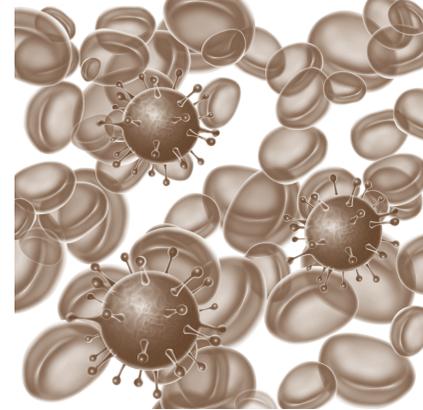


Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм».

Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса



Йокота Ш.¹⁻⁴, Куройва Е.^{1, 5, 6}, Нишиока К.^{3, 7-10}

¹ Университет Йокогама, Йокогама, Япония

² Педиатрическая клиника «Фудзи Тораномон», Готемба, Япония

³ Японский фонд медицинских исследований, Токио, Япония

⁴ Японский колледж исследования фибромиалгии, Токио, Япония

⁵ Центр лечения инсульта медицинского факультета Университета Тэйкё, госпиталь Мизонокучи, Кавасаки, Япония

⁶ Японское общество нейровегетативных исследований, Токио, Япония

⁷ Дирекция Глобальной программы инновационной политики в области здравоохранения, Высшая Школа политических наук, Токио, Япония

⁸ Японский фонд исследований ревматизма, Токио, Япония

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

¹⁰ Медицинский факультет Университета Святой Марианны, Кавасаки, Япония

Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) охватила весь мир и привела к глобальной пандемии. Предполагается, что возбудитель заболевания – вирус SARS-CoV-2 использует летучих мышей в качестве промежуточных хозяев. Попадая в организм человека, так же как и SARS-CoV, SARS-CoV-2 начинает взаимодействовать с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2), рецептором на поверхности клетки. В результате такого взаимодействия вирус проникает в клетки и запускает инфекционный процесс в организме человека, а заболевание получило название COVID-19. В ответ на вирусную инфекцию активируется система врожденного иммунитета, что приводит к усилению производства и высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α , а также хемокинов, таких как G-CSF, IP10, MCP1, и развитию воспалительной реакции.

COVID-19 сопровождается чрезмерным воспалением и повышенным содержанием провоспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии синдрома высвобождения цитокинов, или «цитокинового шторма». В ходе развивающегося синдрома высвобождения цитокинов происходят нарушения коагуляции, чрезмерный оксидативный стресс, повреждение жизненно важных органов и нарушение функций иммунной системы. Эти проявления прогрессируют и в конце концов приводят к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности.

Чрезмерные воспалительные реакции и прогрессирующий оксидативный стресс вызывают дисфункцию и повреждение митохондрий. В результате в зоне воспаления накапливаются фрагменты разрушенных клеток и остатки разрушенных митохондрий, содержащие митохондриальную ДНК. Эти продукты разрушения

Ключевые слова:

COVID-19,
SARS-CoV-2,
цитокиновый
шторм, IL-1 β , IL-6

клеток, в свою очередь, действуя как молекулярные паттерны, связанные с повреждением, пролонгируют острое воспаление до развития хронического чрезмерного воспаления. Таким образом, вирус, первоначально попадая в легкие, инициирует острый респираторный дистресс-синдром с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Этот синдром сопровождается повреждением эндотелиальных клеток сосудов и нарушением системы свертывания крови. Прогрессирование этих нарушений приводит к расстройствам центральной нервной системы, почечной и печеночной недостаточности и, наконец, к полиорганной недостаточности.

Лечение пациентов с COVID-19 должно быть основано на подавлении чрезмерного воспалительного ответа и «цитокинового шторма». Для этого есть несколько возможностей. Целесообразно рассмотреть, во-первых, назначение фавипиравира для снижения активности SARS-CoV-2 и нафамостата для подавления функции ACE2, а во-вторых, назначение противоревматических препаратов (таких как моноклональные антитела, которые нейтрализуют или цитокины IL-1 β и IL-6, или рецепторы этих цитокинов, например тоцилизумаб). Наконец, для улучшения нарушенных функции митохондрий при синдроме высвобождения цитокинов/«цитокиновом шторме» может оказаться эффективным мелатонин.

В обзоре все эти вопросы рассмотрены в основном на материалах отчетов из Китая и стран Европы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с данной рукописью. Йокота Ш. участвовал в изучении тоцилизумаба для лечения ювенильного идеопатического артрита, но применительно к контенту данной работы конфликт интересов отсутствует.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 13–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>
Статья поступила в редакцию 06.11.2020. Принята в печать 25.11.2020.

Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective

Yokota S.¹⁻⁴, Kuroiwa Y.^{1,5,6}, Nishioka K.^{3,7-10}

¹Yokohama City University, Yokohama, Japan

²Fuji-Toranomon Children's Center, Gotemba, Japan

³Japan Medical Research Foundation, Tokyo, Japan

⁴Japan College of Fibromyalgia Investigation, Tokyo, Japan

⁵Stroke Center, Teikyo University School of Medicine, Mizonokuchi Hospital, Kawasaki, Japan

⁶Japan Society of Neurovegetative Research, Tokyo, Japan

⁷Global Health Innovation Policy Program National Graduate Institute for Policy Studies, Tokyo, Japan

⁸Japan Rheumatism Foundation, Tokyo, Japan

⁹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

¹⁰St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

Novel Coronavirus Disease (COVID-19) swept the world and led to a global pandemic. SARS-CoV-2, which is thought to have derived from bats as their reservoir hosts, has over time and similarly as with SARS-CoV, combined with human angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). Thus, this caused infections in cells and established them into a human infectious disease (COVID-19).

Against this viral invasion, the human body starts to activate the innate immune system in producing and releasing proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α , and other chemokines such as G-CSF, IP10, MCP1, to develop an increase the inflammatory responses.

In the case of COVID-19, it revealed that excessive inflammatory responses occur, and that the exaggerated proinflammatory cytokines and chemokines are detected in COVID-19 patients' sera resulting in cytokine

Keywords:
COVID-19,
SARS-CoV-2,
cytokine storm,
IL-1 β , IL-6

release syndrome (CRS) or cytokine storm (CS). This causes coagulation abnormalities, excessive oxidation development, vital organ damages, immune system failure, and finally, progresses to disseminated intravascular coagulation (DIC) and multiple organ failure (MOF).

Additionally, excessive inflammatory responses lead to mitochondrial dysfunction due to progressive and persistent stress which leads to cells and mitochondrial fracturing products containing mitochondrial DNA and damaged cell debris which in turn are involved in the chronic excessive inflammation as damage-associated molecular patterns (DAMPs). Thus, respiratory infection progressively leads to DIC from acute respiratory distress syndrome (ARDS) including vascular endothelial cell damages and coagulation-fibrinolysis system disorders. Then, this worsens to central nervous system disorders, renal failure, liver failure, and finally to MOF.

With regards to treatments for COVID-19, the followings are progressive and multiple steps for mitigating the excessive inflammatory response and subsequent cytokine storm in patients. Firstly, the administering of Favipiravir for the suppression of SARS-CoV-2, and Nafamostat for the inhibition of ACE2 function should be considered. Then, the administration of anti-rheumatic drugs (monoclonal antibodies which combine with the leading cytokines (IL-1 β , IL-6) and/or cytokine receptors such as Tocilizumab). Finally, melatonin may be effective under recognition of the pathology of CRS/CS for the improvement of mitochondrial function.

The paper will further explore these subjects with reports mostly from China and Europe.

Funding. The study was not sponsored.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest associated with this manuscript. Yokota S. was involved with the development of Tocilizumab for juvenile idiopathic arthritis (JIA), but has no conflict of interest directly relevant to the content of this article.

Contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Yokota S., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (4): 13–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25> (in Russian)

Received 06.11.2020. **Accepted** 25.11.2020.

