https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(03)/RG042-7384
УДК 578.832:616-092]-036.22

Распутняк О. В.[1], канд. мед. наук, лікар-кардіолог відділення хірургічного лікування складних порушень ритму серця з рентгеноперацією, https://orcid.org/0000-0002-8716-6753

Гавриленко Т. І.[1], д-р біол. наук, професор, провідний науковий співробітник, https://orcid.org/0000-0002-1905-8240

Підгайна О. А.[2], канд. мед. наук, ст. наук. співробітник відділу імунології та біохімії, https://orcid.org/0000-0003-2388-3275

Шнайдер Л. М.[1], завідувач клініко-діагностичної лабораторії, https://orcid.org/0009-0009-2512-1208

Ломаковський О. М.[2], канд. мед. наук, ст. наук. співробітник відділу атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця, https://orcid.org/0000-0002-2490-2733

Калашніков С. А.[1], лікар-хірург відділення планової та екстреної ендоваскулярної хірургії, аспірант, https://orcid.org/0000-0002-5027-8874

[1]ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

[2]ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

Цитокіновий шторм у патогенезі ускладнень при COVID-19

Резюме

Мета – аналіз та узагальнення результатів новітніх досліджень щодо ролі цитокінового шторму в патогенезі ускладнень COVID-19 та визначенні клінічних і патологічних ознак наслідків цитокінового шторму в пацієнтів, які перенесли COVID-19.

У статті розглянуто роль прозапальних і протизапальних чинників цитокінової мережі у формуванні імунної відповіді на COVID-19, наведено характеристику цитокінового шторму як неадекватної реакції вродженого та адаптивного імунітету при інфекційних хворобах та COVID-19, проаналізовано можливі механізми розвитку цитокінового шторму, його вплив на важкість перебігу COVID-19 та розвиток ускладнень у разі цієї інфекції. Мультифакторний аналіз представлених у світовій практиці результатів досліджень у цьому напрямку підтверджує наукові гіпотези щодо провідного внеску цитокінового шторму в патогенез ускладнень при COVID-19. За даними численних досліджень, цитокіновий шторм та неконтрольоване запалення визнані визначальними чинниками в патогенезі розвитку ускладнень та летального результату в пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2. Незаперечним є той факт, що тригером для цитокінового шторму є неконтрольована імунна відповідь, яка характеризується безперервною активацією та експансією імунних клітин, що продукують величезну кількість прозапальних цитокінів не лише системно, а й локально, що призводить до ураження органів. Цей каскад патологічних імунних реакцій може відбуватися послідовно або паралельно в різних органах і системах організму, що призводить до мультиорганної недостатності та смерті пацієнта.

Ключові слова: *COVID-19, цитокіни, вірус SARS-CoV-2, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин альфа, судинний ендотеліальний фактор росту, інтерлейкін-10.*

Вступ. COVID-19 – респіраторне захворювання, що є результатом неадекватної та небажаної взаємодії вірусу SARS-CoV-2 та імунної системи пацієнта і може призводити до тривалого й важкого перебігу хвороби, навіть смерті [1,2,3]. Очевидним є той факт, що екстенсивне пошкодження органів і тканин, а також висока летальність при COVID-19 не можуть бути наслідком лише поширення вірусу. Результат хвороби, зумовленої вірусом SARS-CoV-2, значною мірою залежить від дилеми: захисною чи патологічною буде імунна відповідь пацієнта. Це підкреслює центральну роль неадекватного запального аспекту імунної відповіді в патогенезі COVID-19, коли вірус SARS-CoV-2 забирає ініціативу у формуванні надмірної імунної відповіді та зриває нормальну регулюючу й протективну роль вродженого та адаптивного імунітету [1,2].

© 2024 The Authors. Published by Professional Edition Eastern Europe. This is an open access article under the CC BY-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Вірус SARS-CoV-2 безпосередньо взаємодіє з імунними та епітеліальними клітинами хазяїна, призводячи до індукції гіперзапальної відповіді, яка є головною ознакою цієї інфекції [2,3].

У нормі імунна система людини запрограмована на посилення кліренсу вірусу шляхом адекватної відповіді вродженого та адаптивного імунітету на патоген. Але у разі COVID-19 вірус SARS-CoV-2 бере ініціативу та його протеїни прямо й опосередковано стимулюють неконтрольоване запалення через активацію медіаторів вродженого імунітету, якими є цитокіни [3].

Цитокіни відповідають за регуляцію великої кількості біологічних процесів, включаючи баланс між вродженим та адаптивним імунітетом, який відіграє ключову роль у контролі інфекцій, хронічних станів організму та хвороб [12]. Важливо наголосити, що цитокіни є частиною нормальної імунної відповіді на інфекцію.

Функціями цитокінів є: захисна, запальна, контроль імунних реакцій, контроль загоєння, регуляція гемопоезу. Отже, цитокіни є суттєвою частиною нормального запального процесу при адекватній функції імунокомпетентних клітин. Тимчасова підвищена продукція прозапальних цитокінів у невеликій кількості захищає клітини й тканини організму від інфекційних агентів (вірусів та бактерій) [12].

Іноді процес запалення виходить з-під контролю імунної системи. Тоді така патологічна клітинна реакція на інфекцію, яка в нормі є корисною для захисту хазяїна від бактеріальної чи вірусної інфекції, стає шкідливою та відбувається за рахунок пошкодження функції локального органа [8].

Основними прозапальними цитокінами, які продукуються клітинами вродженого імунітету на початку імунної реакції при проникненні вірусу в організм людини, є інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Ці цитокіни продукуються дуже швидко (протягом 3–4 годин) у вогнищі запалення макрофагами та моноцитами, чинять переважно місцеву дію, запускають активацію адаптивного імунітету [1,2,3].

SARS-CoV-2 може зумовити неконтрольовану надлишкову продукцію прозапальних цитокінів та клітин, які спричиняють цитокіновий шторм і пошкодження тканини органів (зокрема легень), посилення набряку легень, провокують виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та смерть пацієнта [4,5,6].

До того ж цей стан гострого гіперзапалення перешкоджає імуномодуляторним ефектам Т-хелперних клітин і вчасній відповіді імунокомпетентних клітин проти інфекції. Індукована запаленням гіперпродукція Th17 клітин може ослаблювати противірусну відповідь Th1 та Th2 клітин. Надзвичайно сильна відповідь вродженого імунітету є ключем до перетворення неважкого перебігу хвороби у важкий [2,6,7,8,9].

Перебіг COVID-19, як вірусної інфекції, можна розділити на три стадії. Перша стадія – це стадія ранньої інфекції, або фаза імунної відповіді на вірус, під час якої домінують симптоми інфекції верхнього дихального тракту.

Друга стадія – це легенева фаза, коли у пацієнта розвивається вірусна пневмонія, можливо, білатеральна, з усіма притаманними симптомами. Ця легенева фаза поділяється на дві стадії: ІІА – пневмонія без гіпоксії та ІІБ – пневмонія із гіпоксією. Пацієнти в стадії ІІБ зазвичай потребують госпіталізації та кисневої підтримки.

