

УДК 616.13-089:616-089.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230629>

Бондар М.В., Пилипенко М.М., Лоскутов О.А.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

COVID-19: цитокіновий шторм й антицитокінова терапія

Резюме. У цьому огляді детально описана одна із ключових ланок патогенезу COVID-19, а саме гіперпродукція прозапальних цитокінів, які відіграють ключову роль у формуванні гострого респіраторного дистрес-синдрому, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, синдрому поліорганної дисфункції, які зумовлюють порівняно високу летальність серед пацієнтів, інфікованих COVID-19. Наведені основні напрямки інтенсивної терапії для попередження й лікування цитокінового шторму та препарати антицитокінової терапії. Серед препаратів з антицитокіновими та протизапальними властивостями найбільша доказова база ефективності та безпечності у кортикостероїдів. Поміж найбільш перспективних препаратів, що потребують подальших клінічних досліджень, слід виділити ті, що пригнічують активність основного внутрішньоклітинного регулятора продукції прозапальних цитокінів, ядерного фактора транскрипції В імунокомпетентних клітин. До таких належать препарати куркуми, які зараз проходять завершальні фази передреєстраційних досліджень.

Ключові слова: COVID-19; прозапальні цитокіни; протизапальні цитокіни; системна запальна реакція; цитокіновий шторм; гострий респіраторний дистрес-синдром; гіперкоагуляція; моноклеарні макрофаги; антицитокінова терапія; глюкокортикоїди; препарати куркуми; огляд

Вступ

Переважає більшість пацієнтів з COVID-19 мають гарний прогноз, але зустрічаються пацієнти з тяжким клінічним перебігом і навіть такі, у яких це захворювання закінчується смертю (летальність від 1 до 10 %) [1].

Більшість таких пацієнтів на початку захворювання не мають тяжких його проявів. Деякі із цих пацієнтів мали помірне підвищення температури, кашель і біль у м'язах. Стан цих пацієнтів погіршувався раптово під час розвитку захворювання або під час одужання. Швидко розвивались гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і синдром поліорганної дисфункції (СПОД), які були причиною смерті найближчим часом [2].

Однією із причин ГРДС і СПОД у разі COVID-19 серед багатьох інших вважається надмірна продукція прозапальних цитокінів, так званий цитокіно-

вий шторм. Це було встановлено клінічними дослідженнями. Тому ефективне пригнічення надмірної продукції прозапальних цитокінів вважається ефективним шляхом для попередження смертельно небезпечного ушкодження пацієнтів з COVID-19 і спасіння їх життя [3].

Механізм розвитку і роль цитокінового шторму в патогенезі COVID-19

Відомо, що цитокіни відіграють важливу роль в імунopatології вірусних інфекцій. Швидка і скоординована імунна відповідь є першою лінією оборони проти вірусної інфекції. Однак неадекватна надмірна імунна відповідь може бути причиною імунозумовленого пошкодження організму/органів людини [4].

За сучасними науковими уявленнями, інтервенція будь-якого патогенного чинника в організм, в тому числі і вірусної інфекції, супроводжується розвитком в

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоâniŭ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Бондар Михайло Володимирович, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: bmv.anest@ukr.net

For correspondence: M. Bondar, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: bmv.anest@ukr.net

організмі хворого системної запальної відповіді (СЗВ), дія якої спрямована на усунення наслідків впливу етіологічного чинника, що пошкоджує, на усунення патологічних і патобіохімічних порушень, які виникли, на відновлення функцій органів, які постраждали, на одужання організму загалом. У разі адекватної СЗВ з часом настає одужання, а у разі неадекватного її перебігу з гіперпродукцією медіаторів запалення, з порушенням балансу між прозапальними і протизапальними медіаторами ця реакція організму може призвести до розвитку СПОД. СЗВ — це загальнобіологічна неспецифічна імунітологічна реакція організму людини у відповідь на дію ендогенного або екзогенного чинників, що пошкоджують. Клінічно і лабораторно неможливо відрізнити СЗВ, зумовлену системною інфекцією, онкопроцесом та іншими чинниками. Основними ланками СЗВ вважаються активовані клітини неспецифічного імунного захисту (нейтрофільні гранулоцити, моноцити, макрофаги), ендотеліальні клітини, тромбоцити, лімфоцити, цитокіни, білки гострої фази запалення, система комплементу, молекули адгезії, продукти обміну арахідонової кислоти, монооксид азоту та інші. СЗВ організму розпочинається з активації ендотеліоцитів, тромбоцитів, клітин неспецифічного імунного захисту.