COVID-19 – инфекционное заболевание, которое вызывается новым коронавирусом SARS-CoV-2, впервые выявленное в г. Ухань провинции Хубэй в Китайской Народной Республике в ноябре 2019 г. За короткий промежуток времени COVID-19 стремительно распространился по всему миру, и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила о пандемии этого заболевания [1].

COVID-19 имеет схожие клинические проявления и эпидемиологические характеристики с атипичной пневмонией (SARS), эпидемия которой началась в Китае в провинции Гуандун в ноябре 2002 г., захватила 32 региона, страны Восточной Азии и Канаду, а также с ближневосточным респираторным синдромом (MERS), который появился в Саудовской Аравии в сентябре 2012 г. [2–4]. COVID-19, по-видимому, имеет общий зоонозный резервуар сохранения вируса, принадлежащего к β -коронавирусу (CoV). В тяжелых случаях все 3 заболевания характеризуются чрезмерным воспалением, а также имеют схожие проявления респираторных нарушений, таких как острый респираторный дистресс-синдром (acute respiratory distress syndrome, ARDS) и различные симптомы нарушений в центральной нервной системе [5, 6].

При патологоанатомическом исследовании пораженных легких пациентов с COVID-19 обнаружены фиброзно-муцинозный выпот, который вызывал диффузное альвеолярное поражение обоих легких; инфильтрация воспалительных мононуклеарных клеток; отслоение альвеолярного эпителия II типа и гиалиновых мембран. Эти изменения очень похожи на проявление ARDS, а также на патологию легких при SARS и MERS [7].

Поскольку в плазме крови, полученной от пациентов с COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), были обнаружены повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β , IL-8 и TNF- α , а также хемокинов G-CSF, IP10 и MCP1, было сделано предположение, что поражения легких у пациентов с COVID-19 вызваны «цитокиновым штормом» (cytokine storm, CS) [4, 8, 9].

«Цитокиновый шторм», сопровождающий синдром высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS), часто встречается при детских ревматических заболеваниях, обычно при системном ювенильном идиопатическом артрите (systemic juvenile idiopathic arthritis, s-JIA) и детской системной красной волчанке (childhood-onset systemic lupus erythematosus, c-SLE). В педиатрии патологическое состояние CS/CRS также известно как синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome, MAS) [10].

При инфекционных заболеваниях и сепсисе, вызванных грамотрицательными бактериями, CS может быть вызван липополисахаридом – компонентом мембран грамотрицательных бактерий [11]. CRS также развивается при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) в результате инфекционных заболеваний при первичном иммунодефиците и инфекции вируса Эпштейна–Барр [12].

Ревматоидный артрит (rheumatoid arthritis, RA) является хроническим воспалительным заболеванием, однако механизм возникновения хронического воспаления до сих пор неизвестен. В случае s-JIA также пока не удается понять, почему воспаление внезапно переходит в сильный и

смертельно опасный CS. При всех 3 коронавирусных инфекциях (SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV) неизвестны ключевые факторы, которые трансформируют инфекционное состояние в CS. Возможно, причиной является нарушение регуляторных функций производства и секреции разных провоспалительных цитокинов и хемокинов в ходе активации врожденной иммунной системы. Поэтому терапия COVID-19 должна быть направлена на срочное подавление чрезмерно продуцируемых провоспалительных цитокинов и хемокинов [13].

Состояние CS можно точно определить по нескольким анализам крови больного, и при назначении соответствующего лечения на ранней стадии заболевания с учетом результатов этих анализов можно ожидать улучшения в отношении CRS.

В этой связи недавно появились интересные сообщения об участии митохондрий в активации и регуляции врожденного иммунного ответа, а также в усилении и хронизации воспаления [14]. Митохондрии – это органеллы, которые производят у человека более 95% энергии организма в форме аденозинтрифосфата (АТФ). Кроме этой важной функции, как недавно было обнаружено, митохондрии активно регулируют врожденный иммунный ответ при повреждениях ткани органов и появлении разрушенных клеток вследствие инфекционных и неинфекционных заболеваний. Повреждения ткани органов и клеток приводят к высвобождению митохондриальных белков (n-FP, кардиолипин и др.) и митохондриальной ДНК (mtDNA). Эти продукты распада вносят вклад в образование молекулярных паттернов, связанных с повреждениями (damage-associated molecular patterns, DAMPs), которые стимулируют врожденный иммунный ответ, активируя Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы (NLRP) и cGAS-STING сигнальный путь. В результате увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, интерферонов I типа и хемокинов [15].

Различные внутренние и внешние стрессорные факторы, вызванные инфекцией SARS-CoV-2, также связаны с дисфункцией и повреждением митохондрий. Когда высвобождаются митохондриальные белки и mtDNA, развивается хроническое воспаление. Острое воспаление и CRS при COVID-19 могут быть вызваны патологическим состоянием.

В аналитическом обзоре рассмотрены патогенез CS при COVID-19, динамика патофизиологических изменений у больного и методы лечения, направленные на спасение жизни при развитии CRS и полиорганной недостаточности (multiple organ failure, MOF) в серьезных случаях COVID-19.

Новая коронавирусная болезнь и COVID-19

По состоянию на 12 октября 2020 г. число инфицированных COVID-19 людей во всем мире превысило 37 млн, а количество смертей – более 1 млн.

Известны 7 типов коронавирусов, которые вызывают инфекционные заболевания человека. 4 из них – вирусы, вызывающие острое респираторное заболевание с поражением верхних дыхательных путей. Их доля в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфек-

ций составляет 20–35%, а 3 типа вирусов: SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 – поражают нижние дыхательные пути с развитием чрезвычайно тяжелых ARDS и MOF [5, 6].

SARS-CoV-2 – РНК-содержащий вирус, принадлежащий наряду с SARS-CoV и MERS-CoV к β -коронавирусам. Рецептором для SARS-CoV-2 у человека является ангиотензин-превращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), который участвует в функционировании сердечной мышцы и регулировании артериального давления. В случаях COVID-19 спайковый белок (S-белок) с короноподобной формой вирусной оболочки связывается с ACE2-рецептором, и после этого РНК вируса попадает в клетку [16, 17]. Сродство S-белка SARS-CoV-2 к ACE2-рецептору очень высокое [18]. ACE2-рецептор экспрессируется в 83% клеток альвеолярного эпителия, а также на поверхности клеток сердца, почек, эндотелия сосудов и желудочно-кишечного тракта. Это означает, что респираторные пути и альвеолярные эпителиальные клетки, а также клетки других органов являются мишенями для SARS-CoV-2.

Все перечисленные 3 коронавируса являются возбудителями зоонозной инфекции и, как предполагается, происходят от летучих мышей, однако они специфичны и в отношении некоторых других видов животных. Когда вирус мутирует и приобретает способность передаваться от животного одного вида к животному другого вида (преодолеет межвидовой барьер), он сначала может проявлять большую патогенность, но затем имеет тенденцию к постепенному ослаблению. Однако в отношении людей во всем мире SARS-CoV-2 по-прежнему проявляет высокую патогенность. Поэтому очень важно постоянно собирать всю информацию о вирусе от медицинского сообщества, чтобы иметь возможность ее обсудить и понимать патофизиологию COVID-19, а следовательно, знать, как на него реагировать [19].

Патологические изменения

Первые точные описания патогенеза COVID-19 были получены из Китая [20, 21]. Гистопатологические исследования Z. Хи и соавт. выявили диффузные поражения альвеол и их стенок обоих легких больных COVID-19, инфильтрацию их клеточными компонентами с заполнением фибринозно-муцинозным экссудатом. В правом легком наблюдали отслоение альвеолярных клеток, образование стекловидного тела и проявления ARDS, в то время как в левом легком выявлены признаки отека и образование гиалиновой мембраны, что указывало на начальную стадию развития ARDS. Интерстициальные ткани были инфильтрированы воспалительными мононуклеарными клетками и лимфоцитами; в пространствах дыхательных путей (которые были аномально увеличены) наблюдали многоядерные синцитиальные клетки, а в альвеолярных клетках ядра были увеличены. В гигантских клетках обнаруживали следы вирусной инфекции. Эти гистологические изменения были похожи на те, которые наблюдались при SARS-CoV и MERS-CoV.