Третя стадія – це фаза запалення або гіперзапалення, коли у пацієнта розвивається гострий дистрес-синдром, сепсис, серцева, ниркова та поліорганна недостатність. У третій стадії, яка, власне, є цитокіновим штормом, вірус вже може бути не залученим у патологічний процес. Ураження органів відбуваються як наслідок патологічної гіперактивації імунної системи. Існує пряма кореляція між цитокіновим штормом, важкістю перебігу інфекції та смертністю пацієнтів [3,5,6,7,8,9].

За даними численних досліджень, визначальними в патогенезі розвитку ускладнень COVID-19-інфекції визнані цитокіновий шторм (неадекватна реакція імунної системи) та неконтрольоване запалення [4,5,6,8,10,15].

При COVID-19 цитокіновий шторм може мімікрувати під гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз або синдром активації макрофагів [11].

В умовах цитокінового шторму критична роль у розвитку ускладнень та смерті пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, відводиться тромбозапаленню та ендотеліальній дисфункції [13].

Потрібні подальші дослідження, щоб усвідомити та зрозуміти, які фактори ускладнюють контроль за інфекцією COVID-19, особливо механізми ухилення вірусу від контролю імунної системи, для ефективного персоніфікованого лікування пацієнтів.

Мета – узагальнення новітніх ключових досліджень та висновків щодо ролі цитокінового шторму в патогенезі ускладнень COVID-19 та визначенні клінічних і патологічних ознак та наслідків цитокінового шторму в пацієнтів, що перенесли COVID-19.

Імунна відповідь при SARS-CoV-2

Імунна відповідь при SARS-Cov-2 має дві основні фази. Перша – це фаза залучення вродженого імунітету, який діє як перша лінія оборони. Під час цієї фази клітини, що відповідають за вроджений імунітет, вивільнюють інтерферони та цитокіни, які своєю чергою ініціюють відповідь адаптивного імунітету. Відповідь вродженого імунітету відбувається не лише при SARS-CoV-2, а й при будь-якій вірусній інфекції [12,13,14].

Під час цієї фази в інфікованих осіб з'являються такі симптоми, як лихоманка, біль у м'язах та слабкість. Один із факторів, що впливає на вираженість COVID-19, полягає в різниці активності відповіді вродженого імунітету [10,11,13,15].

Макрофаги є основним типом імунних клітин, які відповідають за цитокіновий шторм при COVID-19. Зазвичай вони мігрують до місць інфекційного чи неінфекційного ураження в організмі та при контакті із бактеріями, вірусами або хімічними речовинами, які виділяються помираючими клітинами, продукують прозапальні цитокіни [16,26].

Ці цитокіни своєю чергою посилюють імунну відповідь інших клітин адаптивного імунітету. Як тільки досягнуто елімінації патогену, макрофаги припиняють продукувати прозапальні цитокіни та починають вивільнювати протизапальні сигнали, які сприяють загоєнню.

Попередні дослідження продемонстрували, що під час цього переходу макрофаги змінюють свій фенотип із прозапального стану M1 на протизапальний M2. Подальші дослідження довели, що SARS-CoV-2 блокує перехід макрофагів зі стану M1 в M2, тобто гальмує фазу загоєння та призводить до подальшого збільшення продукції прозапальних цитокінів, зокрема таких, як ІЛ-6 [17,18].

Експерименти з іншими вірусами не продемонстрували досягнення такого високого рівня продукції ІЛ-6, який визначається у пацієнтів із COVID-19, що може свідчити про те, що гіперпродукція ІЛ-6 є специфічною ознакою дії саме вірусу SARS-CoV-2.

Вважається, що гальмування переходу макрофагів із прозапального стану M1 у стан M2 (протизапальний, що сприяє завершенню гострого запалення та загоєнню пошкодження в організмі) зумовлює подальшу активацію запалення, поширення пошкодження тканини легень та інших органів, розвитку синдрому тривалого COVID-19 [18].

Імунологічний профіль COVID-19-інфекції

Існує консенсус, що важкий перебіг COVID-19-інфекції, загострення системного запалення та запалення легень відбувається в разі збільшення в сироватці маркерів запалення, таких як С-реактивний білок, лактатдегідрогеназа, феритин, D-димер, ІЛ-6, які є наслідком цитокінового шторму [16,19].

Що стосується змін клітинного складу, більшість досліджень демонструють лімфопенію, яка є вираженішою при важкому перебігу інфекції.

COVID-19 впливає на багато органів і систем організму, переважно на Т-клітини, включаючи CD4+, Th1, особливо CD8+ [10,11,19]. Кількість клітин натуральних кілерів знижується, як при перебігу COVID-19 помірної важкості, так і при важкому перебігу хвороби.

Giamarellos-Bourboulis et al. вивчали імунну відповідь у 54 пацієнтів із COVID-19 та виявили, що продукція ФНП-α та ІЛ-6 циркулюючими моноцитами була підвищена. У всіх пацієнтів із пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2 вірусом, спостерігалася гіперзапальна реакція імунної системи, яка характеризувалася двома особливостями: гіперпродукція прозапальних цитокінів моноцитами та дизрегуляція лімфоцитів за рахунок CD4+ лімфопенії та В-клітинної лімфопенії [20].

Запалення та цитокіни при нормальній реакції імунної системи

Імунна система має унікальний універсальний механізм, здатний відповідати на різні патогени: віруси, бактерії, алергени, пошкоджені клітини, токсичні та інші шкідливі субстанції, що потрапляють в організм людини. Цим механізмом є запалення. У разі нормального функціонування імунної системи вираженість імунної відповіді відповідає масштабам пошкодження тканин, відбувається видалення шкідливих агентів та ініціюється процес загоєння [17]. Нормальна антивірусна відповідь імунної системи потребує активації молекулярних шляхів запалення. Коли шкідливий агент, наприклад вірус, намагається проникнути в організм, імунна система терміново вибудовує першу службу реагування. Вона складається із клітин запалення та цитокінів (субстанцій, які сприяють залученню більшої кількості клітин запалення) [17].

Термін «цитокіни» є похідним від двох слів: «cyto», що означає клітина або швидко, та «kinos», що означає рух.

Цитокіни – це група інформаційних гормоноподібних білків і пептидів, які виділяються клітинами імунної системи та іншими клітинами організму при атакуванні вірусом чи у відповідь на пошкодження. Саме цитокіни є тими сигнальними протеїнами, що допомагають контролювати запалення в організмі. Цитокіни дозволяють імунній системі змонтувати оборону проти шкідливих агентів. Група цитокінів, які є відповідальними за ініціацію первинної відповіді хазяїна на бактеріальну чи вірусну інфекцію, як і за ініціацію загоєння тканини після пошкодження, називаються прозапальними цитокінами [21].

До цитокінів, які асоційовані із цитокіновим штормом, належать інтерферони, інтерлейкіни, хемокіни, колонієстимулюючі фактори, фактор некрозу пухлин [21].

Інтерферони регулюють реакції вродженого імунітету, активують противірусні реакції, чинять антипроліферативну дію. Інтерлейкіни відповідають за дозрівання та диференціацію лейкоцитів. Хемокіни контролюють хемотаксис, рекрутизацію лейкоцитів, нейтрофілів та макрофагів. Колонієстимулюючі фактори стимулюють проліферацію гемопоетичних клітин-попередників та їх диференціацію. Фактор некрозу пухлин альфа також має прозапальні ефекти, активує Т-лімфоцити, які запускають роботу адаптивного імунітету [21].

