 та VCAM-1, і реалізують цитотоксичну функцію у вогнищі. Як результат, у захисті від інфекції беруть участь як природний, гуморальний, так і клітинний імунітет [5].

Слід зазначити, що при інфекції SARS-COV-2 відзначають феномен переважного синтезу антитіл класів IgA та IgG з випередженням через викладені причини IgA та досить слабку імунну відповідь за антитілами класу IgM.

### АНАТОМІЧНІ ТА ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ВАЖЛИВІ ДЛЯ РОЗГОРТАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

Важливе значення в патогенезі COVID-19 мають анатомічні особливості розташування біля лімфоїдних структур кровносною судинної мережі. У верхніх дихальних шляхах носова порожнина є найбільш васкуляризованою. У ділянці нижньої раковини є сплетення вен з широким діаметром. Щільну мережу утворюють лімфатичні судини, пов'язані з субарахноїдальним простором та периваскулярними структурами різних частин головного мозку. Загалом слизова мембрана гортані, трахеї та бронхів щільно вкрита епітелієм, але близьке розташування густої судинної мережі створює високі ризики механічного прориву в неї інфекції.

У контексті COVID-19 особливу увагу слід приділяти участі в процесі легень, оскільки найчастіше тяжкий перебіг на початку захворювання та летальні його на-

слідки визначаються початковим розвитком на їх території системного «цитокінового шторму» з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС).

Структурно-функціональною респіраторною одиницею легень є ацинус. Це система альвеол, розташованих у стінах дихальних бронхіол, альвеолярних ходів та мішечків, де здійснюється обмін газом між кров'ю та повітрям. У легенях людини є близько 150 000 ацинусів. Загальна кількість альвеол у людей досягає 300–400 млн. Їх поверхня при максимальному вдиху може досягти 140 м<sup>2</sup>, площі, що забезпечує насичення крові в нормі. Альвеоли обмежені тонкими сполучно-тканинними перегородками (близько 2–10 мкм), в яких проходять капіляри крові, займаючи близько 80% площі перегородки. Внутрішня поверхня альвеол вкрита двома основними типами клітин: респіраторними альвеолоцитами (пневмоцити 1-го типу) та альвеолоцитами, що виділяють сурфактант (пневмоцити 2-го типу). Пневмоцити 1-го типу займають близько 95% поверхні альвеол. На своїй вільній поверхні вони мають короткі цитоплазматичні вирости, які спрямовані до порожнини альвеол, що значно збільшує загальну площу контакту повітря з поверхнею епітелію. Зовні до базальної мембрани пневмоцитів прилягають кровеносні капіляри, що проходять міжальвеолярними перегородками. Альвеоли тісно прилягають одна до одної, а капіляри, що їх оточують, контактують з поверхнями декількох сусідніх альвеол. У альвеолярних капілярах діаметром 5–7 мкм еритроцити розташовані в один ряд, що створює оптимальні умови для газообміну між альвеолярним повітрям та гемоглобіном еритроцитів.

Глибока мережа легеневої лімфатичної системи знаходиться всередині легеневої частки, у міжчасткових перегородках і розташована навколо судин та легеневої бронхії. У самих бронхах лімфатичні судини утворюють два анастомозуючих сплетіння: у слизовій оболонці та у підслизовому каркасі.

Дифузія газів через альвеолокапілярну мембрану залежить, згідно із законом Фіка, від властивостей мембрани та різниці у парціальному тиску газів з обох боків мембрани. Однак оскільки дифузія газів з альвеол відбувається в кров, що рухається, її ефективність залежить і від об'єму циркулюючої капілярної крові.

Погіршення дифузії газу в легенях пов'язане з кількома факторами: зменшенням площі альвеолокапілярної мембрани, її потовщенням, зниженням трансмембранного градієнта парціального тиску газу в системі альвеола — кров через погіршення альвеолярної вентиляції, зменшенням об'єму капілярної крові, а також часу експозиції контакту еритроцитів з альвеолярним повітрям. Найчастіше дифузійна поверхня зменшується при запальних процесах, коли відбувається потовщення стінок альвеол та капілярів зі збільшенням шару новоствореної сполучної тканини між ними, а також кількості рідини в інтерстиції (інтерстиціальний набряк), який, як правило, утворює альвеолокапілярну блокаду. Інтерстиціальний (проміжний) набряк може бути грізним попередником фактичного набряку легень. Велике значення для розвитку наведених явищ має пошкодження ендотелію легеневої мікросудин, зокрема, при різних системних запальних про-

цесах та гіперцитокіновій імунній відповіді з подальшим розвитком ГРДС.

