

© Потапнев М.П., 2021

Потапнев М.П.

Цитокиновый шторм: причины и последствия

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220053, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цитокиновый шторм (ЦШ) – иммунопатологическая реакция организма человека, характеризующаяся гиперцитокинемией и развитием системных жизнеугрожающих состояний. Имея различные названия: синдром ЦШ, синдром высвобождения цитокинов, синдром системного воспалительного ответа, гиперцитокинемия, синдром активации макрофагов – ЦШ определяет ведущую роль избыточного количества цитокинов – фактор некроза опухолей α , интерферон- γ , интерлейкин(ИЛ)- 1β , ИЛ-6 и др. – в тяжелых клинических синдромах при инфекционных, онкологических, аутоиммунных и других заболеваниях человека. В обзоре рассмотрены индукторы ЦШ, роль эндотелия кровеносных сосудов как источника цитокинов, масштабирующего воздействие очага воспаления на организм человека. Представлены и охарактеризованы клинические синдромы, развивающиеся в результате ЦШ и включающие острый респираторный дистресс-синдром, синдром полиорганной недостаточности, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками, нейротоксический синдром. Описана тактика лечения ЦШ в зависимости от тяжести состояния.

Ключевые слова: цитокиновый шторм; индукторы; патогенез; лечение

Статья получена 12.02.2021. Принята в печать 17.03.2021.

Для цитирования: Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. Иммунология. 2021; 42 (2): 175–188. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Потапнев Михаил Петрович –
доктор медицинских наук,
профессор, заведующий отделом
клеточных биотехнологий
ГУ «РНПЦ трансфузиологии
и медицинских биотехнологий»
Минздрава Республики Беларусь,
Минск, Беларусь
E-mail: mpotapnev@yandex.by
<https://orcid.org/0000-0002-6805-1782>

Potapnev M.P.

Cytokine storm: causes and consequences

Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Ministry of Health of the Republic of Belarus, 223052, Minsk, Belarus

Abstract

Cytokine storm (CS) is an immunopathological reaction of the human body, characterized by hypercytokinemia and the development of systemic life-threatening conditions. Having various names – CS syndrome, cytokine release syndrome, systemic inflammatory response syndrome, hypercytokinemia, macrophage activation syndrome – CS determines the leading contribution of an excessive amount of cytokines – tumor necrosis factor α , interferon- γ , interleukin(IL)- 1β , IL-6 et al. – in severe clinical syndromes in infectious, oncological, autoimmune and other human diseases. The review indicated inducers of CS, the role of the endothelium of blood vessels as a powerful source of cytokines that expands the pathogenic effect of focal of inflammation on the human body. Clinical syndromes developed as a consequence of systemic exposure to excessive amount of proinflammatory cytokines and include acute respiratory distress syndrome, multiple organ dysfunction syndrome, disseminated intravascular coagulation syndrome, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome are reviewed in the article. The tactics of CS treatment in dependence on the severity of patient's clinical state is described.

Keywords: cytokine storm; inducers; pathogenesis; treatment

For correspondence
Michael P. Potapnev – MD, PhD,
Professor, Head the Department
of Cellular Biotechnologies,
Republican Scientific and Practical
Center of Transfusiology
and Medical Biotechnologies,
Ministry of Health
of the Republic of Belarus,
Minsk, Belarus
E-mail: mpotapnev@yandex.by
<https://orcid.org/0000-0002-6805-1782>

Received 12.02.2021. Accepted 17.03.2021.

For citation: Potapnev M.P. Cytokine storm. Causes and consequences. *Immunologiya*. 2021; 42 (2): 175–88. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. Author declares no conflict of interests.

Введение

Под термином «цитокиновый шторм» (ЦШ) понимают иммунопатологическое состояние, характеризующееся повышенным содержанием провоспалительных цитокинов в крови, нарушенной иммунной защитой, развитием жизнеугрожающих системных реакций организма человека. Термин «ЦШ» объединяет ряд синдромов, имеющих или не имеющих генетическую основу, с особенностями патогенеза и профиля цитокинов [1, 2]. Другие названия ЦШ – синдром цитокинового шторма (СЦШ), синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), синдром системного воспалительного ответа (ССВО), гиперцитокинемия, синдром активации макрофагов (САМ). Они отражают проявления гиперцитокинемии при инфекционных, аутоиммунных или ятрогенных заболеваниях, иммунотерапии онкологических и других заболеваний. Впервые системную реакцию, связанную с высвобождением большого количества цитокинов, описали у пациентов через 1 ч после введения моноклональных антител (МкАт) ОКТ3 перед пересадкой почки [3]. Термин «цитокиновый шторм» впервые использовали J.H. Antin и J.L. Ferrara при характеристике прямого цитопатического действия цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1, фактора некроза опухолей α (ФНО α) – в реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [4]. При этом в экспериментальных условиях было показано увеличение в сотни раз уровня мРНК ИЛ-1, и в 4–6 раз – мРНК ФНО α [5].

Септические состояния (септический синдром), ассоциированные с бактериальной инфекцией, также стали рассматривать как связанные с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов. Термин «сепсис» предполагает наличие инфекционного возбудителя, а ССВО рассматривается как воспалительный ответ организма на инфекционные и неинфекционные агенты [6]. При сепсисе повышение уровня цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α в крови оказалось более показательным и прямо коррелировало со смертностью пациентов, в отличие от уровня бактериального липополисахарида (ЛПС) [7]. Антитела против ФНО α , введенные перед летальной дозой *E. coli*, защищали лабораторных животных от септического шока, мультиорганной недостаточности (МОН) и смертельного исхода [8].

Роль ЦШ (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , интерферона (ИФН)- α , ИФН- γ) в развитии иммунопатологии при вирусных инфекциях головного мозга и внутренних органов при вирусных инфекциях описал В. Rouse [9]. Среди неинфекционных причин ЦШ выделяют механические повреждения, ожоги, панкреатит [6], лечение химиопрепаратами [10], МкАт [11, 12], Т-клетками

с химерным антиген-специфическим рецептором (CAR-T-клетками) [13], проведение хирургических операций [1]. Гиперцитокинемия (ФНО α , ИФН- γ , ИЛ-6) встречается у пациентов с генетически обусловленным семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ) [14] и как САМ при ревматических заболеваниях [1, 15].

Индукторы и механизмы развития и поддержания цитокинового шторма

Провоспалительные цитокины, формирующие ЦШ, являются индуцибельными, т. е. в норме в кровотоке они отсутствуют [16–19]. Воспалительный очаг является местом локальной продукции и накопления цитокинов (за исключением случаев прямого массивного попадания индуцирующих факторов в кровоток, например, при иммунотерапии цитокинами, МкАт, CAR-T-клетками) [12, 13, 20]. Большинство цитокинов транслируются при активации генов, но они также могут содержаться в гранулах или в цитоплазме (ИЛ-1) клеток в неактивной форме [21]. Существуют естественные барьеры и ингибиторы, сдерживающие высвобождение провоспалительных цитокинов или вызывающие их инактивацию в кровотоке: ферменты деградации цитокинов; ингибиторы протеаз, конвертирующие проциитокины в активные цитокины; растворимые рецепторы; клеточные рецепторы-антагонисты; нейтрализующие антитела; цитокин-связывающие белки плазмы крови; цитокины с противовоспалительным действием [7, 16, 17, 19, 22]. Массивный нерегулируемый выброс цитокинов, приводящий к увеличению их содержания в кровотоке в 10–100 раз возможен при: 1) нарушении естественных барьеров проникновения цитокинов в кровоток; 2) массивном разрушении (пироптозе, некрозе) клеток; 3) недостаточной функции или малом количестве ингибиторных растворимых рецепторов и антител; 4) дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов; 5) высвобождении цитокинов из депо – внутриклеточных гранул [7, 17, 19, 21, 22]. Существует несколько объяснений появления избыточного количества цитокинов в кровотоке.

