

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ЦИТОКИНОВОЙ БУРИ, КАК УСЛОВИЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

EARLY DIAGNOSIS OF CYTOKINE STORM, AS A CONDITION FOR PREVENTING ITS COMPLICATIONS AGAINST THE BACKGROUND OF CONCOMITANT DISEASES IN PATIENTS WITH COVID-19

Z. Kisieva
B. Khabieva

Summary. The article presents an analysis of studies in patients with COVID-19 who developed a cytokine storm of varying severity. Possible routes of infection by this virus and their impact on the components of immunity, both innate and adaptive, are presented. As a result of processing data sources, it was noted that the presence of concomitant chronic pathologies with regard to the organs of the respiratory, cardiovascular and endocrine systems, as well as metabolic whitening in infected people, significantly increased the frequency and severity of the development of a cytokine storm, due to the already existing inflammatory chronic reaction in them.

The severity of the developed cytokine storm contributed to the development of life-threatening conditions, which often caused death. There were also long-term consequences. Thus, for the prevention and early diagnosis of the development of hyperinflammation, diagnostic methods are provided that are sufficiently highly sensitive, thereby reducing the frequency of cytokine storms and their complications.

Keywords: cytokines, antigens, hyperinflammation, thrombus formation, concomitant diseases, distress syndrome.

Кисиева Залина Ахсарбековна

Доцент, Северо-Осетинская государственная
медицинская академия
zalinakisiewa@mail.ru

Хабиева Белла Арсеновна

Старший преподаватель, Северо-Осетинская
государственная медицинская академия
habievabella@mail.ru

Аннотация. В статье представлен анализ исследований у пациентов с COVID-19 с развившейся цитокиновой бурей в разной степени выраженности. Представлены возможные пути заражения данным вирусом и их влияние на звенья иммунитета, как врожденного, так и адаптивного. В результате обработки источников данных, было отмечено, что наличие сопутствующих хронических патологий, касаемо органов дыхательной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также, метаболических заболеваний у инфицированных, значительно увеличивал частоту и выраженность развития цитокиновой бури, ввиду уже имеющейся воспалительной хронической реакции у них.

Выраженность развившейся цитокиновой бури способствовала развитию жизнеугрожающих состояний, которые зачастую вызывали летальный исход. Имели место и долгосрочные последствия.

Таким образом, для предупреждения, а также, ранней диагностики развития гиперинфламации приведены методы диагностики, которые являлись достаточно высокочувствительными, тем самым позволяли снизить частоту цитокиновых бурь и их осложнений.

Ключевые слова: цитокины, антигены, гиперинфламация, тромбообразование, сопутствующие заболевания, дистресс-синдром.

Несмотря на снижение уровня заболеваемости, COVID-19 все еще продолжает оставаться актуальной проблемой для здравоохранения.

Хотя пандемия COVID-19 вступила в более управляемую фазу благодаря вакцинации и мерам предосторожности, вирус продолжает циркулировать и вызывать заболевания, особенно среди невакцинированных или частично вакцинированных групп населения. В некоторых регионах случаются вспышки инфекции, что указывает на необходимость постоянного мониторинга и реагирования. Особенностью вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, является мутационная способность, обуславливающая появление новых вариантов, обладающих в свою очередь разной степенью вирулентности [2].

Попадание в организм человека вируса SARS-CoV-2 возможно следующими путями:

- воздушно-капельный путь, посредством мелких капель, которые выделяются изо рта или носа инфицированного человека при кашле, чихании, разговоре или дыхании. Эти капли могут попасть в дыхательные пути другого человека, находящегося вблизи;
- аэрозольный путь, с помощью мелких частиц (аэрозолей), содержащие вирус, способных оставаться в воздухе в течение длительного времени и распространяться на большие расстояния, особенно, в плохо вентилируемых помещениях. Вдыхание этих аэрозолей может привести также к заражению;

- контактный путь, обусловлен прикосновением к поверхности предметов необходимого пользования содержащих капли, выделяемых инфицированным человеком, с последующим касанием своего лица (глаз, носа или рта);
- фекально-оральный путь, менее распространен, но все же имеются данные, что вирус может присутствовать в фекалиях инфицированных людей. Заражение может произойти при несоблюдении гигиенических норм, например, при недостаточном мытье рук, после посещения туалета.

