

”АКТИВНОСТЬ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ ПОСЛЕ COVID-19”

Абдуллаева К.А

Мамажонова З.К

Юлдашева С.Л

Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7296395>

Аннотация. Пандемия COVID-19 привела к драматическому и продолжающемуся вот уже более 1 года увеличению числа пациентов, отвечающих пусть неспецифическим, но формализованным клиническим (остролихорадочное начало заболевания, кашель, одышка) и рентгенологическим/компьютер-томографическим (очагово-инфильтративные изменения в легочной ткани) диагностическим критериям внебольничной пневмонии (ВП). Предполагается, что это связано с низким иммунитетом, связанным с другими сопутствующими заболеваниями, такими как диабет, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и метаболический синдром. Но доступная информация об иммунном статусе пациентов с COVID-19 ограничена. Нарушения иммунной системы выражаются либо в подавлении, либо в избыточной стимуляции иммунологической реактивности. Известно, что именно CD4-лимфоциты ответственны за начальный этап развития (инициацию) иммунного ответа практически на все антигены (бактериальные, вирусные, тканевые). CD8-лимфоциты способны узнавать чужеродный антиген только вместе с собственными молекулами этого класса. При ковидной пневмонии наблюдается снижение относительного содержания Т-хелперов, а содержание Т-супрессоров не изменяется, чем и объясняется уменьшение ($p < 0,05$) иммунорегуляторного индекса. Из этого следует, что выраженный клеточный иммунодефицит сопряжен с дисбалансом в клеточном звене иммунитета, который характеризовался достоверными изменениями основных субпопуляций иммунной системы — CD4+ и CD8+ клеток.

Также нарушение активности САС имеет значение в патогенезе аутоиммунных процессов. Так, исследование отдельных иммунных показателей и показателей САС может помочь выявить тяжелых больных с риском неблагоприятного течения заболевания, спрогнозировать прогноз и распознать улучшение клинического состояния.

Ключевые слова: иммунный статус, симпато-адреналовая система, COVID-19, коронавирус, субпопуляции лимфоцитов, пневмония.

“ACTIVITY OF THE SYMPTO-ADRENARAL SYSTEM AND IMMUNOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA AFTER COVID-19”

Abstract. The COVID-19 pandemic has led to a dramatic and continuing for more than 1 year increase in the number of patients responding to albeit non-specific, but formalized clinical (acute febrile onset of the disease, cough, shortness of breath) and X-ray / computed tomography (focal infiltrative changes in the lung tissue) diagnostic criteria for community-acquired pneumonia (CAP). This is thought to be due to low immunity associated with other comorbidities such as diabetes, hypertension, cardiovascular disease, obesity, and metabolic syndrome. But available information about the immune status of patients with COVID-19 is limited. Immune system disorders are expressed either in suppression or in excessive stimulation of

immunological reactivity. It is known that CD4-lymphocytes are responsible for the initial stage of development (initiation) of the immune response to almost all antigens (bacterial, viral, tissue). CD8 lymphocytes are able to recognize a foreign antigen only together with their own molecules of this class. With covid pneumonia, there is a decrease in the relative content of T-helpers, and the content of T-suppressors does not change, which explains the decrease ($p < 0.05$) of the immunoregulatory index. From this it follows that pronounced cellular immunodeficiency is associated with an imbalance in the cellular link of immunity, which was characterized by significant changes in the main subpopulations of the immune system — CD4+ and CD8+ cells. Also, the violation of the activity of the CAS is important in the pathogenesis of autoimmune processes. Thus, the study of individual immune parameters and SAS indicators can help identify severe patients at risk of an unfavorable course of the disease, predict the prognosis and recognize the improvement in the clinical condition.

Key words: *immune status, sympathetic-adrenal system, COVID-19, coronavirus, lymphocyte subpopulations, pneumonia.*

ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 года в Ухане, Китай, было зарегистрировано острое вирусное респираторное заболевание, названное коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19). COVID-19 вызывается новым коронавирусом, тяжелым острым респираторным синдромом, коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) причислила эпидемию новой коронавирусной пневмонии к чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. По состоянию на 1 апреля 2020 года во всем мире было подтверждено более 700 000 случаев заражения SARS-CoV-2.

ИССЛЕДОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТ

Так, известно, что в патогенезе COVID-19 важнейшую роль играет поражение микроциркуляторного русла. Характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, со сладжем эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные, интраальвеолярные, а также периваскулярные кровоизлияния. Поэтому при COVID-19 более правильным является вынесение в диагноз термина “вирусное поражение легких” или “интерстициопатия”. Согласно исследованию, проведенному группой ученых: При COVID-19 у тяжелых больных возникает вирусная интерстициальная пневмония с развитием диффузного альвеолярного повреждения, нередко с выраженным альвеолярно-геморрагическим синдромом и распространенным тромбозом микроциркуляторного русла, реже — крупных сосудов легких, которое обуславливает тяжелое течение заболевания, гипоксию и дыхательную недостаточность. Неполное соответствие морфологических изменений в легких (фаз диффузного альвеолярного повреждения) длительности заболевания, вероятно, связано с неустановленной продолжительностью бессимптомного течения у многих пациентов.

Тяжесть течения и исход госпитальной пневмонии определяются состоянием иммунной системы. При снижении иммунитета развивается вирулентность микробов, устойчивость их к антибиотикам и, следовательно, уменьшается эффективность антибактериальной терапии, усугубляется тяжесть воспалительных процессов в

поврежденных органах. Нарушения иммунной системы выражаются либо в подавлении, либо в избыточной стимуляции иммунологической реактивности. Известно, что именно CD4- лимфоциты ответственны за начальный этап развития (инициацию) иммунного ответа практически на все антигены (бактериальные, вирусные, тканевые). CD8-лимфоциты способны узнавать чужеродный антиген только вместе с собственными молекулами этого класса. При ковидной пневмонии наблюдается снижение относительного содержания Т-хелперов, а содержание Т-супрессоров не изменяется, чем и объясняется уменьшение ($p < 0,05$) иммунорегуляторного индекса. Из этого следует, что выраженный клеточный иммунодефицит сопряжен с дисбалансом в клеточном звене иммунитета, который характеризовался достоверными изменениями основных субпопуляций иммунной системы — CD4+ и CD8+ клеток.

Всеми исследователями признается, что при тяжелом течении COVID-19 регистрируется повышенная продукция IL-6. Известно, что на поверхности активированных Т-лимфоцитов появляются рецепторы именно для IL-6. Анализ ранее выполненных работ, в том числе и нами, показывает, что у лиц с COVID-19-ассоциированной пневмонией выявляется гиперпродукция IL-6. IL направляют созревание Т-лимфоцитов в сторону Th1-клеток или цитотоксических лимфоцитов, которые, в свою очередь, секретируют большое количество провоспалительных цитокинов. Формирование такого «порочного круга» взаимной активации иммунных клеток приводит к «цитокиновому шторму», ОРДС и коагулопатии. IL-6, как провоспалительный цитокин, осуществляет передачу сигналов о повреждении легочной ткани, инициации миграции лейкоцитов в очаг воспаления, ингибировании апоптоза Т-лимфоцитов в зоне воспаления, влиянии на дифференцировку Т-хелперов, участии в патофизиологических реакциях развития эмфиземы и фиброза.

Быстрое прогрессирование ОРДС у лиц с коронавирусной инфекцией объясняется тем, что при попадании в легкие вирус запускает синтез IL-6 не только лимфоцитами, но и макрофагами, нейтрофилами, дендритными, тучными и эндотелиальными клетками, а также фибробластами. Клиницистам важно помнить, что патофизиологические эффекты IL-6 опосредованы специфическим рецепторным комплексом, экспрессия которого при тяжелом течении COVID-19 до конца не изучена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение состояния САС играет не маловажную роль в патогенезе аутоиммунных процессов при ковидной пневмонии. Как известно, судить о состоянии тонуса и реактивности САС позволяет изучение экскреции катехоламинов (КА), продуктов обмена биогенных аминов и ферментов, участвующих в их метаболизме. Более информативным и адекватным для клинических исследований является системный подход к изучению САС, включающий одновременное определение экскреции предшественника синтеза КА – диоксифиламина (ДОФА) и его спектра: дофамина (ДА), норадrenalина (НА) и адреналина (А). Нейромедиаторы вегетативного отдела нервной системы оказывают существенное влияние на иммунные процессы. На лимфоцитах обнаружены рецепторы к катехоламинам [Bourne H. et al., 1974], через которые они влияют на процессы пролиферации и трансформации лимфоцитов, розеткообразования, синтез антител, цитотоксичность и межклеточный уровень цАМФ. В тоже время показано, что катехоламины приводят к снижению хемитаксиса и фагоцитарной активности моноцитов

