

УДК 578.2

DOI: 10.14427/jipai.2021.2.13

Цитокины при острых респираторных вирусных инфекциях

Е.Н. Ветрова

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

Cytokines in acute respiratory viral infections

E.N. Vetrova

N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology, Moscow, Russia

Аннотация

Респираторно-синцитиальный вирус человека (hRSV) и метапневмовирус человека (hMPV) являются двумя основными этиологическими вирусными агентами заболеваний нижних дыхательных путей, поражающих в основном младенцев, детей раннего возраста и пожилых людей. Хотя заражение обоими вирусами вызывает противовирусный иммунный ответ, который опосредует выведение вируса и разрешение болезни у иммунокомпетентных людей, укрепление долгосрочного иммунитета, по-видимому, является недостаточным, и реинфекция является обычным явлением на протяжении всей жизни. Коронавирусы (CoV) представляют собой полиморфную группу респираторных вирусов, вызывающих острые воспалительные заболевания у человека и животных. У людей инфекция до недавнего времени наблюдалась преимущественно в осенне-зимний период и характеризовалась легким, зачастую бессимптомным, течением. Ситуация резко изменилась в 2003 году, когда в Китае была зарегистрирована вспышка атипичной пневмонии, вызванная патогенным CoV (SARS-CoV). Спустя 10 лет возникла новая вспышка CoV в виде ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), а в декабре 2019 г. отмечены случаи SARS-CoV-2 (COVID-19), трансформировавшиеся в первые месяцы 2020 г. в пандемию. На фоне перечисленных явлений наблюдалась выработка провоспалительных цитокинов, интенсивность которой могла нарастать до цитокинового шторма.

Ключевые слова

Интерлейкины, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус.

Во всем мире острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются одной из самых актуальных проблем здравоохранения. Это обусловлено высоким уровнем заболева-

Summary

Human Respiratory syncytial virus (hRSV) and human metapneumovirus (hMPV) are the two major etiological viral agents of lower respiratory tract infections, affecting mainly infants, pediatric patients and the elderly. Although the infection by either of the viruses trigger an antiviral immune response that mediate viral clearance and disease resolution in immunocompetent individuals, the promotion of long-term immunity appears to be deficient and reinfection are common throughout life.

Coronaviruses (CoVs) comprise a polymorphic group of respiratory viruses causing acute inflammatory diseases in human animals. Until recently, this infection in humans was mainly observed during the autumn-winter period and characterized by a mild, often asymptomatic, course. The situation changed dramatically in 2003, when SARS outbreak caused by pathogenic CoV (SARS-CoV) was recorded in China. A decade later, a new CoV outbreak occurred in the form of the Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV), whereas in December 2019, SARS-CoV-2 (COVID-19) cases were recorded, which transformed within the first months of 2020 into the pandemic. Such events were accompanied by production of pro-inflammatory cytokines, with the magnitude elevating up to the state of cytokine storm.

Keywords

Cytokines, metapneumovirus, respiratory syncytial virus, coronavirus.

емости, как у детей, так и у взрослых. ОРВИ классифицируют по типу возбудителя: грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусная

инфекция, реовирусная инфекция, коронавирусная инфекция и др. [1].

Грипп и ОРВИ остаются самыми массовыми заболеваниями человека в мире, где их доля в структуре инфекционной заболеваемости превышает 90%. Обширная группа ОРВИ включает в себя ряд похожих по клиническим проявлениям болезней, они вызываются вирусами, и имеют воздушно-капельный путь передачи, характеризуются поражением органов дыхания [2].

Вирусы и бактерии способствует формированию хронических форм болезней у детей с «незрелой» иммунной системой. Наиболее значимой причиной этого является высокая распространенность в природе патогенной микробной флоры и респираторных вирусов. Развитие вторичных иммунодефицитных состояний, вызванные повторяющимися вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями, формируются у детей со сниженным иммунитетом [3].

Дефицит иммунитета – врожденного или приобретенного, адаптивного является главной причиной развития ОРВИ и любой другой инфекции. «Простуда» - фактор, который подавляет иммунитет, «синдром переохлаждения и гипотермии» слизистых оболочек дыхательных путей, при которых снижается активность макрофагов и нейтрофилов слизистой оболочки, уменьшается продукция интерферонов, α - и β -дефензинов и секреторного IgA. В таких условиях повышается активность рецепторов на эпителии слизистой оболочки для респираторных вирусов [4].

