

ФЕНОМЕН «ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА»: ЕДИНЫЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД СИСТЕМНОГО СБОЯ. ОТ СЕПСИСА И CAR-T ТЕРАПИИ ДО АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ

Рашидова Рухшона Зарифхоновна,
студентка 3 курса лечебного факультета Университета ЗАРМЕД
(Самарканд, Узбекистан)
e-mail: Ruhsonarasidova956@gmail.com

Хайдарова Дилором Сафоевна,
доцент кафедры Физиологии, патофизиологии и гигиены Университета ЗАРМЕД
(Самарканд, Узбекистан)

Аннотация:

Пандемия COVID-19 вывела термин «цитокиновый шторм» на уровень общественного сознания, создав иллюзию его уникальности. Однако это явление — гораздо более фундаментальный и универсальный патогенетический архетип. В данной статье мы предлагаем рассматривать цитокиновый шторм как «иммунологическое критическое состояние» — общий сценарий сбоя, при котором сепсис, синдром высвобождения цитокинов (CRS) при CAR-T терапии и аутовоспалительные синдромы предстают не как отдельные болезни, а как варианты единого процесса, запускаемого разными триггерами, но ведущего к общей катастрофе — потере контроля над воспалением. Анализ общей патофизиологии открывает путь к таргетной терапии, основанной на механизме, а не на нозологическом диагнозе.

Ключевые слова: цитокиновый шторм, сепсис, синдром высвобождения цитокинов (CRS), аутовоспалительные синдромы, таргетная терапия.

Introduction

Введение

Цитокиновый шторм, или синдром системной воспалительной реакции (SIRS), — это не болезнь, а катастрофическое состояние организма, при котором иммунная система из защитника превращается в разрушителя. Популяризация термина во время пандемии создала ложное впечатление его новизны и специфичности (Fajgenbaum & June, 2020). На деле же, мы наблюдаем один и тот же драматический сценарий на разных сценах медицины: в реанимации при сепсисе, в гематологии при инновационной иммунотерапии и в ревматологии при редких генетических синдромах. Понимание этого сквозного патогенеза — ключ к разработке универсальных и персонализированных стратегий лечения.

Архитектура шторма

Вне зависимости от первопричины, цитокиновый шторм разворачивается по универсальному сценарию «порочного круга позитивной обратной связи» (Tisoncik et al., 2012).

Все начинается с триггерной точки. Ею может быть внешний враг — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) при сепсисе или вирусной инфекции; внутренняя катастрофа — опасность-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMPs) при массивной травме; «дружественный огонь» — сверхактивные CAR-T клетки в онкоиммунотерапии; или же врожденная «поломка в прошивке» — генетическая мутация, как при криптопирин-ассоциированных периодических синдромах (CAPS) (Broderick et al., 2013).

Запускается Фаза гипервоспаления. Клетки-«часовые» врожденного иммунитета (макрофаги, моноциты) приходят в состояние хаотической активности, выбрасывая «пирокины» — первичные провоспалительные цитокины, главными из которых являются интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α).

За этим следует Системная эскалация и «иммунный паралич». Здесь IL-6 выступает в роли «дирижера» шторма, запуская синтез белков острой фазы в печени и повреждая эндотелий сосудов (Tanaka et al., 2016). Парадокс заключается в том, что на пике гипервоспаления происходит истощение и апоптоз лимфоцитов, приводящие к состоянию «иммунного паралича». Организм одновременно горит в огне воспаления и становится беззащитен перед вторичными инфекциями (Hotchkiss et al., 2013).

Три лица одного феномена: сравнительный анализ

Хотя триггеры радикально различаются, конечный путь разрушения удивительно схож. Сепсис: классическая модель «внешней атаки». Здесь шторм инициируется распознаванием чужеродных патогенов. Драма разворачивается как попытка системы локализовать угрозу, которая вышла из-под контроля. Повреждение собственных тканей является «сопутствующим ущербом». Воспалительный ответ носит тотальный характер, направленный против невидимого, но повсеместного врага (van der Poll et al., 2017).

CRS при CAR-T терапии: «дружественный огонь». Это уникальная модель ятрогенного, или терапевтически индуцированного шторма. Мощный и желанный противоопухолевый ответ, направленный на благо, оборачивается коллатеральным ущербом для всего организма. В этом сценарии ключевую роль играет IL-6, который вырабатывается не только иммунными клетками, но и поврежденными эндотелиальными клетками сосудов, что замыкает порочный круг, приводя к резкому падению давления и полиорганной недостаточности (Lee et al., 2019).