Цитокіни монтують та модулюють імунну відповідь на інфекцію, регулюють інтенсивність та тривалість запалення. Імунними клітинами, що продукують цитокіни, є нативні макрофаги, нейтрофіли, дендритні клітини, натуральні кілери, а також адаптивні Т- та В-лімфоцити.

Захисна функція імунної системи залежить від Т-клітин, коли CD4+ допомагають В-клітинам виробляти специфічні нейтралізуючі антитіла, а цитотоксичні CD8+ клітини – елімінувати інфіковані клітини. Варто зазначити, що 80 % клітин, які інфільтрують вогнище запалення, є CD8+ [9].

У разі вірусної інвазії експресія цитокінів є критично важливою для контролю за реплікацією вірусу. Після їх вивільнення перерахованими вище клітинами прозапальні цитокіни можуть сприяти широкому спектру функцій, зокрема регуляції імунної та запальної відповіді. Класично вважається, що цитокіни виділяються сусідніми продукуючими клітинами та діють аутокринно, паракринно, юкстакринно, впливаючи на біологічну поведінку сусідніх клітин-мішеней [21].

Відомо, що гостре запалення на рівні тканин характеризується п'ятьма ключовими симптомами, що включають почервоніння, набряк тканин, відчуття жару, біль та втрату функції. Незалежно від ділянки запалення відбувається збільшення кровоплину, що призводить до появи зазначених вище симптомів та дозволяє протеїнам і лейкоцитам, що містяться в плазмі, досягти місця пошкодження. Клінічні прояви інфекції зазвичай обумовлені саме біологічними ефектами прозапальних цитокінів.

Прозапальні цитокіни та їх функції

Тригером для цитокінового шторму є неконтрольована імунна відповідь, яка характеризується безперервною активацією та експансією імунних клітин (лімфоцитів, нейтрофілів та макрофагів), що продукують величезну кількість цитокінів. Клінічні прояви цитокінового шторму є наслідком дії прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-18, ФНП-α тощо [14,15,16]. Три найбільш важливі прозапальні цитокіни, які задіяні у вродженому імунітеті при COVID-19, – це ІЛ-1, ФНП-α та ІЛ-6.

Інтерлейкін-1

Інтерлейкін-1 являє собою сімейство сигнальних молекул, які забезпечують як гомеостатичні, так і пов'язані із запаленням, захисні реакції. ІЛ-1 впливає на усі клітини та органи, є патогенетичним медіатором аутозапалення, аутоімунних, інфекційних та дегенеративних хвороб, бере активну участь у запальній відповіді на інфекцію [22]. Основним джерелом ІЛ-1 є активовані макрофаги. ІЛ-1α та ІЛ-1β є прозапальними цитокінами, які медіюють відповідь хазяїна на інфекцію через прямі та опосередковані механізми [16]. Ці цитокіни викликають посилення продукції сигнальних молекул гострої фази, активують транспортування клітин імунної системи до первинного вогнища інфекції, активацію ендотеліальних клітин та активацію вторинної продукції цитокінів. Вплив ІЛ-1β на центральну нервову систему полягає в тому, що він зумовлює гарячку. ІЛ-1β є класичним ендогенним пірогеном завдяки активації гіпоталамо-пітуїтарно-адреналової осі. У разі підвищення температури посилюється міграція лейкоцитів. Патогенетичне значення гострої фази запальної відповіді, яка запускається ІЛ-6, полягає в підвищенні вродженої резистентності, яка своєю чергою медіюється гуморальною гілкою вродженого імунітету (наприклад, С-реактивний білок, компоненти комплементу) та регулює пошкодження органів [22].

Індукція молекул адгезії в ендотеліальних клітинах і хемокінах призводить до посилення рекрутизації лейкоцитів та активує вроджену резистентність до інфекції. ІЛ-1 значно пролонгує тривалість життя та стимулює ефекторну функцію нейтрофілів і макрофагів.

Крім вищезазначеного, ІЛ-1 регулює диференціацію та активність лімфоїдних клітин, що беруть участь у реалізації вродженого та адаптивного імунітету [22].

Попередник ІЛ-1α наявний в епітеліальному шарі гастроінтестинального тракту, легень, печінки, нирок, ендотеліальних клітин та астроцитів. Цей прекурсор вивільнюється при некрозі, який трапляється за таких станів, як інфаркт міокарда, інсульт, гостра ниркова недостатність та некроз тканин. ІЛ-1α завжди активний та функціонує як «алармін» (тривожна молекула) завдяки швидкій ініціації каскаду прозапальних цитокінів та хемокінів, що залучені в процес стерильного запалення. Boraschi (2022) [22], описуючи функції ІЛ-1, зауважила, що наше розуміння ролі цитокінів сімейства ІЛ-1 для здоров'я та при хворобах людини перебуває ще на самому початку, і ми потребуємо більш глибоких знань їх ролі в підтримці гомеостазу й захисту різних тканин та органів людини.

Інтерлейкін-6

Інтерлейкін-6 відомий як плейотропний цитокін, що виробляється та вивільнюється великою кількістю імунних та неімунних клітин, таких як дендритні клітини, тучні клітини, моноцити, кератиноцити, мезангіальні клітини, фібробласти, судинні ендотеліальні тканини, а також Т- та В-лімфоцитами внаслідок інфекції або пошкодження тканин [23,24].

Було з'ясовано, що ІЛ-6 бере участь у критично важливих клітинних подіях, таких як проліферація, диференціація, виживання та відстеження клітин. У цьому сенсі ІЛ-6 працює, як двосічний меч, впливаючи на активацію та регуляцію запальної і протизапальної відповіді [25].

Біологічні ефекти ІЛ-6, як на інші клітини, так і на імунну відповідь, можна розділити на дві категорії: вплив на вроджений та набутий імунітет [26,27].

Стосовно вродженого імунітету, то ІЛ-6 стимулює продукцію антимікробних пептидів і протеїнів гострої фази запалення [26,27,28,29]. Зокрема ІЛ-6 стимулює продукцію С-реактивного білка в печінці. ІЛ-6 також посилює диференціацію моноцитів у макрофаги, сприяє дозріванню дендритних клітин, активує продукцію колонієстимулюючого фактору [26,27].

ІЛ-6 належить до прозапальних цитокінів, які впливають на багато органів і систем організму: імунну та ендокринну системи, печінку, кров. ІЛ-6 є маркером гострого імунного запалення. Синтез ІЛ-6 починається негайно, одразу після дії на клітини різних ендо- та екзогенних факторів, що має велике значення для швидкого формування відповіді організму на чужорідні патогени. ІЛ-6 продукується в разі запалення, гіпоксії, інфекцій активованими моноцитами/макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, лімфоцитами, гепатоцитами. За допомогою ІЛ-6 активуються також прокоагуляційні реакції [26,27,28,29].

Важливо наголосити, що на тлі гіпоксичного стресу, який є притаманним COVID-19, також відбувається гіперекспресія ІЛ-6 [27,29]. ІЛ-6 стимулює роботу макрофагів, які захоплюють та знищують чужорідні й токсичні агенти, що проникли в організм. Макрофаги активують запальний процес.

Біологічна роль ІЛ-6 полягає в активації імунного захисту та індукції відновлювальних процесів. Активація імунного захисту під впливом ІЛ-6 передбачає активацію та диференціювання Т-клітин, проліферацію, диференціацію та дозрівання В-клітин, синтез С-реактивного білка в печінці, посилення гемопоезу. ІЛ-6 є основним медіатором гострої фази запалення та більш раннім маркером запалення, ніж білки гострої фази [27].

