Характеристика імунних реакцій при COVID-19

М.І. Лісяний

М.І. Лісяний, д-р мед. наук, професор, Заслужений діяч науки та техніки України, член-кореспондент НАМН України, керівник відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

Відомо, що інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV-2, може мати різні клінічні прояви, від безсимптомної або легкої інфекції до важкого перебігу, що потребує госпіталізації. У людей з безсимптомним або легким перебігом захворювання мало що відомо про захисні імунні реакції, тоді як у госпіталізованих пацієнтів, що часто мають важку пневмонію та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), може спостерігатись або недостатня, або надмірна реакція імунних клітин [1–5] з можливими несприятливими наслідками.

Дослідження з різних питань клініки, патогенезу та лікування COVID-19 сьогодні широко проводяться у світі, в тому числі й з імунології COVID-19, але отримані результати часто суперечливі, мають попередній характер і не підтверджені іншими дослідниками та науковими рецензіями. Тому, незважаючи на велику кількість публікацій за останній рік щодо імунітету при COVID-19, до їх результатів слід ставитись обережно, особливо під час формулювання висновків і рекомендацій [1].

Сьогодні незрозуміло, чому деякі пацієнти реагують занадто слабо, а інші – занадто сильно; і чи Т- і В-клітинна відповідь периферичної крові відображає інтенсивність імунних реакцій у дихальних шляхах, де локалізується вірус. Залишається також неясним, чи є корисними чи шкідливими імунні реакції при COVID-19, і чи ці відповіді вродженого й адаптивного імунітету загальмовані або дисфункціональні, чи надмірно активовані, здатні спричинити імунопатологію та прогресування інфекції [6–9].

Можна виділити кілька важливих порушень імунітету при COVID-19.

Однією з важливих ознак інфекції SARS-CoV-2 є лімфопенія [5, 10, 11]. Вона асоціюється з важким перебігом захворювання [10–12] і зникає, коли пацієнти одужують [6, 11]. У деяких пацієнтів лімфопенія зачіпала CD4+-, CD8+-Т-клітини, В-клітини та природні клітини-вбивці [6, 7], тоді як багато інших робіт свідчать про те, що вірус SARS-CoV-2 переважно впливає на CD8+-Т-клітини [8, 9, 12]. Відомо, що тимчасова лімфопенія є загальною ознакою багатьох респіраторних вірусних інфекцій, наприклад, спричинених вірусом грипу A3H2, риновірусом людини або респіраторно-синцитіальним вірусом, але у випадку цих інфекцій лімфопенія, як правило, триває лише 2–4 дні після появи симптомів і швидко зникає.

Лімфопенія, асоційована з COVID-19, може бути більш вираженою та тривалою, ніж при інших інфекціях, і, як видається, більш селективна – зачіпає певні субпопуляції Т-клітин [9, 12].

Спершу лімфопенію пояснювали тим, що нібито лімфоцити з крові переносяться в легені й накопичуються там, але наступні дослідження показали, що лімфоцитарна інфільтрація легень не є надмірною [13, 14]. Аутопсійні дослідження легенів померлих пацієнтів і бронхоальвеолярної промивної рідини при COVID-19 виявляли велику кількість лімфоцитів у легенях. Існує й інша гіпотеза, що гіперактивація Т-клітин або високий рівень експресії проапоптотичних молекул, таких як FAS (також відомий як CD-95) [15], TRAIL або каспаза 3 [10], також можуть сприяти виснаженню Т-клітин і розвитку лімфопенії. В разі важкого перебігу захворювання лімфопенія може бути пов'язана з високим рівнем інтерлейкіну-6 (IL-6), IL-10 або фактора некрозу пухлини (TNF) [7, 12, 16] внаслідок прямого впливу цих цитокінів на популяції Т-клітин [17, 18] і/або опосередкованого іншими типами клітин, такими як дендритні клітини [19] та нейтрофіли [20, 21].

Отже, виявлення лімфопенії в пацієнтів з COVID-19 може вказувати як на гіперактивацію та міграцію лімфоцитів у легені, так і на апоптоз і супресію Т-лімфоцитів. Аналіз РНК-послідовностей (scРНК-послідовностей) верхніх дихальних шляхів у пацієнтів з COVID-19 показав, що в разі важкого перебігу захворювання вміст цитотоксичних Т-лімфоцитів помітно знижений порівняно з таким у випадку хвороби середньої тяжкості [13, 15].