Таким чином, драматичні патологічні зміни в організмі, у тому числі на полі легеневої тканини, виникають не раптово, а мають свою передісторію динаміки патологічних процесів [2].

## ПОЧАТКОВИЙ ЕТАП ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

Отримані дані свідчать, що на початку хвороби першими інфікуються клітини епітелію порожнини носа. Саме ці клітини найраніше дають позитивний результат тесту методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на SARS-CoV-2. Розмноження в них вірусів, їх цитопатогенна дія призводять до виходу на поверхню слизової оболонки великої кількості вірусних частинок, їх просування далі по дихальних шляхах із залученням в інфекційний процес великої кількості передлежачих епітеліальних клітин. Імунна система реагує активацією природного імунітету, запаленням, локальним синтезом інтерферонів та інших цитокінів, у тому числі IL-1 та TNF, які в деяких випадках через активацію нейроендокринної мережі можуть викликати лихоманку, знижуючи тепловіддачу та підвищуючи теплопродукцію.

Так, у процесі цитопатогенної дії на епітелій дихальних шляхів і у боротьбі з імунним захистом та індукцією місцевого запального процесу, підкріпленого невеликою лихоманковою реакцією, SARS-CoV-2 спускається по слизовій оболонці, поширюючись від клітини до клітини, а також у складі продуктів секреції та розпаду клітин вищерозташованих слизових оболонок — до тканини легень, проте не торкаючись її істотно. Таким чином, на цій стадії патологічний процес практично обмежений вірусним бронхітом.

Клінічно він проявляється після закінчення інкубаційного періоду, який у середньому триває близько 6 днів. Потім з'являються клінічні прояви патологічного процесу: підвищення температури тіла, як правило, незначне, сухий кашель, відчуття закладеності у грудній клітці, біль у горлі, нежить, стомлюваність, пригнічення нюхових та смакових відчуттів.

У даному варіанті загалом імунна система справляється з нейтралізацією вірусу в ділянці верхніх дихальних шляхів, і можна констатувати легкий перебіг хвороби. Зазвичай такий розвиток хвороби характерний для осіб молодого віку без коморбідної патології.

Аде одночасно з викладеним патологія може розвинути у кишечнику і серцево-судинній системі. При будь-якому ступені тяжкості COVID-19 клінічна картина може доповнюватися вираженою симптоматикою з боку шлунково-кишкового тракту (діарея) та серйозними порушеннями згортання крові з розвитком ендотеліїту, тромбоваскулітів, тромбозів, тромбоблебіту та синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром). Профілактика та лікування коагулопатій під контролем фахівців є життєво необхідними.

## ЦИТОКІНОВИЙ ШТОРМ

Критичного і дуже важкого перебігу хвороба набуває, коли імунна система не справляється з інфекці-

єю, і вірус проривається безпосередньо в тканину легень, індукує цитокиновий шторм, внаслідок чого розвивається ГРДС.

При середньотяжкому та тяжкому перебігу хвороби критичні зміни зумовлені розвитком саме цитокинового шторму, наслідком якого є часто фатальний ГРДС, який може викликати високу летальність. Запобігання ГРДС, його купірування є пріоритетним завданням.

Цитокиновий шторм — це патологічна гіперергічна реакція імунної системи, що часто розвивається на основі вже існуючої імунопатології у відповідь на інфекцію і характеризується швидким і значним підвищенням продукції в організмі багатьох прозапальних цитокинів, які стають головними факторами патогенезу подальших імунних розладів. Так, до хвороб з цитокиновим штормом в основі відносять сепсис [7], гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, синдром активації макрофагів [11], синдром вивільнення цитокинів [10] та гіперзапальний процес, пов'язаний з COVID-19. Однак походження зазначених синдромів, механізми розвитку, клінічна симптоматика, лабораторні знахідки тощо окреслені недостатньо чітко і швидше є гіпотетичним узагальненням деяким чином подібних патологічних процесів.

При COVID-19 цитокиновий шторм починається в результаті проникнення вірусу в пневмоцити та ендотелій судин легень, внаслідок чого стимулюються клітини імунної системи, що призводить до синтезу великої кількості найрізноманітніших прозапальних цитокинів, які головним чином опосередковують та посилюють запалення в тканині легень [20, 25, 26, 30, 31].

