УДК 615.03

Скворцов Всеволод Владимирович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры внутренних болезней
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Россия, г. Волгоград
Шевцов Даниил Олегович,
студент,
5 курс, лечебный факультет
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Россия, г. Волгоград
Шевцова Софья Михайловна,
студентка,
5 курс, лечебный факультет
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Россия, г. Волгоград

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА ПРИ COVID-19

Аннотация: *Цитокиновый (кининовый) шторм (ЦШ) является основной причиной смертельного исхода при заболевании COVID-19. Это состояние, чаще всего возникающее в ответ на вирусные инфекции, онкологические заболевания, трансплантацию органов или хирургический сепсис. Его основной характеристикой является чрезмерная активность иммунной системы, которая начинает атаковать здоровые клетки организма, вызывая полиорганную недостаточность. В первую очередь под удар попадает дыхательная система, возникает острый респираторный*

дистресс-синдром (ОРДС). Это состояние приводит к пропотеванию жидкости в альвеолы лёгких и их отеку, тяжелой гипоксии с возможным летальным исходом. Данная статья посвящена особенностям патогенеза и терапии цитокинового шторма при тяжелых формах COVID-19.

Ключевые слова: *коронавирус, COVID-19, цитокиновый шторм, патогенез, лечение.*

Summary: *Cytokine (kinin) storm (CS) is the main cause of death in COVID-19 disease. It is a condition that most often occurs in response to viral infections, cancer, organ transplantation, or surgical sepsis. Its main characteristic is the excessive activity of the immune system, which begins to attack healthy cells of the body, causing multiple organ failure. First of all, the respiratory system is affected, and acute respiratory distress syndrome (ARDS) occurs. This condition leads to perspiration of fluid into the alveoli of the lungs and their edema, severe hypoxia with a possible fatal outcome. This article is devoted to the features of the pathogenesis and therapy of cytokine storm in severe forms of COVID-19.*

Keywords: *coronavirus, COVID-19, cytokine storm, pathogenesis, treatment.*

Патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19 остаётся не до конца изучен. Большинство учёных сходятся во мнении, что у ряда пациентов, особенно нуждающихся в вентиляционной поддержке, возникает так называемый кининовый или цитокиновый шторм (ЦШ) [1].

Изначально цитокины были описаны как белковые продукты клеток лимфоидного, моноцитарно-макрофагального и миелоидного происхождения. Однако также было показано, что цитокины могут быть продуцированы клетками других тканей. В нормальном иммунном ответе существует баланс между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами.

Противовоспалительные цитокины - вещества, угнетающие развитие воспалительных реакций, такие как ИЛ-4 и ИЛ-10. Провоспалительные ИЛ - запускают воспалительные реакции в организме, которые нужны для уничтожения патогенных микроорганизмов [1].

К ним относятся ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-13, фактор некроза опухолей (ФНО-α), а также гамма-интерферон. Помимо этого, также существуют цитокины - регуляторы клеточного и гуморального иммунитета, которые умеют бороться с вирусами и нейтрализовать токсины. Если баланс сдвигается в сторону гиперпродукции провоспалительных цитокинов, то развивается гипериммунный воспалительный ответ, а если в сторону противовоспалительных цитокинов – иммуносупрессия [2].

При ЦШ излишний синтез цитокинов превышает нормальные концентрации в тысячи раз, что приводит к гипериммунному системному воспалительному ответу. Одним из механизмов цитокинового шторма является быстрое повышение проницаемости капилляров, что приводит к выходу жидкости и белков в интерстициальное пространство и отеку тканей, в частности легких.

Синдром цитокинового шторма является опасным нарушением в работе иммунной системы, которое характеризуется усиленной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением различных цитокинов, хемокинов, факторов стимуляции клеток, таких как гранулоцитарный гемоксидин, гранулоцитарно-макрофагальный гемоксидин, фактор некроза опухолей (TNF-α) и другие воспалительные посредники [2].

Клинические проявления цитокинового шторма включают полиорганное поражение всего организма. Дыхательная система, первой реагирующая на ЦШ, даёт такие проявления, как прогрессирующая одышка, тахипноэ, гипоксия, развитие дыхательной недостаточности. Поражение сердечно-сосудистой системы, как правило, проявляется через тахикардию,

гипотонию, нарушения сердечного ритма, острую кардиомиопатию и сердечную недостаточность. Неврологические проявления включают головную боль, нарушения сознания, речи, парезы и параличи, токсическую энцефалопатию [2-3]. Со стороны желудочно-кишечного тракта могут появляться тошнота, рвота, диарея, гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз и печёночная недостаточность. Острое повреждение почек (ОПП) может включать в себя дисбаланс электролитов организма, азотемию, снижение почечной перфузии. К неспецифическим признакам относятся лихорадка, сильная слабость, снижение аппетита, миалгии, артралгии и кожная сыпь.