Внедрение в организм данного вируса, как и любого другого вызывает активизацию иммунной системы, подразумевающей сложный многоступенчатый процесс, включающий как врожденный, так и адаптивный иммунитет. Рассматривая каждый из 2-х видов иммунитетов, нужно отметить, что, врожденный иммунитет включает:

- распознавание вируса с помощью эпителиальных клеток, макрофагов, и дендритных клеток, которые могут распознавать вирусные компоненты через специальные рецепторы, называемые паттерн-распознающими рецепторами (PRR), такие как Toll-like рецепторы (TLR);
- выделение цитокинов и хемокинов, которые усиливают воспалительный ответ и привлекают другие иммунные клетки к месту инфекции;
- выработку интерферонов, как ответную реакцию инфицированных данным вирусом клеток хозяина;
- активацию системы комплемента, представленную группой белков, оказывающих противовирусное действие и усиливающих тем самым защиту соседних клеток от инфицирования.

Что касается адаптивного звена иммунитета, то он отвечает за следующие функции:

- презентацию антигена (вируса SARS-CoV-2) Т-клеткам (Т-лимфоцитам), вследствие миграции в лимфатические узлы дендритных клеток осуществляющих поглощение вируса;
- активацию Т-клеток, подразумевающих 2 вида:
 - первый, CD8+ Т-клетки (цитотоксические Т-лимфоциты) активируются и начинают уничтожать инфицированные клетки;
 - второй, CD4+ Т-клетки (помощники Т-лимфоциты) обеспечивают помощь другим клеткам иммунной системы, включая активацию В-клеток и усиление функции цитотоксических Т-лимфоцитов.

Кроме того, обеспечивает активацию В-клеток, и формирование иммунной памяти Т и В-лимфоцитами, способных сохраняться в организме длительный период, обеспечивая более быстрый и эффективный ответ при повторном инфицировании [17].

Целью нашего исследования явилось изучение данных исследований частоты развития «Гиперинфламации» или «Цитокиновой бури» у пациентов с COVID-19, имеющих сопутствующие заболевания.

Прослеживается закономерность, обусловленная непременным присутствием признаков «цитокиновой бури» у 10–15 % пациентов с тяжелыми формами COVID-19, которые характеризуются высоким уровнем цитокинов, на фоне воспаления и потенциально-го осложнения органов. Но при этом стоит отметить, что частота развития «цитокиновой бури» у пациентов с COVID-19 может также варьироваться в зависимости от различных факторов, включая индивидуальные характеристики пациента и другие здоровые состояния.

В большинстве случаев у пациентов с COVID-19 «цитокиновая буря» не развивается или проходит легко. Однако у некоторых пациентов, особенно у тех, у кого тяжелые или критические формы болезни, может возникнуть чрезмерная и неадекватная реакция иммунной системы.

Нами, была прослежена связь, развития более выраженной цитокиновой бури при COVID-19 у пациентов имеющих ряд сопутствующих хронических заболеваний. К таким заболеваниям относятся:

1. **Сердечно-сосудистые заболевания**, в рамках гипертонии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, которые уже имели в основе повышенный уровень воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (CRP), интерлейкины (например, IL-6) и факторы некроза опухолей [23], а также дисфункцию эндотелия, под воздействием данного вируса, еще более усугубляли воспалительные процессы.
2. **Диабет 2 типа**, приводит к дисрегуляции иммунной системы, вследствие развивающегося хронического воспаления, что влекло также повышение продукции провоспалительных цитокинов, а также дисфункции макрофагов [26].
3. **Хронические заболевания легких**, в лице хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы, характеризующиеся развитием разноразличной гипоксии, зачастую вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса, также способствуют усилению воспалительной реакции, лежащей в патогенетической основе «цитокинового шторма» [8].
4. **Ожирение**: нарушает функции врожденного и адаптивного иммунитета, вызывая дисфункции макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток, что приводит к снижению эффективности борьбы с инфекцией и увеличению вероятности развития чрезмерного воспалительного ответа [6, 9, 18].
5. **Иммунодефицитные состояния**: Пациенты с ВИЧ [12], аутоиммунными заболеваниями или

получающие иммуносупрессивную терапию могут иметь более выраженный иммунный ответ.