Основными агентами среди ОРВИ у детей является респираторно-синцитиальный вирус (hRSV), метапневмовирус (hMPV) и их сочетание. Среди hMPV позитивных больных на долю ко-инфекций с другими респираторными вирусами приходится 18,8-50,0%. В структуре респираторных заболеваний частота одновременной детекции hMPV и hRSV составляет приблизительно 5-10%. 70% hRSV-инфицированных детей, были коинфицированы hMPV, обуславливая повышенный риск госпитализации в педиатрические отделения интенсивной терапии. В сочетании hMPV/hRSV вызывают более тяжелое течение бронхиолитов, по сравнению с раздельно каждым вирусом. Есть предположение, что комбинация hMPV и hRSV может без отягощенного анамнеза, предрасполагать к чрезвычайно тяжелому течению инфекции у детей.

Во всем мире hMPV, с момента своего появления, изолирован от людей с острой респираторной инфекцией всех возрастов. Почти у всех

детей старше пяти лет обнаруживаются 100% серологические признаки инфекции. Около 12% всех инфекций дыхательных путей у детей вызваны hMPV, уступая только hRSV [5].

Клинические признаки hMPV у детей, аналогичны и для hRSV. hMPV ассоциируется с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. У инфицированных детей наблюдаются кашель, лихорадка, хрипы, тахипноэ и гипоксия. У многих детей есть клинический синдром, напоминающий бронхиолит. С положительным результатом на hMPV, у значительной части у детей с сопутствующими заболеваниями, как недоношенность в анамнезе, хроническое заболевание легких или сложные врожденные пороки сердца [6].

Группы детей, склонных к тяжелому заболеванию hRSV также могут быть склонны к заболеванию hMPV. Хотя hRSV и hMPV разделяют похожие по клиническим признакам, hMPV индуцирует другой спектр иммунных медиаторов по сравнению с hRSV [1-5], предполагая, что ответы клеток-хозяев и, вероятно, патогенез заболевания легких являются вирусно-специфическими [7].

У детей до 2-х лет инфекция hMPV и hRSV являются фактором риска развития астмы в более позднем возрасте. В некоторых из наиболее тяжелых случаев hMPV способствует развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [8].

Цитокины формируют и регулируют иммунные реакции в месте внедрения инфекционного агента. Это касается активации иммунокомпетентных клеток, участия в процессе представление антигена, экспрессии молекул адгезии и синтеза протеинов острой фазы воспаления. К тому же, цитокины влияют на многие жизненно важные процессы организма человека: поддержание температуры тела на определенном уровне, поддержание биологического ритма, регуляция аппетита, сна и т.п.

По своему действию цитокины разделяют на провоспалительные (TNF- α , IFN- γ , IFN- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и др.) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β и др.). Эти факторы характеризуются сложным сетевым функционированием, т.е. активация одного цитокина ведет за собой активацию другого, а другой цитокин активирует следующую группу цитокинов, которая регулирует действие первого и второго цитокинов [9].

Тяжелое течение респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ) характеризуется синтезом в респираторном тракте - цитокинов

IL-4, IL-5, IL-13 при отсутствии значительного количества IFN- γ [10, 11].

IL-4 является важнейшим фактором развития осложненного течения РСВИ и иммунопатологических реакций. Большое количество этого цитокина, индуцирует дифференцировку и активацию Т-клеток-предшественников в CD4+ Th2-клетки, ингибирует активность CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), способствует замедленному кпиренсу РСВ [12]. IL-13 играет важную роль в секреции слизи, гиперпродукция которой индуцирует бронхоспазм при РСВИ [24]. Т-лимфоциты не являются единственными клетками, влияющими на ход вирусной инфекции. Первыми клетками, с которыми взаимодействует hRSV после проникновения в организм хозяина, являются клетки респираторного эпителия, в которых вирус индуцирует экспрессию генов, кодирующих ряд цитокинов и хемокинов. Хемокины представляют собой семейство хемотактических цитокинов, синтез которых наблюдается уже через 12 часов после инфицирования hRSV и обуславливает приток циркулирующих лейкоцитов из кровяного русла в поврежденный участок респираторной ткани [13]. Хемокинный профиль определяет вид воспалительной реакции и клиническую картину РСВИ. IL-8 - является белком-аттрактантом для нейтрофилов и индуцирует защитный противовирусный воспалительный ответ, поскольку нейтрофилы фагоцитируют RSV-антиген в респираторном эпителии. Но повышенный уровень этого хемокина в респираторных секретах детей с RSV-бронхиолитами коррелирует с увеличением активности нейтрофильной эластазы, которая индуцирует избыточную продукцию слизи в респираторном тракте [14].