Клітини неспецифічного імунного захисту продукують прозапальні та протизапальні медіатори. До прозапальних медіаторів належать: фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкін (IL)-1, -2, -6, -8, -15, компоненти комплементу C3a, C5a, еластаза нейтрофілів, вільні кисневі радикали, фактор активації тромбоцитів, кініні, інтерферони, монооксид азоту (NO), гістамін, простагландини, лейкотрієни, адгезивні молекули, рецепторний білок макрофагів і моноцитів CD14, ренін, ангіотензин, ендотелін-1, фактори згортання крові, інгібітор-1 активатора плазміногену, вазоактивні нейропептиди, ядерний фактор транскрипції каппа В (NF- κ B), фосфоліпаза A2, тирозинкіназа та інші. До протизапальних медіаторів відносяться: інтерлейкін-1ra, -4, -10, -13, ФНП- β та інші. Концепція СЗВ проминула період однозначних висновків і схем. На сьогодні виявлено понад 200 медіаторів запалення, ключовими з яких вважаються IL-6 і ФНП- α . З усіх цитокінів група інтерлейкінів має вирішальний вплив на метаболізм під час СЗВ, а основну регуляторну роль відіграє IL-6.

Інтерферони — це група низькомолекулярних глікопротеїнів, які продукуються макрофагами (Inf- α), фібробластами (Inf- β), В-лімфоцитами і активованими Т-хелперами (Inf- γ) у разі вірусної інфекції, а також після контакту з мітогенами і сенсibilізованими лімфоцитами після зв'язування їх з специфічним вірусним антигеном — CD3. Активність Inf- γ в 10–300 разів вища за активність Inf- α та Inf- β . Інтерферони індують утворення в клітині інгібіторного білка, який гальмує трансляцію вірусної тРНК і розмноження вірусу в інших здорових клітинах. У випадку розвитку вірусного захворювання інтерферони, які утворюються, перешкоджають ураженню клітин вірусами інших типів (феномен інтерференції) [5].

В експерименті на культурі клітин було показано, що на ранніх стадіях розвитку COVID-19 спостерігається затримка продукції цитокінів епітеліальними клітинами дихальних шляхів, дендритними клітинами і макрофагами, що клінічно проявляється невираженими проявами вірусного запалення/інфекції на ранніх стадіях захворювання [6, 7].

Пізніше ці клітини секретують низькі рівні антивірусних факторів (інтерферонів) і високі рівні прозапальних цитокінів, таких як IL-1- β , IL-6, ФНП- α , і хемокинів — CCL-2, CCL-3, CCL-5 (активують хемотаксис макрофагів — вихід із судинного русла в тканини) [8, 9].

У разі COVID-19 вірусом інфікуються епітеліальні клітини дихальних шляхів, Т-хелпери-1, мононуклеарні макрофаги периферичної крові і дендритні клітини. Ці клітини інфікуються і починають продукувати прозапальні цитокіни і хемокини.

У разі COVID-19 інфекції плазмостоїдні дендритні клітини (активовані В-лімфоцити), а не мононуклеарні макрофаги і дендритні клітини стимулюють продукцію високих рівнів інтерферонів. Продукція інтерферону- γ або інтерферону- α і - β є ключовим імунним захистом проти вірусної інфекції. На ранніх стадіях вірусної інфекції ключовою молекулою противірусного захисту є інтерферон- γ [10–13].

Потім різке підвищення цитокінів і хемокинів залучає в запальний процес багато запальних клітин, таких як нейтрофіли і моноцити, що призводить до надмірної інфільтрації цими клітинами легеневої тканини з розвитком легеневого ушкодження. Було також встановлено, що надмірна неконтрольована гіперпродукція прозапальних цитокінів і хемокинів відіграє значну роль в патогенезі SARS (тяжкого гострого респіраторного синдрому) і MERS (близькосхідного респіраторного синдрому). В експериментальних дослідженнях було встановлено, що надмірна прозапальна відповідь зумовлювала більше смертельних випадків у старих приматів, ніж концентрація вірусів в тканинах [14].

В експериментах було показано, що коронавірус з часом гальмує продукцію інтерферону- α і - β і залучає в запальний процес альвеолярні макрофаги (спеціалізовані моноцити, що мігрували в легені із периферичного кровотоку), які масивно інфільтрують легеневу тканину. Ці мононуклеарні макрофаги продукують прозапальні цитокіни — ФНП- α , IL-6, IL-1- β та індукцибельну NO-синтазу, що обтяжує перебіг захворювання. У тяжких хворих з COVID-19 плазматичний рівень цитокінів і хемокинів був більш високим. Підвищення плазматичного рівня цитокінів і хемокинів з високим числом нейтрофілів і моноцитів в легеневій тканині і периферичній крові свідчить про те, що ці клітини відіграють суттєву роль у формуванні легеневої патології. Подібний феномен спостерігався при SARS-інфекції [15–17].

