

COVID-19 И ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Л.А.Болотская, Р.К.Смышляева

COVID-19 AND TYPES OF ALLERGIC REACTIONS

L.A.Bolotskaya, R.K.Smyshlyayeva

Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, pathology528@mail.ru

Нами проанализирована взаимосвязь этапов формирования и развития реакций III типа и коронавирусной инфекции и общность патогенеза. Этиологический фактор, связанный с вирусом SARS-CoV-2, генетические факторы, медиаторы воспаления, тканевое повреждение, фармакотерапия демонстрируют много сходного с данным типом аллергических реакций.

Ключевые слова: типы иммунных реакций, аутоиммунные заболевания, аутоиммунитет, эндотелиальная дисфункция, SARS-CoV-2

Для цитирования: Болотская Л.А., Смышляева Р.К. COVID-19 и типы аллергических реакций // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.58-60. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).58-60](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).58-60)

We have analyzed the relationship between the stages of formation and development of type III reactions and coronavirus infection and the generality of pathogenesis. The etiological factor associated with the SARS-CoV-2 virus, genetic factors, inflammatory mediators, tissue damage, pharmacotherapy have much in common with this type of allergic reaction.

Keywords: types of immune responses, autoimmune diseases, autoimmunity, endothelial dysfunction, SARS-CoV-2

For citation: Bolotskaya L.A., Smyshlyayeva R.K. COVID-19 and types of allergic reactions // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.58-60. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).58-60](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).58-60)

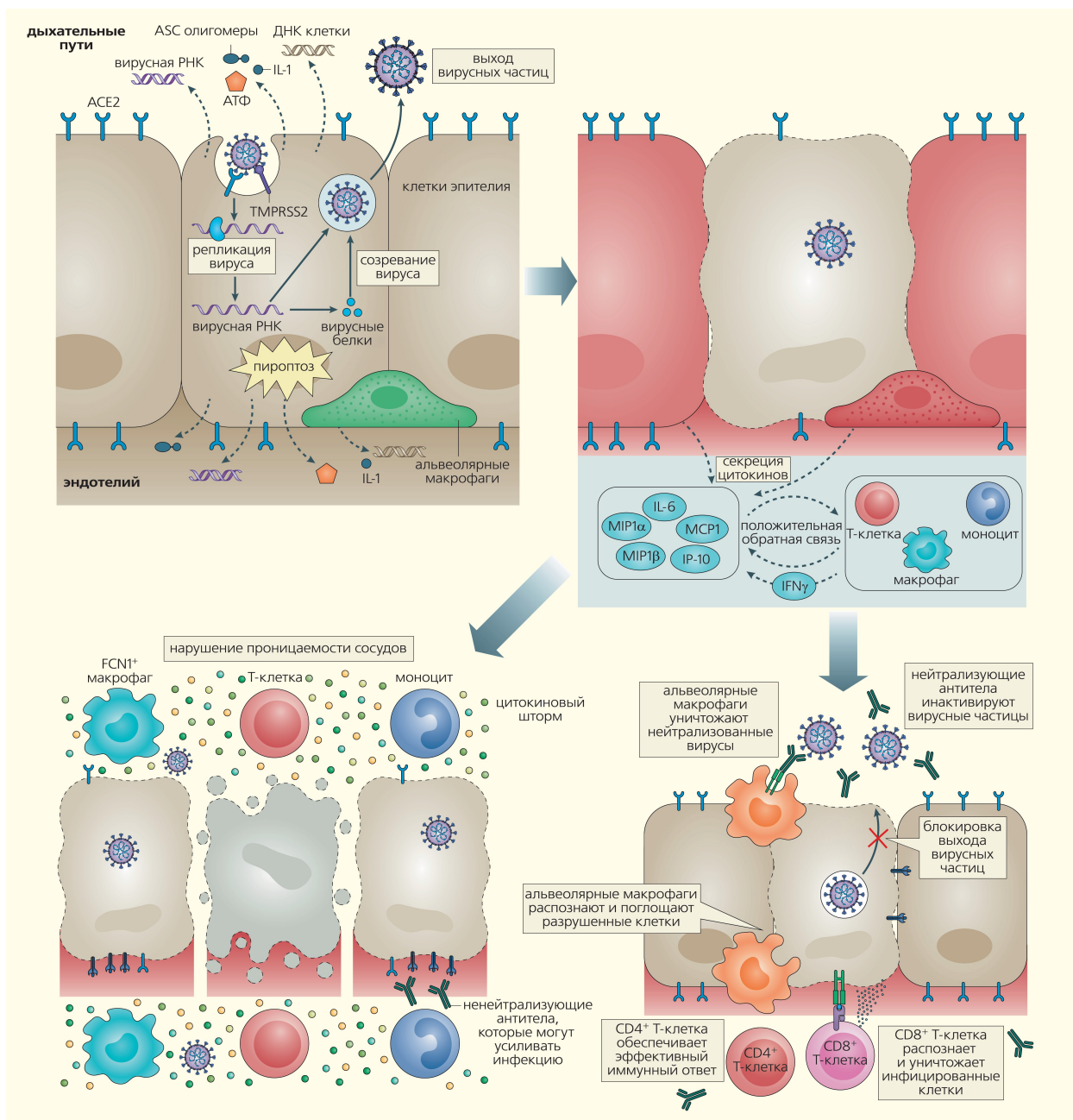
В нашей статье «Типы аллергических реакций, механизмы их развития. III тип аллергических реакций. Часть I» [1], описывая патогенез этого типа реакций (иммунокомплексные преципитиновые), мы упоминали иммунные комплексы, образованные антигеном и соответствующим иммуноглобулином, приводящие к повреждению тканей и развитию аутовоспалительной реакции через активацию факторов системы комплемента [2]. Особенно широко проблема иммунопатологии привлекла наше внимание во время развития пандемии коронавирусной болезни-2019 (COVID-19), поскольку этиологический фактор, связанный с вирусом SARS-CoV-2, генетические факторы, медиаторы воспаления, тканевое повреждение, фармакотерапия демонстрируют много сходного с данным типом аллергических реакций, подразумевающая аутовоспаление [3].