В ткани печени определяли умеренно выраженные микровезикулярные отложения, хотя изменения в фолликулах и воротных венах были небольшими. Это могло указывать или на заражение SARS-CoV-2, или на лекарствен-

ное поражение печени. В интерстициальной ткани сердца выявили инфильтрацию воспалительными мононуклеарными клетками, но в самой сердечной мышце повреждений не было.

Согласно китайскому «Новому руководству по лечению коронавирусной пневмонии» [22], в легких часто наблюдается значительный рост альвеолярных эпителиальных клеток II типа. В этих клетках и макрофагах часто видны тельца включения, тогда как частицы SARS-CoV-2 лишь иногда обнаруживаются в цитоплазме клеток с помощью электронного микроскопа. В тканях легких возникают очаги кровотечения и некрозы, наблюдается геморрагический инфаркт. В поджелудочной железе развиваются атрофические изменения, происходит значительное уменьшение количества CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток и инфильтрация макрофагами с признаками фагоцитоза. В периферических лимфатических узлах количество CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток было также снижено. В костном мозге наблюдалась панцитопения. В сердце выявляли дегенерацию и некроз кардиомиоцитов, а в интерстициальной ткани – инфильтрацию небольшим количеством моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. В почках, в капсуле Боумена скапливался экссудат, тубулярный эпителий был денатурирован и слущен, определяли гиалиновые цилиндры. В ткани мозга больного выявлены гиперемия, отек и частичная дегенерация нейронов.

Патофизиология COVID-19

SARS-CoV-2 имеет очень высокий уровень гомологии с SARS-CoV, поэтому полезно учитывать опыт Китая и вирусологические данные, полученные в ходе эпидемии SARS-CoV в 2002 г., а также отчеты из Китая, который встретился с COVID-19 раньше, чем другие страны [1, 2, 9, 13].

Патофизиология новых тяжелых коронавирусных инфекционных заболеваний определяется интенсивным воспалением, вызванным инфицированием и быстрой репликацией вирусов *in vivo*. ARDS возникает как первичное проявление полиорганных повреждений, следующих за CRS. Эти синдромы (ARDS и CRS), становясь чрезмерными и неконтролируемыми, в конечном итоге могут привести к синдрому полиорганной дисфункции (multiple-organ dysfunction syndrome, MODS), MOF и смерти пациента. Согласно отчету М. Yang [23], SARS-CoV-2 инфицирует клетки дыхательных путей, альвеолярные эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки сосудов благодаря быстрой репликации вируса, который затем индуцирует апоптоз (запрограммированную гибель) клеток и увеличение проницаемости сосудов.

Проникновение SARS-CoV-2 в макрофаги способствует активации инфламмосомы NLRP3, продукции и секреции IL-1 β и развитию пироптоза. Пироптоз – это форма запрограммированной гибели клеток, при которой макрофаги, вызывающие воспаление за счет секреции IL-1 β и IL-18, подавляют рост вирусов в клетках [24].

Согласно сообщениям С. Huang и соавт. [8], клинические симптомы начинают проявляться высокой температурой, кашлем, сильной мышечной болью, заторможенностью и усталостью. Затем появляются респираторные нарушения, а по результатам КТ грудной клетки выявляют пневмонию. В этот период значительно уменьшается количество лей-

коцитов, лимфоцитов и тромбоцитов; повышаются титры D-димера, ALT, AST/LDH и снижается концентрации альбумина. Концентрации IL-1 β , IL-1Ra, IFN- γ , IP10, MCP1, IL-8, IL-10, TNF- α и т.д. в плазме возрастают. При этом пациенты ОРПТ, в котором все пациенты были с ARDS, имели заметно более высокие уровни этих воспалительных цитокинов и хемокинов по сравнению с пациентами, которые не попадали в ОРПТ.

У пациентов ОРПТ значительная вирусемия проявлялась увеличением содержания вирусной РНК в крови, одновременно регистрировали повреждения миокарда и вторичные инфекции. Все эти данные показывают, что ключевым патофизиологическим звеном инфекции SARS-CoV-2 является выраженный CS, порождаемый чрезмерной активацией врожденного иммунитета. С другой стороны, значительное уменьшение количества лимфоцитов отражало также нарушение в системе приобретенного иммунитета.

С. Zhang и соавт. [25] показали, что основным цитокином, участвующим в развитии чрезмерной воспалительной реакции – CS, у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением является IL-6. Основываясь на этих данных и «Новых рекомендациях по лечению коронавирусной пневмонии» [22], 21 пациенту ОРПТ с тяжелым течением COVID-19 был назначен тоцилизумаб (Tocilizumab), антагонист рецептора IL-6. В результате 19 пациентов выздоровели, а IL-6 был заявлен как ведущий фактор патогенеза в развитии заболевания.

Врожденный иммунитет и воспалительные цитокины

Организм человека в ответ на действие стрессорных факторов окружающей среды активирует иммунную систему для восстановления нарушенного стрессом гомеостаза. Стресс может быть вызван бактериальными и вирусными инфекциями, внешней средой (экзогенный) и стрессом внутренней среды организма (эндогенный). Иммунный ответ подразделяют на два типа: врожденный и адаптивный [26]. Врожденный иммунитет генерирует неспецифическое антиген-независимое воспаление для биологической защиты от патогена, в то время как адаптивный иммунитет реагирует на специфические антигены, такие как компоненты бактериальной клетки и вирусный капсид/оболочку, и осуществляет антиген-специфические иммунные функции (рис. 1).

При врожденном иммунитете молекулы, индуцируемые стрессом, воспринимаются особыми рецепторами распознавания образов (pattern recognition receptors, PRRs) [27], такими как TLR и NOD-подобные рецепторы. PRRs воспринимают молекулы патогенов, такие как ЛПС грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных бактерий и т.д. в качестве инородных тел. Такие молекулы патогенов называют молекулярными паттернами, связанными с патогенами (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs). Связывание PAMPs с PRRs инициирует воспаление. При эндогенном стрессе распознаются DAMP, которые представляют собой высвобождаемые компоненты поврежденных клеток. Результатом распознавания также является активация воспаления.

Реакции врожденного иммунитета, инициируемые распознаванием PAMPs или DAMPs, вместе с воспалительными клетками очень быстро запускают производство и высво-