Крім цього, мононуклеарні макрофаги розпочинають продукувати хемоатрактанти (хемокини), які розташовуються на поверхні цих моноцитів. Зниження концентрації цих мононуклеарних макрофагів і ней-

тралізація ФНП- α супроводжувались попередженням смертельних випадків серед піддослідних мишей з SARS- і COV-інфекцією. Крім цього, інтерферон- α і - β і продукти розпаду прозапальних цитокінів стимулюють апоптоз Т-лімфоцитів-хелперів, що перешкоджає звільненню організму від вірусів. У свою чергу, розмноження вірусів і збереження прозапальної відповіді стимулюють апоптоз альвеолярного епітелію й ендотеліальних клітин судин легень. Інтерферон- α , - β і - γ індукує інфільтрацію легень альвеолярними макрофагами, що може бути причиною апоптозу альвеолярних епітеліоцитів. Апоптоз альвеолярного епітелію та ендотелоцитів судин альвеоло-капілярних мембран призводить до переміщення води в інтерстицій альвеоло-капілярної мембрани з розвитком її набряку і критичної гіпоксії всього організму. Таким чином, медіатори запалення відіграють ключову роль в патогенезі ГРДС, який виникає у разі SARS, MERS і COVID-19 і призводить до смерті пацієнтів. На сьогодні встановлено, що прозапальні цитокіни IL-6, IL-8, IL-1- β , гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор, реактивні кисневі радикали, а також хемокіни, такі як CCL-2, CCL-5, γ -інтерферон-індукований протеїн-10 і CCL-3, відповідають за розвиток ГРДС. Прозапальний цитокіновий шторм викликає імунопатологічні зміни в легенях. У пацієнтів з COVID-19 були виявлені високий рівень IL-1- β , інтерферону- γ , γ -інтерферон-індукованого протеїну-10, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1. Ці прозапальні цитокіни можуть активувати Т-лімфоцити-хелпери 1-го типу. Крім цього, ці клітини активуються також в результаті специфічного клітинного імунітету (після поглинання ними вірусного антигену). На відміну від SARS пацієнти з COVID-19 ще мають високий рівень Т-лімфоцитів-хелперів 2-го типу, які секретують протизапальні цитокіни IL-4 та IL-10. Плазматична концентрація IL-2R і IL-6 у пацієнтів з COVID-19 напряму корелює з тяжкістю перебігу захворювання [18–20].

У пацієнтів, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), реєструвалися високі рівні гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора, γ -інтерферон-індукованого протеїну-10, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, макрофагального прозапального протеїну-1 і ФНП- α . Встановлено, що цитокіновий шторм напряму корелює з тяжкістю захворювання, прогресуванням ГРДС, поліорганною недостатністю, підвищенням печінкових і ниркових проб (може спостерігатись у пацієнтів без дихальної недостатності), високою смертністю. Таким чином, нова коронавірусна інфекція є причиною прозапального цитокінового шторму, який призводить до розвитку ГРДС і СПОД і є важливим фактором тяжкого перебігу COVID-19 і навіть смерті хворих. Тяжка коронавірусна пневмонія у 67 % випадків супроводжується розвитком ГРДС, а в 71 % потребувала проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Патологічні зміни при ГРДС проявляються ушкодженням легеневої та інтерстиційної тканини за рахунок інфільтрації неспецифічними запальними

клітинами. Локальний надлишок цитокінів вважається фактором, який визначає патологічні зміни і клінічні прояви ГРДС [21, 22].

Таким чином, SARS і COVID-19 у деяких інфікованих пацієнтів індукує розвиток надлишкової і тривалої цитокінової і хемокінової відповіді, що отримало назву цитокінового шторму. Цитокіновий шторм є причиною розвитку ГРДС і СПОД, що призводить до порушення фізіологічних функцій і смерті. Ключовим моментом для успішного лікування пацієнтів з COVID-19 і зниження летальності може бути тимчасове застосування препаратів для контролю цитокінового шторму на ранніх стадіях захворювання за рахунок застосування імуномодуляторів і антагоністів цитокінів, що зменшує інфільтрацію легень альвеолярними (мононуклеарними) макрофагами.

Отже, запобігання виникненню й усунення гіперпродукції прозапальних цитокінів вважається основою патогенетичного лікування хворих з тяжким перебігом COVID-19.

Лікувальні стратегії, спрямовані на зменшення цитокінового шторму: перспективи й обмеження

Застосування інтерферону- λ не дало покращення результатів порівняно з плацебо.

Кортикостероїдна терапія широко застосовувалась у 2003 році у хворих з коронавірусним SARS. Дослідники нерідко спостерігали, що відбувалося швидке покращення стану: знижувалась температура, зменшувалась інфільтрація легеневої тканини, покращувалась оксигенація, була тенденція до зниження летальності і ліжко-дня. Вторинне інфікування спостерігалось рідко [23]. Однак в подальшому дослідження показали, що застосування глюкокортикоїдної терапії у хворих з SARS-CoV-інфекцією давали вже не такі позитивні результати. Раннє лікування глюкокортикоїдами підвищувало плазматичну концентрацію вірусів у пацієнтів, які не знаходились у ВІТ, і, як результат, спостерігали погіршення перебігу захворювання [24].

Лікування глюкокортикоїдами пацієнтів з COVID-19 знову поставило перед клініцистами конкретні питання: час призначення, дози (особливо важливо для тяжких пацієнтів), імуносупресивна дія, підвищення концентрації вірусів в крові. Тому глюкокортикоїди головним чином використовуються у пацієнтів з цитокіновим штормом. Раннє застосування глюкокортикоїдів може знижувати частоту розвитку ГРДС і СПОД. Серед глюкокортикоїдів найбільша доказова база щодо ефективності при COVID-19 у дексаметазону [25].