В крови выявляются панцитопения, коагулопатия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) - приобретённая вторичная коагулопатия потребления. Основой данного состояния является нарушение свёртывания крови, что приводит к образованию большого количества микротромбов в мелких кровеносных сосудах. Это в свою очередь вызывает активацию процесса разрушения сгустков (фибринолиза), снижение или истощение функций антикоагулянтной системы. Во внутренних органах возникает стаз кровообращения и множественные кровоизлияния (тромбогеморрагии) [2-3].

Главный подход в лечении цитокинового шторма направлен на подавление или блокирование порочного круга чрезмерных иммунных реакций.

Тоцилизумаб – лекарственное средство, разработанное в виде генетически модифицированного моноклонального антитела IgG1 класса к рецептору интерлейкина-6 (IL-6) у человека. Поскольку для передачи сигнала IL-6 внутрь клетки комплексы рецепторов IL-6 с IL-6 должны связываться с клеточным рецептором gp130, одной из стратегий лечения IL-6

является блокировка связывания рецепторов с IL-6 с помощью антител против IL-6.

Анакинра - рекомбинантный белок антагонистов рецептора IL-1 (IL-RA). Он способен связываться с рецепторами IL-1 с таким же сродством, как и IL-1α и IL-1β. Результаты клинических исследований III фазы показали высокую эффективность анакинры у пациентов с тяжелым цитокиновым штормом, существенно улучшая их выживаемость [3-4].

Помимо изложенного, разработано несколько ингибиторов TNF-α, одним из которых является адалимумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против TNF-α человека. При заболеваниях, вызванных SARS, концентрации TNF-α в сыворотке крови были умеренно повышены, однако при COVID-19 наблюдалось чрезвычайное увеличение этих концентраций, коррелирующее с тяжестью заболевания. В Китае успешно прошли клинические испытания адалимумаба у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [3-4].

Для контроля излишнего воспаления применяется системное введение глюкокортикоидов. Их своевременное применение демонстрирует хороший противовоспалительный эффект, способствует улучшению общего состояния пациентов и восстановлению нормального оксигенирования. Одним из вариантов стероидотерапии тяжелого ковида может быть пульс-терапия метилпреднизолоном [3-4].

Плазмаферез (плазмообменная терапия) является чрезвычайно эффективным методом экстракорпорального лечения с целью удаления избыточных провоспалительных цитокинов, так можно предотвратить прогрессирование нарушений системы свертывания-антисвертывания и синдрома ДВС.

Еще один ключевой метод лечения ЦШ - непрерывная гемодиафильтрация, он также известен как временная заместительная

почечная терапия, и помогает справиться с ОПП (ОПН) и нарушениями электролитного баланса при острой почечной недостаточности на фоне ЦШ [4].

Выводы

В ходе пандемии COVID-19 стало очевидно, что вирус SARS-CoV-2 регулярно приводит к возникновению сильного, иногда смертельного воспалительного процесса в результате активации врожденного иммунитета, известного как цитокиновый шторм, именно он играет важнейшую роль в развитии летальности в тяжелых случаях заболевания COVID-19. Новая коронавирусная инфекция опасна в первую очередь из-за гиперактивации иммунной системы организма, а не самого вируса. Поэтому в лечении необходимо сосредоточиться на подавлении цитокинового шторма мощными медикаментозными и иными методами.

Использованные источники:

1. Анджапаридзе А. Медицинские препараты для профилактики COVID-19 и подходы к терапии / А. Анджапаридзе, О. А. Бургасова // Врач. - 2020. - № 5. - С. 70-72.

2. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., Самойленко В.В., Тюрин И.Н. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021;(1):57–68. doi:10.21320/1818-474X-2021-1-57-68.

3. Анаев Э.Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э. Х. Анаев, Н. П. Княжеская // Практическая пульмонология. - 2020. - № 1. - С. 3-13.

4. Самородская И.В. Проблемы диагностики и лечения COVID-19 на клиническом примере / И. В. Самородская, И. В. Ключников // Врач. - 2020. - № 4. - С. 19-24.