Основними прозапальними цитокінами є IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-17, IL-18 та IL-23. Вони продукуються головним чином макрофагами та моноцитами у вогнищі запалення, що необхідно для розгортання адаптивних імунологічних реакцій. Цитокіни виробляються і багатьма іншими клітинами імунної системи. До їх синтезу підключаються і стимульовані продуктами мікроорганізмів епітеліальні, ендотеліальні клітини та фібробласти.

Прозапальні цитокіни синтезуються і секретуються досить швидко. Експресію мРНК відмічають вже через 30–60 хв після стимулу; в позаклітинному середовищі концентрація деяких цитокинів досягає максимуму через 3–4 год. Основна роль прозапальних цитокинів — індукція запальної реакції. Їх найбільш важливий і ранній ефект полягає у посиленні експресії молекул адгезії на ендотеліальних клітинах та лейкоцитах, що призводить до міграції лейкоцитів з кров'яного русла у вогнище запалення та розвитку цілого ряду метаболічних і клітинних реакцій. Прозапальні цитокіни чинять переважно місцеву дію. Однак вихід у циркуляцію їх надмірної кількості призводить до розвитку системного запалення. На цьому рівні прозапальні цитокіни стимулюють продукцію білків гострої фази, викликають лихоманку, діють на нервову та ендокринну системи, а у високих дозах призводять до патології, подібної до септичного шоку.

До гострофазних білків відносять пентраксини (С-реактивний білок, сироватковий амیلлоїд, пентраксин 3 (PTX 3), транспортні білки

(манозозв'язувальний білок, гептаглобін та ін), протеїди (трипсиноген, гранзими та ін), інгібітори протеаз ( $\alpha_2$ -макроглобулін), компоненти комплементу, фактори згортання крові (фібриноген, протромбін, фактор VIII, плазміноген), інші білки (ангіотензиноген, фібронектин та ін).

У перші 2–3 доби розвитку запалення концентрація гострофазних пентраксинів у крові може підвищуватися у 10 000 разів. С-реактивний білок та сироватковий амیلлоїд Р утворюються гепатоцитами. Основний індуктор їх синтезу — IL-6. Білок РТХ 3 виробляють мієлоїдні, епітеліальні клітини та фібробласти у відповідь на дію прозапальних цитокинів (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ). При запаленні концентрація пентраксинів у крові різко зростає: С-реактивного білка — у 1000 разів, РТХ 3 — у 40–50 разів. Пік концентрації досягається через 6–8 год від початку запалення.

Один із основних механізмів індукції цитокинового шторму SARS-CoV-2 реалізується через наявність клітин багатьох типів, включаючи елементи природного імунітету, ендотеліальні, гемопоетичні, печінкові, міокардіальні клітини і, звичайно, легеневої епітелії, потужну прозапальну систему — цитозольний білок, основний компонент однойменного типу інфламасом (NLRP 3 інфламасоми). Система активується у відповідь на стимуляцію ангіотензином II [28]. У результаті поєданого впливу на клітину вірусу та високого рівня ангіотензину II відбувається гіперактивація NLRP 3 інфламасоми, що супроводжується розвитком піроптозу в легеневому епітелії, ниркових клітинах та кардіоміоцитах [22].

З іншого боку, така дія на NLRP 3 інфламасоми індукує за допомогою внутрішньоклітинної каспази 1 імунну відповідь, що веде до потужної продукції проінфламаторних цитокинів, відкриття пор gasdermin D (GSDVD) каналів в клітинних мембранах для виходу DAMPs, за участю яких відбуваються подальші молекулярні зміни. Повідомляється про значне підвищення сироваткового рівня цитокинів: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IP10, MCP1, MIP1A, MIP1. Причому у пацієнтів з більш тяжким перебігом захворювання виявляють значно вищий рівень цитокинів IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP 1, MIP 1A, TNF $\alpha$  [13].

Виділяється Th17-тип цитокинової відповіді [31]. Th17 продукують велику кількість TNF $\alpha$ , власне IL-17, GM-CSF, IL-21 та IL-22. IL-17 стимулює продукцію гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF) — посилення гранулоцитопоезу та залучення нейтрофілів. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  викликають більше системне запалення, хемокини KC, MIP2A, IK-8, IP10, MIP 3A рекрутують імунні клітини в інфільтрати, а матриксні металопротеїнази беруть участь у пошкодженні та ремоделюванні тканини.