6. **Заболевания печени и почек:** Хронические заболевания этих органов могут влиять на метаболизм и детоксикацию, что также может усугублять течение инфекции.

Как показывают данные исследований, эти состояния могут способствовать более выраженному воспалению и, как следствие, увеличивать риск развития цитокиновой бури с последующим развитием ее осложнений.

Что касается частоты развития осложнений цитокиновой бури, то она варьируется в зависимости от популяции и тяжести заболевания. По данным различных исследований, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 цитокиновая буря может развиваться у 10-30% случаев. Однако точные цифры могут различаться в зависимости от методологии исследования и других факторов.

Среди осложнений цитокиновой бури, наблюдалось развитие жизнеугрожающих состояний, таких как:

1. **Респираторный дистресс-синдром (ОРДС)**, как результат воспалительного повреждения легких с последующим развитием острой дыхательной недостаточности [3], требовавший непременно интенсивной терапии.
2. **Системная воспалительная реакция**, способствовала повреждению органов, таким как сердце, почки и печень, влекущих за собой развитие шока и органной недостаточности [23].
3. **Сердечно-сосудистые осложнения**, в контексте, развития миокардита и аритмий [4, 11].
4. **Тромбообразование**, вследствие увеличения воспалительных маркеров, значительно повышался риск тромбозов и эмболий, влекших за собой опасность развития венозной тромбоэмболии и инсульта [5, 7, 14, 25].
5. **Сепсис:** Воспалительная реакция может привести к сепсису [3], что является жизнеугрожающим состоянием, требующим немедленного медицинского вмешательства.
6. **Долгосрочные последствия**, такие как хроническая усталость, проблемы с дыханием, сердечно-сосудистой системой и другие неврологические симптомы, которые будут еще не одно десятилетие регистрироваться у пациентов, перенесших данное вирусное заболевание [11,16].

С целью снижения риска развития осложнений и их последствий, использовались методы ранней диагностики клинических симптомов и лабораторных данных, направленные на выявление признаков возможной гиперактивности иммунной системы, до появления тяжелых симптомов или осложнений.

Наиболее часто, из методов ранней диагностики цитокиновой бури использовались:

1. Изучение клинических симптомов: Внимательный анализ клинических проявлений, таких как повышенная температура тела, сердечная частота, изменения кровяного давления, может дать представление о возможной системной воспалительной реакции [19].
2. Лабораторные тесты: Измерение уровней цитокинов в крови может быть полезным [1]. Это может включать ELISA (ферментативно-связанный иммуносорбентный анализ), PCR (полимеразная цепная реакция) или другие методы анализа, которые позволяют определить уровни конкретных цитокинов, таких как IL-6, TNF- α , или IFN- γ .
3. Инструментальные исследования: Некоторые инструментальные методы, такие как образовательные исследования (например, МРТ, КТ) [20], могут помочь выявить признаки воспаления в органах или тканях, связанные с цитокиновой бурей.

Ранняя диагностика цитокиновой бури, имеет важное значение, для своевременного вмешательства и предотвращения возможных осложнений. В случае подозрения на цитокиновую бурю или гиперинфламацию, важно консультироваться с медицинским специалистом для проведения соответствующих тестов и оценки состояния пациента [1].

Таким образом, в ходе изучения данных исследований, нами, было установлено, что частота развития цитокиновой бури и риск ее осложнений, была резко повышена у пациентов, имеющих в анамнезе ряд сопутствующих заболеваний, которые уже в своей основе имели воспалительную реакцию.