Первое: генетически обусловленные дефекты продукции (дегрануляции) и функции перфорина в активированных CD3⁺CD8⁺-Т-клетках при ГЛГ, которые приводят к избыточной продукции ИФН- γ , вызывающего продукцию макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α . Такой же механизм выявлен у части больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) или болезнью Стилла, обострения которых сопровождаются ятрогенной (или вызванной инфекционными агентами) активацией

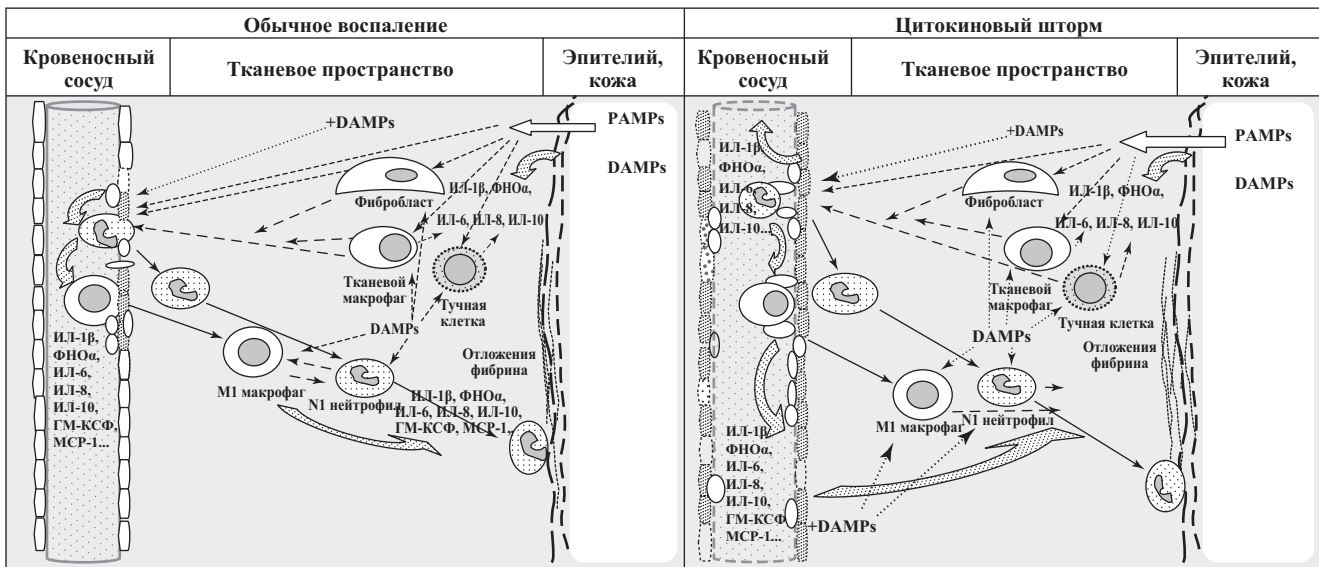


Рис. 1. Различная патофизиология обычного воспаления и цитокинового шторма [по 26–30, с дополнениями]

T- и B-клеток, а также САМ-синдромом. В данном случае отмечается сцепленная с X-хромосомой предрасположенность к гиперцитокинемии [1].

Второе – синтез цитокинов воспаления не только классическими M1-макрофагами, но и другими миелоидными клетками (эозинофилами, базофилами, тучными клетками, нейтрофилами), вовлекаемыми в воспалительный процесс [21], а также лимфоидными клетками, эпителиоцитами слизистых оболочек, хондроцитами, клетками микроглии, клетками кожи, печени, миоцитами и др. после активации или повреждения [19, 22, 23]. Кинетика продукции цитокинов при стимуляции бактериями или их продуктами предполагает повышение сначала уровня ФНО α (пик – 90 мин), затем – ИЛ-1 β (пик – 3–4 ч), потом – ИЛ-6 (пик – 8 ч) [22].

Провоспалительные хемокины CXCL8/ИЛ-8 и CCL2/MCP-1 появляются в кровотоке в течение нескольких часов после инфекции [17]. Период полувыведения цитокинов из кровотока составляет 3,2–7,5 мин и при ЦШ требуется их постоянное поступление в периферическое кровяное русло из очага воспаления и из клеток воспаленного эндотелия кровеносных сосудов, которые становятся основными продуцентами цитокинов [24–27]. Иначе говоря, третьей (и ведущей) причиной гиперцитокинемии выступает активация эндотелиальных клеток стенок кровеносных сосудов под воздействием высвобождаемых из инфицированных тканей патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), связанных с повреждением молекулярных паттернов (damage-associated molecular patterns, DAMPs), провоспалительных цитокинов и хемокинов [25] (рис. 1).

Активация эндотелиальных клеток сопровождается повышенной экспрессией фактора фон Виллебранда и молекул адгезии ICAM и VCAM1, продукцией факто-

ров свертывания крови, цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, хемокинов (CXCL10/IP-10 и CCL5/RANTES – в ткани легких). Это обеспечивает адгезию к эндотелию активированных лейкоцитов и их миграцию из кровеносного русла в поврежденные ткани [25, 28, 29]. Активация и гибель клеток эндотелия ведет к клиническим проявлениям эндоваскулита, увеличению проницаемости стенок сосудов, продукции активных форм кислорода (АФК) и NO, гепараназы, эндотелина, выбросу DAMPs, отеку и нарушению функции тканей и органов, острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [27–32].

Появление внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ), высокомолекулярного фактора фон Виллебранда (в норме – фрагментированного в низкомолекулярный), тканевого тромбопластина и других факторов свертывания крови при воспалении приводит к тромбозу сосудов поврежденных тканей и органов, а при значительном повреждении – к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [28]. Со своей стороны активация факторов свертывания крови стимулирует эндотелиальные клетки кровеносных сосудов и циркулирующие моноциты к дополнительной продукции ИЛ-6, а также хемокинов CXCL8/ИЛ-8, CXCL1/GRO- α и CCL2/MCP-1 [27–30].

Четвертая причина гиперцитокинемии – массивное поступление в кровоток DAMPs (HMGB1 и др.), которые высвобождаются из мертвых и подвергнутых стрессу клеток и стимулируют дополнительную продукцию цитокинов и хемокинов (ФНО α , ИЛ-8) [31, 33]. При этом вирусы скорее, чем бактерии, способны вызывать ЦШ [26]. Генетические дефекты Толл-подобных рецепторов (TLR2, TLR4), распознающих PAMPs и DAMPs, значительно снижают уровень выделяемых цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17), продукцию NO-синтазы, нейтрофильную инфильтрацию тканей, проницаемость стенок кровеносных сосудов при

индуцированном сепсисе у экспериментальных животных [34]. По последним данным, ЦШ (избыточный выброс ФНО α , ИФН- γ) может усиливать цитопатический эффект бактериальных токсинов (токсина TcdB) при инфекции, вызванной *Clostridioides difficile* [35].

Цитокины, определяющие цитокиновый шторм

Основными цитокинами, с которыми связывают развитие СЦШ, считаются провоспалительные (ФНО α , ИЛ-1 β , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-33, ИЛ-6, CXCL8/ИЛ-8, CXCL1/GRO α , CXCL2/GRO- β , CXCL9/Mig, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES), противовоспалительные (ИЛ-1RA, TNF-sRI, ИЛ-4, ИЛ-10), гемопоэтический гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [17, 27, 28, 31, 33, 36–38]. Перечень цитокинов мало отличается при различных вариантах ЦШ, но зависит от типа пораженных органов или тканей [39]. Важны как уровень повышения циркулирующих цитокинов, так и баланс цитокинов с про- и противовоспалительным действием [17, 22, 39, 40]. В норме в ответ на воспалительный стимул цитокины формируют 1-ю (ФНО α , ИЛ-1 β , ИФН- γ , ИЛ-2, α -хемокины), 2-ю (ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-13, CXCL8/ИЛ-8, CCL2/MCP-1 и другие β -хемокины) и 3-ю волны [ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β (ТФР β)]. Это отражает доминирование сначала Th1/Th17-клеток (и близких к ним Th22-клеток), затем Th2-клеток (и близких к ним Th9-клеток), а позже – T-регуляторных клеток/Th3 (и соответствующих типов иммунного ответа) [31, 36, 41, 42].

Выявляемый при ЦШ дисбаланс заключается в доминировании цитокинов 1-й (и частично 2-й) волны над цитокинами 3-й волны, включающими иммуносупрессивные ИЛ-10, ИЛ-25, ИЛ-27, ИЛ-35, ИЛ-37, ТФР β [40, 42, 43]. При этом нарушаются закономерности смены профиля цитокинов в ходе развития заболевания, наблюдаемые при физиологическом течении воспалительного процесса. Физиологический уровень повышения цитокинов в кровотоке сопровождается не только воспалением, но и последующей стимулирующей репаративных процессов. Значительное и/или продолжительное повышение уровня цитокинов воспаления при ЦШ оказывает прямое или косвенное повреждающее действие на окружающие органы и ткани, снижая порог различия между «своим» и «чужим» и приводя к аутоагрессии [22, 42, 44].