Симптоматология, вызванная hMPV-инфекцией, вызвана Th17-подобным иммунным ответом, характеризующимся секрецией интерлейкина IL-6 и TNF- α в легких. Этот иммунный ответ также сопровождается неадекватным Th2-подобным профилем, который характеризуется ранней секрецией IL-4, IL-5, IL-8 и других провоспалительных цитокинов. hMPV может индуцировать экспрессию лямбда-интерферона 1 (IFN-1), IFN-2, IFN-3 и IFN-4. От экспрессии регуляторного фактора 7 интерферона (IRF-7), зависит индукция экспрессии IFN-hMPV, но не экспрессии IRF-3. IFN-ответ, который индуцируется вирусом, регулируется экспрессией белка hMPV G. Важную защитную роль в инфекции hMPV играют интерфероны типа III (IFN- λ) [7, 14].

Проведенное в Аргентине исследование с использованием образцов от новорожденных и детей до 1 года показало, что уровни IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 и IL-12, обнаруженные в образцах от детей, инфицированных hMPV, по сравнению с детьми, инфицированными hRSV или вирусом гриппа были ниже. Это исследование показало, что инфекция, вызванная hMPV имеет сходство симптомов с hRSV [15]. Интересно, что данные, полученные в этом исследовании, отличаются от данных полученных в исследовании, проведенном Jartti et al., где уровни IL-8 индуцированные hMPV были выше, чем индуцированные hRSV. Это свидетельствует о том, что при сходстве hMPV и hRSV на геномном и клиническом уровне, иммунный ответ не одинаковый. Известно, что SH и G-гликопротеин - важные белки, участвующие в уклонении от иммунного ответа и способствуют торможению противовирусного иммунного ответа, запускаемого IFN типа I. Интересно, что хомяки, мыши и нечеловеческие приматы, используемые в качестве животных моделей hMPV-инфекции полупермиссивны к вирусной инфекции. Таким образом очень важно расширить исследования, чтобы определить какие модели являются репрезентативными для hMPV-инфекции [16].

IFN типа I (IFN- α и - β) являются ключевыми медиаторами, продуцируемыми эпителиальными клетками дыхательных путей, инфицированных парамиксовирусами, hRSV и hMPV [17].

Так же как hRSV и hMPV, коронавирусы (CoV) продуктивно инфицируют дыхательные пути, альвеолярные эпителиальные клетки, гемопоэтические клетки, дендритные клетки (ДК), моноцит-макрофаги и другие клетки. CoV вызывают легкие и тяжелые формы острых респираторных вирусных инфекций или протекающие бессимптомно [18, 19], относятся к большой группе РНК-содержащих вирусов включающих около 37 видов возбудителей, распределенных по четырем группам из которых альфа- и бетакоронавирусы способны поражать человека. Идентифицируют четыре вида сезонных CoV: 229E, NL63, OC43 и HKU [20]. Появление зоонозных коронавирусов с 2000 года SARS, MERS, COVID-2019, вызывают поражение респираторного тракта, которое может переходить в атипичную пневмонию с летальным исходом. Уровень смертности при инфекции указанными вирусами колеблется на уровне 5–30%. Патогенные коронавирусы представляют собой хорошо «вооруженного» возбудителя, способного вызывать у инфицированного хозяина тяжелое, а

порой и смертельное заболевание, сопровождающееся цитокиновым штормом, подавлением выработки IFN и развитием острого респираторного дистресс-синдрома, что было наглядно продемонстрировано в Китае и Италии зимой-весной 2020 года. Инфекция ДК SARS-CoV вызывает низкий уровень экспрессии противовирусных цитокинов IFN- $\alpha\beta$, умеренную активацию провоспалительных цитокинов TNF и IL-6 и значительную активацию воспалительных хемокинов CCL3, CCL5, CCL2 и CXCL10. Точно так же макрофаги, инфицированные SARS-CoV, демонстрируют замедленный, но повышенный уровень IFN и других провоспалительных цитокинов. Эпителиальные клетки дыхательных путей (AEC), инфицированные SARS-CoV, продуцируют большие количества CCL3, CCL5, CCL2 и CXCL10. Считается, что чрезмерная продукция этих цитокинов и хемокинов вызывает дисрегулируемый врожденный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV [21].