Общим выводом является то, что более раннее выявление и адекватное лечение позволяли значительно улучшить исходы у пациентов с цитокиновой бурей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р.Ю. Лабораторные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / Р.Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // *Врач*. — 2020. — № 5. — С. 3–5.
2. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция — актуальная проблема XXI века / Е.Д. Баздырев // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* — 2020. — № 9 (2). — С. 6–16. — DOI: 10.17802/2306-1278-2020— 9-2-6-16.
3. Военнов О.В., Загреков В.И., Ежевская А.А., Прусакова Ж.Б., Гундерчук О.Н., Скородумов В.А. Динамика клинико-лабораторных показателей при острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(3):15–22. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-3-15-22>
4. Воробьева О.В. Изменения в органах при инфицировании COVID-19 с развитием септикопиемии. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(10):89–93. <https://doi.org/10.17116/profmed20212410189>
5. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):215–217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.006>
6. Демидова Т.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь [Текст] / Т.Ю. Демидова, Е.В. Волкова, Е.Ю. Грицкевич // *Инфекционные болезни (Приложение)*. — 2020. — № 3. — С. 25–31
7. Eriksson O, Hultström M, Persson B, et al. Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically Ill COVID-19 Patients. *Thromb Haemost*. Published online September 1, 2020. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715835>
8. Зарянова Е.А., Осипова Г.Л., Осипова В.В. Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 и хроническая обструктивная болезнь легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 616–625. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-616-625
9. Избыточная масса тела, метаболический синдром и течение COVID-19 [Текст] // *Consilium medicum* . — 2020. — № 10. — С. 9–11
10. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819–824. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
11. Козлов И.А. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 [Текст] / И. А. Козлов, И. Н. Тюрин // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2020. — № 4. — С. 14–22.
12. Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Кузнецова В.Г., Тырышкин А.И., Позднякова Л.Л. Современные аспекты COVID-19 у ВИЧ-инфицированных (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;(4):145–160. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2022-6-4-145-160>
13. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J*. 2020;133(9):1025–1031. PMID: 32044814 <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>
14. Лаврентьева А. Тромбоэмболические осложнения при заболевании COVID-19, коротко об изменениях в рекомендациях [Текст] / А. Лаврентьева, С. Тсотсолис // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2021. — №1. — С. 37–46
15. Недогода С.В. Сердечно-сосудистая патология и COVID-19: кратко о главном [Текст] / С.В. Недогода // *Consilium medicum (Кардиология)*. — 2020. — № 5. — С. 19–21
16. Oliviero A, de Castro F, Coperchini F, et al. COVID-19 pulmonary and olfactory dysfunctions: is the chemokine CXCL10 the common denominator? *Neuroscientist*. 2020;27(3):214–21. DOI:10.1177/1073858420939033
17. Румянцев А.Г. Гуморальный и клеточный ответ на SARS-CoV-2 у больных COVID-19 [Текст] / А.Г. Румянцев // *Педиатрия*. — 2021. — №2. — С. 17–21
18. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3–17. <https://doi.org/10.14341/omet12218>
19. Симулис И.С., Ратников В.А., Щеглов А.Н., Николаева О.В., Бояринов Г.А., Сапегин А.А., Гайковоя Л.Б., Евтеева Д.А., Замятина К.Н. Системный воспалительный ответ и опосредованная COVID-19 эндотелиальная дисфункция — общие пути решения. *Терапевтический архив*. 2023;95(6):487–493. DOI: 10.26442/00403660.2023.6.202232
20. Сперанская А.А., Осипов Н.П., Лыскова Ю.А., Амосова О.В. КТ-диагностика последствий COVID-19 поражения легких. *Лучевая диагностика и терапия*. 2021;12(4):58–64. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-58-64>
21. Сургалиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19 [Текст] / А.Б. Сургалиев // *Кардиология*. — 2021. — № 4. — С. 15–23
22. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Патофизиологические основы и диагностика поражений сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции. *Кардиология*. 2022;62(3):82–88. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.3.n1468>
23. Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:38–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>
24. Чазова И.Е. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / И.Е. Чазова, О.Ю. Миронова // *Терапевтический архив*. — 2020. — № 9. — С. 4–7
25. Zhou F, Yu T, Du R, 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. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
26. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):132–139.