Нейтрофилы, активированные в присутствии физиологических доз цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8), мигрируют в очаг воспаления и фагоцитируют инфекционные агенты и клеточный дебрис. Цитокины в очаге воспаления удлиняют срок жизни нейтрофилов и других лейкоцитов, особенно после их активации [37, 42, 45]. При трансформации локального процесса в системный (рис. 1) и гиперцитокинемии нейтрофилы мигрируют через проницаемые стенки кровеносных сосудов в легкие и печень, вызывая повреждение и нарушение функции органов. Образование ВНЛ из отмирающих или активированных нейтрофилов при сепсисе и коронави-

русной инфекции сопровождается массовым выбросом в кровотоке гистонов и сериновых протеаз, обладающих повреждающим действием на клетки сосудов и других тканей и провоцирующих развитие ДВС-синдрома [6, 29, 46]. Системное воспаление при гиперцитокинемии вызывает развитие иммуносупрессии и полиорганной недостаточности (ПОН) со стороны печени, почек, сердца [6, 40, 47].

Клиника, диагностика и лечение цитокинового шторма

Существует целый ряд заболеваний и патологических состояний, при которых ЦШ приобретает ведущую роль. В большинстве случаев он развивался у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и являлся одной из ведущих причин смерти пациентов [7, 23, 47–50]. Поэтому раннее распознавание и установление причин, вызвавших ЦШ, крайне важно для спасения жизни больного. Общими клиническими признаками ЦШ у больных являются упорная непрекращающаяся лихорадка (температура выше 38,0 °С), гепатоспленомегалия, коагулопатия, гемодинамическая нестабильность, цитопения, гиперферритинемия, неэффективность антиинфекционной терапии [50, 51].

ЦШ имеет некоторые особенности в зависимости от локализации и типа заболевания. Так, ГЛГ характеризуется избытком цитотоксических CD3⁺CD8⁺-Т-клеток и продуцируемого ими ИФН- γ . ГЛГ чаще встречается у детей до 4 лет, с классическими проявлениями, неврологической симптоматикой, сыпью на коже [51]. Лабораторные исследования крови выявляют панцитопению (Hb < 90 г/л, уровень тромбоцитов < 100 • 10⁹/л и нейтрофилов < 1,0 • 10⁹/л), гиперферритинемию, гипертриглицеридемию, гипофибриногемию, гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфоузлах, низкую активность НК-клеток или ее отсутствие. Эти признаки соответствуют критериям диагностики HLH-2004 [2]. В сыворотке крови уровень ИФН- γ превышен в > 300 раз, ФНО α – > 5 раз, ИЛ-6 – > 2 раза, растворимого CD8 – в 8 раз. При ремиссии заболевания уровни цитокинов и растворимого CD8 в крови нормализуются [2, 14].

Генетически выделяют 5 типов ГЛГ: для 1-го типа характерны нарушения на хромосоме 9q23; для 2-го типа – мутации гена *PRF1*, для 3-го типа – мутации *MUN2C13-4*, для 4-го и 5-го типов заболевания – мутации генов *STX11* и *STXBP2* [52]. В настоящее время выявлена также ассоциация ГЛГ с первичными иммунодефицитами (синдром Чедиака–Хигаси, синдром Грисцелли, болезнь Дункана и др.) [52]. По современным представлениям, сочетание антибиотиков, кортикостероидов и ингибиторов воспалительных цитокинов является базовой стратегией лечения ЦШ с угрозой инфекционных осложнений. С учетом наличия генетического дефекта наиболее оправдана трансплантация костного мозга (ТКМ) [50].

САМ – другой вид ЦШ, встречающийся у больных с ревматическими заболеваниями (P3): у 7–17 % боль-

Таблица 1. Патогенетическая антицитокиновая терапия цитокинового шторма при заболеваниях и патологических состояниях человека

Название	Мишень	Адресная терапия	Источник
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	ИЛ-1 β	Анакинра (ИЛ-1RA)	[23]
ГЛГ, ассоциированный с ревматическими болезнями	ИЛ-1 β	Анакинра (ИЛ-1RA)	[2]
	ИЛ-1 β	Канакинумаб (МкАт к ИЛ-1 β)	[54]
	ИЛ-6	Тоцилизумаб (МкАт к ИЛ-6R)	[53]
	ИЛ-18	Тадекиниг α (МкАт к ИЛ-18)	[54]
	ИФН- γ	Эмапалумаб (МкАт к ИФН- γ)	[55]
СЦШ, ассоциированный с сепсисом	ИЛ-1 β	Анакинра (ИЛ-1RA)	[23]
	ИЛ-1 β	Канакинумаб (МкАт к ИЛ-1 β)	[26]
	ИЛ-6	Тоцилизумаб (МкАт к ИЛ-6R)	
СЦШ, ассоциированный с COVID-19	ИЛ-6	Тоцилизумаб (МкАт к ИЛ-6R)	[57]
	ИЛ-1 β	Сарилумаб (МкАт к ИЛ-6R)	[59]
	ГМ-КСФ	Левилимаб (МкАт к ИЛ-6R)	[56]
		Олокизумаб (МкАт к ИЛ-6)	
		Анакинра (ИЛ-1RA)	[59]
		Канакинумаб (МкАт к ИЛ-1 β)	[56, 57]
	Маврилимуаб (МкАт к ГМ-КСФ)	[37]	
СВЦ, ассоциированный с применением МкАт и CAR-T-клеточной терапии	ИЛ-6	Тоцилизумаб (МкАт к ИЛ-6R)	[58]

Примечание. ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; СЦШ – синдром цитокинового шторма; СВЦ – синдром высвобождения цитокинов.

ных с ЮРА, при болезни Стилла, системной красной волчанке, болезни Кавасаки, спондилоартрите, ювенильном дерматомиозите, часто имеющих аутовоспалительный генез [1, 15].

Клинические признаки САМ: лихорадка ($> 38,0$ °C), тяжелое течение заболевания, дисфункция центральной нервной системы (кома, менингэнцефалит, гемиплегия и т.д.), поражение почек, гемофагоцитоз в костном мозге, кожные высыпания, гепатомегалия, лимфаденопатия [2]. Часто выявляются лейкопения, гиперферритинемия, коагулопатия с повышенным уровнем продуктов деградации фибрина, D-димеров, активатора плазминогена, снижением уровня фибриногена [2, 51]. САМ при РЗ не связан с генами, ассоциированными с ГЛГ, но сопровождается гиперцитокинемией [1]. Гиперцитокинемия ИЛ-1 β , ИФН- γ , ФНО α связывают с цитопенией и лихорадкой, ИФН- γ и ФНО α – с развитием гемофагоцитоза и коагулопатии, ИЛ-6 – с нефротоксичностью, ИЛ-1 β и ФНО α – с гиперферритинемией, ИЛ-18 и ИЛ-6 – со снижением количества и функции НК-клеток периферической крови [51]. ИФН- γ -индуцируемый хемокин CXCL9/Mig рассматривают как наиболее ассоциированный с САМ при ЮРА. Есть мнение, что неоптерин, продукт ИФН- γ -активированных М1-макрофагов, усиливает эффект ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-12, CXCL9/Mig, CXCL10/IP-10 при ЮРА [53].

При синдроме Кавасаки – системном васкулите у детей – в 30 % случаев встречается ЦШ, преимущественно связанный с ИЛ-1 β и ИЛ-18. Синдром Кавасаки нередко переходит в ЮРА с более редкой частотой ЦШ.

Лечение САМ предполагает применение кортикостероидов, циклоспорина, этопозида, циклофосфамида, внутривенного иммуноглобулина, ингибитора ИЛ-1 анакинры, ингибиторного ИЛ-18-связывающего

белка ИЛ-18BP (тадекиниг α), ИЛ-1 β -связывающего МкАт канакинумаба (табл. 1). Возможно применение МкАт алемтузумаба, абатацепта, антитимоцитарного глобулина для блокирования активированных Т-клеток [1, 53–55]. Консервативное лечение более успешное по сравнению с ГЛГ, ТКМ не требуется [1, 2].