Высокие сывороточные уровни провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12 и TGF β) и хемокинов (CCL2, CXCL10, CXCL9 и IL-8) были обнаружены у пациентов с SARS с тяжелым заболеванием, по сравнению с людьми с неосложненным ОРВИ [22]. Напротив, у пациентов с SARS с тяжелым заболеванием был очень низкий уровень противовоспалительного цитокина, IL-10. В дополнение к провоспалительным цитокинам и хемокинам у лиц со смертельным исходом SARS наблюдались повышенные уровни IFN (IFN- α и IFN- γ) и IFN-стимулированных генов (ISG) (CXCL10 и CCL-2) по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы или людьми с заболеванием легкой и средней степени тяжести [23]. Эти результаты впервые показывают возможную роль IFN и ISG в иммунопатогенезе SARS у людей. Таким образом, из этих исследований видно, что нарушение регуляции или преувеличение цитокиновых и хемокиновых ответов со стороны SARS-CoV-инфицированных ДК и макрофагов может играть важную роль в патогенезе SARS.

Подобно SARS, инфекция MERS-CoV эпителиальных клеток дыхательных путей человека вызывает значительный, но отсроченный ответ IFN и провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и IL-8) [24]. В то время как MERS-CoV реплицируется как в нативных и активированных человеческих моноцитах-макрофагах и ДК, только активированные Т-клетки поддерживают репликацию MERS-CoV. Это контрастирует с SARS-CoV, который abortивно инфицировал

моноциты-макрофаги, ДК и Т-клетки. Инфекция MERS-CoV клеток THP-1, клеточной линии моноцитов и макрофагов и дендритных клеток периферической крови человека индуцировала замедленные, но повышенные уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как CCL-2, CCL-3, CCL-5, IL-2 и IL-8 [25]. Однако индукция IFN- α/β моноцитами-макрофагами и ДК не была существенной, за исключением плазмацитоидных дендритных клеток, которые продуцировали обильные количества IFN при инфицировании MERS-CoV [26]. Недавние исследования показали повышенные уровни провоспалительных цитокинов (IL-6 и IFN- α) и хемокинов (IL-8, CXCL-10 и CCL5) в сыворотке крови у лиц с тяжелым MERS по сравнению с пациентами с легким или умеренным заболеванием. Высокие уровни цитокинов и хемокинов в сыворотке крови у пациентов с MERS коррелировали с увеличением количества нейтрофилов и моноцитов в легких и периферической крови, что указывает на возможную роль этих клеток в патологии легких [27]. SARS-CoV-2 – высокопатогенный представитель семейства коронавирусов. Нарушение регуляции врожденного иммунного ответа способствует клиническому проявлению пациентов с тяжелыми инфекциями COVID-19. Пациенты, инфицированные COVID-19, имеют увеличенную популяцию циркулирующих моноцитов, которые секретируют как IL-6, так и IL-1 β ; в результате пациенты с COVID-19 имеют повышенные уровни сывороточного IL-6, а также уровни лактатдегидрогеназы по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Циркулирующая лактатдегидрогеназа является маркером пироптоза – формы незапрограммированной гибели клеток, вызванной, главным образом, опосредованным инфламмасомами продукцией IL-1 β , которая приводит к высвобождению цитоплазматических белков и факторов. В частности, повышение уровня IL-6 коррелирует с необходимостью искусственной вентиляции легких и, в конечном итоге, со смертностью, вероятно, отражая особую роль, которую IL-6 играет в усилении врожденного иммунного ответа путем привлечения дополнительных иммунных медиаторов [28].

Таким образом, hRSV, hMPV и CoV вызывают нарушение цитокинового баланса организма, высокий уровень осложнений и смертности, что диктует необходимость изучать патогенез этих вирусов для разработки лечения и стратегии создания вакцин.