У разі COVID-19 ІЛ-6 сприяє диференціації наївних CD4+ Т-клітин, що свідчить про його визначну роль у розвитку адаптивного імунітету [23].

Тимчасове вивільнення цього цитокіну в невеликих кількостях чинить захисну дію для клітин та тканин організму в разі інвазії інфекційних агентів (бактерії, віруси), а також при стресі, аутоімунних та онкологічних захворюваннях. Коли джерело стресу перестає діяти, продукція ІЛ-6 припиняється спеціалізованими регуляторними системами. При цьому відбувається нормалізація рівнів сироваткових білків гострої фази [23].

Надлишкова продукція ІЛ-6 зумовлює пошкодження тканин унаслідок розвитку аутоімунної реакції. ІЛ-6 ще називають маркером цитокінового шторму, тому що стійке підвищення ІЛ-6 при COVID-19 є прогностичною ознакою ризику розвитку цитокінового шторму [3,14,27].

При цитокіновому штормі імунна система не захищає організм пацієнта, а неконтрольовано активує інші імунні клітини у вогнищі запалення. Це призводить до вивільнення більшою кількістю різних імунних клітин надмірної кількості прозапальних цитокінів. Виникає зачароване коло, коли руйнування тканин у вогнищі запалення поширюється на здорові сусідні тканини й органи, охоплюючи весь організм.

Неадекватно велика кількість прозапальних цитокінів також стимулює розвиток гострої коагулопатії, синдромів дисемінованого внутрішньосудинного згортання, ГРДС та поліорганної недостатності [3,14,29,30,31].

У пацієнтів із COVID-19, в яких реєструються високі рівні ІЛ-6 у плазмі крові, відзначають важкий та критично важкий перебіг хвороби й несприятливий прогноз, обумовлений високим ризиком смерті. Зниження рівня ІЛ-6 у процесі лікування COVID-19 свідчить про сприятливий прогноз для такого пацієнта. Високий рівень ІЛ-6 у пацієнта із COVID-19 є показанням до штучної вентиляції легень [29,30,31].

Крім С-реактивного білка, ІЛ-6 стимулює синтез таких гострофазових білків, як фібриноген та феритин. ІЛ-6 разом з іншими прозапальними цитокінами, включаючи ІЛ-1β, ІЛ-8 та ФНП-α, сприяють розвитку в пацієнта лихоманки, лімфопенії, гіперкоагуляції, пошкодження легень та поліорганної недостатності. Посилення лихоманки є ознакою підвищення рівня ІЛ-6 у хворого на COVID-19 [29,30,31].

Фактор некрозу пухлин-α

Фактор некрозу пухлин альфа був відкритий, як фактор сироватки, який індукує некроз клітин пухлини, особливо діючи на судини пухлини та впливаючи на постачання крові до пухлини. ФНП-α є одним із найбільш важливих цитокінів вродженого імунітету й центральним цитокіном для реалізації запальних реакцій [32].

Імунна відповідь хазяїна активується ФНП-α, як наслідок вивільнення цитокіну при травмі чи інфекції. Вивільнення судинного ендотеліального фактору росту (СЕФР) індукується прозапальними сигнальними молекулами та гіпоксією. ФНП-α переважно вивільнюється активованими макрофагами й дендритними клітинами та є надзвичайно важливим регулятором запального процесу. ФНП-α поряд з ІЛ-6 діє як пірогen у розвитку лихоманки, є відповідальним за такий прояв запалення, як біль, інгібує реплікацію вірусу через рекрутизацію активованих макрофагів, натуральних кілерів, Т-клітин та антигенпрезентуючих клітин, модулює гематопоез.

ФНП-α є основним плейотропним медіатором гострої та хронічної запальної відповіді, може одночасно регулювати апоптоз клітин та їх проліферацію, промотуючи продукцію інших хемокінів і цитокінів [33]. ФНП-α також залучений до інших фізіологічних процесів, зокрема антипухлинної відповіді, контролю запалення та гомеостазу імунної системи [34].

Свою біологічну активність ФНП-α проявляє після зв'язування зі специфічними мембранними рецепторами, які експресуються багатьма клітинами, в тому числі кардіоміоцитами та клітинами судинного ендотелію. ФНП-α чинить кардіотоксичну дію на здоровий міокард за рахунок посилення апоптозу, є дотичним до патогенезу атеросклерозу, впливаючи на метаболізм ліпідів, активуючи ендотеліальні клітини та індукуючи судинне запалення [33].

Слід зазначити, що гомеостатичні функції ФНП-α полягають у захисті від патогенів. Цей цитокін сприяє органогенезу та розвитку лімфоїдних органів, регенерації тканин (нейрональна ремієлінізація, регенерація хряща, ремоделювання серця), імунорегуляції (десенситизація макрофагів, апоптоз клітин запалення), інгібіції пухлиногенезу [33].

Гомеостатичні функції ФНП-α виконує лише за умови незначного або помірного й короткотривалого підвищення його рівня в плазмі крові. Патогенні функції ФНП-α виконує в разі тривалого та значного підвищення його рівня в плазмі крові. До таких функцій належать: гіперзапалення за рахунок індукції медіаторів запалення (цитокінів, ліпідних медіаторів) та рекрутизація клітин запалення (індукція хемокінів та молекул адгезії, активація ендотеліальних клітин). Також ФНП-α впливає на виживаність клітин запалення; індукує некроптоз, розвиток аутоімунних реакцій, сприяє дегенерації тканин за рахунок індукції ензимів, що руйнують тканини; індукує апоптоз клітин, посилює атерогенез за рахунок індукції запалення, активації ендотеліальних клітин; впливає на метаболізм ліпідів [32,33].

Отже, ФНП-α має численні біологічні ефекти. Зокрема, при дії ФНП-α на ендотеліальні клітини відбувається зміна електричного потенціалу мембрани ендотеліоциту, стимуляція синтезу ІЛ-6, фактору активації тромбоцитів та підвищення прокоагулянтної активності [32,33].

За незначного та нетривалого підвищення рівня ФНП-α в плазмі цей цитокін поряд із СЕФР сприяє ангіогенезу та загоєнню ран [32,33].

Дизрегуляція ФНП-α стає тригером синдрому вивільнення цитокінів, коли відбувається індукція гіперзапалення, активується судинний ендотелій, активується рекрутизація великої кількості імунних клітин тканинами та промотується деструкція тканин органів [32,34].

В останні роки було з'ясовано, що ФНП-α керує запальними реакціями не лише прямо, індукуючи експресію генів запалення, а й опосередковано, індукуючи смерть клітин, посилюючи імунні запальні реакції та зумовлюючи важкий перебіг хвороби [32,33,34].

Підвищення рівня ФНП-α призводить до активізації вірусної інфекції та пошкодження органа. ФНП-α відіграє важливу роль у цитокіновому штормі. Надлишкова його продукція може призводити до хронічного запалення та аутоімунних захворювань.

Судинний ендотеліальний фактор росту

Як було зазначено вище, відповідно до результатів останніх досліджень, у пацієнтів із важким перебігом COVID-19 визначаються високі рівні ІЛ-6, який своєю чергою є індуктором продукції СЕФР [35,36,37].