Досліджений вплив застосування кортикостероїдів порівняно з плацебо на 28-добову летальність. На основі проведеного аналізу 7 рандомізованих клінічних досліджень, які включали 1703 вкрай тяжких хворих COVID-19 із 12 країн, із яких група плацебо становила 1025 хворих, а 678 хворих були розподілені на 3 дослідні групи, відповідно до різновиду глюкокортикоїдного препарату: дексаметазону, гідрокортизону, метилпред-

нізолону. Режими призначення глюкокортикоїдних препаратів у деяких випадках суттєво відрізнялися між собою. Так, дексаметазон застосовували за такими схемами:

- 20 мг на добу в/в протягом 5 діб, потім 10 мг на добу протягом 5 діб (DEXA — COVID-19, CoDex);

- 6 мг/день перорально або в/в (Recovery).

Гідрокортизон застосовували:

- 200 мг/добу в/в у вигляді безперервної інфузії протягом 8–14 діб (4–7 діб), потім 100 мг/добу протягом 2–4 діб, 50 мг протягом 2–3 діб (CAPE COVID);

- 200 мг/добу в/в у вигляді безперервної інфузії або 50 мг в/в болюсно протягом більше 7 діб (COVID Steroid);

- 50 мг 4 рази на добу в/в протягом 7 діб (REMAP-CAP).

Метилпреднізолон застосовували по 40 мг кожні 12 год протягом 5 днів та більше (Steroid-SARI).

У разі застосування дексаметазону із 1282 пацієнтів померло 527 — летальність 41,1 %, у разі застосування гідрокортизону із 374 пацієнтів померло 94 — летальність 25,1 %, у разі застосування метилпреднізолону із 47 пацієнтів (одне дослідження) померло 26 — летальність 55,3 %. Був зроблений висновок, що застосування глюкокортикоїдів супроводжується зниженням 28-денної летальності порівняно з групою плацебо.

Серйозні побічні ефекти зареєстровані у 64 із 354 пацієнтів, які отримували кортикостероїди, і у 80 із 342 пацієнтів групи плацебо, відповідно 18,1 і 23,4 %. У разі застосування метилпреднізолону серед ускладнень спостерігали вторинні бактеріальні інфекції, баротравму, тяжку гіперглікемію, гастроінтестинальну кровотечу, яка потребувала гемотрансфузії, сповільнення одужання. У випадках застосування гідрокортизону реєстрували повторні епізоди септичного шоку, інвазію грибкової інфекції, клінічно значимі інтестинальні кровотечі, анафілаксію. У разі застосування дексаметазону були зафіксовані побічні ефекти: серцеві аритмії, вторинні інфекції, необхідність у використанні інсуліну, тромбоемболія легеневої артерії.

У Великій Британії в дослідженні REACT у 6425 пацієнтів з COVID-19 застосовували дексаметазон у дозі 6 мг/добу. Спостерігали зниження летальності у пацієнтів з середньою тяжкістю перебігу в середньому на 2,8 % (22,9 проти 25,7 % у групі плацебо). Найбільше зниження летальності зафіксовано у пацієнтів, які перебували на інвазивній ШВЛ, — 29,3 проти 41,4 % у групі плацебо [26].

В іншому дослідженні було продемонстровано, що застосування дексаметазону статистично вірогідно знижує тривалість ШВЛ [27].

У пацієнтів в критичному стані з COVID-19 і ГРДС застосування низьких доз гідрокортизону порівняно з плацебо не супроводжувалось суттєвим зниженням летальності і тривалості респіраторної підтримки. Пацієнти отримували гідрокортизон в дозі 200 мг/добу у вигляді безперервної в/в інфузії протягом 7 днів, потім по 100 мг/добу протягом 4 днів і 50 мг/день протягом 3 днів, усього 14 днів. Якщо на 4-ту добу спостерігали

покращення респіраторних показників і загального стану, то проводили скорочений курс глюкокортикоїдної терапії — 200 мг/добу протягом 4 днів, потім 100 мг/добу протягом 2 днів і 50 мг/добу протягом 2 днів, усього 8 днів [28].

Лікування фіксованими дозами гідрокортизону — 200 мг/добу в/в у вигляді подовженої інфузії або по 50 мг × 4 рази/добу протягом 7 днів — покращує стан хворих на 21-й день [29–31].

Високі дози глюкокортикоїдів можуть подовжувати коронавірусну інфекцію за рахунок імуносупресії.

Таким чином, проблема застосування глюкокортикоїдів у разі COVID-19 залишається остаточно не вирішеною. На нашу думку, глюкокортикоїди повинні застосовуватись на самих ранніх етапах розвитку COVID-19 з метою попередження розвитку цитокінового шторму, а на пізніх етапах на перший план виступає попередження й лікування коагулопатії і судинних тромбозів.