Существующие гипотезы аутоиммунных расстройств, роли инфекции в их развитии полностью не объясняют процессы патогенеза, однако роль вирусов остается значимой в развитии аутоиммунной патологии, поскольку раскрывается взаимодействие инфекции с тканями-мишенями [4]. Имеющиеся исследования [5-7], описывая жизненный цикл коронавируса SARS-CoV-2, позволяют рассматривать его как суперантиген. Жизненный цикл коронавируса в клетках хозяина при развитии инфекции (проникновение вируса в клетку, трансляция полипротеинов и процессинг репликативного комплекса, репликация и транскрипция вируса, синтез структурных белков, сборка и отпочковывание вирионов, выход — экзоцитоз) стандартен для любой вирусной инфекции с той лишь поправкой, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клет-

ку с помощью S-белка при взаимодействии с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (АПФ2), экспрессия которого наблюдается на клетках большинства тканей [8], в том числе в нервных клетках различных отделов головного мозга, что делает их чувствительными к инфицированию вирусом SARS-CoV-2 и приводит к развитию различной неврологической патологии [9]. Вирус SARS-CoV-2 способен индуцировать разбалансировку («асинхронизацию») врожденного и приобретенного иммунного ответа: замедленный синтез интерферонов в первые дни инфекции, подавление функции Т-лимфоцитов в верхних дыхательных путях с последующим угнетением местной иммунной защиты на фоне развивающегося «цитокинового шторма». Это частично объясняет причины развития тяжелых форм коронавирусной инфекции у людей старше 60 лет, чей тимус не производит новые Т-лимфоциты [10].

В работах [5,10] описывается механизм развития иммунокомплексной патологии следующим образом: в дыхательных путях вирус SARS-CoV-2 связывается с поверхностными рецепторами (ACE2 и TMPRSS2) эпителиальных клеток, проникнув в которые вирус размножается и выходит в межклеточное пространство. Молекулы разрушенных эпителиальных клеток АТФ, нуклеиновые кислоты (вирусная РНК, ДНК клетки), ASC олигомеры активируют альвеолярные макрофаги с последующей продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, IP-10, MIP1 α , MIP1 β и MCP1).