Судинний ендотеліальний фактор росту – єдиний мітоген для ендотеліальних клітин. Цей цитокін є центральним регулятором ангіогенезу, фізіологічного та патологічного васкулогенезу, лімфангіогенезу. СЕФР належить до сімейства тромбоцитарних факторів росту [38]. СЕФР та рецептори до нього широко експресовані в легенях (переважно в епітелії альвеол), навіть у фізіологічному стані, що свідчить про потенційно фізіологічну роль СЕФР для легень. СЕФР діє як стимулятор та мітоген альвеолярного епітелію (передусім для ІІ типу альвеолярних ендотеліальних клітин, які експресують СЕФР Р2. Судинний ендотеліальний фактор росту відіграє важливу пневмотрофну роль (легеневий органогенез, продукція сурфактанта).

Відомо, що індуковане вірусною інфекцією вивільнення прозапальних цитокінів та проангіогенних факторів (здебільшого альвеолярними макрофагами, нейтрофілами, епітеліальними клітинами легень) промотує ендотеліїт [40]. Ендотеліальна дисфункція, індукована ендотеліїтом при COVID-19, сприяє прогресуванню та важкому перебігу інфекції через пошкодження судин, дисеміноване формування тромбів, вазоконстрикцію та ангіогенез [39].

Крім вищезазначеного, індуковані запаленням мікроангіопатії, також супроводжуються гіпоксією та підвищенням резистентності в судинах легень у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Ендотеліальна дисфункція призводить до порушення мікроциркуляції та до розвитку ішемії органів із подальшим пошкодженням їх структури й функції. Гіперкоагуляція спричинює утворення тромбів в артеріях і венах.

Такий аберантний ангіогенез відбувається не лише в дихальній системі, а й в інших життєво важливих органах. Отже, між запаленням та ангіогенезом існує тісний зв'язок, і в разі COVID-19-інфекції це призводить до посилення фази запалення та розвитку гіперзапалення [40,54].

У пацієнтів з COVID-19 вже на ранніх стадіях захворювання спостерігається підвищення рівня СЕФР. Судинний ендотеліальний фактор росту є ключовим регулятором інтерстиційного набряку легень, який спостерігається при ГРДС.

У COVID-19 інфікованій легеневій тканині високі рівні СЕФР призводять до екстравазації плазми та до набряку легень. Альвеоли, заповнені плазмою, слугують поживним матриксом для бактеріальної та грибкової інфекції. Багата на цитокіни плазма сприяє під-

силенню запалення, завдяки залученню макрофагів та нейтрофілів [36,37].

Додатково, екстравазована плазма коагулюється до форми гелеподібного матриксу, який блокує газообмін між альвеолами та оточуючими капілярами. Цей процес призводить до посилення гіпоксії усіх життєво важливих органів. Зачароване патофізіологічне коло замикається, розвивається поліорганна недостатність, перебіг інфекції стає важким або навіть критичним.

Судинний ендотеліальний фактор росту також може посилити трансмісію вірусу з легень в кровоплин через пошкодження глікокаліксу, як перицелюлярного матриксу в легеневій тканині.

Josuttis et al. [41] (анестезіологи із різних клінік Німеччини) в статті, опублікованій в 2023 році та присвяченій оцінюванню потенційних біомаркерів важкого перебігу COVID-19 та смерті від цієї інфекції, дійшли висновку, що високі рівні СЕФР в інфікованих вірусом SARS-CoV-2 пацієнтів є предикторами важкого та критичного перебігу хвороби, потреби в перебуванні у відділенні реанімації, розвитку ГРДС, ураження нирок, розвитку шоку та смерті. Автори вважають, що СЕФР може бути використаний для стратифікації ризику розвитку ускладнень при COVID-19-інфекції [41,54].

Інтерлейкін-10

Унікальною особливістю цитокінового шторму при COVID-19 стало драматичне підвищення інтерлейкіну-10, хоча канонічно вважалося, що підвищення рівня ІЛ-10 є тим негативним механізмом зворотного зв'язку, який пригнічує запалення.

ІЛ-10 є плейотропним цитокіном, що відомий своїми протизапальними та імуносупресивними ефектами. Також відомо, що ІЛ-10 є продуктом Т-хелперних клітин 2-го типу, а також він продукується різними мієлоїдо- та лімфоїдопохідними імунними клітинами, що регулюють як вроджений, так і адаптивний імунітет. Первинною функцією ІЛ-10 є інгібіція імунної відповіді хазяїна на патогени та мікробіоту для пом'якшення пошкодження тканин і розвиток імунопатологічних реакцій. Для досягнення цього ефекту ІЛ-10 інгібує синтез прозапальних цитокінів та антиген-презентацію в активованих моноцитах/макрофагах і дендритних клітинах, а також пригнічує активацію та проліферацію Т-клітин [42,43,44].

Декілька досліджень довели, що високі рівні ІЛ-10 є предикторами несприятливого прогнозу в пацієнтів із COVID-19.

Базуючись на добре відомій встановленій ролі ІЛ-10, як антизапального та імуносупресорного цитокіну, драматичне підвищення рівня цього цитокіну при COVID-19 стало предметом жвавої дискусії в аспекті пояснення цього феномену. Так, Islam et al., які представляють різні університети Канади, в статті, присвяченій ІЛ-10 при COVID-19, аналізуючи літературу щодо неадекватно високих рівнів цього цитокіну, пропонують кілька пояснень: високі рівні ІЛ-10 можуть бути інтерпретовані, як спроба стримування гіперзапалення та запобігання пошкодженню тканин органів [42].

Водночас аналізуючи конкурентне підвищення ІЛ-10 поряд із прозапальними цитокінами та виявлену залежність важкості перебігу інфекції від ступеня підвищення рівня ІЛ-10, висловлюється припущення, що ІЛ-10 у випадку COVID-19 не здатен належним чином пригнітити запалення (на відміну від запалення при інших хворобах). Можливо, взагалі при COVID-19 ІЛ-10 діє іншим чином, відмінним від традиційної ролі цього цитокіну як протизапальної молекули. Насправді, Lu et al. (2021) [57] висловили припущення, що високі рівні ІЛ-10 діють парадоксально та проявляють прозапальні та імуностимулюючі ефекти. І ще одне новітнє та інтригуюче пояснення раннього неадекватного підвищення рівня ІЛ-10 полягає в розвитку так званої «резистентності» до класичної протизапальної дії ІЛ-10 [41,42,43].

Отже, ІЛ-10 виконує різні, часом протилежні функції. Він може або пригнічувати або зумовлювати реакцію запалення, а також активувати або пригнічувати функцію вродженого й адаптивного імунітету в контексті залежності від рівня цього цитокіну в крові пацієнта [41,42,43].

Цитокіновий шторм – визначення та історичні аспекти

Одним із варіантів неадекватної імунної відповіді є цитокіновий шторм, який є потенційно небезпечною для життя реакцією організму. Надлишкова неконтрольована відповідь імунної системи хазяїна на інфікування вірусом чи бактеріями може призвести до важкого перебігу хвороби [17,44]. Раптове вивільнення прозапальних цитокінів у великій кількості може спричинити мультисистемну та мультиорганну недостатність і смерть.