Антагоніст ІІ-6. Найбільш дослідженим є лікувальний препарат Tocilizumab, і деякі автори рекомендують в дозі 400 мг в/в крапельно, попередньо розчинений в 100 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Препарат вводять протягом 1 години, а повторну дозу — через 12 год [32, 33].

Chloroquine (хлорохін) — може інгібувати продукцію і вивільнення ФНП-α і ІІ-6, а також пригнічувати цитокіновий шторм. На початку пандемії хлорохін досить широко застосовували для лікування коронавірусної пневмонії (найчастіше в дозі 500 мг 2 рази на добу, протягом 7 днів). Проте результати наступних досліджень показали відсутність лікувального ефекту від застосування гідроксихлорохіну у госпітальних пацієнтів з середнім і тяжким перебігом COVID-19 [34].

Було також встановлено, що високі дози гідроксихлорохіну не можуть бути рекомендовані пацієнтам з COVID-19, які перебувають в критичному стані, тому що дози гідроксихлорохіну — 600 мг × 2 рази/добу протягом 10 діб (високі дози) і 450 мг × 2 рази/добу першу добу і потім 450 мг × 1 раз/добу протягом 4 діб (низькі дози) — виявились потенційно токсичними. Особливо небезпечними є випадки, коли цей препарат застосовується разом із азитроміцином та оселтамівіром. Автори вказують, що ці висновки не можуть бути поширені на пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19 [35].

У разі короткого терміну застосування гідроксихлорохіну він може подовжувати інтервал QT та викликати аритмію. Це особливо важливо для пацієнтів похилого віку з патологією серця і високим ризиком COVID-19, тому що в цій групі нерідко спостерігали летальні випадки. У пацієнтів, які отримували гідроксихлорохін, спостерігали лихоманку і респіраторні симптоми: тахіпное, тахікардію, гіпоксію, артеріальну гіпотензію. В одному з досліджень було продемонстровано, що на 13-й день померло 6 із 40 хворих, які отримували низькі дози, і 7 із 37 хворих, які отримували високі дози хлорохіну. У 2 пацієнтів групи високих доз препарату виникли шлуночкові тахікардії. Також померли 5 пацієнтів (60 %) групи високих доз,

які мали патологію серця. Був зроблений висновок, що високі дози хлорохіну і гідроксихлорохіну, особливо в комбінації з азитроміцином і, можливо, осельтамівіром, супроводжуються підвищенням летальності у пацієнтів з COVID-19 [36].

Лікування гідроксихлорохіном порівняно з плацебо не викликає клінічного покращення стану хворих на 14-й день захворювання COVID-19. Тому не рекомендують застосовувати гідроксихлорохін для лікування госпіталізованих дорослих хворих на COVID-19 [37].

Ulinastatin — це препарат, що є природною протизапальною речовиною людського організму — неспецифічний мультимодальний інгібітор серинових протеаз, інгібує трипсин, плазмін, еластазу нейтрофілів, хімотрипсин та стабілізує лізосомальні ферменти і клітинні мембрани. Розглядається як потенціальна альтернатива глюкокортикоїдам. Ulinastatin значно знижує вираженість системної запальної реакції, захищає ендотелій судин шляхом пригнічення продукції прозапальних медіаторів. Його іноді використовують в клінічній практиці для лікування панкреатиту, гострої судинної недостатності, асептичного некрозу голівки стегнової кістки. Ulinastatin пригнічує продукцію ФНП- α , ІЛ-6, інтерферону- γ і підвищує продукцію протизапального цитокіну ІЛ-10, але не пригнічує імунітет. Для попередження й лікування цитокінового шторму рекомендується використання високих доз вітаміну С і Ulinastatin в дозі від 600 тис. до 1 млн ОД за добу. З метою протекції ендотелію і попередження тромбування мікросудин показане застосування нефракціонованого гепарину. За умови концентрації продуктів деградації фібриногену вище 10 мг/мл або D-димеру вище 5 мг/мл нефракціонований гепарин призначається в дозах від 3 до 15 МО/кг/год [38]. За даними декількох досліджень, використання Ulinastatin виявилось ефективним для лікування ГРДС у разі COVID-19 [39]. Використання Ulinastatin у високих дозах виявилось безпечним і надавало позитивний ефект під час лікування хворих з COVID-19 [40].

По відношенню до в/в **імуноглобуліну** зроблений висновок про необхідність подальших досліджень ефективності для лікування COVID-19.

У формуванні цитокінового шторму у разі COVID-19 беруть участь ІЛ-1, ІЛ-1- β , ІЛ-18, ІЛ-33. Для лікування цитокінового шторму при сепсисі використовується **антагоніст ІЛ-1- β Anakinra**. Вважається, що для обґрунтування доцільності використання цього препарату для лікування COV-інфекції необхідно продовжити експериментальні і клінічні дослідження.