При сепсисе ССВО развивается в ответ на инфекцию, однако более 20 лет назад было показано, что гиперцитокинемия ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, но не наличие бактерий и их токсинов прямо коррелировала со смертностью больных [6, 7, 16]. Отмечено, что ССВО, сопровождающийся гиперцитокинемией провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1RA) цитокинов, характеризуется стандартными клиническими признаками (лихорадка или гипотермия, тахикардия, тахипноэ или гипервентиляция), лейкоцитозом или лейкопенией, содержанием > 10 % незрелых нейтрофилов в периферической крови без документированной инфекции [6]. Большинство больных с сепсисом поступают в ОРИТ с ОРДС, шоком, ПОН. Эти состояния могут сочетаться с ДВС-синдромом и клиникой неврологических проявлений. Основные клинические признаки: лихорадка, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, лейкопения, повышенное содержание триглицеридов и аланинаминотрансферазы, снижение уровня фибриногена, гемофагоцитоз в костном мозге [23, 26]. При сепсисе, кроме ИЛ-1 β и ФНО α , при тяжелом течении ЦШ отмечают роль ИЛ-18, когда его концентрация прямо коррелирует с уровнем анемии, гипертриглицеридемии, гиперферритинемии и маркерами Th1-клеток (ИФН- γ , ФНО α , растворимого CD25) и обратно – с отношением ИЛ-10/ФНО α [26, 60].

При сепсисе ИЛ-1 β выявляется преимущественно в пораженных тканях, в меньшей концентрации –

в периферической крови из-за наличия естественных ингибиторов. Поэтому наиболее информативными биомаркерами активности ССВО считают ферритин и С-реактивный белок периферической крови, которые ассоциированы с 28-дневной смертностью пациентов в ОРИТ. В качестве биомаркеров могут выступать уровни растворимого CD163 (маркера М2-макрофагов), НМGB1, фибриногена [23, 26].

Несмотря на то что причиной сепсиса обычно являются бактерии, вирусы, грибки, простейшие [6, 60], прогрессирование ССВО ведет к развитию ПОН на фоне иммунного паралича, характеризующегося высоким уровнем ИЛ-6 и ИЛ-10 в крови, сниженной цитотоксичностью НК-клеток, сниженной способностью моноцитов, макрофагов, дендритных клеток продуцировать ФНО α и ИФН- γ в ответ на эндотоксин, лимфопенией, связанной с массовой картиной апоптоза в тимусе, лимфоузлах, селезенке, костном мозге, и гемофагоцитоза [6, 23, 26, 60]. Клинически ПОН проявляется нарушениями со стороны легких, печени, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, свертывания крови (ДВС-синдром), кровотечения с высоким уровнем смертности (40–50 %) больных [23].

Другим серьезным исходом ЦШ при острых инфекционных заболеваниях (чаще вирусных, а не бактериальных) является ОРДС. В наибольшей степени он проявился в XXI в. при коронавирусных инфекциях, когда стал основной причиной смерти больных [31, 32, 47]. Гиперцитокинемия наблюдается продолжительное время, в то время как ОРДС обычно развивается на 8–10-й день после появления первых признаков заболевания, сопровождается инфильтрацией легких лейкоцитами и их дегрануляцией [47, 49, 61]. Но именно высокий уровень цитокинов способствует появлению и прогрессии ОРДС, а затем развитию ПОН, которые являются основными причинами (67 %) поступления в ОРИТ [43, 47]. Прогрессия ОРДС, развитие ПОН, септического шока, рефрактерного метаболического ацидоза, гиперкоагуляция приводят к смертельному исходу [43, 62].

Около 90 % пациентов с COVID-19, находящиеся в ОРИТ, имеют клинические признаки ОРДС: лихорадка ($> 38^\circ\text{C}$), головная боль, кашель, мышечные боли, пневмония, частота дыхания – $\geq 30/\text{мин}$, насыщение крови кислородом $\leq 93\%$, при компьютерной томографии – инфильтрация $> 50\%$ площади легких, прогрессирующая легочная недостаточность, шок [43, 62, 63]. Эти признаки характеризуют гиперовоспалительный тип ($1/3$ случаев) ОРДС и требуют дополнительного интраназального поступления кислорода или (5 % больных) искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также интенсивной медикаментозной терапии. Потребность в ИВЛ возрастает до 71 % у пациентов в критическом состоянии [43].

В части случаев встречается гиповоспалительный тип ОРДС без выраженной лихорадки. Аналогичная картина характерна и для других коронавирусных ин-

фекций, вызвавших пневмонии: SARS-CoV (возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома/атипичной пневмонии в 2002 г.) и MERS-CoV (возбудителя ближневосточного респираторного синдрома в 2012 г.) [32, 47]. Причинами ОРДС считаются нарушение проницаемости эндотелии кровеносных сосудов и избыточная продукция цитокинов [27, 43]. При COVID-19 в периферической крови отмечается повышенный уровень воспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-18, ИФН- γ), провоспалительных хемокинов (CXCL8/ИЛ-8, CCL2/MCP-1, CXCL9/Mig, CXCL10/IP-10, CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES), интерферонов. Также повышается уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-13, что связывают с удержанием баланса про- и противовоспалительных цитокинов в крови и/или развитием иммунного дисбаланса, иммунопаралича [39, 49].

Вызванные SARS-CoV-2 апоптоз и активационная гибель (пироптоз) эпителиальных клеток легочной ткани и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов инициируют ОРДС, отек легких, а также активационную гибель циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, что приводит к Т-лимфопении [29, 44]. В целом профиль секреторируемых цитокинов характеризует Th1/Th17-тип иммунного ответа [31, 33, 49, 64]. Прогрессию ОРДС связывают с гиперактивацией внутриклеточного NF- κB и избыточной продукцией в легких ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-1 β а также ИФН- γ , CCL2/MCP-1.

Развитие ОРДС и высокий уровень воспалительных цитокинов (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ, CCL2/MCP-1, CXCL10/IP-10, CCL3/MIP-1 α , ФНО α , ИФН- γ , соотношения ИЛ-6/ИФН- γ) отражает тяжелое состояние пациентов и необходимость их направления в ОРИТ [43, 49, 61, 62, 64]. Как отмечено на рис. 2, развитие ОРДС наблюдается после того, как пик виремии SARS-CoV-2 уже прошел [31], что отмечалось и при других тяжело протекающих коронавирусных инфекциях [32].

Увеличение концентрации CXCL10, CCL7, ИЛ-1RA ассоциируется с высокой вирусной нагрузкой, значительной степенью повреждения легких, риском смертельного исхода [61]. Избыток ИЛ-1 β и ИЛ-6 в легких способствует воспалению и гиперсекреции бронхоальвеолярного секрета, что затрудняет дыхание и усвоение кислорода [27, 44, 57, 61].

Уровень интерферонов I типа (α/β) в крови, с которым связывают противовирусный иммунитет, может и не быть высоким – это связывают с тем, что у 13,7 % пациентов с COVID-19 в критическом состоянии обнаруживают нейтрализующие аутоантитела [65]. Другие лабораторные показатели определяют лимфопению (Т-лимфопению), нейтрофилию, тромбоцитопению, повышенный уровень С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, прокальцитонина, D-димеров в крови, высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке крови [62].

При ОРДС формируется устойчивый васкулит, происходит смена альвеолярных М2-макрофагов на мигрирующие из кровотока провоспалительные М1-

