

Ельчанинова Т.И., Нестеренко Е.В., Радченко В.В., Шевчук Е.А.

Цитокиновый шторм, связанный с COVID-19

Днепропетровский Государственный Медицинский Университет

Пандемия тяжелого острого респираторного синдрома, вызванная новым коронавирусом (SARS-CoV-2), которая возникла в 2019 году, напомнила о ключевой роли эффективного иммунного ответа организма хозяина, а также о разрушительном эффекте иммунной дисрегуляции.

Цитокиновый шторм (ЦШ) и синдром высвобождения цитокинов представляют собой опасные для жизни системные воспалительные синдромы, проявляющиеся в виде повышения уровня циркулирующих цитокинов и гиперактивации иммунных клеток, которые могут быть вызваны самыми разнообразными причинами: патогенами, онкозаболеваниями, аутоиммунными состояниями и моногенными нарушениями.

Исторически ЦШ назывался «гриппоподобным синдромом», возникающим в результате системных инфекций, таких как сепсис, и после иммунотерапии - в частности, терапии токсинами Коли.

Данные о том, что именно иммунный ответ на патоген, а не сам патоген, может приводить к полиорганной дисфункции и что подобные синдромы ЦШ могут возникать и без наличия явной инфекции, послужили поводом к исследованию иммуномодуляторов и разработке терапии, направленной на цитокины.

Как выяснилось, ряд заболеваний сопровождается ЦШ, например, сепсис, первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, аутоиммунные заболевания, а также коронавирусная инфекция (COVID-19).

На сегодняшний день не существует единого определения ЦШ или синдрома высвобождения цитокинов. Также нет единого мнения о том, чем эти состояния отличаются от соответствующей воспалительной реакции.

Определение Национального института исследований рака, основанное на общих терминологических критериях нежелательных явлений (CTCAE),

является слишком обширным, поскольку критерии воспалительного синдрома также могут быть применены к другим физиологическим состояниям. Определение, разработанное Американским обществом трансплантологии и клеточной терапии, основано на критериях, которые слишком сфокусированы на ятрогенных причинах ЦШ. Для клинициста крайне важно вовремя распознать ЦШ, поскольку это состояние имеет большое прогностическое и терапевтическое значение.

Практически у всех пациентов с ЦШ наблюдается лихорадка, вплоть до гектической температуры в тяжелых случаях, утомляемость, головная боль, резкое снижение аппетита, сыпь на кожных покровах различного характера, диарея, артралгия, миалгия и даже нейропсихиатрические проявления.

Подобное состояние может быстро прогрессировать вплоть до развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с окклюзией сосудов или массивными кровотечениями, одышкой, гипоксемией, гипотонией, гемостатическим дисбалансом и может закончиться летально.

При ЦШ может наблюдаться широкий спектр разнообразных как клинических, так и лабораторных отклонений. Отмечается повышение уровня циркулирующих цитокинов, острые системные воспалительные реакции и дисфункция органов (как правило, почек, печени и легких).

Результаты лабораторных исследований неоднозначны и зависят от основной причины. Так, неспецифические маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ), как правило, повышены и коррелируют с тяжестью заболевания. У многих пациентов отмечают: лейкоцитоз или лейкопения, анемия, тромбоцитопения, гипертриглицеридемия и повышенные уровни ферритина и D-димера.

Нередко обнаруживается заметное повышение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, таких как: интерферон- γ (или CXCL9 и CXCL10 - хемокины, индуцированные интерфероном- γ), интерлейкин-6, интерлейкин-10 и растворимый рецептор интерлейкина-2 альфа, маркер активации Т-клеток.

Исходя из этого, применение комбинации лабораторных тестов для исключения инфекции и определения уровней сывороточных цитокинов могут помочь определить истинную причину ЦШ в конкретном случае.

Учитывая отсутствие единого определения ЦШ и разногласия по поводу различия между ЦШ и физиологической воспалительной реакцией, предлагается следующие три критерия для определения ЦШ:

- повышенные уровни циркулирующих цитокинов;
- наличие острых системных воспалительных симптомов;
- вторичная органная дисфункция (часто почечная, печеночная или легочная), либо другая дисфункция органа, вызванная цитокинами (в отсутствие патогена).