Усі цитокіни, що продукуються, мають свої більш-менш важливі точки впливу. Головне полягає в тому, що всі вони формують цитокиновий шторм, який і призводить до розвитку ГРДС і порушень гемостазу.

Як правило, при цитокиновому штормі виникає лихоманка, наявність якої може свідчити про гіперцитокінемію ще до отримання будь-яких лабораторних даних. Лихоманка — класичний патологічний процес [2],

який виявляється підвищенням температури тіла внаслідок перебудови терморегуляції у відповідь на дію пірогенних факторів.

Пірогенними називаються речовини, які, проникаючи в організм або утворюючись усередині нього, викликають лихоманку. За походженням їх поділяють на екзогенні (в основному інфекційні) та ендogenous (із клітин, головним чином — імунної системи). За механізмом дії розрізняють первинні (індукторні) та вторинні (справжні) пірогени. Первинні пірогени ініціюють процес, спонукаючи клітини імунної системи до синтезу вторинних пірогенів, які викликають лихоманку, впливаючи на механізми терморегуляції через гіпоталамічні центри. Основними вторинними пірогенами є цитокіни переважно дистантної дії, особливо IL-1, IL-6 та TNF $\alpha$ . Тому лихоманка є важливою ознакою розвитку та вираженості цитокінового шторму.

Імунна відповідь, запалення та лихоманка — це своєрідна тріада, яка визначає реакцію на інфекцію [2]. Розпочавшись у відповідь на інфекційний агент у місці проникнення, у разі недостатності імунних механізмів та запального обмеження процесу основну роль починає відігравати організмenna гострофазна багатокомпонентна пірогенна цитокінова реакція з формуванням вираженого системного запалення і часто серйозними життєзагрозливими порушеннями в системі гемостазу.

Синдром гострої та вираженої дихальної недостатності, що виникає раптово, зумовлений різким зниженням насичення крові киснем внаслідок розвитку широкого інтерстиціального запалення легень [19].

Відповідно до Американсько-європейської погоджувальної конференції (1994 р.) запропонований термін «ГРДС» означає гострий стан із двобічною інфільтрацією легень та тяжкою гіпоксемією за відсутності ознак кардіогенного набряку легень [8]. ГРДС-COVID-19 виникає у перші дні від початку цитокінового шторму. Відзначаються виражена задишка, зниження насичення крові киснем, тахікардія, сухий кашель, ціаноз шкірних покривів. Томографія показує зміни легень на кшталт «матового скла».

Виділяють три фази процесу: ексудативну, проліферативну та фібротичну [18]. В ексудативну фазу під впливом системної та місцевої гіперпродукції прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$ ) та інших прозапальних речовин у легенях розвивається інтерстиціальний набряк. Особливу роль при цьому відіграють активовані макрофаги та циркулюючі нейтрофіли. До того ж ці клітини прикріплюються до епітелію легневих капілярів та вивільняють з цитоплазматичних гранул протеази та токсичні форми кисню, що призводить до пошкодження ендотелію та епітелію альвеол, виходу рідини між цими клітинами, що порушує альвеолярно-капілярний бар'єр. Внаслідок порушення газообміну виникає гіпоксемія [23].

Ситуація може значно посилюватися внаслідок розвитку у легенях тромбоваскулітів. Вірусне і спричинене цитокіновим штормом пошкодження ендотелію називають як SARS-CoV-2-асоційований ендотеліт. Вважають, що він є основною характеристикою COVID-19-мікроангіопатій у легенях, міокарді,

головному мозку та ін. Ураження мікроциркуляторного русла відіграє в патогенезі COVID-19 велику роль. Для легень при COVID-19 характерні виражене повнокрів'я капілярів міхальвеолярних перегородок, а також гілок легневих артерій і вен зі складжами еритроцитів, свіжими фібриновими і організованими тромбами, внутрішньобронхіальними, внутрішньобронхіолярними, інтраальвеолярними, периваскулярними крововиливами, що є субстратом для кровохаркання. Для більшості спостережень характерний виражений альвеолярно-геморагічний синдром, аж до формування геморагічних інфарктів. Тромбоемболія легеневої артерії також характерна для COVID-19.