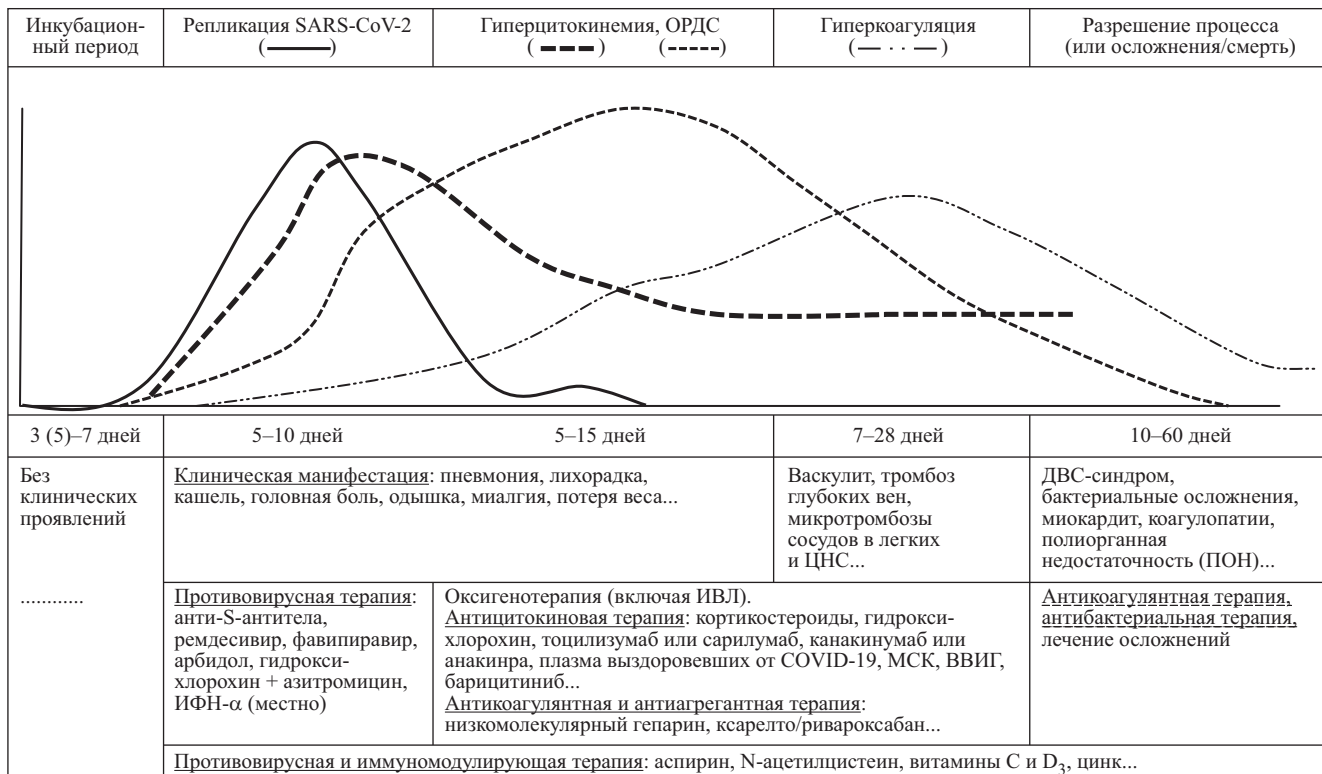


Рис. 2. Патофизиология цитокинового шторма и стратегия терапии при COVID-19 (по [29, 43, 44, 48, 49, 56, 57, 59, 63])
Расшифровку аббревиатур см. в тексте.

макрофаги и нейтрофилы, длительный активационный статус которых поддерживается цитокинами, включая ГМ-КСФ. Как было показано в клинических исследованиях, терапия МкАт к ГМ-КСФ (маврилимумаб), блокирующими M1-макрофаги и Th17-лимфоциты, снижает воспаление легких и смертность пациентов с COVID-19 с 27 до 0 % [37].

Массивное накопление нейтрофилов в интерстициальной ткани легких и в альвеолах, а также их гибель с образованием ВНЛ усиливает локальное воспаление [46]. Гибель M1-макрофагов в легких путем пироптоза, некроз клеток легких ведут к высвобождению большого количества DAMPs, воспалительных цитокинов и хемокинов, АФК и NO, поддерживающих воспалительный процесс [29].

Иммуноопосредованная природа ОРДС подтверждается способностью цитокинов с иммуносупрессорной функцией ИЛ-35 и ИЛ-38 (а также ИЛ-10) снижать его тяжесть путем стимуляции Т-регуляторных клеток, подавляющих активность высокопровоспалительных CCR6⁺-Th17-клеток. Повышение соотношения Th17/Трег в периферической крови является ранним (неблагоприятным) прогностическим признаком развития ОРДС при инфекционных заболеваниях [43].

Патофизиология ЦШ и ассоциированных с ним синдромов при COVID-19 представлена на рис. 2. Репликация SARS-CoV-2 и значительная вирусная нагрузка выявляются в первые 5–10 дней, при этом виремия

продолжается 1–2 дня [59]. Далее течение заболевания определяется объемом поражения легких и других органов [49, 61, 62].

Гиперцитокинемия, ответственная за развитие ОРДС при тяжелом течении COVID-19, выявляется в среднем на 8-е сутки от начала заболевания [44, 49]. Как прямое следствие гиперцитокинемии рассматривают развитие ДВС-синдрома, выявляемого у большинства умерших пациентов [29, 44]. Лабораторные исследования выявляют в крови таких больных повышенный уровень D-димеров, удлинение протромбинового времени, снижение уровня фибриногена.

При клинических проявлениях у больных даже средней тяжести могут наблюдаться ишемический инсульт, эмболия легочных и других кровеносных сосудов, инфаркт миокарда. У 22,2 % больных с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, диагностирована тромбоэмболия глубоких вен, и 40 % из них умерли [57].

Образование тромбоэмболий в таком случае рассматривается как следствие иммуновоспалительного процесса (иммунотромбоза) [29, 30]. Он заключается в том, что под действием цитокинов и активации ими нейтрофилов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток кровеносных сосудов усиливается синтез факторов свертывания крови и формирование микротромбов, усиливается образование ВНЛ, активируется система комплемента. Так, нормальный уровень цитокинов формирует защитную реакцию локализации очага повреждения. При гиперцитокинемии иммунотромбоз вызывает гиперко-

агуляцию, интенсификацию воспаления, фибриновые отложения в альвеолах легких и микротромбы в кровеносных сосудах. Высокая прокоагулянтная активность и сниженная фибринолитическая активность крови являются особенностью ОРДС у больных с COVID-19, но не с другими заболеваниями [29]. При системном характере иммунотромбоза развивается дисфункция эндотелия и ДВС-синдром, наблюдаемый у 70 % пациентов, умерших от COVID-19, и только у 1 % выживших пациентов [29, 44].

Стратегия лечения тяжелой формы коронавирусных инфекций (SARS, MERS), COVID-19, предполагает борьбу с высоким титром вируса, но прежде всего с ЦШ, с которыми связана тяжесть заболевания и высокая смертность больных (см. рис. 2).

Противирусная терапия при коронавирусных инфекциях ограничена (лопинавир, ритонавир, фавипиравир, ремдесивир, арбидол) [44, 56, 57, 59]. В настоящее время все успешнее применяются анти-S-антитела [44]. Антибиотики (для лечения бактериальных инфекционных осложнений) назначают при повышении уровня прокальцитонина в крови [56, 59]: азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин и другие. Переливание плазмы выздоровевших (реконвалесценто́в), введение внутривенного иммуноглобулина, проведение лечебного плазмафереза, введение ингибиторов янус-киназы (барицитиниб) также оказывают благоприятный терапевтический эффект путем блокирования или удаления из крови продуктов воспаления, включая избыток цитокинов [23, 56, 57]. Использование азитромицина, N-ацетилцистеина, витамина D (при его дефиците), витамина С, препаратов цинка также показано при ОРДС в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих средств. N-ацетилцистеин также имеет антитромботическое действие [29].

Терапия ЦШ включает кортикостероиды (метилпреднизолон, дексаметазон), хотя их массивное применение на ранних этапах лечения замедляет очищение организма от вируса [49, 57]. Применение тоцилизумаба или сарилумаба (антагонисты IL-6R), анакинры или канакиумаба (антагонисты ИЛ-1 β), адалимумаба (ингибитор ФНО α), а также гидроксихлорохина (ингибитор синтеза ФНО α и ИЛ-6) полезно при лечении COVID-19 [26, 56, 59, 64]. Использование маврилиумаба (MkAt к GM-KCФ) также клинически эффективно и приводит к снижению смертности больных с COVID-19 [37]. Клеточная терапия с использованием мезенхимальных стволовых клеток тоже была эффективна у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [59, 63, 66].

Развитие гиперкоагуляции предполагает применение антикоагулянтов и антиагрегантов, в первую очередь низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов. Для снижения риска ДВС-синдрома контролируют уровни тромбоцитов, фибриногена в крови, при необходимости переливают свежезамороженную плазму или криопреципитат [56, 57]. Одновременно контролю подлежат состояние центральной нервной системы, сердца, печени, почек для оценки интоксикации вследствие ри-

ска развития ПОН у наиболее тяжелых больных и необходимости применения экстракорпоральной детоксикации (гемодиализа). Вышеуказанные последствия ЦШ могут встречаться у 5 % пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, с суммарной смертностью около 1 % (до 2,3 %). В то же время уровень смертности от коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV, составлял 10 %, а от MERS-CoV-инфекции – 37 % [49, 59].

ЦШ, как отмечалось выше, характерен не только для инфекционного, но и для стерильного воспаления, встречающегося при травмах, трансплантации органов и тканей, химиотерапии онкологических заболеваний или их иммунотерапии с использованием MkAt или клеточной терапии. Использование высоких доз лекарственных средств может спровоцировать синдром лизиса опухоли (СЛО) или СЦШ в организме больного [10–13]. При СЛО решающим является выделение некротоксинов из опухолевых клеток, а при СВЦ – активация иммунной системы и выброс провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6 [67–69].