Аутовоспалительные синдромы: «внутренний сбой системы». В этом случае триггер — не внешний агент и не терапия, а внутренняя ошибка в самой основе врожденного иммунитета. Мутации в генах, регулирующих воспаление (например, в инфламмасоме NLRP3), приводят к спонтанному, неадекватному перепроизводству IL-1 β (Masters et al., 2009). Это чистейшая, почти лабораторная модель цитокинового шторма, где воспаление

возникает в отсутствие какой-либо видимой причины, следуя лишь внутренней, ошибочной программе.

Терапевтические импликация: от синдром-специфичного к патогенетически-таргетному подходу.

Признание общего патогенетического ядра открывает новые горизонты для терапии, позволяя «горизонтально» переносить стратегии лечения между, казалось бы, несвязанными областями медицины.

Успех анти-IL-6 терапии (Тоцилизумаб) в купировании тяжелого CRS после CAR-T терапии стал прорывом (Le et al., 2020), который позже был применен при тяжелом COVID-19 и сейчас активно изучается в контексте сепсиса с выраженным гипервоспалением.

Аналогично, анти-IL-1 терапия (Анакинра, Канакинумаб), являющаяся краеугольным камнем лечения аутовоспалительных синдромов (Lachmann et al., 2009), демонстрирует эффективность и при рефрактерных формах сепсиса (Shakoory et al., 2016), подчеркивая центральную роль IL-1 в инициации каскада.

На сцену выходят и более универсальные агенты — ингибиторы JAK/STAT (Барицитиниб). Эти препараты действуют на глубоком уровне внутриклеточной сигнализации, общей для многих провоспалительных цитокинов. Это шаг от блокады отдельных «мессенджеров» к подавлению всего «сигнального узла» шторма (Stebbing et al., 2021).

Заключение

Цитокиновый шторм — это не просто осложнение, а фундаментальный иммунологический кризис. Сепсис, CRS и аутовоспалительные синдромы — это разные входные двери в одну и ту же патологическую залу. Будущее диагностики и терапии лежит в стратификации пациентов не по названию болезни, а по «цитокиновому профилю» и фазе шторма (гипервоспаление vs. Иммунопаралич).

Разработка быстрых мультиплексных панелей для определения ключевых цитокинов в режиме реального времени позволит перейти от синдромального диагноза к прецизионному назначению терапии. Понимание того, что мы боремся не с разными болезнями, а с разными проявлениями единого системного сбоя, открывает эру таргетной иммуномодуляции, где лекарство выбирается не по диагнозу в истории болезни, а по патогенетическому коду конкретного иммунного криза у конкретного пациента.

Список литературы

1. Broderick, L., De Nardo, D., Franklin, B. S., Hoffman, H. M., & Latz, E. (2013). The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10, 395-424.
2. Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255-2273.

3. Hotchkiss, R. S., Monneret, G., & Payen, D. (2013). Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 13(12), 862-874.
4. Lachmann, H. J., Kone-Paut, I., Kuemmerle-Deschner, J. B., Leslie, K. S., Hachulla, E., Quartier, P., ... & Cantarini, L. (2009). Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *New England Journal of Medicine*, 360(23), 2416-2425.
5. Lee, D. W., Santomasso, B. D., Locke, F. L., Ghobadi, A., Turtle, C. J., Brudno, J. N., ... & Neelapu, S. S. (2019). ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(4), 625-638.
6. Le, R. Q., Li, L., Yuan, W., Shord, S. S., Nie, L., Habtemariam, B. A., ... & Farrell, A. T. (2020). FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *The Oncologist*, 25(2), e302-e310.
7. Masters, S. L., Simon, A., Aksentijevich, I., & Kastner, D. L. (2009). Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annual Review of Immunology*, 27, 621-668.
8. Shakoory, B., Carcillo, J. A., Chatham, W. W., Amdur, R. L., Zhao, H., Dinarello, C. A., ... & Opal, S. M. (2016). Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Critical Care Medicine*, 44(2), 275-281.
9. Stebbing, J., Krishnan, V., de Bono, S., Ottaviani, S., Casalini, G., Richardson, P. J., ... & Shenoy, A. (2021). Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Molecular Medicine*, 13(4), e14097.
10. Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2016). Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*, 8(8), 959-970.
11. Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., & Katze, M. G. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 76(1), 16-32.
12. van der Poll, T., van de Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P., & Netea, M. G. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature Reviews Immunology*, 17(7), 407-420.