Клітинний імунітет

У багатьох дослідженнях за участю невеликої кількості пацієнтів указується про зміни активації та диференціювання CD8+-Т-клітин при важкій формі COVID-19, про термінально диференційовані Т-лімфоцити або, можливо, виснажені Т-клітини при важкій формі захворювання, з підвищеною експресією гальмівних рецепторів PD1, TIM3, LAG3, CTLA4, NKG2A та CD39 [6, 8, 10, 23, 24]. Водночас в іншій роботі повідомляється про обмежену експресію гальмівних рецепторів на CD8+-Т-клітинах у пацієнтів з COVID-19 порівняно зі здоровими контрольних груп [15].

Існують протилежні дані про продукцію цитокінів CD8+-Т-лімфоцитами. Так, у пацієнтів з тяжким COVID-19 знижувалась продукція цитокінів CD8+-Т-лімфоцитами після стимуляції [23]. Інші дані свідчать, що CD8+-Т-клітини можуть зазнавати гіперактивації, зокрема мати високий рівень експресії природних маркерів клітин-кілерів і підвищену цитотоксичність [6, 23, 25].

Також спостерігали збільшення кількості активованих CD38+HLA-DR+CD8+-Т-клітин або проліферуючих Ki67+CD8+-Т-клітин в багатьох, але не всіх пацієнтів [6, 8, 10, 23]. Однак не в усіх пацієнтів виявляють такий фенотип активації Т-клітин, і результати вказують на можливі різноманітні схеми відповіді CD8+-Тлімфоцитів у пацієнтів з COVID-19 [8]. У багатьох дослідженнях показана неоднорідність імунної відповіді на SARS-CoV-2, у тому числі виявлені різні імунофенотипи CD8+-Т-клітин [7, 8], що може бути обумовлено особливостями захворювання.

Нарешті, є дані про CD8+-Т-клітини в пацієнтів, які одужали, що мають відношення не лише до специфічної імунної відповіді на вірус, а й до формування імунної пам'яті [25]. Точна роль цих специфічних до вірусного антигену CD8+-Т-клітин у боротьбі з гострою фазою SARS-CoV-2-інфекції та здатність захищати від майбутньої інфекції до кінця ще не вивчені. Однак попередні дані вказують на існування різних схем активності CD8+-Т-лімфоцитів, гетерогенність імунної відповіді, що обумовлено клінічними особливостями інфекції та іншими причинами, такими як супутні захворювання, вік хворих [8].

Лімфопенія зачіпає і CD4+-Т-клітини, хоча менше, ніж CD8+-Т-лімфоцити [8, 25]. Пацієнти, що перенесли SARS-CoV-2-інфекцію, мають як CD8+-Т-клітинну пам'ять, так і вірусоспецифічну імунну пам'ять CD4+-Т-клітин [26–30], що, можливо, формує захисний імунітет. У осіб, які одужали від легкої COVID-19, CD4+-Т-клітини мали типовий фенотип імунної пам'яті з високим рівнем експресії IL-7Rα [25].

Таким чином, CD4+-Т-лімфоцити пацієнтів з COVID-19 реагують на інфекцію і формують імунну пам'ять після захворювання. Чи мають CD4+-Т-клітини, що реагують на гостру інфекцію SARS-CoV-2, функціональні порушення або, навпаки, є гіперактивованими і як ця відповідь впливає на захворювання, залишається поки без відповіді.

Більшість гострих вірусних інфекцій у людини спричинюють активацію та проліферацію як CD4+, так і CD8+-Т-клітин, тому інфекція SARS-CoV-2 може бути не унікальною в цьому плані.

У багатьох пацієнтів з COVID-19 спостерігають гіперактивацію або гіпоактивацію Т-клітин або зсув у бік неефективного диференціювання (наприклад, на Th17-клітини, виснажені Т-клітини або термінально диференційовані Т-клітини).

Описано декілька ***ознак, притаманних пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19:*** високий рівень системних цитокінів або хемокінів, зокрема IL-6, CXCL8, CXCL9 і CXCL10 [8, 36], порушення індукції та синтезу інтерферону (INF) I типу [37]. Все це може впливати на Т-клітинну відповідь. Супутні захворювання, такі як серцево-судинні, діабет та ожиріння [38–40], що обумовлюють важкий, ускладнений перебіг COVID-19, також можуть впливати на активність Т-клітинної імунної відповіді. Яким чином супутні захворювання впливають на імунні реакції при цій інфекції, до кінця не зрозуміло, хоча існує декілька суперечливих пояснень цього явища.