Активное применение иммунотерапии рака в последние 25 лет (цитокины, MkAt, клеточная иммунотерапия) также выявило СВЦ как одно из наиболее серьезных осложнений. Поэтому была разработан классификатор СВЦ, направленный на градацию клинических проявлений и объема медицинской помощи (табл. 2) [69–71]. Развитие СВЦ III–IV степени является неблагоприятным фактором выживания (1-годовые общая выживаемость – 39 против 80 % при его отсутствии) больных с гемобластомами после проведения гаплоидентичной ТКМ и химиотерапии циклофосфамидом [71]. Для лечения больных онкологическими заболеваниями (в том числе при лечении РТПХ после ТКМ) используют гуманизированные MkAt, конъюгаты MkAt с лекарственными средствами, биспецифические MkAt, вовлекающие T- или НК-клетки. Применение гуманизированных MkAt в высоких дозах при рефрактерных к химиотерапии формах заболевания (острый миелобластный лейкоз) сопровождалось выраженным клиническим эффектом (повышение продолжительности жизни пациентов на 35–54 %, снижение частоты рецидивов на 88 %) [72], а также выходом в ремиссию 50 % пациентов с рецидивом неходжкинской лимфомы [12].

В отличие от других неблагоприятных реакций и осложнений, СВЦ характеризовался проявлениями обычно через 2 ч после введения MkAt, и повышением в крови уровней цитокинов, но не гистамина, лейкотриенов и простагландинов (что характерно для анафилактических реакций, развивающихся в течение первого часа) [73].

СВЦ отличают от СЛО, характеризующегося в первую очередь гиперкалиемией и гипокальциемией, но также участием провоспалительных цитокинов. Использование MkAt ритуксимаба в течение первых 2 лет после его одобрения FDA в 2017 г. сопровождалось 9 смертельными исходами развившегося ЦШ [38].

Таблица 2. Классификация цитокинового шторма как осложнения иммунотерапии больных онкологическими заболеваниями [69–71, 73]

Степень	Клинические проявления	Необходимая терапия
I	Легкая реакция: лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, озноб, тошнота, слабость, головная боль, миалгия, недомогание	Антипиретики, анальгетики
II	Умеренная реакция: лихорадка, озноб, гипотония, признаки дисфункции печени, повышение креатинина	В условиях стационара: внутривенное введение растворов, антигистаминных препаратов, НПВП, кислородотерапия с концентрацией вдыхаемого кислорода (FiO_2) $< 40\%$, симпатомиметики в низких дозах \pm кортикостероиды
III	Тяжелая реакция: гипертермия $> 38,3^\circ\text{C}$, гипотония, гипоксия, тахикардия, тахипноэ, признаки дисфункции печени, повышение креатинина, коагулопатия	В условиях стационара: внутривенное введение жидкостей, антигистаминных препаратов, НПВП, кортикостероиды, кислородотерапия с концентрацией вдыхаемого кислорода (FiO_2) $> 40\%$ через носовую канюлю, симпатомиметики в высоких дозах, криопреципитат, тоцилизумаб
IV	Жизнеугрожающее состояние: гипертермия $> 38,3^\circ\text{C}$, гипотензия, гипоксия, тахипноэ, высокий уровень трансминаз крови	В условиях ОРИТ: искусственная вентиляция легких, реанимационные мероприятия
V	Смерть	

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ОРИТ – отделений реанимации и интенсивной терапии.

Среди терапевтических МкАт в последние годы наибольший интерес привлекали ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ), связывающие ингибиторные молекулы на Т-лимфоцитах и повышающие их противоопухолевую активность. ИКТИ обычно включают ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб), PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб), CTLA4 (ипилиумаб, тремелиумаб).

При применении ИКТИ (1 раз в неделю в течение 4 недель) типичные признаки СВЦ выявляли в среднем через 4 недели у 43 % больных онкологическими заболеваниями. У 4 % пациентов СВЦ закончился летально [74]. Неблагоприятные гематологические реакции и пневмонит, развившиеся в результате СВЦ, купировались введением тоцилизумаба у 27 из 34 пациентов с меланомой [68]. С СВЦ были связаны и другие осложнения терапевтического применения МкАт, включая ОРДС в виде пневмонита, нейротоксичность (особенно при применении ИКТИ) в виде асептического менингита, энцефалита, энцефалопатии (рассматривается как ассоциированный с иммунными эффекторными клетками нейротоксический синдром (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICAN), кардио- и нефротоксичность, а также, частично, СЛО [73].

При клеточной иммунотерапии рака используются CAR-T-клетки, цитотоксические CD8⁺-Т-клетки, НК-клетки [67, 70, 72, 73]. Ее преимущества по сравнению с противоопухолевыми МкАт при лечении онкологических заболеваний связаны с более длительной циркуляцией клеток в организме больного (время полувыведения – 31 день). CAR-T-клетки могут циркулировать в кровотоке 1 год и более [67].

Введение даже минимального количества CAR-T-клеток ($1,5 \cdot 10^5$ на кг массы тела) вызывает у больных с рефрактерным В-клеточным хроническим лимфолейкозом благоприятный терапевтический эффект. В то

же время на 14-й день он сопровождался ознобом, лихорадкой до $39,2^\circ\text{C}$, гиперцитокинемией ИЛ-6, ФНО α , CXCL9, CXCL10 (увеличением содержания в 70–2200 раз) [13]. Использование более высоких доз ($1-2 \cdot 10^6$ клеток на кг массы тела) CAR-T-клеток приводило к развитию СВЦ на 4–5-е сутки [70]. Использование CAR-T-клеток при рецидиве рефрактерного острого В-клеточного лимфолейкоза или цитотоксических CD8⁺-Т-клеток позволяет достичь ремиссии в 70–90 % даже без дополнительной химиотерапии. В то же время в 60–94 % случаев CAR-T-клеточная терапия сопровождается развитием СВЦ через 7–14 суток, в том числе в 13–20 % (до 26 %) – III и более степени, включая смертельные исходы [13, 38, 72, 73].

По другим данным, СВЦ встречается в 18–100 % случаев применения CAR-T-клеточной терапии В-клеточных лейкозов и неходжкинской лимфомы у больных детского возраста чаще, чем у взрослых. После CAR-T-клеточной терапии и развития СВЦ высок риск (в 30 % случаев) присоединения инфекционных осложнений [67]. Как и при применении МкАт, при CAR-T-клеточной терапии наблюдается нейротоксичность в результате ICAN [73]. При таргетной терапии осложнений к наиболее распространенному способу купирования СВЦ относится применение тоцилизумаба (эффективен у 69 % больных с СВЦ III–IV степени) или силтуксимаба [67, 70, 73].

Заключение

Выброс цитокинов является естественной реакцией на раздражающие стимулы (DAMPs, PAMPs) со стороны иммунной системы, клеток барьерных тканей – кожи и слизистых, других клеток органов и тканей. Формируя локальную реакцию поврежденных тканей в виде воспалительного очага, нормальный уровень цитокинов (включая хемокины) определяет потребность в мигра-

ции лейкоцитов из кровеносного русла, запускает программу воспалительного процесса и его завершения, регенерации очага повреждения. Массивные повреждения органов и тканей при избыточном воздействии (высокие дозы инфекционных агентов, лекарственных средств, физические и химические факторы) провоцируют избыточную продукцию цитокинов локально активированными и поврежденными клетками, эндотелиальными клетками близлежащих кровеносных сосудов, формируя ЦШ. Избыточное количество цитокинов вызывает повреждающее нефизиологическое действие на органы и ткани. При этом развиваются системные реакции и органые патологические состояния: ОРДС,

гиперкоагуляция, ПОН, бактериальные осложнения, ICAN, миокардит, нефрит и т. д. Поэтому требуется диагностика и терапия не только поврежденных органов и тканей, но и ЦШ, для предотвращения развития последующих осложнений, включая смертельный исход заболевания. Развитие современных представлений о ЦШ дает новое понимание роли цитокинов, выполняющих различные (разнонаправленные) дозозависимые функции в норме и при патологических состояниях человека. С учетом того, что в каждом конкретном случае комплекс ключевых цитокинов может быть различным, необходимо отработать схемы контроля и лечения для каждого состояния.