У багатьох спостереженнях виявлено зміни і в інших органах, які можуть бути наслідком генералізованої коронавірусної інфекції: у кишечнику (катаральний та геморагічний гастроентероколіт), головному мозку та м'якій мозковій оболонці (енцефаліт, мєнінгіт), серці (міокардит) та інших органах виявляють ураження мікроциркуляторного русла у зв'язку з розвитком ГРДС. Описані типові для COVID-19 шкірні прояви — від геморагічного синдрому до висипу різного виду.

Таким чином, саме цитокіновий шторм при COVID-19 призводить до розвитку ГРДС, поліорганної недостатності і може бути причиною високої летальності. Вираженість ГРДС багато в чому визначає особливості розвитку захворювання.

Найчастішими клінічними проявами хвороби при середньотяжкому розвитку ГРДС є частота дихання більше 22/хв, задишка при фізичному навантаженні, мінімальний або середній обсяг уражень легень (рентгенографія, комп'ютерна томографія — КТ), сатурація менше 95%, температура тіла до 38 °C.

Зазвичай при найбільш вираженому ГРДС відмічають частоту дихання більше 30/хв, сатурацію менше 93%, поширене ураження легень, температуру тіла вище 38 °C, зниження рівня свідомості, нестабільну гемодинаміку, можливу поліорганну недостатність.

З урахуванням клінічної картини захворювання та досліджень аутопсійного матеріалу виділяють наступні клінічні та морфологічні маски COVID-19: легенева, серцева, мозкова, кишкова, ниркова, печінкова, діабетична, тромбоемболічна, септична (за відсутності бактеріального або мікотичного сепсису), мікроангіопатична та шкірну [4].

## ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ

Уже в ранній період ГРДС виявляють підвищений рівень D-димеру у крові, що свідчить про локальну судинну дисфункцію з коагулопатією і мікротромбозами. Визначаються антитіла до фосфоліпідів із клінічною картиною вираженого антифосфоліпідного синдрому. Значно зростає рівень С-реактивного білка і IL-6, що індукує його синтез.

Кількість С-реактивного білка корелює зі швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ), яка багато в чому залежить від вмісту в крові білка гострої фази фібриногену, що має період напіввиведення близько 1 тиж. Тому кілька днів С-реактивний білок знаходиться на високому рівні навіть при зменшенні вираженості запалення

ня. При невисокому рівні фібриногену напіввиведення С-реактивного білка становить 6–8 год, внаслідок чого його рівень спочатку стрімко підвищується, але може швидко повернутися до нормального діапазону при ефективному лікуванні.

## ІМУНОТЕРАПІЯ

З урахуванням викладеного зрозуміло, що при імунотерапії хворих на COVID-19 вирішуються переважно такі завдання:

1. Антивірусна імунотерапія з метою інактивації SARS-CoV-2 на ранніх етапах розвитку хвороби. Переконливу лікувальну ефективність показала плазма хворих, що одужують, та вакцинованих, з якої готують препарати специфічних імуноглобулінів, і використовують їх з високою ефективністю [16, 17]. Впроваджуються противірусні біотехнологічні моноклональні антитіла (казиривімаб, імдевімаб, регданвімаб) (Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», 2022).

2. Блокування розвитку цитокинового шторму з метою запобігання розвитку ГРДС (біотехнологічні моноклональні антитіла проти рецепторів цитокінів, стероїди).

3. Здійснення профілактики та усунення коагулопатій.

На запобіганні цитокиновому шторму зосереджується найпильніша увага (контроль — щодо лихоманки та появи гострофазних білків і прозапальних цитокінів). Вирішення цього завдання ефективно гальмує розвиток захворювання. При виникненні ознак цитокинового шторму застосовують стероїдні препарати (дексаметазон, метилпреднізолон), що ефективно пригнічують продукцію цитокінів, а також тоцилізумаб (блокатор рецептора до IL-6) і канакінумаб (блокатор рецептора до IL-1β) та інші біотехнологічні препарати, що наразі з'являються [1].

Стосовно кількості лікарських препаратів і тривалості їх застосування в США пропонують діяти відповідно до парадигми «бий сильно — бий рано» [29].

Призначати антибіотики рекомендують лише при діагностованій бактеріальній пневмонії. Головні діагностичні критерії: кашель з мокротинням; лейкоцитоз; виявлення у сироватці крові прокальцитоніну.

Поряд із застосуванням лікарських препаратів розробляються і варіанти клітинної терапії. На особливу увагу заслуговує факт значно вищої смертності від нової коронавірусної інфекції серед осіб старшого віку, що, ймовірно, є наслідком особливого вікового імунodefіциту, який відзначають у літніх людей.