Происходит привлечение других клеток иммунного воспаления (моноцитарно-макрофагального ряда), обеспечивающих презентацию антигена в ком-



Варианты развития иммунного ответа в норме и при COVID-19 [10]

плексе с белками II класса главного комплекса гистосовместимости Т-хелперам 1 типа (Th1) и антигенчувствительным клоном В-лимфоцитов, секрета Th1 гуморальных индукторов иммунопоэза интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерферона-γ (ИФ-γ). Последующая стимуляция пролиферации и дифференцировки соответствующих антигенчувствительных клонов В-лимфоцитов приводит к усилению продукции преципитирующих и комплементсвязывающих антител (АТ) классов IgG1, IgG2, IgG3 и IgM (см. рис.).

В случае развития нормэргического воспаления (внизу справа) Т-киллеры уничтожают зараженные клетки, образовавшиеся АТ нейтрализуют вирусные частицы, а макрофаги быстро очищают легкие от вирусных частиц и остатков погибших клеток. В случае гиперэргического иммунного ответа (внизу слева) активность клеток врожденного иммунитета продолжает нарастать, формируется жизнеугрожаю-

щий феномен «цитокинового шторма», который заключается в неконтролируемой гиперпродукции ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ)-1, -6, -7, -8, -9, -10, -17, гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора, фактора некроза опухоли-α, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, а также хемокинов (CCL-1, -3, -5, -8) [11,12].

Таким образом, вирус SARS-CoV-2 индуцирует аутовоспалительные процессы, при которых ключевым звеном в патогенезе COVID-19 является феномен «цитокинового шторма», что и создает фармакотерапевтическую мишень у таких пациентов. Наряду с этими процессами формируется мультиорганный патология, охарактеризованная как «тромбовоспаление», лежащая в основе COVID-19-ассоциированной коагулопатии. По мнению Е.Л.Насонова: «патогенетические

механизмы тромбовоспаления опосредуются комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), компонентов системы комплемента, формированием NETs (neutrophil extracellular traps), индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия)» [13], характеризуя общность иммунопатогенеза COVID-19 и аутоиммунными заболеваниями, имеющими в своей основе дисфункцию эндотелия [14,15]. Это накладывает требования к проведению диагностических мероприятий данной патологии, при которой, помимо стандартных методов диагностики вируса COVID-19 необходимо лабораторное определение маркеров острого воспаления, в частности — Д-димера, поскольку высокие цифры Д-димера являются также предикторами развития тромбозов [16].

1. Болотская Л.А. Типы аллергических реакций, механизмы их развития. III тип аллергических реакций. Ч. I. // Вестник СурГУ. Медицина. 2016. №3(29). С.6-14.
2. Литвицкий П.Ф. Иммунопатологические синдромы. Аллергия. // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т.6. №5. С.82-86.
3. Ярлин А. А. Иммунология. М.: ГЭОТАРМедиа, 2010. 752 с.
4. Москалец О.В. Роль инфекции в развитии аутоиммунных заболеваний. // Казанский медицинский журнал. 2017. Т.98. №4. С.586-591.
5. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat. Rev. Immunol. 2020. V.20. P.363-374. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-03111-8>
6. Huang K.J., Su I.J., Theron M. et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients // J. Med. Virol. 2005. V.75(2). P.185-194. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.20255>
7. Nile S.H., Nile A., Qiu J. et al. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons // Cytokine Growth Factor Rev. 2020. V.53. P.66-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>
8. Lite C., Ahmed S.S.S.J., Juliet M., Freddy A.J. SARS-CoV-2/human interactome reveals ACE2 locus crosstalk with the immune regulatory network in the host // Pathogens and disease. 2021. V.79(2). Article number: ftab005. DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftab005>
9. Zareh-Shahamati S., Noorbakhsh M., Digaleh H., Safarpour-Lima B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and seizure: An insight into the pathophysiologic mechanisms // Current journal of neurology. 2021. V.20. №1. P.43-48.
10. Кондратова М.С. Не «просто грипп» или особенности иммунного ответа при COVID-19. // Природа. 2020. №6. С.3-7. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0032874X20060010>
11. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. // Lancet. 2020. Vol.395 (10229). P.1033-1034. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
12. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко // Медицинский совет. 2020. №8. С.135-143. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-135-143>
13. Насонов Е.Л. Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии: уроки коронавирусной болезни – 2019 (COVID-19). // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2021. Т.100. №2. С.12-16 DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-12-17>
14. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., Judith A. James. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment

implications // Nat. Rev. Rheumatol. 2020. V.16 (10). P.581-589. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0474-5>

15. Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Суров И.Ю. и др. Эндотелий in vivo и in vitro. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры. // Наука молодых. 2019. Т.7. №3. С.450-465. DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201973450-465>
16. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник ДГМА. 2020. № 2 (35). С.40-61.

References

1. Bolotskaia L.A. Tipy allergicheskikh reaktsii, mekhanizmy ikh razvitiia. III tip allergicheskikh reaktsii. Ch. I. // Vestnik SurGU. Meditsina. 2016. №3(29). S.6-14.
2. Litvitsky P.F. Immunopathological syndromes. Allergy. // Questions of modern pediatrics. 2007. Vol.6. No. 5. S.82-86.
3. Yarilin A. A. Immunology. M.: GEOTARMedia, 2010. P.752.
4. Moskalets O.V. The role of infection in the development of autoimmune diseases. // Kazan medical journal. 2017. T.98. No. 4. S. 586-591.
5. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat. Rev. Immunol. 2020. 20: 363–374. DOI:10.1038/s41577-020-03111-8
6. Huang K.J., Su I.J., Theron M. et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. J. Med. Virol. 2005. 75(2): 185–194. DOI:10.1002/jmv.20255
7. Nile S.H., Nile A., Qiu J. et al. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. Cytokine Growth Factor Rev. 2020. S1359–6101(20)30070-8. DOI:10.1016/j.cytogfr.2020.05.002
8. Lite C., Ahmed S.S.S.J., Juliet M., Freddy A.J. SARS-CoV-2/human interactome reveals ACE2 locus crosstalk with the immune regulatory network in the host. // Pathogens and disease. 2021. 79(2). DOI: 10.1093/femspd/ftab005
9. Zareh-Shahamati S., Noorbakhsh M., Digaleh H., Safarpour-Lima B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and seizure: An insight into the pathophysiologic mechanisms. // Current journal of neurology. 2021. 20. №1. P. 43-48.
10. Kondratova M.S. Not “just the flu” or the pattern of the immune response in COVID-19. // Nature. 2020. No. 6. - P.3-7. DOI: 10.7868 / S0032874X20060010.11. Belov B.S., Muravyova N.V., Tarasova G.M. COVID-19 and rheumatology: so far, so close. // Medical advice. 2020. - No. 8. S. 135-143. DOI: 10.21518 / 2079-701X-2020-8-135-143
11. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. // Lancet. 2020; 395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
12. Belov B.S., Muravyova N.V., Tarasova G.M. COVID-19 and rheumatology: so far, so close. // Medical advice. 2020. No. 8. S. 135-143. DOI: 10.21518 / 2079-701X-2020-8-135-143
13. Nasonov E.L. Problems of autoimmunity and autoinflammation in rheumatology: lessons from coronavirus disease - 2019 (COVID-19). // Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky. 2021. T.100. No. 2. S. 12-16 DOI: 10.24110 / 0031-403X-2021-100-2-12-17
14. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., Judith A. James. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. // Nat. Rev. Rheumatol. 2020; 16 (10): 581–589. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5.
15. Strelnikova E.A., Trushkina P.Yu., Surov I.Yu., Korotkova N.V., Mzhavanadze N.D., Deev R.V. Endothelium in vivo and in vitro. Part 1 Histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. // Science of the Young. 2019. T.7. Number 3. S. 450-465. DOI: 10.23888 / HMJ201973450-465
16. Chamsutdinov N. U., Abdulmanapova D. N. Diagnostics and treatment of COVID-19 and atypical pneumonia caused by SARS-CoV-2 // Vestnik DGMA. 2020. №. 2 (35). P.40-61.