Ключове питання полягає в тому, чи може формуватись захисна імунна Т-клітинна пам'ять після інфекції SARS-CoV-2 або вакцинації. Специфічну імунну пам'ять було виявлено у CD4+- та CD8+-Т-лімфоцитів, відповідно, у 100% і 70% пацієнтів, які одужали [29]. Крім того, були виявлені реакції Т-клітинної пам'яті на більшість білків SARS-CoV-2, зокрема не лише на шипковий білок, а й нуклеопротеїн і мембранний білок вірусу [34]. Чи забезпечують ці Т-клітини захисний імунітет і яка його тривалість, незрозуміло. Вирішити це питання можна вивчаючи не лише клітинну, а й гуморальну імунну пам'ять у пацієнтів, що одужали.

Гуморальний імунітет

Вважають, що гуморальна імунна відповідь має вирішальне значення для виведення цитопатичних вірусів з організму і є основною частиною імунної пам'яті, яка запобігає повторному зараженню. SARS-CoV-2 спричинює стійку В-клітинну відповідь, про що свідчить швидке і майже універсальне виявлення вірусоспецифічних IgM-, IgG- і IgA-антитіл, а також нейтралізувальних антитіл класу IgG у перші 7–10 днів після зараження. Кінетика гуморальної відповіді на SARS-CoV-2 наразі досить добре вивчена [6, 7, 33].

Як і в разі інфекції SARS-CoV-1, сероконверсія в більшості пацієнтів з COVID-19 відбувається в період між 7-м і 14-м днями після появи симптомів, титри антитіл зберігаються впродовж декількох тижнів після виведення вірусу [41, 42].

Зазвичай виявляють антитіла, що зв'язують внутрішній протеїн N і зовнішній глікопротеїн S SARS-CoV-2 [43, 44]. Рецептор-зв'язувальний домен (RBD) білка S є високоімуногенним, і антитіла, що зв'язують цей домен, можуть ефективно нейтралізувати вірус, блокуючи його взаємодію з рецептором входу на альвеолярних клітинах легень (ACE2) [45]. Нейтралізувальні антитіла проти RBD виявляють у більшості пацієнтів [45, 46]. RBD-специфічні CD19+ IgG+-В-клітини імунної пам'яті були виявлені при COVID-19 у період між 9-м і 28-м днями після появи симптомів [44, 48]. Довгостроковий захист досягається за рахунок індукції плазматичних клітин і В-клітин пам'яті. При COVID-19 IgG, специфічні до S-білка SARS-CoV-2, виявляли в сироватці крові пацієнтів, які перехворіли, впродовж 60 днів після появи симптомів, але титри IgG починали знижуватись через 8 тиж після появи симптомів [41–43].

Сьогодні, через невеликий проміжок часу з моменту виникнення SARS-CoV-2-пандемії, поки неможливо встановити характер розвитку довготривалої В-клітинної пам'яті, але можна порівняти з тривалістю імунітету до інших коронавірусів людини, що спричинювали епідемії раніше. Тривалість гуморальної імунної відповіді після зараження SARS-CoV-1 відносно коротка: специфічну відповідь IgG і нейтралізувальних антитіл на SARS-CoV-1 через 2–3 роки після зараження визначають лише у 25% пацієнтів, рівень антитіл дуже низький [46–48]. Аналіз специфічних IgG до S-білка SARS-CoV-1 через 2, 4, 6 і 8 міс після зараження показав, що кількість S-специфічних В-клітин пам'яті поступово зменшувалася, приблизно на 90% з 2-го до 8-й місяць після зараження [48]. Ці дані дають змогу припустити, що імунітет до SARS-CoV-2 може знижуватися після первинної інфекції, і це контрастує з тривалістю Т-клітинної пам'яті.

Незважаючи на ознаки успішної нейтралізувальної дії противірусних антитіл, вищі їх титри можуть асоціюватись з важчим клінічним перебігом захворювання [50, 51], що підтверджується спостереженнями попередньої епідемії SARS-CoV-1, коли титри нейтралізувальних антитіл були значно вищими в померлих пацієнтів у порівнянні з пацієнтами, які одужали [45]. Це призвело до побоювань, що антитіла проти вірусів можуть сприяти патології через ***антитілозалежне посилення інфекції,*** що може бути обумовлено транспортом (переносом) вірусу в клітину за допомогою Fc-фрагмента імуноглобулінів [53, 54].