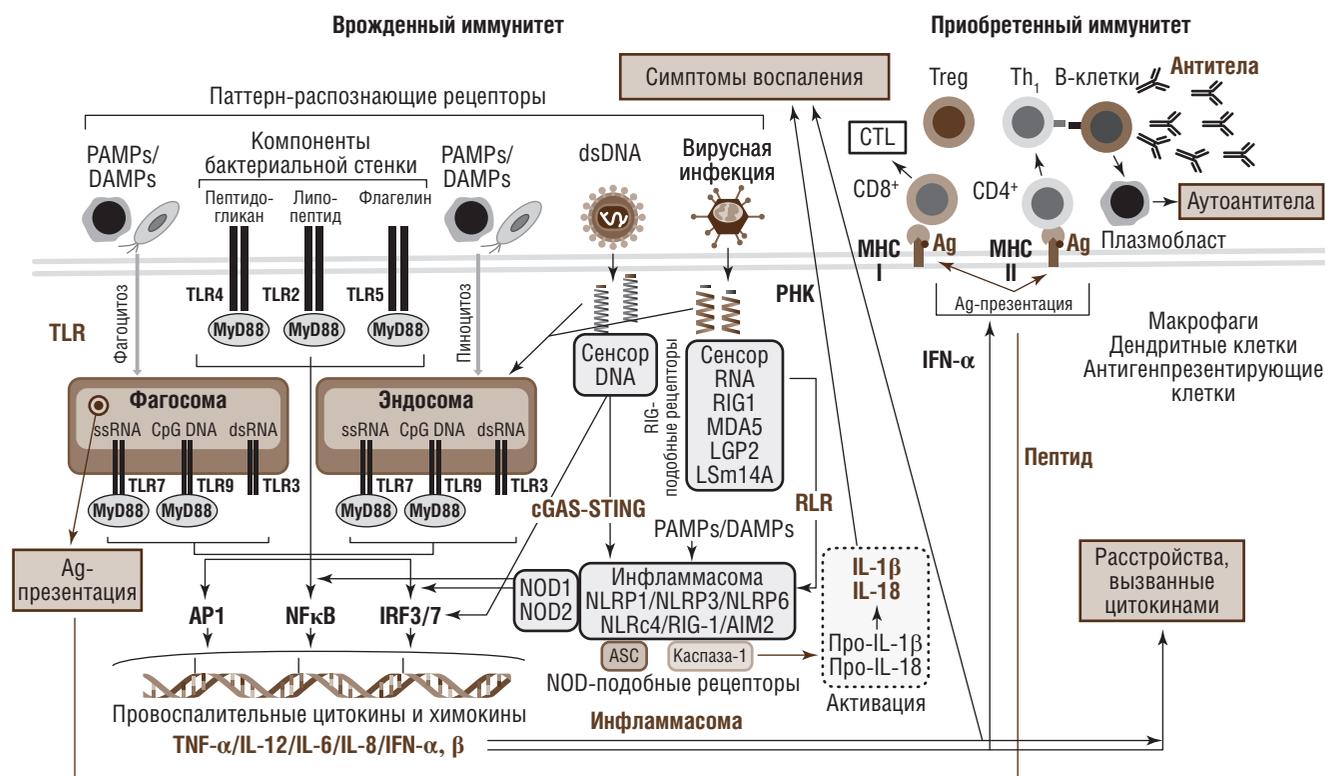


Рис. 1. Врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет

бождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, развивается воспаление. В то же время фагоцитарные и дендритные клетки осуществляют процессинг антигена и запускают антиген-специфический адаптивный иммунитет, сопровождаемый продукцией $IFN-\alpha$. Кроме того, недавно обнаружены 2 новые функции митохондрий: стимуляции врожденного иммунитета при нарушениях митохондриальных функций и регуляции врожденного иммунитета при нормальном функционировании митохондрий [28].

Иммунная система распознает внешние стрессорные факторы (факторы инфекции, такие как вирусы и бактерии) как PAMPs, а внутренние стрессорные факторы (поврежденные клетки и остатки мертвых клеток, продукты разрушения митохондрий и т.д.) как DAMPs через TLR и активацию комплекса инфламماسомы NLRP3. ДНК вирусов и бактерий распознаются системой cGAS-STING, а вирусная РНК – системой RLR. В результате распознавания и активации факторов транскрипции, таких как $NF\kappa B$, AP1 и IRF3/7, начинается усиленная продукция провоспалительных цитокинов и интерферонов.

Рецепторы распознавания образов (pattern-recognition receptors, PRRs) и врожденный иммунитет

Толл-подобные рецепторы (TLRs)

Связывание DAMPs или PAMPs с PRRs запускает воспалительный процесс. Одними из PRRs являются TLRs. К настоящему времени у человека идентифицировано 10 функциональных TLRs. TLR 1, 2, 4, 5 и 6 экспрессируются

на поверхности клетки, а TLR 3, 7, 8 и 9 в эндосомах. Активация TLRs запускает внутриклеточную передачу сигнала и через фактор транскрипции $NF\kappa B$ индуцирует транскрипцию генов цитокинов. С точки зрения распознавания PAMP и запуска иммунных ответов каждый TLR выполняет свою особую функцию. TLR3 распознает dsРНК, а TLR4 – ЛПС. В активации TLR9 и TLR4 также участвуют митохондрии [28, 29]. TLR7 активируется вирусной нуклеиновой кислотой, а митохондрии участвуют в модуляции передачи сигналов от этого TLR. В то же время чужеродные пептиды, которые попадают в фагоцитарные клетки, подвергаются процессингу и презентации на поверхности клетки для активации адаптивной иммунной системы и пролиферации лимфоцитов, распознающих специфические антигены.

Инфламماسома NLRP3

Изначально инфламмасому NLRP3 рассматривали как молекулярный комплекс, связанный с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом аутовоспалительных заболеваний (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS), который вызывается генетической мутацией. Однако в последние годы инфламмасому NLRP3 стали рассматривать как комплекс, участвующий в патогенезе не только инфекционных болезней, но и различных хронических воспалительных заболеваниях, таких как метаболические нарушения, ишемия-реперфузионное повреждение, атеросклероз и болезнь Альцгеймера [30].

Активация NLRP3 происходит в 2 этапа: этап праймирования (подготовки) и этап активации. На этапе праймирова-

ния сигналы от TLR и от мембранных рецепторов, связавших цитокины, увеличивают синтез компонентов NLRP3. Затем, когда вирусная РНК или бактериальная ДНК проникает в клетку-мишень, происходит сборка и активация NLRP3. На этапе активации функциональная инфламмосома образует комплекс [(NLRP3) – (кардиолицин) – (прокаспаза-1) (ASC)] и расщепляет неактивную прокаспазу-1 до активной каспазы-1. Активированная каспаза-1, в свою очередь, ферментативно расщепляет предшественники цитокинов, про-IL-1 β и про-IL-18, до функциональных IL-1 β и IL-18 соответственно. После этого цитокины секретируются клеткой.

NLRP3 также присутствует в митохондриях. Благодаря продукции и секреции IL-1 β и IL-18, клетки подвергаются пироптозу (своего рода запрограммированная гибель клеток). В результате пироптоза предотвращается дальнейшее внутриклеточное распространение вирусов. Кроме того, продукты разрушенных митохондрий и mtDNA еще больше активируют врожденный иммунитет [24].

Индукцируемые ретиноевой кислотой геноподобные рецепторы (retinoic acid-inducible gene-like receptors, RLRs)

Поскольку нуклеиновые кислоты вирусов воспроизводятся внутри клеток, они не могут стимулировать синтез цитокинов с помощью поверхностноклеточных TLR. Однако в клетке есть особая система, не зависящая от TLR и инфламмосомы, которая распознает проникший в клетку

вирусный геном. Эта система, индуцируемых ретиноевой кислотой геноподобных рецепторов (Retinoic acid-inducible gene-like receptors, RLRs). RLRs (RIG-I, MDA5, LPG2 и т.д.) выполняют функцию сенсоров вирусной РНК. Система RLRs при обнаружении вирусной РНК активирует факторы транскрипции IRF3, IRF7 и NF κ B и благодаря этому усиливает транскрипцию IFN I типа [31] и других провоспалительных цитокинов.

cGAS-STING сигнальный путь

Вирусную ДНК в клетках распознает cGAS-STING сигнальный путь, который в ответ на распознавание активирует продукцию и высвобождение IFN I типа [32]. Кроме того, когда mtDNA из поврежденных митохондрий попадает в цитоплазму, она также активирует cGAS-STING сигнальный путь. Вирусная ДНК и mtDNA в клетках связываются с cGMP-синтазой (cGAS). Это приводит к активации последней. В свою очередь, активная cGAS активирует белок STING (стимулятор генов интерферонов), превращая GTP и ATP в cGAMP (cGMP-AMP). Далее происходит активация факторов транскрипции IRF3 и NF κ B, усиление активности генов интерферонов и других провоспалительных генов (рис. 2).