Литература

1. Шипилов М.В., Иванов В.В. Профиль цитокинов у больных аденовирусной инфекцией. Клиническая практика. 2014; 2: 42-46.
2. Исаков В.А., Исаков Д.В., Архипова Е.И. Перспективы терапии вирусных респираторных заболеваний. Вестник Новгородского Государственного Университета. 2018; 6 (112): 19-23.
3. Беляева Л.М., Микульчик Н.В. Индукторы интерферонов в профилактике и комплексном лечении острых респираторных инфекций у детей. Медицинские новости 2017; 9: 34-36.
4. Новиков Д.К., Новикова В.И. Применение интерферонов и их индукторов при ОРВИ. Медицинские новости 2017; 9: 18-21.
5. Do, Lien Anh Ha et al. Respiratory Syncytial Virus and Other Viral Infections among Children under Two Years Old in Southern Vietnam 2009-2010. Clinical Characteristics and Disease Severity PLoS One. 2016; 11(8): 1-16. doi: 10.1371 / journal.pone.0160606
6. Jorge A. Soto, Nicolás M. S. Gálvez, Felipe M. Benavente et al. Human Metapneumovirus: Mechanisms and Molecular Targets Used by the Virus to Avoid the Immune System. Front Immunol. 2018; 9: 2466: 1-11.
7. Cameron Griffiths, Steven J. Drews and David J. Marchant. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. Clin Microbiol Rev. 2017; 30(1): 277–319.
8. Hi Eun Jung, Tae Hoon Kim and Heung Kyu Lee. Contribution of Dendritic Cells in Protective Immunity against Respiratory Syncytial Virus Infection. Viruses. 2020; 12(1): 102.
9. Сташкевич Д.С., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения. Учебное пособие. Ч.: Цицеро; 2016. 82 с.
10. Diego R. Hijano, Luan D. Vu, Lawrence M. Kauvar, Ralph A. Tripp, Fernando P. Polack and Stephania A. Cormier. Role of Type I Interferon (IFN) in the Respiratory Syncytial Virus (RSV) Immune Response and Disease Severity. Front Immunol. 2019; 10: 566.
11. Lena Glaser, Patricia J. Coulter, Michael Shields et al. Airway Epithelial Derived Cytokines and Chemokines and Their Role in the Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. Pathogens. 2019; 8(3): 106.
12. Stephanie Ascough, Suzanna Paterson and Christopher Chiu. Induction and Subversion of Human Protective Immunity: Contrasting Influenza and Respiratory Syncytial Virus. Front Immunol. 2018; 9: 323.
13. Clark D. Russell, Stefan A. Unger, Marc Walton et al. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. Clin Microbiol Rev. 2017; 30(2): 481–502.
14. Lay MK, Céspedes PF, Palavecino CE et al. Human metapneumovirus infection activates the TSLP pathway that drives excessive pulmonary inflammation and viral replication in mice. Eur J Immunol. 2015; 45: 1680–95. doi: 10.1002/ eji.201445021
15. Catalina A. Andrade, Gaspar A. Pacheco, Nicolas M. S. Gálvez et al. Innate Immune Components That Regulate the Pathogenesis and Resolution of hRSV and hMPV Infections. Viruses. 2020; 12(6): 637.
16. Andrea E. González, Margarita K. Lay, Evelyn L. Jara et al. Aberrant T cell immunity triggered by human Respiratory Syncytial Virus and human Metapneumovirus infection. Virulence. 2017; 8(6): 685–704.
17. Deepthi Kolli, Xiaoyong Bao and Antonella Casola. Human Metapneumovirus Antagonism of Innate Immune Responses. Viruses. 2012; 4, 3551-3571. doi:10.3390/v4123551
18. Amer H.M. Bovine-like Coronaviruses in domestic and wild ruminants Anim. Health Res. Rev., 2018; 19(2): 113–124. doi: 10.1017/S1466252318000117
19. Cui J, Li F, Shi Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat. Rev. Microbiol. 2019; 17: 181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
20. Song Z., Xu Y., Bao L. et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. Viruses. 2019; 11(1): 59. doi: 10.3390/v11010059
21. Rudragouda Channappanavar and Stanley Perlman. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017; 39: 529–539 doi: 10.1007/s00281-017-0629-x
22. Chu H et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. J Infect Dis. 2015; 213(6): 904–14.
23. Tynell J et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus shows poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells. J Gen Virol. 2016; 97(2): 344–355.
24. Zhou J et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. J Infect Dis. 2014; 209(9): 1331–1342.
25. Scheuplein VA et al. High secretion of interferons by human plasmacytoid dendritic cells upon recognition of Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Virol. 2015; 89(7): 3859–3869.
26. Kim ES et al. Clinical progression and cytokine profiles of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. J Korean Med Sci. 2016; 31(11): 1717–1725.
27. Min CK et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. Sci Rep. 2016; 6: 253–59.
28. Santosha A. Vardhana, Jedd D. Wolchok. The many faces of the anti-COVID immune response. J Exp Med. 2020; 217(6): e20200678.

Сведения об авторе:

Ветрова Елизавета Николаевна, научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, подразделение Институт Вирусологии, ул. Гамалеи, 18. E-mail: immunol.lab@mail.ru, контактный телефон 8-915-236-07-99
<http://orcid.org/0000-0003-1902-5278>

Поступила 25.01.2021 г.