Доказів ефективності та безпечності використання **блокаторів ФНП- α** для лікування COVID-19 недостатньо, і ці препарати не рекомендують для рутинного використання.

Інтерферони пригнічують реплікацію вірусів, але водночас вони можуть ще й загострювати захворювання за рахунок мобілізації із судинного русла й активації мононуклеарних макрофагів, а також інших імунокомпетентних клітин. У результаті їх застосування може

посилюватися інфільтрація легеневої тканини альвеолярними макрофагами. Слід зазначити, що на пізніх стадіях COVID-19 іноді рекомендують застосування **інгібіторів інтерферонів**.

Таким чином, проблема попередження виникнення і лікування цитокінового шторму у разі COV-інфекції залишається далеко не вирішеною. Той факт, що цитокінний шторм розвивається не в усіх хворих з COVID-19, може вказувати на те, що цей компонент патогенезу може бути генетично детермінованим. Ключовим прозапальним фактором вважають ядерний фактор транскрипції **В** — NF- κ B, який експресується в активованих В-клітинах (плазмоцитах) і стимулює продукцію прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-1- β , ІЛ-6, що призводить до поширення запалення на інші клітини і, таким чином, сприяє загостренню процесу запалення. Існують медикаментозні препарати, що пригнічують NF- κ B і, таким чином, здійснюють протизапальну дію.

У зв'язку з цим нашу увагу привернули препарати куркуми (куркумін, теракурмін, теракурмін форте), які широко використовуються для зменшення запалення у випадках панкреатиту, цукрового діабету, остеоартриту, гіперметаболічного синдрому, ожиріння та інших захворювань у вигляді харчових добавок. У другій половині 2020 року була опублікована перша стаття, присвячена результатам застосування куркуміну при COVID-19 у вигляді емульсії для місцевого застосування для попередження інфікування слизових оболонок коронавірусом. Харчова добавка куркумін в комбінації з вітаміном С і цинком здійснювала імуномодулюючу і захисну дію проти COVID-19 у багатьох пацієнтів, госпіталізованих з приводу коронавірусної інфекції в багатьох містах Індії. У цій статті куркумін розглядається як потенційно інгібіторний агент, що блокує взаємодію протеїну S коронавірусу з рецепторами ангіотензинконвертуючого гормону-2 — місця інфікування клітин людини, і змінює/модулює прозапальний ефект, який виникає в результаті активації ангіотензин-2-рецепторів 1-го типу, і, таким чином, редукує прояви респіраторного дистрес-синдрому у разі COVID-19 [41].

Механізм протизапальної дії куркуміну був визначений у багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях. Так, було встановлено, що куркумін інгібує ліпополісахарид-індуковану експресію ІЛ-6 і ФНП- α в альвеолярних макрофагах. Більше того, інгібіторний ефект куркуміну був продемонстрований на такі прозапальні фактори, як ФНП- α , циклооксигеназа-2, ІЛ-6, у Нер G2-клітинах [42].

Куркумін редукує плазматичний рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1- β , ІЛ-6, ФНП- α у щурів з аденін-індукованими хронічними захворюваннями нирок [43].

Було також встановлено, що харчова добавка куркумін знижує плазматичну концентрацію ФНП- α , ІЛ-6, моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 при експериментальному цукровому діабеті [44].

Дослідження на людях підтвердили протизапальні властивості куркуміну. Лікування куркуміном значно покращувало ендотеліальну функцію, знижу-

вало оксидативний стрес і концентрацію маркерів запалення ІЛ-6, ФНП- α , ендотеліну-1 у пацієнтів з цукровим діабетом II типу. У деяких дослідженнях було продемонстровано, що терапевтичний ефект куркуміну зумовлений протизапальною, антиоксидантною, імуномодулюючою дією, протівірусною, протибактеріальною, протигрибковою, а також протираковою дією. Деякі автори вказують на те, що цей препарат має потенціал проти інших злоякісних захворювань.

На сьогодні куркумін успішно використовують в програмах лікування різних захворювань, а саме:

— онкологічних — раку шкіри, підшлункової залози, молочної залози, колоректального раку, раку шийки матки, нирки, лейкемії;

— хронічних захворювань — серцевої недостатності, гіпертрофії серця, атеросклерозу, захворювань нирок, інфаркту міокарда, цукрового діабету, захворювань печінки, метаболічного синдрому; а також для покращення метаболізму ацетальдегіду, гепатопротекції;

— нейродегенеративних — хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, епілепсії;

— запальних захворювань — запалення кишечника, виразкової хвороби шлунка, алергії, артриту, ревматизму, виразкового коліту, панкреатиту;

— інших захворювань — остеопорозу, депресії, м'язової слабкості, псоріазу;

— вірусних захворювань — HIV, малярії.

Такий широкий спектр захворювань, при яких проявляє позитивний лікувальний ефект куркумін, зумовлений тим, що всі вищеперераховані захворювання супроводжуються розвитком в організмі хворих системної запальної відповіді з гіперпродукцією прозапальних цитокінів. Оскільки куркумін блокує ядерний фактор транскрипції В (NF- κ B), він пригнічує продукцію прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1- β , циклооксигенази-2, РgE₂, його застосування супроводжується протизапальним ефектом.