Продукты поврежденных митохондрий (DAMPs) могут активировать ряд внутриклеточных сигнальных путей врожденного иммунитета. Митохондриальная ДНК (mtDNA), попадая из поврежденных митохондрий в цитоплазму, активирует внутриклеточные пути передачи сигнала через cGAS,

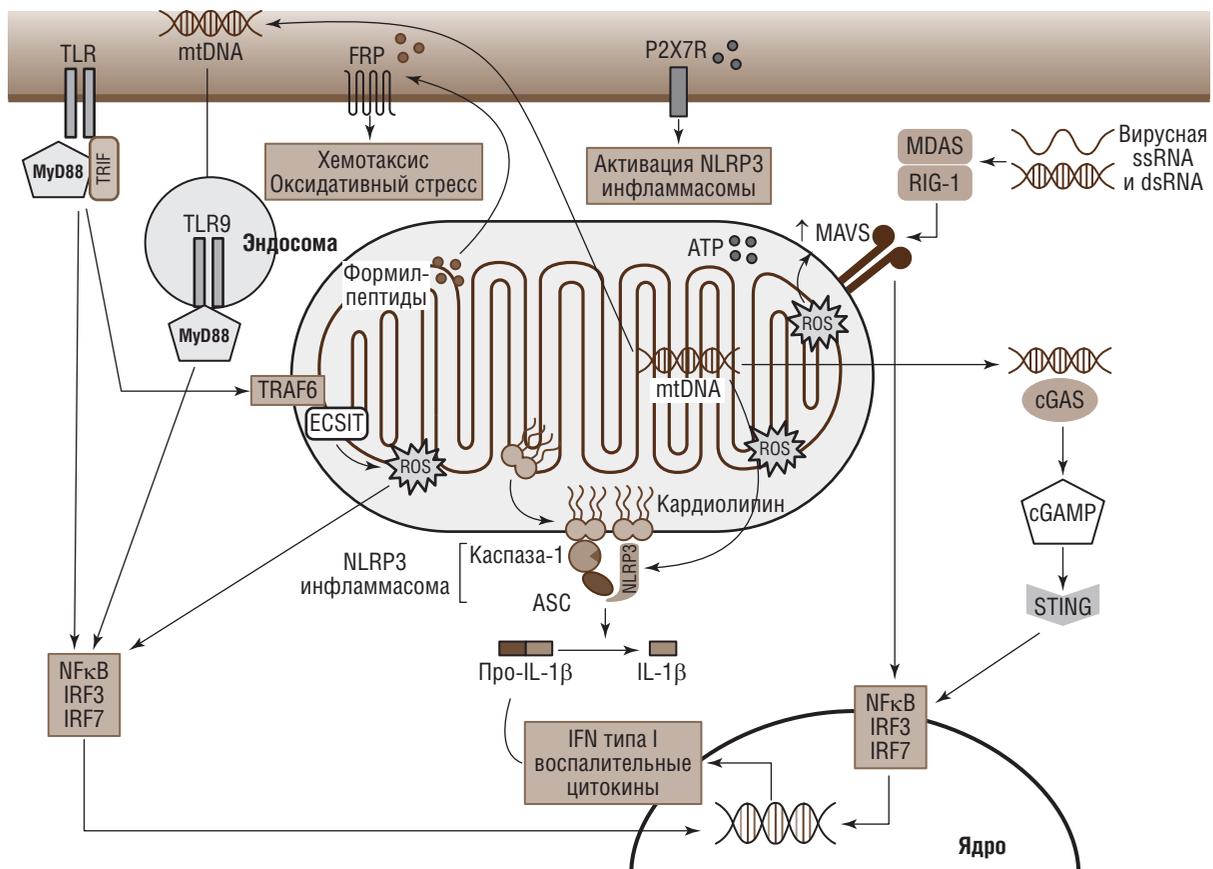


Рис. 2. Митохондриальная регуляция врожденного иммунного ответа (цит. по [28])

cGAMP и STING, что приводит к активации транскрипции провоспалительных генов. mtDNA, вышедшая из клеток, после фагоцитоза другими клетками активирует продукцию цитокинов через эндосомный TLR9, что приводит к увеличению продукции IL-1 β , IL-18 за счет активации инфламмосомы NLRP3.

Митохондрии и врожденный иммунитет

Митохондрии – это субклеточные органеллы, которые поставляют энергию в форме АТФ всем органеллам эукариот. Для синтеза АТФ важно, чтобы матрикс митохондрий был заряжен отрицательно и обеспечивал движение электронов по электронно-транспортной цепи на внутренней мембране митохондрий. Однако различные стрессоры, такие как антиоксиданты, субстраты окислительного фосфорилирования и разные вещества, могут нарушать отрицательный заряд матрикса [33]. Такое нарушение приводит к угнетению синтеза АТФ и повышенной генерации активных форм кислорода, который наносит большой ущерб организму. Кроме того, в поврежденных митохондриях происходит повреждение мембран. Как следствие, компоненты и продукты поврежденных митохондрий и их мембран, такие как кардиолипид, активные формы кислорода и mtDNA, попадают сначала в цитоплазму, а затем в кровоток. В кровотоке эти продукты и компоненты действуют как DAMPs и активируют реакции врожденного иммунитета [28].

Кардиолипид главным образом обнаруживается в сердечной мышце животных, а также присутствует во внутренней мембране митохондрий. Митохондриальный кардиолипид играет важную роль в структурных трансформациях при разделении и слиянии митохондрий. При митохондриальной дисфункции кардиолипид перемещается к внешней мембране, связывает инфламмосому NLRP3 с митохондрией и запускает ее активацию.

Митохондрии происходят из протеобактерий, которые вступили во внутриклеточный симбиоз с эукариотами около 2 млрд лет назад. Митохондрии имеют собственную ДНК (mtDNA) и обладают способностью делиться и размножаться. Поскольку mtDNA – это бактериальная ДНК, она не может быть расщеплена нуклеазами человека. Когда происходит повреждение митохондрий и гибель клеток, mtDNA попадает сначала в цитоплазму, а затем в системный кровоток. Действительно, в плазме крови пациентов с внешними повреждениями, РА, переломами бедренной кости, шоком и другими патологическими состояниями обнаружено увеличение mtDNA. Будучи в цитоплазме или в кровотоке, mtDNA взаимодействует с TLR9, TLR4, RLR и т.д. Это взаимодействие приводит к активации инфламмосомы NLRP3 и развитию воспалительных реакций врожденного иммунитета.

Митохондрии – это внутриклеточные органеллы, которые присутствуют во всех клетках организма человека. Поэтому, когда происходят различные повреждения и гибель клеток, особенно при CS, по крайней мере кальмодулин и mtDNA, вышедшие из митохондрий, могут играть чрезвычайно важную роль в патофизиологии избыточного воспаления, формируя порочный круг чрезмерной генерации провоспалительных цитокинов, IFN и хемокинов.

«Цитокиновый шторм» и его патофизиология с точки зрения физических реакций

Нарушение регуляции врожденного иммунитета приводит к прогрессирующей чрезмерной секреции воспалительных цитокинов и хемокинов и развитию CRS. Затем происходит следующее:

1. DAMPs высвобождаются из поврежденных клеток и тканей.

2. Многие PAMPs появляются из инфицированных тканей и микробной флоры в организме.

3. Повреждение эпителиальных и эндотелиальных клеток, дисфункция митохондрий из-за чрезмерного количества цитокинов и хемокинов приводит к нарушению функций врожденного и приобретенного иммунитета.

Следует отметить, что CRS – это не заболевание, а скорее патофизиологическое состояние, которое со временем ухудшается, приводя к следующим последствиям:

1. Разрушенные ткани и клетки в результате апоптоза, некроза или пироптоза вызывают резкое и массивное увеличение цитопатических продуктов, таких как соотношение AST/LDH (аспартаттрансаминаза/лактатдегидрогеназа) и мышечных ферментов (креатинкиназа: CK/альдолаза).

2. Широкий спектр повреждений эндотелиальных клеток вызывает серьезные нарушения в системе свертывания–фибринолиза и выход плазмы крови из кровеносных сосудов. Прогрессирование этих событий формирует синдром DIC.