Цей феномен детально описаний при вакцинації проти лихоманки Денге і хворобі Ебота; він спостерігається, коли вірусоспецифічний IgG, що не має нейтралізувальної активності, полегшує проникнення вірусів у клітини, які експресують Fc-рецептор до цього імуноглобуліну (FcR), а таких клітин в організмі більшість, і особливо серед макрофагів і моноцитів. Це призводить до потрапляння вірусу в клітину, його реплікації, розвитку запальної реакції в цих клітинах і посилення інфекції [45, 55]. Поки немає прямих доказів того, що при цій інфекції можливий розвиток антитілозалежного посилення інфекції. Відсутні також дані про те, що природні антитіла до SARS-CoV-2 сприяють посиленню інфекції та патологічних проявів при COVID-19.

Незважаючи на такі особливості антитіл при COVID-19, сьогодні існує великий інтерес до ***адоптивного переносу нейтралізувальних антитіл*** для лікування тяжкохворих з SARS-CoV-2-інфекцією. Така стратегія вже довела свою ефективність при лікуванні інфекцій, спричинених іншими коронавірусами – SARS-CoV-1 і MERS-CoV [47, 56]. Пацієнти, які вилікувалися від SARS-CoV-2-інфекції, є одним з потенційних джерел отримання таких антитіл для лікування та профілактики COVID-19 [57, 58].

Висновки

Наведені дані про особливості імунних реакцій при COVID-19 не дають можливості зробити однозначний висновок про їхню роль у захисті від цієї інфекції. Сьогодні існує багато невивчених питань і суперечливих даних.

Так, практично відсутні відомості про імунітет у осіб, які перенесли хворобу латентно або в легкій формі, а такі люди становлять до 80–90% осіб з позитивним результатом ПЛР. Немає єдиної думки про тривалість імунітету після перенесеної інфекції, про можливість повторних випадків захворювання в осіб, які перенесли легку або помірнотяжку форму

захворювання, а також про те, який провідний механізм імунного захисту (клітинний чи гуморальний) реалізується при цьому.

Відкритими лишаються питання про антитілозалежне посилення інфекції, антигенну направленість вірус-нейтралізувальних антитіл і тривалість їх життя, що обмежує використання плазми крові перехворілих для лікування та профілактики захворювання.

Окремого вивчення потребує питання про імунітет після вакцинації, його ефективність, силу й тривалість, можливі ускладнення. Наведені в роботі дані дають змогу говорити про те, що, по-перше, імунітет при SARS-CoV-2-інфекції відрізняється від імунітету при інших коронавірусних інфекціях, які можуть мати різний клінічний перебіг; по-друге, що при COVID-19 можливі різні варіанти імунної відповіді, які визначаються як природою вірусу і вірусним навантаженням, так і особливістю організму хворого, його віком, статтю, хронічними захворюваннями, наявністю антитіл до споріднених коронавірусів.

Це свідчить про необхідність вивчення особливостей імунної відповіді організму та уточнення її варіантів при різних формах інфекції. Тому вкрай важливим є проведення досліджень вродженої та адаптивної імунної відповіді організму при SARS-CoV-2, яка забезпечує захист від інфекції, а також причин і механізмів розвитку імунопатології, котра може виникати при цій інфекції і залежить від тяжкості хвороби, супутніх захворювань та інших чинників. Це дасть змогу вдосконалити стратегії лікування та профілактики COVID-19.

Список літератури

1. Комисаренко С.В. Полювання вчених на коронавірус, що викликає Covid-19: наукові стратегії подолання пандемії. Вісник НАН України. 2020. № 8. С. 4–46.

2. Задорожна В.І., Винник Н.П. Коронавірус 2019 – nCOV: нові виклики охороні здоров'я та людству. Інфекційні хвороби. 2020. № 2. С. 1–9. doi: 10.11603/1681–2727.2020.1.11091.

3. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497–506. CAS Article Google Scholar.

4. Xu Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Resp. Med. 2020;8:420–422. CAS Google Scholar.

5. Matthay M.A., Aldrich J.M. & Gotts J.E. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. Lancet Resp. Med. 2020;8:433–434. CAS Google Scholar.