Вперше термін «цитокіновий шторм», який ще називають гіперцитокінемія, з'явився в 1993 році в статті Ferrara et al., де обговорювався феномен «трансплантат проти хазяїна» [46].

Концепція цитокінового шторму отримала широке застосування при інфекційних захворюваннях після спалаху грипу H5N1 на початку 2000-х рр., коли цей термін був використаний, щоб описати виявлене надлишкове вивільнення прозапальних цитокінів при цій інфекції [47].

У 2000-х рр. поняття цитокінового шторму отримало широку популярність також у зв'язку із відкриттям вірусу Епштейна – Барр та асоційованого із ним синдрому вивільнення цитокінів. Власне, із 2000-х рр. з'явилися перші посилання, які повідомляли про цитокіновий шторм як про неконтрольовану запальну відповідь імунної системи організму не лише при різ-

них інфекційних захворюваннях, а й при станах, що мають неінфекційну етіологію [48].

Після 2010 року кількість досліджень щодо цитокінового шторму поступово збільшувалась. У 2012 році Tisoncik et al. [15] висловили думку, що цитокіновий шторм є швидше шкідливою, а не корисною реакцією імунної системи, що полягає в розвитку неадекватної запальної відповіді. У 2016 році Liu et al. [49] висловили думку, що цитокіновий шторм є станом, обумовленим запальною відповіддю, викликаною неконтрольованою реакцією імунної системи на збудник, а термін «шторм» описує патогенез цієї реакції. Тобто автори вважали цитокіновий шторм станом, що характеризується надлишковою прозапальною та неадекватною протизапальною відповіддю.

Teijaro (2017) [50], Shimabukuro-Vornhagen et al. (2018) [51] використовували цей термін, щоб описати підвищену продукцію цитокінів та системну запальну відповідь, спричинену численними факторами, в тому числі й інфекцією.

Fajgenbaum, June (2020) [52] систематизували визначення цитокінового шторму, який, на їх думку, є станом, що асоціюється із підвищеним рівнем циркулюючих цитокінів, клінічними симптомами системного запалення та важким вторинним ураженням органів.

В ініціацію та розвиток цитокінового шторму залучені такі клітини імунної системи, як нейтрофіли, натуральні кілери, макрофаги, цитотоксичні Т-лімфоцити та Т-хелпери. Ці клітини взаємодіють між собою та впливають на активність один одних за рахунок сигнальних молекул, якими є прозапальні цитокіни [45,53,54].

Цитокіновий шторм є потенційно летальною реакцією імунної системи на інфекційні та неінфекційні пошкодження в організмі, що характеризується швидкою проліферацією та підвищеною активністю Т-лімфоцитів, макрофагів, натуральних кілерів, при якій вроджений імунітет викликає неконтрольоване та надлишкове вивільнення прозапальних сигнальних молекул, цитокінів [54,55]. Коли відбувається гіперпродукція цитокінів, вони можуть «перелитися» в периферичну циркуляцію, де можуть мати ендокриноподібні ефекти.

Гіперпродукція цитокінів при цитокіновому штормі викликає позитивний зворотній зв'язок щодо інших імунокомпетентних клітин, що дає змогу більшій кількості імунних клітин бути залученими у запальний процес у місці пошкодження. Це своєю чергою призводить до ураження органа та його дисфункції [53,54,55].

Оскільки при цитокіновому штормі виробляється надлишкова кількість медіаторів запалення, то виникають вогнища деструкції власних клітин і тканин. Такий деструктивний процес є наслідком того, що лімфоцити атакують не лише інфекційний збудник, а й власні клітини життєво важливих органів. Вогнище запалення збільшується, залучаючи в патологічний процес спочатку найближчі тканини, а потім інші органи та системи. Пошкоджуються здорові тканини та відбувається порушення функцій всіх органів і систем організму. Цей процес має лавиноподібний характер та спричинює поліорганну недостатність [45,54].

Таким чином, цитокіновий шторм характеризується клінічними ознаками системного запалення, гіперферитинемією, гемодинамічною нестабільністю та мультиорганною недостатністю. Без лікування пацієнт із цитокіновим штормом помирає. Причини виникнення цього явища залишаються до кінця не зрозумілими [45].

У літературі є повідомлення, що цитокіновий шторм притаманний вірусним захворюванням, які характеризуються важким перебігом у певної категорії пацієнтів. До таких інфекцій належать грип H5N1, грип H1N1, а також дві коронавірусні інфекції, які пов'язані із COVID-19: SARS-CoV та MERS-CoV. Вірусами, які призводять до цитокінового шторму є також грип В та парагрип. Іншими каузативними агентами є вірус Ебштейна – Барр, цитомегаловірус, стрептокок групи А [48,49,50,51].

Відомо, що така неадекватна реакція імунної відповіді відбувається також при таких хворобах, як сепсис, ревматизм, аутоімунні захворювання (червоний вовчак, бронхіальна астма), а також при пересадженні органів [48,49,50,51,52].

Цитокіновий шторм при COVID-19

SARS-CoV-2 відрізняється від інших коронавірусів своєю здатністю до реплікації в тканині легень, вислизанням від антивірусних ефектів інтерферону-I та III, активацією вродженого імунітету, індукцією продукції цитокінів, необхідних для рекрутизації клітин адаптивного імунітету.

Перехід від відповіді вродженого до адаптивного імунітету є критично важливим для клінічного прогресування SARS-CoV-2-інфекції. Ми ще досі не до кінця розуміємо, в якого пацієнта імунна відповідь на інфікування COVID-19 буде захисною, а в якого – гіперзапальною [7,10].

Дизрегуляція імунної відповіді робить неможливою інгібіцію вірусної реплікації та елімінацію інфікованих клітин, призводить до посилення запальної відповіді та до цитокінового шторму, який клінічно може маніфестувати ГРДС і такими системними наслідками, як дисемінована внутрішньосудинна коагуляція [56].

Вважається, що вираженість клінічних проявів COVID-19 пов'язана із індукованими вірусом цитопатичними ефектами та вислизанням вірусу від дії імунної системи хазяїна [45].

Порушення функції імунної системи хазяїна, яке може призводити до летального результату в пацієн-

тів із COVID-19 в результаті гіперзапальної відповіді, отримало назву синдрому вивільнення цитокінів [45]. Як свідчить сама назва синдрому, це феномен екстремальної запальної відповіді, при якій цитокіни швидко утворюються в надзвичайно великій кількості у відповідь на інфекційні стимули.

За даними численних досліджень, при COVID-19 відбувається індукція експресії генів, що кодують запальні цитокіни, хемокіни та молекули адгезії. У результаті відбувається рекрутизація лейкоцитів та протеїнів плазми до місця інфекції, де вони виконують свої різні ефекторні функції для боротьби зі збудником інфекції [58].

До індукції синдрому вивільнення цитокінів при COVID-19 можуть призвести: пряма швидка реплікація вірусу всередині організму, пригнічення регуляції інтерферонів I і III типу, пригнічення і втрата рецептора ангіотензин-перетворюючого фермента, нейтралізуючі антитіла, які виробляються В-клітинами. Вони можуть посилити COVID-19 через антитілозалежне посилення, зміну або зниження мікробіоти, а також активацію шляхів згортання крові. Крім того, існують гіпотези, пов'язані з іншими механізмами, що призводять до синдрому вивільнення цитокінів, наприклад дія піроптозу через активацію інфламасоми або суперантигенів.