3. Врожденные иммунные ответы усугубляются митохондриальной дисфункцией. Кардиолипид и mtDNA, которые попадают в цитоплазму и плазму крови при митохондриальном стрессе, повреждениях и гибели клеток, еще больше промотируют воспалительные патофизиологические ситуации.

Клинические симптомы, такие как лихорадка, утомляемость, чувство недомогания и анорексия, а также повышенный уровень С-реактивного белка при воспалительных состояниях, отражают высокие уровни IL-6 и IL-1 β в плазме. Поэтому степень CRS у больного можно понять по анализу клинической картины и показателей анализа крови.

Повышение уровня IFN- γ способствует активации эндотелиальных клеток сосудов, экспрессии молекул HLA класса I и молекул адгезии, а затем чрезмерное повышение IFN- γ вызывает разрушение этих клеток. В результате коллагеновые волокна под эндотелиальным слоем обнажаются и связывают фактор фон Виллебранда. Одновременно к месту повреждения начинают прилипать тромбоциты, образуя сгустки в просвете сосуда. Дальше обнаженный коллаген активирует внутреннюю систему коагуляции, а затем вместе с тканевыми факторами из поврежденных эндотелиальных клеток сосудистой сети активирует внешнюю систему свертывания. Наконец, тромбоциты и фибрин покрывают поврежденные участки эндотелиального слоя.

Образование фибрина активирует плазмин, что приводит к увеличению продуктов деградации фибрина (FDP) и D-димера в крови. В кровеносных сосудах нарушения в системе фибринолитической коагуляции приводят к нарушению микрососудистой коагуляции и развитию DIC-синдрома.

Кроме того, IFN- γ в больших концентрациях активирует макрофаги и повышает эффективность фагоцитоза. При снижении количества лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови развивается анемия. Когда TNF- α связывается с рецепторами, система внутриклеточной сигнализации увеличивает митохондриальную проницаемость, что приводит к высвобождению цитохрома С. Цитохром С активирует каспазу-3 в клетках и вызывает апоптоз. В результате титры AST/LDH быстро и прогрессивно увеличиваются.

При разрушении мышечных клеток прогрессивно увеличиваются титры СК/альдолазы, а при повреждении гепатоцитов – аланинтрансаминазы (ALT). Кроме того, TNF- α способен индуцировать выход ферритина из ретикулоэндотелиальной системы, и поэтому уровень ферритина является хорошим показателем чрезмерного увеличения концентрации TNF- α у больного. TNF- α также способствует повышению уровня триглицеридов и снижению холестерина благодаря ингибированию активности липопротеинлипазы в жировой ткани. Поэтому оба показателя также являются хорошими индикаторами CS. Кроме того, при COVID-19 наблюдается значительное уменьшение количества лимфоцитов и, соответственно, снижение активности приобретенного иммунитета. Это может способствовать появлению вторичных инфекций.

Инфекция SARS-CoV-2 продуцирует большое количество PAMPs, а дополнительное повреждение тканей и клеток увеличивает количество DAMPs. Это приводит к активации врожденного иммунитета и чрезмерной секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Апоптоз клеток и пироптоз макрофагов дополнительно вызывают чрезмерные воспалительные реакции с выработкой IL-1 β и IL-18. При сочетании нескольких патологических состояний, таких как CS, ARDS как результат поражения респираторных и альвеолярных эпителиальных клеток, нарушения микрососудистой коагуляции-фибринолиза из-за повреждения эндотелиальных клеток, митохондриальная митофагия, процессы катаболизма и дисфункции внутриклеточных органелл и клеток прогрессируют и образуют порочный круг, который приводит к MODS. Кроме того, из-за уменьшения количества лимфоцитов и нарушения функций иммунной системы пациенты становятся более восприимчивы к вторичным инфекциям. Таким образом, избыточная активация врожденных иммунных реакций в ответ на SARS-CoV-2 формирует состояние CRS, с дальнейшим переходом к MODS и со временем к MOF.

Лечение «цитокинового шторма» при COVID-19

В лечении COVID-19 можно выделить как минимум на 3 стратегии:

1. Лечение противовирусными препаратами против SARS-CoV-2.
2. Подавление CS.
3. Лечение поврежденных органов, дисфункции дыхательной системы вследствие ARDS, дисфункции центральной нервной системы вследствие отека мозга и дисфункции системы коагуляции-фибринолиза при синдроме DIC.

Что касается 1-й стратегии в настоящее время существует много противовирусных препаратов в качестве кандидатов на лечение COVID-19, например уже начались клинические испытания фавипиравира (Авиган®/Avigan®) [34]. 2-я стратегия, направленная на предотвращение связывания вируса с ACE2-рецепторами, заключается в использовании нафамостата (Futhan®) [35]. 3-я стратегия входит в сферу ответственности ОРИТ. В ОРИТ используют внешнюю полярную мембранную оксигенацию (external polar membrane oxygenation, ECMO).

Далее рассмотрены стратегии лечения категории 2. Они направлены на прекращение CS и/или блокирование порочного круга чрезмерных врожденных иммунных реакций.

Анти-IL-6 терапия: тоцилизумаб (Tocilizumab, Actemra®)

Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (IL-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1, противоревматический препарат, одобренный правительством Японии для лечения 8 ревматических заболеваний, таких как RA, JIA, и артериит Такаюсу [36].

Системный JIA (sJIA) является одним из 3 подтипов JIA, а болезнь Стилла у взрослых (Adult Still's disease, ASD) считается sJIA взрослого типа. Оба заболевания могут прогрессировать до быстрого развития MAS, которые являются одним из типов CRS.

Из-за чрезмерных врожденных иммунных реакций коронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 вызывают выраженную и часто неконтролируемую цитокинемию и хемокинемию. В результате CRS прогрессирует до ARDS и MODS/MOF, и патофизиологическое состояние пациентов резко ухудшается. В конечном итоге это может сформировать ряд критических состояний, которые приведут к смерти. Как уже обсуждали, состояния цитокинемии и хемокинемии приводят к разрушению эндотелиальных клеток сосудов, экстравазации плазмы, разрушению клеток тканей органов; нарушениям в системе коагуляции-фибринолиза, а также является причиной ряда структурных и функциональных нарушений, таких как синдром DIC. Все это приводит к необратимым нарушениям в организме человека.

IL-6 является одним из ведущих цитокинов CS. Поскольку для передачи сигнала от IL-6 внутрь клетки комплексы рецептора IL-6 с IL-6 должны связываться с клеточным рецептором gp130, одна из стратегий лечения подавления избыточных эффектов IL-6 заключается в блокировании связывания рецепторов с IL-6 с помощью антител против IL-6, таких как тоцилизумаб.

Согласно отчету из Китая [37], 21 пациента с COVID-19 в ОРИТ с тяжелой дыхательной недостаточностью (при которой лопинавир и метилпреднизолон были неэффективны) лечили тоцилизумабом. Было показано, что клинические симптомы, насыщение крови кислородом, лабораторные данные и результаты КТ грудной клетки улучшились на следующий день лечения, и 19 (90,5%) пациентов, включая 2 с наиболее тяжелым течением болезни, были выписаны из больницы в течение 13,5 дня. В остальных 2 случаях после продолжительного лечения в больнице состояние пациентов также улучшилось. Ни у кого из пациентов не обнаружено

побочных эффектов от приема тоцилизумаба. В настоящее время тоцилизумаб рекомендован для терапии пациентов с тяжелой формой COVID-19 в Китае и Италии [25, 37–39].

Анти-IL-1 терапия: анакинра (Anakinra, Kineret®)

Другой центральный цитокин CS – это IL-1 β . Известно, что SARS-CoV и MERS-CoV вызывают пироптоз, который реализуется с высвобождением IL-1 β и IL-18. Выделяя IL-1 β , инфицированные макрофаги подавляют внутриклеточное размножение вирусов.