6. Kuri-Cervantes L. et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. Sci. Immunol. 2020;5:eabd7114. PubMed Google Scholar.

7. Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe. 2020;27:992–1000. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

8. Mathew D. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. Science. https://doi.org/10.1126/science.abc8511. 2020. Article PubMed Google Scholar.

9. Chua R.L. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium–immune cell interactions identified by single-cell analysis. Nat. Biotech. https://doi.org/10.1038/s41587–020–0602–4. 2020. Article Google Scholar.

10. Laing, A. G. et al. A consensus Covid-19 immune signature combines immuno-protection with discrete sepsis-like traits associated with poor prognosis. Preprint at medRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125112. 2020. Article Google Scholar.

11. Tan L. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal. Transduct. Target. Ther. 2020;5:33. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

12. Mazzoni A. et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. J. Clin. invest. https://doi.org/10.1172/JCI138554. 2020. Article PubMed Google Scholar.

13. Liao M. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nat. Med. 2020;8:842–844. Google Scholar.

14. Wichmann D. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. Ann. Intern. Med. https://doi.org/10.7326/M20–2003. 2020. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.

15. Mathew D. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. Science. https://doi.org/10.1126/science.abc8511. 2020. Article PubMed Google Scholar.

16. Diao B. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Front. Immunol. 2020;11:827. PubMed PubMed Central Google Scholar.

17. Taga K. & Tosato G. IL-10 inhibits human T cell proliferation and IL-2 production. J. Immunol. 1992;148:1143–1148. CAS PubMed Google Scholar.

18. Böttcher J.P. et al. IL-6 trans-signaling-dependent rapid development of cytotoxic CD8+ T cell function. Cell Rep. 2014;8:1318–1327. PubMed Google Scholar.

19. Malefyt R. et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. J. Exp. Med. 1991;174:915–924. Google Scholar.

20. Liu Y. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J. Infect. 2020;81:e6–e12. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

21. Ma Y. et al. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) for diagnosis and worse clinical course of the COVID-19: findings from ten provinces in China. Preprint at SSRN. https://doi.org/10.2139/ssrn.3569838. 2020. Article Google Scholar.

22. Zheng M. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell. Mol. Immunol. 2020;17:533–535. CAS PubMed Google Scholar.

23. Zheng H.-Y. et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. Cell. Mol. Immunol. 2020;17:541–543. CAS PubMed Google Scholar.

24. Yu K. et al. Thymosin α-1 protected T cells from excessive activation in severe COVID-19. Preprint at Research Square. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-25869/v1. 2020.Article Google Scholar.

25. Neidleman J. et al. SARS-CoV-2-specific T cells exhibit unique features characterized by robust helper function, lack of terminal differentiation, and high proliferative potential. Preprint at bioRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.06.08.138826. 2020. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.

26. Ni L. et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. Immunity. 2020;52:971–977. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

27. Dong T. et al. Broad and strong memory CD4 and CD8 T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients. Preprint at bioRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.06.05.134551. 2020. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.

28. Qin C. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248. 2020. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.

29. Weiskopf D. et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. Sci. Immunol. 5, eabd2071. 2020. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

30. Wang W. et al. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients. Cell. Mol. Immunol. 2020;17:650–652. CAS PubMed Google Scholar.

31. Grifoni A. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell. 2020;181:1489–1501. e15. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

32. Wilk A. J. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. Nat. Med. 2020;26:1070–1076. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

33. Ni L. et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. Immunity. 2020;52:971–977. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

34. Pei S. et al. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.20056440. [CrossRef] [Google Scholar]

35. Vabret N. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity. 2020;52:910–941. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.

36. Mudd P.A. et al. Targeted immunosuppression distinguishes COVID-19 from influenza in moderate and severe disease. Preprint at medRxiv. https://

doi.org/10.1101/2020.05.28.20115667. 2020. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.

37. Fang L., Karakiulakis G. & Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Resp. Med. 2020;8:e21. CAS Google Scholar.

38. Li B. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin. Res. Cardiol. 2020;109:531–538. CAS PubMed Google Scholar.