Улучшение состояния с помощью нейтрализации цитокинов или применения противовоспалительных лекарственных средств дополнительно подтверждает патологическую роль избыточных цитокинов.

В реализации ЦШ принимают участие различные виды клеточных элементов. Клетки врожденной иммунной системы осуществляют первую линию защиты от патогенов. Нейтрофилы, моноциты и макрофаги распознают инфекционные агенты, продуцируют цитокины и поглощают патогены и клетки путем фагоцитоза. В этом процессе принимают участие и другие типы клеток врожденного иммунитета, такие как дендритные клетки, гамма-дельта Т-клетки и естественные киллеры (NK-клетки).

Нейтрофилы способны выбрасывать внеклеточные ловушки, — это сеть фибрилл, которые провоцируют образование тромбов и усиливают выработку цитокинов во время ЦШ.

Макрофаги выполняют разнообразные функции: от удаления фрагментов клеток путем фагоцитоза до репарации тканей и иммунорегуляции, и презентации антигена.

Цитолитическая функция NK-клеток при некоторых формах ЦШ может заметно снижаться, что приводит к длительной антигенной стимуляции и затруднениям при разрешении воспалительного процесса.

Адаптивная иммунная система представлена В-клетками и Т-клетками. В-клетки нечасто связаны с патогенезом ЦШ Т-клетки дифференцируются в ряд подгрупп с различными функциями в качестве эффекторных клеток, потенциально вовлеченных в ЦШ.

Хелперные Т-клетки 1 типа (Th1) и цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) в первую очередь несут ответственность за защиту хозяина от вирусных инфекций. Клетки Th1 регулируют вовлечение в реакции иммунного ответа макрофагов, тогда как хелперные Т-клетки 2 типа (Th2) рекрутируют эозинофилы и базофилы; хелперные Т-клетки 9 типа (Th9) активируют тучные клетки, а хелперные Т-клетки 17 типа (Th17) привлекают нейтрофилы.

Белки плазмы, такие как белки системы комплемента и другие медиаторы воспаления, также вносят определенный вклад в патогенез ЦШ. Они распознают патогены, усиливают клеточный иммунный ответ и обеспечивают обратную связь в передаче сигналов цитокинов.

В настоящее время глубоко изучается ЦШ, связанный с COVID-19. Он наблюдается у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом и, как правило, ассоциируется с плохим клиническим прогнозом. Механизмы повреждения легких и полиорганной недостаточности при COVID-19 находятся на стадии серьезного исследования. Однако, ряд сообщений о гемофагоцитозе и повышенных уровнях цитокинов, а также о положительных эффектах применения иммунодепрессантов у пациентов, особенно находящихся в наиболее тяжелом состоянии, позволяют предположить, что ЦШ играет огромную роль в патогенезе этого заболевания.

Таким образом, ЦШ развивающийся при коронавирусной болезни представляет собой опасные для жизни системные воспалительные синдромы, проявляющиеся в виде повышения уровня циркулирующих цитокинов и гиперактивации иммунных клеток, что вызывает чрезмерный иммунный ответ и способствует более тяжелому течению заболевания.

Литература

1. Assiri A. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia // *Clin Infect Dis*. 2016. № 63. pp. 951-953
2. Behzadi M.A., Leyva-Grado V.H. Overview of Current Therapeutics and Novel Candidates Against Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections // *Frontiers in microbiology*. 2019. № 10. p. 1327.
3. Dayer M.R. et al. Lopinavir; A Potent Drug against Coronavirus Infection: Insight from Molecular Docking Study // *Arch Clin Infect Dis*. 2017; 12(4): e13823. версия 4 от 06.04.2020 г. 51 doi: 10.5812/archcid.13823
4. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J. Med. Virol*. 2020;10:1002.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb; 395 (10223): 497-506.
6. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
7. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun*. 2020 May; 109: 102433.