Анакинра – рекомбинантный белок антагонистов рецептора IL-1 (IL-1Ra). Он связывается с рецепторами IL-1 с таким же сродством, что и IL-1 α , и IL-1 β . В Японии анакинра еще не одобрена для лечения никаких заболеваний, но в США FDA одобрил ее для лечения ревматоидного артрита и аутовоспалительных заболеваний, таких как синдром Макла–Уэллса, семейный холодовой аутовоспалительный синдром, мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом. III фаза клинических исследований показала эффективность анакинры у пациентов с тяжелым сепсисом и CS при значительном улучшении выживаемости [40]. В США уже начались клинические испытания анакинры при CS в качестве второго варианта лечения COVID-19.

Анти-TNF терапия: адалимумаб (Adalimuma, Humira®)

TNF- α считается цитокином, который может индуцировать другие воспалительные цитокины, которые являются активными патологическими факторами при острых и хронических системных воспалительных реакциях. В экспериментах на животных с ЛПС-индуцированным сепсисом показано, что TNF- α индуцирует апоптоз клеток в различных органах и играет важную роль в воспалительных ответах при аутоиммунных заболеваниях, таких как RA.

Разработано несколько ингибиторов TNF- α , среди которых адалимумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против TNF- α человека. При заболеваниях, вызванных SARS, концентрации TNF- α в сыворотке крови были умеренно повышены, но при COVID-19, концентрации TNF- α увеличивались чрезвычайно, и это коррелировало с тяжестью заболевания. В Китае уже начаты клинические испытания адалимумаба у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [41].

Ингибитор JAK: барицитиниб (Baricitinib, Olumiant®)

Для того чтобы вызвать воспалительный ответ, IL-6 и TNF- α связываются со своим рецептором на поверхности клетки и активируют внутриклеточные сигнальные пути. С внутриклеточной частью этих рецепторов связываются тирозинкиназы, такие как янус-киназа (JAK). Когда эти цитокины связываются со своим рецептором, происходит фосфорилирование JAK и факторов транскрипции сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (signal transducers and activators of transcription, STAT). Затем фосфорилированный STAT образует димер и мигрирует в ядро, чтобы активировать транскрипцию генов цитокинов. Поскольку ингибиторы JAK конкурентно и специфично ингибируют активность JAK (индуцированную цитокиновой

стимуляцией в клетках), они могли бы теоретически одновременно ингибировать синтез сразу несколько цитокинов.

В Японии были протестированы следующие ингибиторы JAK: тофацитиниб, барицитиниб и пецитиниб. Установлено, что барицитиниб очень быстро подавляет активность JAK, вызванную цитокиновой стимуляцией, и, кроме того, предотвращает проникновение вирусов в клетки легких. Таким образом, возможно, что барицитиниб предотвращает как вторжение вирусов в клетки легких пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, так и патогенную индукцию CS. Тофацитиниб, другой ингибитор JAK, не способен предотвращать проникновение вирусов в клетки. Разработка новых препаратов – ингибиторов JAK продолжается, а в Китае проводят клинические испытания этих новых препаратов для лечения пациентов с COVID-19 [42, 43].

Мелатонин

Мелатонин секретируется шишковидной железой. Он регулирует циркадные ритмы через рецепторы MT1/MT2 и обычно известен как гормон сна. Он также играет роль мощного антиоксиданта и известен своими противовоспалительными эффектами. Мелатонин может предотвратить внутриклеточную инвазию коронавируса, опосредованно регулируя экспрессию ACE2, который является рецептором для SARS-CoV и SARS-CoV-2. Мелатонин ингибирует связывание кальмодулина с ACE2-рецептором и подавляет выведение вирусных внешних доменов, что является важным процессом инфицирования коронавирусами [44].

Мелатонин также защищает ДНК с помощью митохондриальных антиоксидантов [45, 46], а при COVID-19 может быть полезен для восстановления поврежденных в результате CRS митохондрий. Однако в Японии использование мелатонина в качестве терапевтического препарата пока не одобрено, поэтому нужны дальнейшие исследования.

Пульс-терапия метилпреднизолоном

Для подавления чрезмерного воспаления используют системное введение глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды в качестве иммуномодулирующего препарата играют центральную роль в лечении SARS-CoV. При своевременном введении глюкокортикоидов наблюдали хороший противовоспалительный эффект, улучшался внешний вид больного и восстанавливалась нормальная оксигенация. Однако преждевременное введение системных глюкокортикоидов стимулировало репликацию вирусов и ухудшало клиническое состояние больного. Поэтому важно проводить терапию глюкокортикоидами с учетом своевременности, типа, дозы и продолжительности приема препарата.

Одним из вариантов лечения CS при COVID-19 у пациентов в тяжелом состоянии может быть пульс-терапия метилпреднизолоном. При ревматических заболеваниях, таких как системная красная волчанка, синдром васкулита и системная склеродермия, пульс-терапия метилпреднизолоном применяется для лечения пациентов с обострением хронических воспалительных состояний, т.е. патологией CS/MAS и ускоренными измененными иммунными реакциями, продуцирующими аутоантитела и образование иммунных комплексов. Эти системные импульсы также используют для

лечения пациентов с острой недостаточностью кровообращения (шок), быстро прогрессирующим заболеванием центральной нервной системы и интерстициальной пневмонией.

В Китае начаты клинические испытания этого вида терапии на пациентах с COVID-19 при тяжелом ARDS [47]. Однако дозы метилпреднизолона в этих исследованиях обычно ниже, от 1 до 2 мг/кг в день (60–120 мг/60 кг массы тела) в течение 3 дней. Тогда как обычные дозы метилпреднизолона для пульс-терапии в Японии выше – от 500 до 1000 мг/60 кг массы тела в день в течение 3 дней.

Экстракорпоральное лечение (плазмообменная терапия и непрерывная гемодиализация)

Плазмообменная терапия является одним из чрезвычайно эффективных методов экстракорпоральных методов лечения с целью удаления избыточных провоспалительных цитокинов и предотвращения чрезмерных воспалительных процессов. У пациентов с сепсисом и MAS с помощью плазмообменной терапии можно предотвратить прогрессирование нарушений системы свертывания-фибринолиза и системного цитолиза до синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (disseminated intravascular coagulation, DIC), а затем и до MOF. Поэтому плазмообменная терапия может быть полезной для ограничения CS при COVID-19 [48, 49].

Еще один эффективный метод лечения – непрерывная гемодиализация. Благодаря непрерывному лечению гемодиализацией пациентов с COVID-19, осложненным тяжелыми заболеваниями почек, им была спасена жизнь [51]. Этот метод также известен как временная заместительная почечная терапия, он помогает справиться с уремией и нарушениями электролитного дисбаланса при острой почечной недостаточности у пациентов с сепсисом. Метод весьма полезен для поддержания баланса жидкостей и электролитов в организме. Однако неудачная попытка переливания крови, т.е. чрезмерный объем переливания, может быть связана со смертью таких пациентов.

Заключение

Чтобы поддерживать гомеостаз, в организме существуют 2 механизма иммунного ответа, которые обеспечивают биологическую защиту против бактериальных и вирусных инфекций. Это врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет. В ходе пандемии COVID-19 стало очевидно, что SARS-Cov-2 генерирует много факторов, которые постоянно вызывают чрезмерные и фатальные цитокинемию и хемокинемию в результате активации реакций врожденного иммунитета. Конечно, необходимы дополнительные исследования для выяснения природы и функций этих факторов. Возможно, эти индуцированные факторы ускоряют и увеличивают существующее воспаление, создавая тем самым порочный круг воспалительных реакций. Необходимо подчеркнуть, что некоторые из этих факторов продуцируются в результате митохондриальной дисфункции и эндогенных DAMPs, включая клеточный дебрис и продукты разрушения митохондрий, такие как mtДНК. Кроме того, вегетативная нервная система и эндокринная система, такая как гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось, также может быть вовлечена в формирование aberrantных воспалительных реакций, поскольку живые организмы обычно реагируют на серьезные внешние стрессоры всеми системами организма. Мировому медицинскому сообществу пора разработать более гибкие и комплексные стратегии реагирования на пандемию COVID-19, чтобы решить, как эффективно купировать патологические состояния при этой инфекции.