и нейтрофилов. Установлено, что нейроэндокринные структуры не только влияют на иммунную систему, но и по принципу обратной связи получают информацию об осуществлении иммунного ответа. Учитывая, что в ходе иммунной реакции снижается уровень норадреналина не только в гипоталамусе, но и в лимфоидных органах, в частности в селезенке, можно предположить, что это обусловлено одними и теми же медиаторами и является единым «симпатическим рефлексом» на иммунный ответ.

ВЫВОД

Необходимо попытаться понять состояние иммунного статуса и симпатoadrenalовой систем пациентов с COVID-19, используя все доступные ограниченные данные исследований и известные знания о других коронавирусах. Мы охарактеризовали клиническое течение и связанную с ним иммунную функцию у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. Снижение CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов коррелировало с течением больных COVID-19 пневмонией, особенно в тяжелых случаях. Уровень Т-лимфоцитов можно использовать в качестве индикатора для прогнозирования тяжести и прогноза у пациентов с пневмонией COVID-19. Это понимание необходимо помнить при разработке и формулировании стратегий разработки вакцин и методов лечения инфекции COVID-19 для улучшения результатов.

REFERENCES

1. Чжоу П., Ян С.Л., Ван С.Г. и др. Вспышка пневмонии, связанная с новым коронавирусом вероятного происхождения от летучих мышей. *Природа*. 2020;579(7798):270-273.
2. Li G, Chen X, Xu A. Профиль специфических антител к SARS-ассоциированному коронавирусу. *N Engl J Med*. 2003;349(5):508-9.
3. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Молекулярно-иммунный патогенез и диагностика COVID-19. *Ж Фарм Анализ*. 2020;10(2):102-108.
4. Цинь С., Чжоу Л., Ху З. и др. Нарушение регуляции иммунного ответа у пациентов с COVID-19 в Ухане, Китай [опубликовано в Интернете до печати, 12 марта 2020 г.]. *Клин Инфекция Дис*. 2020; ciaa248.
5. Хуанг С., Ван И, Ли С и др. Клинические особенности пациентов, инфицированных новым коронавирусом 2019 года в Ухане, Китай. *Ланцет*. 2020; 395: 497–506.
6. Ф. Ясуи, М. Кохара, М. Китабатакэ, Т. Нишиваки, Х. Фуджи, К. Татено и др.
7. Фагоцитарные клетки способствуют опосредованной антителами элиминации легочного инфицированного коронавирусом SARS *Virology*, 454–455 (2014), стр. 157–168,7С. Цинь, Л. Чжоу, З. Ху, С. Чжан, С. Ян, Ю. Тао и др.
8. Нарушение регуляции иммунного ответа у пациентов с коронавирусом 2019 (COVID-19) в Ухане, Китай. *Clin Infect Dis*, 71 (2020), стр. 762-768,
9. М. Zheng, Y. Gao, G. Wang, G. Song, S. Liu, D. Sun и др. Функциональное истощение противовирусных лимфоцитов у пациентов с COVID-19 *Cell Mol Immunol*, 17 (2020), стр. 533- 535,
10. СК Min, S Cheon, NY Ha, et al. Сравнительный и кинетический анализ выделения вируса и иммунологических ответов у пациентов с MERS, представляющих широкий спектр тяжести заболевания. *Научный представитель* 2016: 6: 25359.