Його механізми в основних рисах на сьогодні стали вже досить добре відомими. Зокрема, пригнічення імунітету може бути наслідком накопичення в організмі з віком так званих клітин-зомбі, що позначаються в науковій літературі як «секретомі» через величезну кількість невластивих молодим людям супресорних цитокінів. Ймовірно, корекція вікового імунodefіциту стане ефективнішою внаслідок поповнення організму функціонально повноцінними імунними клітинами.

Найбільш підходящими джерелами для клітинної імунотерапії вважаються стовбурові гемопоетичні клі-

тини та мультипотентні стромальні клітини, що забезпечують оптимальні умови для реалізації можливостей наявних клітин імунної системи, а також сприяють диференціюванню незрілих клітин імунної системи, що можуть ефективно виконувати притаманні їм захисні функції [3, 6, 9, 12, 14, 15, 21, 24, 27].

Наявні наукові дані та клінічний досвід застосування трансплантації мезенхімальних та гемопоетичних стовбурових клітин, особливо в ревматології, онкогематології та радіаційній медицині, можна розглядати як переконливе практичне обґрунтування актуальності розширення показань для впровадження клітинних препаратів в імунотерапію при COVID-19.

## ВИСНОВКИ

Розкриття імунопатогенезу COVID-19 відкриває нові можливості для розробки ефективних лікувальних засобів на основі імунобіотехнології та клітинної терапії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Андрейчин М.А., Ничик Н.А., Завіднюк Н.Г. та ін.** (2020) Лікування хворих з COVID-19 на сучасному етапі. Інфекційні хвороби. 3(101): 5–17.
2. **Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Крысталь Н.В.** (2015) Патофізіологія. Медицина, Київ. 744 с.
3. **Нікольський І.С., Бутенко Г.М.** (2021) Клітинна терапія в ревматології: можливі напрямки. Український ревматологічний журнал. 86 (4): 8–17. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16532.
4. **Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»** (2022).
5. **Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.** (2000) Иммунология (Пер. с англ.). 581 с.
6. **Adugna D.G.** (2021) Current Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Severe COVID-19 Patients: Review. Stem Cells Cloning. 14: 71–80. doi: 10.2147/SCCAA.S333800.
7. **Behrens E.M., Koretzky G.A.** (2017) Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. Arthritis Rheumatol. 69(6): 1135–1143. doi: 10.1002/art.40071.
8. **Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al.** (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 149(3 Pt. 1): 818–24. doi: 10.1164/ajrcm.149.3.7509706.
9. **Cai Q., Yin F., Hao L. et al.** (2021) Research Progress of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Severe COVID-19. Stem Cells Dev. 30(9): 459–472. doi: 10.1089/scd.2020.0198.
10. **Canna S.W., Behrens E.M.** (2012) Making sense of the cytokine storm: a conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. Pediatr. Clin. North Am., 59(2): 329–44. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.002.
11. **Cron R.Q., Schulert G.S., Tattersall R.S.** (2020) Defining the scourge of COVID-19 hyperinflammatory syndrome. Lancet Rheumatol. (12): e727–e729. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30335-0.
12. **Demchenko D.L., Nikolskiy I.S.** (2019) The effects of co-transplantation of bone marrow hematopoietic stem cell and thymic multipotent stromal cells on the immune system of mice during its regeneration after cyclophosphamide treatment. Cell and Organ Transplantation, 7(1): 54–59. doi:10.22494/cot.v7i1.95.
13. **Huang C., Wang Y., Li X. et al.** (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
14. **Jayaramayya K., Mahalaxmi I., Subramaniam M.D. et al.** (2020) Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem-cell-derived exosomes for COVID-19 treatment. BMB Rep. 53(8): 400–412. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.8.121.

## IMMUNOPATHOGENESIS AND IMMUNOTHERAPY COVID-19

I.S. Nikolsky

State Institution «National Scientific Center  
Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative  
Medicine named after Academician  
M.D. Strazhesko of the National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine»

15. Jeyaraman M., John A., Koshy S. et al. (2021) Fostering mesenchymal stem cell therapy to halt cytokine storm in COVID-19. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1867(2): 166014. doi: 10.1016/j.bbdis.2020.166014.

16. Li H., Wang Y.M., Xu J.Y. et al. (2020) Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 43(3): 170–172. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.004.