Tang Y et al. (2020) повідомляють, що у пацієнтів із важким та критичним перебігом COVID-19 виявлялись вищі рівні прозапальних цитокінів порівняно із пацієнтами, що мали перебіг інфекції помірної важкості. Високий рівень цитокінів виявився ознакою несприятливого прогнозу щодо виживаності у пацієнтів із COVID-19-інфекцією [59].

Характер перебігу інфекції (легкий, середньої важкості, важкий, критичний) залежить від активності імунної відповіді Т-клітин. Тому визначення цитокінового профілю та особливостей імунної реакції може мати практичне значення в аспекті оцінювання прогнозу та потреби в інтубації пацієнта [60].

Отже, важкість перебігу COVID-19-інфекції обумовлена саме розвитком та вираженістю цитокінового шторму (синдрому вивільнення цитокінів), важливою характеристикою якого є раптовий початок та фульмінантний перебіг.

Одним із найбільш серйозних клінічних станів, що асоціюються із цитокіновим штормом при COVID-19, є ГРДС, який призвів до мільйонів смертей у світі [61,62,64,66]. Пошкодження легень при COVID-19 є одним із наслідків цитокінового шторму, який сприяє важкому та критичному перебігу інфекції та може прогресувати до гострого пошкодження легень або до ГРДС, який призводить до зниження рівня сатурації та є головною причиною смертності при цій хворобі [31,50].

Важливо зауважити, що цитокіновий шторм при COVID-19 характеризується гострою гіперпродукцією та неконтрольованим вивільненням прозапальних маркерів не лише системно, а й локально. Віруси можуть проникати в легеневі епітеліальні клітини та альвеолярні макрофаги, продукувати вірусну рибонуклеїнову кислоту, що стимулює інфіковані тканини вивільнювати цитокіни та хемокіни, активуючи макрофаги, дендритні та інші імунокомпетентні клітини. За нормальної реакції на вірусну інфекцію, макрофаги, дендритні клітини та нейтрофіли формують імунну відповідь, як першу лінію захисту організму [63].

Неадекватне підвищення рівня прозапальних цитокінів призводить до припливу більшої, ніж потрібно, кількості різних імунних клітин (макрофаги, нейтрофіли, Т-клітини) із циркулюючого кровоплину до місця інфекції, призводячи до деструкції тканин органів, що є результатом дестабілізації ендотеліальних клітин, пошкодження судинного бар'єру, капілярів, дифузного пошкодження альвеол, призводячи до дихальної, а згодом і до мультиорганної недостатності та смерті.

Ерадикація SARS-CoV-2 при цитокіновому штормі стає практично неможливою.

Таким чином, накопичилося багато доказів, що свідчать про те, що саме імунопатологічні реакції та зміни, включаючи зменшення кількості лімфоцитів та підвищення рівня цитокінів є важливими драйверами прогресування хвороби та смерті у пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2 [60,63,65,66]. Основна небезпека цитокінового шторму при COVID-19 полягає в розвитку імунної недостатності, яка сприяє полегшенню приєднання бактеріальних інфекцій.

У пацієнтів із важким та критичним перебігом COVID-19-інфекції цитокіновий шторм став важливою терапевтичною мішенню. Для запобігання розвитку цитокінового шторму потрібно проводити індивідуально персоніфіковану імунорегулюючу терапію. Така терапія полягає в застосуванні інгібіторів цитокінів, кортикостероїдів, методів очищення крові, а також застосування мезенхімальних стовбурових клітин.

Висновки

1. За даними численних досліджень, цитокіновий шторм та неконтрольоване запалення визнані визначальними чинниками в патогенезі розвитку ускладнень та летального результату в пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2.
2. Цитокіновий шторм характеризується клінічними ознаками системного запалення, гіперферитинемією, гемодинамічною нестабільністю та мультиорганною недостатністю.
3. Тригером для цитокінового шторму є неконтрольована імунна відповідь, яка характеризується безперервною активацією та експансією імунних клітин, які продукують величезну кількість цитокінів.
4. Імунопатологічні реакції та зміни, включаючи зменшення кількості лімфоцитів та підвищення

рівня цитокінів, є важливими драйверами прогресування хвороби та смерті в пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2.

5. Цитокіновий шторм при COVID-19 характеризується гострою гіперпродукцією та неконтрольованим вивільненням прозапальних маркерів не лише системно, а й локально, що призводить до ураження органів. Цей каскад патологічних імунних реакцій може відбуватися послідовно або паралельно в різних органах і системах організму, що призводить до мультиорганної недостатності та смерті.

Список використаних джерел
References

1. Shahgolzari M, Yavari A, Arjeini Y, Miri SM, Darabi A, Mozaffari Nejad AS, et al. Immunopathology and Immunopathogenesis of COVID-19, what we know and what we should learn. Gene Rep. 2021;25:101417. https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101417
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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(10229):1054-1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
3. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. Virol J. 2022;19(1):92. https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1
4. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):363-374. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8
5. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. J Immunol. 2020;205(1):12-19. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000413
6. Basheer M, Saad E, Assy N. The Cytokine Storm in COVID-19: The Strongest Link to Morbidity and Mortality in the Current Epidemic. COVID. 2022;2(5):540-552. https://doi.org/10.3390/covid2050040
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. Front Immunol. 2020;11:1441. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441
9. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat Rev Immunol. 2020;20(5):269-270. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3
10. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424-432. https://doi.org/10.1002/jmv.25685
11. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020;38(1):1-9. https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772
12. Tang XD, Ji TT, Dong JR, Feng H, Chen FQ, Chen X, et al. Pathogenesis and Treatment of Cytokine Storm Induced by Infectious Diseases. Int J Mol Sci. 2021;22(23):13009. https://doi.org/10.3390/ijms222313009
13. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. Acta Pharmacol Sin. 2023;44(4):695-709. https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0
14. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017;39(5):529-539. https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x
15. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the Eye of the Cytokine Storm. Microbiol Mol Biol Rev. 2012;76(1):16-32. https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11
16. Trypsteen W, Van Cleemput J, Snippenberg WV, Gerlo S, Vandekerckhove L. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. PLoS Pathog. 2020;16(10):e1009037. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009037
17. Braciale TJ, Hahn YS. Immunity to viruses. Immunol Rev. 2013;255(1):5-12. https://doi.org/10.1111/imr.12109
18. Kohno K, Koya-Miyata S, Harashima A, Tsukuda T, Katakami M, Ariyasu T, et al. Inflammatory M1-like macrophages polarized by NK-4 undergo enhanced phenotypic switching to an anti-inflammatory M2-like phenotype upon co-culture with apoptotic cells. J Inflamm (Lond). 2021;18(1):2. https://doi.org/10.1186/s12950-020-00267-z
19. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. Blood Purif. 2020;49(3):255-258. https://doi.org/10.1159/000507039
20. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. Cell Host Microbe. 2020;27(6):992-1000.e3. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009
21. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(23):6008. https://doi.org/10.3390/ijms20236008
22. Boraschi D. What Is IL-1 for? The Functions of Interleukin-1 Across Evolution. Front Immunol. 2022;13:872155. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.872155
23. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6(10):a016295. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295
24. Mauer J, Denson JL, Brüning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. Trends Immunol. 2015;36(2):92-101. https://doi.org/10.1016/j.it.2014.12.008
25. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Biochim Biophys Acta. 2011;1813(5):878-888. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034

26. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. Front Microbiol. 2019;10:1057. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057
27. Wang X, Tang G, Liu Y, Zhang L, Chen B, Han Y, et al. The role of IL-6 in coronavirus, especially in COVID-19. Front Pharmacol. 2022;13:1033674. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1033674
28. Wang Chau C, Sugimura R. COVID-19: Locked in a pro-inflammatory state. Elife. 2022;11:e80699. https://doi.org/10.7554/eLife.80699
29. Abbasifard M, Khorramdelazad H. The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. Life Sci. 2020;257:118097. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118097
30. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7
31. Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, Fei SW, Zhao HQ, Zhou XN, et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty. 2023;12(1):43. https://doi.org/10.1186/s40249-023-01086-z
32. van Loo G, Bertrand MJM. Death by TNF: a road to inflammation. Nat Rev Immunol. 2023;23(5):289-303. https://doi.org/10.1038/s41577-022-00792-3
33. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(1):49-62. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.169
34. Guo Y, Hu K, Li Y, Lu C, Ling K, Cai C, et al. Targeting TNF-α for COVID-19: Recent Advanced and Controversies. Front Public Health. 2022;10:833967. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.833967
35. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46(5):846-848. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x
36. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, Spinicci M, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. J Clin Invest. 2020;130(9):4694-4703. https://doi.org/10.1172/JCI138554
37. Tzeng HE, Tsai CH, Chang ZL, Su CM, Wang SW, Hwang WL, et al. Interleukin-6 induces vascular endothelial growth factor expression and promotes angiogenesis through apoptosis signal-regulating kinase 1 in human osteosarcoma. Biochem Pharmacol. 2013;85(4):531-540. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.11.021
38. Sahebnasagh A, Nabavi SM, Kashani HRK, Abdollahian S, Habtemariam S, Rezabakhsh A. Anti-VEGF agents: As appealing targets in the setting of COVID-19 treatment in critically ill patients. Int Immunopharmacol. 2021;101(Pt B):108257. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021
39. Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? Eur Respir J. 2020;56(1):2001634. https://doi.org/10.1183/13993003.01634-2020
40. Norooznezhad AH, Mansouri K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Microvasc Res. 2021;137:104188. https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104188
41. Josuttis D, Schwedler C, Heymann G, Gümbel D, Schmittner MD, Kruse M, et al. Vascular Endothelial Growth Factor as Potential Biomarker for COVID-19 Severity. J Intensive Care Med. 2023;38(12):1165-1173. https://doi.org/10.1177/08850666231186787
42. Islam H, Chamberlain TC, Mui AL, Little JP. Elevated Interleukin-10 Levels in COVID-19: Potentiation of Pro-Inflammatory Responses or Impaired Anti-Inflammatory Action? Front Immunol. 2021;12:677008. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677008
43. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):1123-1130. https://doi.org/10.1080/22221751.2020
44. Dhar SK, K V, Damodar S, Gujar S, Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. Heliyon. 2021;7(2):e06155. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155
45. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020;368(6490):473-474. https://doi.org/10.1126/science.abb8925
46. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. Transplant Proc. 1993;25(1 Pt 2):1216-1217.
47. Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza A H5N1. Hong Kong Med J. 2005;11(3):189-199.
48. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. Nat Med. 2006;12(10):1203-1207. https://doi.org/10.1038/nm1477
49. Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. Cell Mol Immunol. 2016;13(1):3-10. https://doi.org/10.1038/cmi.2015.74
50. Teijaro JR. Cytokine storms in infectious diseases. Semin Immunopathol. 2017;39(5):501-503. https://doi.org/10.1007/s00281-017-0640-2
51. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer. 2018;6(1):56. https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9
52. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020;383(23):2255-2273. https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131
53. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. Immunity. 2020;53(1):19-25. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017
54. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;54:62-75. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001

55. Shimizu M. Clinical Features of Cytokine Storm Syndrome. In: Cron R, Behrens E, editors. *Cytokine Storm Syndrome*. Springer, Cham; 2019. p. 31-41. https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_3
56. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect. 2020;80(6):607-613. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037
57. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. Trends Immunol. 2021;42(1):3-5. https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012
58. Thompson MR, Kaminski JJ, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA. Pattern Recognition Receptors and the Innate Immune Response to Viral Infection. Viruses. 2011;3(6):920-940. https://doi.org/10.3390/v3060920
59. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. Front Immunol. 2020;11:1708. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708
60. Buszko M, Nita-Lazar A, Park JH, Schwartzberg PL, Verthelyi D, Young HA, et al. Lessons learned: new insights on the role of cytokines in COVID-19. Nat Immunol. 2021;22(4):404-411. https://doi.org/10.1038/s41590-021-00901-9
61. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. Am J Clin Pathol. 2020;153(6):725-733. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062
62. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. Front Immunol. 2021;12:613422. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.613422
63. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020;130(5):2620-2629. https://doi.org/10.1172/JCI137244
64. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 6;43(0):E005. Chinese. Epub ahead of print. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
65. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine Storm in COVID-19: "When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in". Front Immunol. 2020;11:2132. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02132
66. Tang L, Yin Z, Hu Y, Mei H. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. Front Immunol. 2020;11:570993. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570993

Cytokine Storm in Pathogenesis of COVID-19 Complications

Olga V. Rasputniak[1], Tetiana I. Gavrilenko[1], Olena A. Pidgaina[2], Liudmyla M. Shnaider[1], Oleksandr M. Lomakovskyi[2], Sviatoslav A. Kalashnikov[1]

[1]National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

[2] National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Abstract

The aim. To explore the current literature and key findings concerning the cytokine storm contribution to pathogenesis of COVID-19 complications and mortality, and summarize clinical and pathologic features of cytokine storm in COVID-19 patients.

A cytokine storm is a hyperinflammatory state secondary to excessive production of cytokines by deregulated immune system. It manifests clinically as an influenza-like syndrome, which can be complicated by multi-organ failure and coagulopathy, leading in most severe cases even to death. Cytokine storm has recently emerged as key aspect in COVID-19 disease, as affected patients show high levels of several key pro-inflammatory cytokines, some of which also correlate with disease severity.

The current review describes the role of critical cytokines in COVID-19-mediated cytokine storm. Key findings of the studies are provided further. A cytokine storm is associated with COVID-19 severity and is also a crucial cause of death from COVID-19. Impaired acquired immune responses and uncontrolled inflammatory innate responses may be associated with the mechanism of cytokine storm in COVID-19. Cytokine storm is defined as acute overproduction and uncontrolled release of pro-inflammatory markers, both locally and systemically. In COVID-19 patients, pyroptosis triggers the release of proinflammatory cytokines and affects macrophage and lymphocyte functions, causing peripheral lymphopenia. Cytokine storm is characterized by a clinical presentation of overwhelming systemic inflammation, hyperferritinemia, hemodynamic instability, and multi-organ failure. The cytokine storm clinical findings are attributed to the action of pro-inflammatory cytokines like interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, vascular endothelial growth factor.

Keywords: *COVID-19, cytokines, SARS-CoV-2, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, vascular endothelial growth factor.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 04.07.2024
Після доопрацювання / Revised: 30.07.2024
Прийнято до друку / Accepted: 15.09.2024