Препарат куркуми, який має підвищену біодоступність, був синтезований в Японії під назвою «теракурмін». Управління з контролю якості харчових продуктів і лікувальних препаратів США (FDA) затвердило напрямки нових досліджень ефективності теракурміну в США — це легке порушення когнітивних функцій, прогресуючі злоякісні захворювання, шизофренія.

Новий препарат теракурмін плюс з супервисокою біодоступністю був розроблений японською компанією THERAVELLES для Європи відповідно до вимог європейських регламентів [45].

Враховуючи вищевикладене, виглядає теоретично обґрунтованим і доцільним проведення клінічних досліджень ефективності препаратів куркуми для попередження і лікування цитокінового шторму у випадках COVID-19.

Висновки

1. Цитокіновий шторм відіграє провідну роль в патогенезі тяжкого перебігу COVID-19, зокрема в ушкодженні легень.

2. Активація ядерного фактора транскрипції В (NF- κ B) та його експресія в активованих плазмочитах є ключовим фактором, що стимулює гіперпродукцію прозапальних цитокінів.

3. Застосування кортикостероїдів є найбільш перспективною та дієвою стратегією пригнічення надмірного виділення прозапальних цитокінів, воно ефективно саме при тяжкому перебігу COVID-19.

4. Ulinastatin може розглядатися як потенціальна альтернатива глюкокортикоїдам.

5. Серед найбільш обнадійливих препаратів, що проходять завершальні фази передреєстраційних досліджень, можна виділити куркумін, інгібітор ядерного фактора транскрипції В імунокомпетентних клітин.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Qing Ye, Bili Wang, Jian Hua Mau. Pathogenesis and Treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *Journal of Infection*. 2020. 80. 607-613.
2. Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association An update on the Epidemiological characteristics of novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *Clin. J. Epidemiol.* 2020. 4.
3. Chousterman B.G. et al. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminors Immunopatholog.* 2017. 39(5). 517-28.
4. Channapanavar R. et al. Disregulate Type 1 Interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-Cov infected Mice. *Cell. Host. Microbe.* 2016. 19(2). 181-93. *PubMed PMID:* 26867177.
5. Карл Дреслер. Иммунология (словарь): пер. с нем. К.: Вища школа, 1988. 224 с.
6. Davidson S. et al. Disease-promoting effects of Type 1 Interferons in viral, bacterial and coinfection. *J. Interf. Cytokine Res.* 2015. 35(4). 352-64. *PubMed PMID:* 25714109.
7. Shaw A.C. et al. Are-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Rev. Immunolog.* 2013. 13(12). 875-87. *PubMed PMID:* 24157572.
8. Law H.K.W. et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood.* 2005. 106(7). 2366-74. *PubMed PMID:* 15860669.
9. Cheung C.Y. et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J. Virol.* 2005. 79(12). 7819-26. *PubMed PMID:* 15919935.
10. Tynell J. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus shaws poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J. Gen. Virol.* 2016. 97(2). 344-55. *PubMed PMID:* 266022089.
11. Zhou J. et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implication to pathogenesis. *J. Infect. Diseases.* 2014. 209(9). 1331-42. *PubMed PMID:* 24065148.
12. Scheuplein V.A. et al. High secretion of interferons by human plasmacytoid dendritic cells upon recognition of Middle East respira-