17. Li X.Y., Du B., Wang Y.S. et al. (2020) The key-points in treatment of the critical coronavirus disease 2019 patient. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 43(0): E026. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200224-00159.

18. Longo D., Fauci A., Kasper D. et al. (2011) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition. McGraw-Hill Education, ISBN 0-07-174889-X.

19. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. (2012) The acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Invest.*, 122(8): 2731–2740. doi: 10.1172/JCI60331.

20. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al.; HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229): 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

21. Nikolska V.V., Semenova Y.-M.O., Taranukha L.I. et al. (2021) Cultural Properties of Cryopreserved Thymic Multipotent Stromal Cells and Fetal Skin- and Muscle-Derived Cells. *Probl. Cryobiol. Cryomed.*, 31(3): 249–257.

22. Pinar A.A., Scott T.E., Huuskens B.M. et al. (2020) Targeting the NLRP3 inflammasome to treat cardiovascular fibrosis. *Pharmacol Ther.* 209: 107511. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107511.

23. Porter R. (2011) The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (Merck Manual of Diagnosis & Therapy). Rahway, N.J., U.S.A: Merck. ISBN 0-911910-19-0.

24. Rajarshi K., Chatterjee A., Ray S. (2020) Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnol. Rep. (Amst)*, 26: e00467. doi: 10.1016/j.btre.2020.e00467.

25. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., López-Guillermo A. et al. (2014) Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*, 383(9927): 1503–1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.

26. Ratajczak M.Z., Kucia M. (2020) SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine «storm» and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia*, 34(7): 1726–1729. doi: 10.1038/s41375-020-0887-9.

27. Sahu K.K., Siddiqui A.D., Cerny J. (2020) Mesenchymal Stem Cells in COVID-19: A Journey from Bench to Bedside. *Lab. Med.*, 52(1): 24–35. doi: 10.1093/labmed/lmaa049.

28. Sun N.N., Yu C.H., Pan M.X. et al. (2017) Mir-21 Mediates the Inhibitory Effect of Ang (1-7) on AngII-induced NLRP3 Inflammasome Activation by Targeting Spry1 in lung fibroblasts. *Sci Rep.* 7(1): 14369. doi: 10.1038/s41598-017-13305-3.

29. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P. et al. (2012) Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 76(1): 16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.

30. Wong C.K., Lam C.W., Wu A.K. et al. (2004) Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 136(1): 95–103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.

31. Wu D., Yang X.O. (2020) TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 53(3): 368–370. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.

32. Zhou M., Zhang X., Qu J. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med.* 14(2): 126–135. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.

**Abstract.** The purpose of the study is to systematize data on the formation of COVID-19 immunopathogenesis and modern approaches to immunotherapy. **Materials and methods.** The paper presents topical issues of the phased interaction of the virus with elements of natural and adaptive immunity. Approaches to immunotherapy are covered on the basis of own research and informative search in Medline and PubMed, data in the periodical world scientific literature and methodological recommendations of the Ministry of Health of Ukraine. **Results and discussion.** The immunopathogenesis of infection is formed in natural immunity response with the participation of cells that recognize pathogen-associated molecular patterns. As a result, an inflammatory reaction develops, induced by synthesized of pro-inflammatory cells cytokines, which is necessary for the activation of adaptive immunity. Adaptive immunity carries out an antiviral reaction using the functional activity of various subpopulations of T- and B-lymphocytes. At the same time, stimulation of natural immunity cells can take on an undesirable excessive and systemic character. Hyperactivation of the NLRP3 inflammasome can occur with a powerful production of pro-inflammatory cytokines: IL 1 $\beta$ , IL 6, TNF $\alpha$ , and many others. They can induce inflammation in the lungs, the development of which leads to acute respiratory distress syndrome, often fatal. Immunotherapy includes the use of antiviral antibody preparations of vaccinated or recovered people, biotechnological preparations of monoclonal antiviral and antireceptor antibodies. Further progress in immunotherapy is associated with cell therapy with multipotent stromal and other stem cells. **Conclusion.** Uncovering the immunopathogenesis of COVID-19 opens up new opportunities for the development of effective therapeutic agents based on immunobiotechnology and cell therapy.

**Key words:** COVID-19, pathogenesis, immunity, immunotherapy.

**Адреса для листування:**

Нікольський І.С.

02154, Київ, бульв. Ігоря Шамо, 2/7, кв. 117

E-mail: prof.nikolsky@gmail.com