39. Guo T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5:811–818.Google Scholar.

40. Liu B. et al. Persistent SARS-CoV-2 presence is companied with defects in adaptive immune system in non-severe COVID-19 patients. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.03.26.20044768. [CrossRef] [Google Scholar]

41. Weiskopf D. et al. Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.04.11.20062349. [CrossRef] [Google Scholar]

42. Ahn J.Y. et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. J. Korean Med. Sci. 2020;35:e149. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

43. Ju B. et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Nature. 2020. doi: 10.1038/s41586–020–2380-z. Published online May 26, 2020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. To K.K.-W. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect. Dis. 2020;20:565–574. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

45. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat. Rev. Immunol. 2020;20:269–270. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

46. Cao Z. et al. Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. Virol. J. 2010;7:299. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

47. Liu W. et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. J. Infect. Dis. 2006;193:792–795. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

48. Traggiai E. et al. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. Nat. Med. 2004;10:871–875. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

49. Li J. et al. Virus-host interactome and proteomic survey of PMBCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. bioRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.31.019216. [CrossRef] [Google Scholar]

50. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054–1062. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

51. Zhang D. et al. COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.24.20042655. [CrossRef] [Google Scholar]

52. Wan Y. et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. J. Virol. 2020;94:e02015–e02019. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

53. Taylor A. et al. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. Immunol. Rev. 2015;268:340–364. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

54. Wu F. et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.20047365. [CrossRef] [Google Scholar]

55. Forni D. et al. The heptad repeat region is a major selection target in MERS-CoV and related coronaviruses. Sci. Rep. 2015;5:14480. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

56. Duan K. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. PNAS. 2020;117:9490–9496. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

57. Tanne J.H. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. BMJ. 2020;368:m1256. [PubMed] [Google Scholar]

Конфлікт інтересів відсутній
Вперше опубліковано в журналі «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», 2020, № 7 (128)

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ COVID-19

Н.И. Лисяный
ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины»

Резюме

В отношении людей с бессимптомным или легким течением COVID-19 мало известно о защитных иммунных реакциях, тогда как у пациентов с более тяжелым течением наблюдают гиперактивацию или гипоактивацию Т-клеток, или неэффективную дифференцировку (например, на Th17-клетки, истощенные Т-клетки или терминально дифференцированные Т-клетки). Лимфопения может быть более выраженной, продолжительной и селективной по сравнению с другими вирусными респираторными заболеваниями. SARS-CoV-2 вызывает устойчивый В-клеточный ответ с образованием вирусоспецифических IgM-, IgG- и IgA-антител, а также нейтрализующих IgG-антител. Обычно обнаруживают антитела, связывающие внутренний протеин N и внешний гликопротеин S SARS-CoV-2. Несмотря на опасения существования антителозависимого усиления инфекции, обусловленного транспортом вируса в клетку с помощью Fc-фрагмента иммуноглобулинов, существует большой интерес к адоптивному переносу нейтрализующих антител для лечения тяжелобольных с SARS-CoV-2-инфекцией. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения особенностей иммунного ответа при различных формах COVID-19, что позволит усовершенствовать стратегии лечения и профилактики заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, иммунный ответ, нейтрализующие антитела, лимфопения, адоптивный перенос, антителозависимое усиление инфекции, продолжительность иммунитета, Т-клеточный иммунный ответ, гуморальный иммунный ответ.

CHARACTERIZATION OF IMMUNE RESPONSES IN COVID-19

N.I. Lisyany
SI «Romodanov Neurosurgery Institute of NAMS of Ukraine»

Abstract

In people with asymptomatic or mild COVID-19, little is known about defensive immune responses, while patients with more severe COVID-19 have hyperactivation or hypoactivation of T-cells, or ineffective differentiation (for example, to Th17 cells, depleted T cells, or terminally differentiated T cells). Lymphopenia can be more severe, prolonged, and selective compared to other viral respiratory diseases. SARS-CoV-2 induces a stable B-cell response with the formation of virus-specific IgM, IgG and IgA antibodies, as well as neutralizing IgG antibodies. Antibodies that bind the internal protein N and external glycoprotein S of SARS-CoV-2 are usually detected. Despite the fear of the existence of an antibody-dependent enhancement of infection due to the transport of the virus into the cell using the Ig Fc-fragment, there is great interest in the adoptive transfer of neutralizing antibodies for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2-infection. These data indicate the need for further study of the characteristics of the immune response in various forms of COVID-19, which will improve strategies for the treatment and prevention of the disease.

Key words: COVID-19, immune response, neutralizing antibodies, lymphopenia, adoptive transfer, antibody-dependent enhancement of infection, duration of immunity, T-cell immune response, humoral immune response.