- tory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2015. 89(7). 3859-69. PubMed PMID: 25609809.
13. Lau S.K.P. et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implication for pathogenesis and treatment. *J. Gen. Virol.* 2013. 94(Pt. 12). 2679-99. PubMed PMID: 24077366.
 14. Smits S.L. et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathogens.* 2010. 6(2). 100075. PubMed PMID: 20140198.
 15. Ng D.L., Al Hossani et al. Clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural findings of a fatal case Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am. J. Pathol.* 2016. 186(3). 652-8. PubMed PMID: 26857507.
 16. Chien J.Y. et al. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirol. (Carlton, Vic).* 2006. 11(6). 715-22. PubMed PMID: 17052299.
 17. Wong C.K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exper. Immunol.* 2004. 136(1). 95-103. PubMed PMID: 15030519.
 18. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395(10223). 497-506.
 19. Marchingo J.M. et al. Quantitative analysis of how MicroRNAs control T-cell proteomes and metabolic pathway during T-cell activation. *eLife.* 2020. 9. 53725.
 20. Chen L. et al. Analysis of clinic features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* 2020. 43.
 21. Yang K. et al. Clinical course and outcomes of critical ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered retrospective observational study. *Lancet Respirat. Med.* 2020. 2213-600. PubMed PMID: 32105632.
 22. Force TADT Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition. *JAMA.* 2012. 307(23). 2526-33.
 23. Ho J.C. et al. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2003. 168(2). 1449-56. PubMed PMID: 12947028.
 24. Auyeung T.W. et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J. Infect.* 2005. 51(2). 98-102. PubMed PMID: 16038758.
 25. Villar J., Ferrando C., Martinez D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2020. 8. 267-276.
 26. The WHO Rapid Evidence for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically ill Patients With COVID-19. A Metaanalysis. *JAMA.* 2020 OCT 6. 324(13). 1330-1341. Doi: 10.1001/Jama.2020.17033.
 27. Bruno M. Tomazini, Israel S. Maia, Cavalcanti A.B. et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. *The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA.* 2020. 324(13). 1307-1316. Doi: 10.1001/Jama.2020.17021.
 28. Deqin P.F., Heming N., Meziani F. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically ill Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020. 324(13). 1298-1306. doi: 10.1001/Jama.2020.
 29. The Writing Committee for the REMAP-CAP investigators Effect of Hydrocortisone of Mortality and Organ Support in Patients with Severe COVID-19. *The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomised Clinical Trial. JAMA.* 2020 Oct 6. 324(13). 1317-1329. doi: 10.1001/Jama.2020.
 30. Zhao J.P. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* 2020.
 31. Zhao J.P. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of randomized controlled trial. *Chin. Med. J.* 2020.
 32. Tleyjeh I.M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.036>.
 33. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383(24). 2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
 34. Michael S. Saag et al. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *The Infusion of Politics Into Science. JAMA.* 2020. 324(21). 2161-2162.
 35. Borda M.G.S., Almáida F.F., Sampaio V.S. et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-Cov-2) Infection. *A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open.* 2020. 3(423).
 36. Fihn S.D., Perencevich E., Bredley S.M. Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open.* 2020. 3(423). e209035.
 37. Self Wesley H., Sember M.W., Lether L.M. et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19. *A Randomized Clinical. Trial. JAMA.* 2020. 324(21). 2165-2176. doi: 10.1001/Jama.2020.
 38. Wen-tao Meng, Long Qing, Chum-Zen Li et al. Ulinastatin: A Potential Alternative to Glucocorticoid in the Treatment of Severe Decompression Sickness *Frontiers in Physiology.* March 2020(11). Article 273.
 39. Xiangjun Zang, Zhaozhong Zhy, Wei Liu et al. Ulinastatin treatment for acute respiratory distress syndrome in China: meta-analysis of randomized controlled trial. *BMC Pulmonary Medicine.* 2019. 19. 196.
 40. Hai Huang, Ping-Fang Hu, Liang-Liang Sun et al. Treatment of COVID-19 Patients With High Dose of Ulinastatin. *Changzheng Hospital.* <https://orcid.org/0000-0002-7137-112X>.
 41. Manoharan Y., Haridas V., Vasanthakumar K.C. et al. Curcumin: a Wonder Drug as a Preventive Measure for COVID-19 Management. *Indian J. Clin. Biochem.* 2020 Jul. 35(3). 373-375.
 42. Geng et al. Curcumin attenuates BPA-induced insulin resistance in Hep G2 cells through suppression of JNK/p38 pathways. *Toxicol. Lett.* 2017. 272. 75-83.
 43. Varna S.R. et al. Imiquimod-induced Psoriasis-like inflammation in differentiated Human keratocytes: its evaluation using curcumin. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. 813. 33-41.
 44. Devi Y.S. et al. Inhibition of IL-6 signaling pathway by curcumin in uterine decidual cells. *Plos ONE.* 2015. 10. e0125627.
 45. Panahi Y. et al. A randomized controlled trial on the anti-inflammatory effects of curcumin in patients with chronic sulphur mustard-induced cutaneous complications. *Ann. Clin. Biochem.* 2012. 49. 580-588.

Отримано/Received 22.01.2021

Рецензовано/Revised 02.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2021 ■

M.V. Bondar, M.M. Pylypenko, O.A. Loskutov
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

COVID-19: cytokine storm and anticytokine therapy

Abstract. This review describes in detail one of the key links in the pathogenesis of COVID-19 — the overproduction of pro-inflammatory cytokines that play a key role in the formation of acute respiratory distress syndrome, disseminated intravascular coagulation, multiple organ dysfunction syndromes, and causes high mortality among patients infected with COVID-19. The article deals with the basic directions of intensive therapy for the prevention of development as well as the treatment of cytokine storm and drugs for anti-cytokine therapy. Among drugs with anti-cytokine and anti-inflammatory properties, corticosteroids have the highest evidence base for efficacy and safety. The most

promising drugs that require further clinical studies are those that inhibit the activity of the main intracellular regulator of the production of proinflammatory cytokines, the nuclear transcription factor kappa B of immunocompetent cells. These include turmeric-based preparations, which are now at the final stages of the pre-registration studies.

Keywords: COVID-19; pro-inflammatory cytokines; anti-inflammatory cytokines; systemic inflammatory response; cytokine storm; acute respiratory distress syndrome; hypercoagulation; mononuclear macrophages; anti-cytokine therapy; glucocorticoids; turmeric-based drugs; review