Благодарности. Авторы благодарят Ичи Морита и Андрея Пихлака за помощь в публикации этой статьи на международном уровне.

Перевод статьи на русский язык осуществил Игорь Малышев.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Йокота Шумпей (Shumpei Yokota)* – Professor Emeritus of Yokohama City University, Yokohama; Director of Fuji-Toranomon Children's Center, Gotemba; Director of Japan Medical Research Foundation, Tokyo; President, Japan College of Fibromyalgia Investigation, Tokyo, Japan

E-mail: yokotashumpei@gmail.com

Куройва Есиюки (Yoshiyuki Kuroiwa) – Professor Emeritus of Yokohama City University, Yokohama; Visiting Professor of Neurology, Chairman of Stroke Center, Teikyo University School of Medicine Mizonokuchi Hospital, Kawasaki; President Japan Society of Neurovegetative Research (JSNR) Tokyo, Japan

Нишиока Кусуки (Kusuki Nishioka) – Chairman of the Board of Directors, Japan Medical Research Foundation (JMRF), Tokyo; Senior Fellow, Global Health Innovation Policy Program (GHIPP) National Graduate Institute for Policy Studies (GRIPS), Tokyo; Managing Director, Japan Rheumatism Foundation (JRF), Tokyo, Japan; Master, American College of Rheumatology (ACR), Atlanta, USA; Master, Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR), Singapore; Professor Emeritus, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor Emeritus, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wu Z., McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323 (13): 1239–42. Epub 2020 Feb 24. URL: <https://jamanetwork.com/on/03/16/2020>
2. Yang Y., Peng F., Wang R., et al. The deadly coronaviruses: the 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* 2020; Mar 3: 102434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aut.2020.102434>
3. The WHO MERS-CoV Research Group. State of knowledge and data gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLoS Curr Outbreaks.* 2013; Nov 12. DOI: <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.Obf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8>
4. Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7 (1): 11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
5. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S., et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38 (2): 337–42.
6. Wu Y., Wu X., Chen Z., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other viruses. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 18–22. Epub 2020 Mar 30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
7. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E., et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; Mar 13: 101623. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
8. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497–506.
9. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507–13.
10. Yokota S., Itoh Y., Morio T., et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with Tocilizumab. *J Rheum.* 2015; 42: 712–22.
11. Huang L.M., Hu Q., Huang X., et al. Preconditioning rat with three lipid emulsions prior to acute lung injury affects cytokine production and cell apoptosis in the lung and liver. *Lipids Health Dis.* 2020; 19: 19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1137-x>
12. Usumani G.N., Woda B.A., Newburger P.E. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol.* 2013; 161: 609–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.12293>
13. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
14. Sandhir R., Halder A., Sunlaria A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863 (5): 1090–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.10.020>
15. Mohanty A., Tiwari-Pandey R., Pandey N.R. Mitochondria: the indispensable players in innate immunity and guardians of the inflammatory response. *J Cell Commun Signal.* 2019; 13 (3): 303–18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12079-019-00507-9>
16. Li W., Moore M.J., Vasilleva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2004; 426: 450–4.
17. South A.M., Diz D., Chappel I. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 318 (5): H1084–90. Epub 2020 Mar 31. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajp-heart.00217.2020>
18. Ortega J.T., Serrano M.L., Pujol F.H., et al. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: an in silico analysis. *EXCLI J.* 2020; 19: 410–7.
19. Ferro F., Elefante E., Baldini C., et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheum.* 2020; 38: 175–80.
20. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420–2. Epub 2020 Feb 18. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
21. Tian S., et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020; 15 (5): 700–4. Epub 2020 Feb 28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>
22. New Coronavirus Pneumonia Treatment Guidelines. 7th Version, March 3, 2020. China Food and Drug Administration (CFDA), National Health Commission of the People's Republic of China, 2020.
23. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. 2020. DOI: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>
24. Man S.M., Karki R., Kanneganti T.D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev.* 2017; 277: 61–75.
25. Zhang C., Wu Z., Li J.W., et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55 (5): 105954. Epub 2020 Mar 29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
26. Gourbal B., Pinaud S., Beckers G.J.M., et al. Innate immune memory: an evolutionary perspective. *Immunol Rev.* 2018; 283: 21–40.
27. West A.P., Shadel G.S. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17: 363–75.
28. Banoth B., Cassel S.L. Mitochondria in innate immune signaling. *Transl Res.* 2018; 202: 52–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tlrs.2018.07.0014>
29. Collins L.V., Hajizadeh S., Holme E., et al. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *J Leukoc Biol.* 2004; 75: 995–1000.
30. Kelley N., Jeltama D., Duan Y., et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (13): E3328. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms2013328>
31. Kato H., Sato S., Yoneyama M., et al. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response. *Immunity.* 2005; 23: 19–28.
32. Ishikawa H., Barber G.N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signaling. *Nature.* 2008; 455: 674–8.
33. Letts J.A., Sazanov L.A. Clarifying the supercomplex: the higher-order organization of the mitochondrial electron transport chain. *Nat Struct Mol Biol.* 2017; 24: 800–8.
34. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev.* 2020; 19: 149–50.
35. Yamamoto M., Matsuyama S., Li X., et al. Identification of Nafamostat as a potent inhibitor of middle east respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based membrane fusion assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60 (11): 6532–9. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01043-16>
36. Yokota S., Imagawa T., Mori M., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008; 371: 998–1006.
37. Xu X., Han M., Li T., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv.* 2020.
38. Bannardo F., Buffone C., Giudice A. New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with tocilizumab: possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2020; 106: 104659. Epub 2020 Mar 21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncolgy.2020.14659>
39. Wang D. A multi-center, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial register. Registration number: ChiCTR2000029765. Date of Registration: 2020-02-13.
40. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: re-analysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med.* 2016; 44: 275–81.
41. Zhou L. A clinical study for the efficacy and safety of adalimumab injection in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial register. Registration number: ChiCTR2000030089. Date of registration: 2020-2-22.
42. Hongzhou L. Study for safety and efficacy of Jakotinib hydrochloride tablets in the treatment severe and acute exacerbation patients of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial register. Registration number: ChiCTR2000030170. Date of registration: 2020-2-24.

43. Yang C. Severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients treated with ruxolitinib in combination with mesenchymal stem cells: a prospective, single blind, randomized controlled clinical trial. Chinese Clinical Trial register. Registration number: ChiCTR2000028580. Date of registration: 2020-2-05.
44. Silvestri M., Rossi G.A. Melatonin: its possible role in the management of viral infections-a brief review. *Ital J Pediatr.* 2013; 39: 61. DOI: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-61>.
45. Galano A., Tan D.-X., Reiter R.J. Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage. *Molecules.* 2018; 23: 530. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23030530>
46. Mayo J.C., Sainz R.M., González-Menéndez P. Melatonin transport into mitochondria. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74: 3927–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2616-8>
47. Zhou Y.-H., Qin Y.-Y. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. Chinese Clinical Trial register. Registration number: ChiCTR2000029386. Date of registration: 2020-1-29.
48. Keith P., Day M., Perkins L., et al. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 128. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2836-4>
49. Ma J., Xia P., Zhou Y., et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108408. Epub 2020 Apr 1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108408>
50. Fu D., Yang B., Xu J., et al. COVID-19 infection in a patient with end-stage kidney disease. *Nephron.* 2020; 144 (5): 245–7. Epub 2020 Mar 27. DOI: <https://doi.org/10.1159/000507261>
51. Selewski D., Cornell T.T., Blatt N.B., et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med.* 2012; 40 (9): 2694–9.