■ Литература

- Behrens E.M., Koretzky G.A. Cytokine storm syndrome. Looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (6): 1135–43. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40071>
- Minoia F., Davi S., Alongi A., Ravelli A. Criteria for cytokine storm syndromes. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham : Springer, 2019: 61–79. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_5
- Chatenoud L., Ferran C., Reuter A., Legendre C., Gevaert Y., Kreis H., Frachimont P., Bach J.-F. Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon- α . *N. Engl. J. Med.* 1989; 320 (21): 1420–1. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm198905253202117>
- Antin J.H., Ferrara J.L.M. Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease. *Blood.* 1992; 80 (12): 2964–8. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V80.12.2964.2964>
- Abhyankar S., Gilliland D.G., Ferrara J.L.M. Interleukin-1 is a critical effector molecule during cytokine dysregulation in graft versus host disease to minor histocompatibility antigens. *Transplantation.* 1993; 56: 1518–23. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007890-199312000-00045>
- Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101: 1644–55. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Casey L.C., Balk R.A., Bone R.C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119 (8): 771–8. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-8-199310150-00001>
- Tracey K.J., Fong Y., Heese D.G., Manogue K.R., Lee A.T., Kuo G.C., Lowry S.F., Cerami A. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature.* 1987; 330 (6149): 662–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/330662a0>
- Rouse B.T. Virus-induced immunopathology. *Adv. Virus Res.* 1996; 47: 353–76. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(08\)60739-3](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(08)60739-3)
- Tonini G., Santini D., Vincenzi B., Borzomati D., Dicuonzo G., La Cesa A., Onori N., Coppola R. Oxaliplatin may induce cytokine-release syndrome in colorectal cancer patients. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2002; 16: 106–9. PMID: 12144121.
- Wing M.G., Moreau T., Greenwood J., Smith R.M., Hale G., Isaacs J., Waldman H., Lachmann P.J., Compston A. Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: Involvement of CD16 (Fc γ RIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. *J. Clin. Invest.* 1996; 98 (12): 2819–26. PMID: 8981930.
- Winkler U., Jensen M., Manzke O., Schulz H., Diehl V., Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood.* 1999; 94 (7): 2217–24. PMID: 10498591.
- Porter D.L., Levine B.L., Kalos M., Bagg A., June C.H. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 725–33. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103849>
- Henter J.-I., Elinder G., Soder O., Hansson M., Andersson B., Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 1991; 78 (11): 2918–22. PMID: 1954380.
- Sawhney S., Woo P., Murray K.J. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch. Dis. Child.* 2001; 85: 421–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.85.5.421>
- Blackwell T.S., Christman J.W. Sepsis and cytokines: current status. *Br. J. Anaesth.* 1996; 77: 110–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/77.1.110>
- Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012; 76 (1): 16–32. DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>
- Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал.* 2013; 3: 18–41. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ13318-41>
- Dinarello C.A. Proinflammatory cytokines. *Chest.* 2000; 118 (2): 503–8. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503>
- Panelli M.C., White R., Foster M., Martin B., Wang E., Smith K., Marincola F.M. Forecasting the cytokine storm following systemic interleukin (IL)-2 administration. *J. Transl. Med.* 2004; 2: 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-2-17>
- McIlwain R.B., Timpa J.G., Kurundkar A.R., Holt D.W., Kelly D.R., Hartman Y.E., Neel M.L., Karnatak R.K., Schelonka R.L., Anantharamaiah G.M., Killingsworth C.R., Maheshwari A. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine. *Lab. Invest.* 2010; 90 (1): 128–39. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.119>
- Burger D., Dayer J.-M. Inhibitory cytokines and cytokine inhibitors. *Neurology.* 1995; 45 (suppl 6): S39–43. DOI: https://doi.org/10.1212/wnl.45.6_suppl_6.s39
- Carcillo J.A., Shakoory B. Cytokine storm and sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham : Springer, 2019: 451–64. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_27
- Teijaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S., Fremgen D.M., Roberts E., Scott F., Martinborough E., Peach R., Oldstone M.B.A., Rosen H. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell.* 2011; 146: 980–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.015>
- Kwok H.-H., Poon P.-Y., Fok S.-P., Yue P.-Y.-K., Mak N.-K., Chan M.C.-W., Peiris J.S.M., Wong R.N.-S. Anti-inflammatory effects of indirubin derivatives on influenza A virus-infected human pulmonary microvascular endothelial cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 18941. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep18941>
- Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 55. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>
- Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 389–91. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0356-8>

28. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascon G.A., Hernandez G., Murray P., De Backer D.; on behalf of the ADQI XIV Workgroup. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016; 45 (3): 259–70. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000000000000473>
29. Morris G., Bortolasci C.C., Puri B.K., Olive L., Marx W., L., O'Neil A., Athan E., Carvalho A., Maes M., Walder K., Berk M. Preventing the development of severe COVID-19 by modifying immunothrombosis. *Life Sci*. 2021; 264: 118617. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118617>
30. Jayarangaiah F., Kariyanna P.T., Chen X., Jayarangaiah A., Kumar A. COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response. *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2020; 26: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1177/1076029620943293>
31. Tay M.Z., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20: 363–74. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
32. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol*. 2017; 39: 529–39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
33. Van den Berg D.F., te Velde A.A. Severe COVID-19: NLRP3 inflammasome dysregulated. *Front. Immunol*. 2020; 11: 1580. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01580>
34. Kumar V. Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets. *Int. Immunopharmacol*. 2020; 89: 107087. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107087>
35. Fettucciari K., Fruganti A., Marchegiani A., Brancorsini S., Marconi P., Bassotti G. Proinflammatory cytokines: possible accomplices for the systemic effects of Clostridioides difficile toxin B. *J. Inflamm. Res*. 2021; 14: 57–62. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S287096>
36. Behrens E.M. Cytokines in cytokine storm syndrome. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer, 2019: 197–207. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_12
37. Bonaventura A., Vecchie A., Wang T.S., Lee E., Cremer P.C., Carey B., Rajendram P., Hudock K.M., Korbee L., Van Tassell B.W., Dagna L., Abbate A. Targeting GM-CSF in COVID-19 pneumonia: rationale and strategies. *Front. Immunol*. 2020; 11: 1625. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01625>
38. Xu X.-J., Tang Y.-M. Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy with chimeric antigen receptor engineered T cells. *Cancer Lett*. 2014; 343 (2): 172–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.10.004>
39. Panoskaltis N. Are all cytokine storms the same? *Cancer Immunol. Immunother*. 2021; 70 (1). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02822-2>
40. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Пальцев А.В., Останин А.А. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса. *Медицинская иммунология*. 2001; 3 (3): 415–29.
41. Kamali A.N., Noorbakhsh S.M., Hamedifar H., Jadidi-Niaragh F., Yazdani R., Bautista J.M., Azizi G. A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Mol. Immunol*. 2019; 105: 107–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.11.015>
42. Oppenheim J.J. Cytokines, their receptors and signals. In: *The Autoimmune Diseases*. 6th ed. London: Elsevier, 2020: 275–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812102-3.00015-4>
43. Lin S.-H., Zhao Y.-S., Zhou D.-X., Zhou F.-C., Xu F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. *Genes Dis*. 2020; 7 (4): 520–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.009>
44. Song P., Li W., Xie J., Hou Y., You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 509: 280–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.017>
45. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами. *Иммунология*. 2002; 23 (4): 237–43.
46. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5 (11): e138999. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>
47. Felsentein S., Herbert J.A., McNamara P.S., Hedrich C.M. COVID-19: immunology and treatment options. *Clin. Immunol*. 2020; 215: 108448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>
48. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
49. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao L., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10 223): 497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
50. Weaver L.K., Behrens E.M. Weathering the storm: improving therapeutic interventions for cytokine storm syndromes by targeting disease pathogenesis. *Curr. Treat. Options Rheumatol*. 2017; 3: 33–48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40674-017-0059-x>
51. Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer, 2019: 31–41. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_3
52. Rosado F.G., Gopal P. Laboratory features and pathology of the cytokine storm syndromes. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer, 2019: 43–59. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_4
53. Schneider R., Canny S.P., Mellins E.D. Cytokine storm syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer, 2019: 349–79. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_21
54. Yasin S., Solomon K., Canna S.W., Girard-Guyonvarc'h C., Gabay C., Schiffrin E., Sleight A., Grom A.A., Schuler G.S. IL-18 as a therapeutic target in a patient with resistant systemic juvenile idiopathic arthritis and recurrent macrophage activation syndrome. *Rheumatology*. 2020; 59 (2): 442–5. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez284>
55. DeBenedetti F., Brogan P., Bracaglia C., Pardeo M., Marucci G., Sacco E., Eleftheriou D., Papadopoulou C., Grom A., Quartier P., Schneider R., Jacqmin P., Frederiksen R., Ballabio M., De Min C. Emapalumab (anti-interferon-gamma monoclonal antibody) in patients with macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Ann. Rheum. Dis*. 2020; 79 (suppl 1): 480. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.3169>
56. Временные методические указания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 9 от 26.10.2020 г.). 236 с.
57. Bhaskar S., Sinha A., Banach M., Mittoo S., Weissert R., Kass J.S., Rajagopal S., Pai A.R., Kutty S. Cytokine storm in COVID-19 – immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM consortium position paper. *Front. Immunol*. 2020; 11: 1648. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>
58. Barrett D.M., Teachey D.T., Grupp S.A. Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies. *Curr. Opin. Pediatr*. 2014; 26: 43–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000043>
59. Hanna R., Dalvi S., Salagean T., Pop I.D., Bordea I.R., Benedicenti S. Understanding COVID-19 pandemic: molecular mechanisms and potential therapeutic strategies. An evident-based review. *J. Inflamm. Res*. 2021; 14: 13–56. DOI: <http://doi.org/10.2147/JIR.S282213>
60. Eloseily E.M., Cron R.Q. Bacteria-associated cytokine storm syndrome. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer, 2019: 307–17. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22-94-5_18
61. Giriya A.S.S., Shankar E.M., Larsson M. Could SARS-CoV-2 induced hyperinflammation explain the severity of coronavirus disease (CoVID-19) leading to acute respiratory distress syndrome? *Front. Immunol*. 2020; 11: 1206. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01206>
62. Zhang B., Zhou X., Qiu Y., Song Y., Feng F., Feng J., Song Q., Jia Q., Wang J. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One*. 2020; 15 (7): e0235458. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235458>
63. Бахлаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология,

патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 2020; 11 (1): 7–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>

64. Насонов Е.И. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (3): 245–61. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-245-261>

65. Beck D.B., Aksentjevich I. Susceptibility to severe COVID-19. Genetic variants and autoantibodies that suppress antiviral immunity and linked to severe COVID-19. Science. 2020; 370 (6515): 404–5. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abe7591>

66. Leng Z., Zhu R., Hou W., Feng Y., Yang Y., Han Q., Shan G., Meng F., Du D., Wang S., Fan J., Wang W., Deng L., Shi H., Li H., Hu Z., Zhang F., Gao J., Liu H., Li X., Zhao Y., Yin K., He X., Gao Z., Wang Y., Yang B., Jin R., Stambler I., Lim L.W., Su H., Moskalev A., Cano A., Chakrabarti S., Min K.-J., Ellison-Hughes G., Caruso C., Jin K., Zhao R.C. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. Aging Dis. 2020; 11 (2): 216–28. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>

67. Shimabukuro-Vornhagen A., Godel P., Subklewe M., Stemmler H.J., Schloßer H.A., Schlaak M., Kochanek M., Boll B., von Bergwelt-Baildon M.S. Cytokine release syndrome. J. Immunother. Cancer. 2018; 6: 56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>

68. Kennedy L.B., Salama A.K.S. A review of cancer immunotherapy toxicity. CA Cancer J. Clin. 2020; 70: 86–104. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21596>

69. Gupta K.K., Khan M.A., Singh S.K. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health. J. Interferon

Cytokine Res. 2020; 40 (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2019.0085>

70. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., Louis C.U., Ahmed N., Jensen M., Grupp S.A., Mackall C.L. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014; 124 (2): 188–95. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>

71. Mariotti J., Taurino D., Marino F., Bramanti S., Sarina B., Morabito L., De Philippis C., Di Vito C., Mavilio D., Carlo-Stella C., Porta M.D., Santoro A., Castagna L. Pretransplant active disease status and HLA class II mismatching are associated with increased incidence and severity of cytokine release syndrome after haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. Cancer Med. 2019; 9: 52–61. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2607>

72. Shang Y., Zhou F. Current advances in immunotherapy for acute leukemia: an overview of antibody, chimeric antigen receptor, immune checkpoint, and natural killer. Front. Oncol. 2019; 9: 917. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00917>

73. Gutierrez C., McEvoy C., Munshi L., Stephens R.S., Detsky M.E., Nates J.L., Pastores S.M. Critical care management of toxicities associated with targeted agents and immunotherapies for cancer. Crit. Care Med. 2020; 48 (1): 10–21. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004087>

74. Ceschi A., Noseda R., Palin K., Verhamme K. Immune checkpoints inhibitor-related cytokine release syndrome: analysis of WHO global pharmacovigilance database. Front. Pharmacol. 2020; 11: 557. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00557>

References

1. Behrens E.M., Koretzky G.A. Cytokine storm syndrome. Looking toward the precision medicine era. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (6): 1135–43. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40071>

2. Minoia F., Davi S., Alongi A., Ravelli A. Criteria for cytokine storm syndromes. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). Cytokine Storm Syndrome. Cham: Springer, 2019: 61–79. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_5

3. Chatenoud L., Ferran C., Reuter A., Legendre C., Gevaert Y., Kreis H., Frachimont P., Bach J.-F. Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon- α . N. Engl. J. Med. 1989; 320 (21): 1420–1. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm198905253202117>

4. Antin J.H., Ferrara J.L.M. Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease. Blood. 1992; 80 (12): 2964–8. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V80.12.2964.2964>

5. Abhyankar S., Gilliland D.G., Ferrara J.L.M. Interleukin-1 is a critical effector molecule during cytokine dysregulation in graft versus host disease to minor histocompatibility antigens. Transplantation. 1993; 56: 1518–23. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007890-199312000-00045>

6. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101: 1644–55. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>

7. Casey L.C., Balk R.A., Bone R.C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. Ann. Intern. Med. 1993; 119 (8): 771–8. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-8-199310150-00001>

8. Tracey K.J., Fong Y., Heese D.G., Manogue K.R., Lee A.T., Kuo G.C., Lowry S.F., Cerami A. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. Nature. 1987; 330 (6149): 662–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/330662a0>

9. Rouse B.T. Virus-induced immunopathology. Adv. Virus Res. 1996; 47: 353–76. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(08\)60739-3](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(08)60739-3)

10. Tonini G., Santini D., Vincenzi B., Borzomati D., Dicuonzo G., La Cesa A., Onori N., Coppola R. Oxaliplatin may induce cytokine-release syndrome in colorectal cancer patients. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2002; 16: 106–9. PMID: 12144121.

11. Wing M.G., Moreau T., Greenwood J., Smith R.M., Hale G., Isaacs J., Waldman H., Lachmann P.J., Compston A. Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: Involvement of CD16 (Fc γ RIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. J. Clin. Invest. 1996; 98 (12): 2819–26. PMID: 8981930.

12. Winkler U., Jensen M., Manzke O., Schulz H., Diehl V., Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). Blood. 1999; 94 (7): 2217–24. PMID: 10498591.

13. Porter D.L., Levine B.L., Kalos M., Bagg A., June C.H. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N. Engl. J. Med. 2011; 365 (8): 725–33. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103849>

14. Henter J.-I., Elinder G., Soder O., Hansson M., Andersson B., Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 1991; 78 (11): 2918–22. PMID: 1954380.

15. Sawhney S., Woo P., Murray K.J. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. Arch. Dis. Child. 2001; 85: 421–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.85.5.421>

16. Blackwell T.S., Christman J.W. Sepsis and cytokines: current status. Br. J. Anaesth. 1996; 77: 110–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/77.1.110>

17. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2012; 76 (1): 16–32. DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>

18. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal. 2013; 3: 18–41. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ13318-41> (in Russian)

19. Dinarello C.A. Proinflammatory cytokines. Chest. 2000; 118 (2): 503–8. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503>

20. Panelli M.C., White R., Foster M., Martin B., Wang E., Smith K., Marincola F.M. Forecasting the cytokine storm following systemic interleukin (IL)-2 administration. J. Transl. Med. 2004; 2: 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-2-17>

21. McIlwain R.B., Timpa J.G., Kurundkar A.R., Holt D.W., Kelly D.R., Hartman Y.E., Neel M.L., Karnatak R.K., Schelonka R.L., Anantharamaiah G.M., Killingsworth C.R., Maheshwari A. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine. Lab. Invest. 2010; 90 (1): 128–39. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.119>

22. Burger D., Dayer J.-M. Inhibitory cytokines and cytokine inhibitors. Neurology. 1995; 45 (suppl 6): S39–43. DOI: https://doi.org/10.1212/wnl.45.6_suppl_6.s39

23. Carcillo J.A., Shakoory B. Cytokine storm and sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). Cytokine Storm Syndrome. Cham: Springer, 2019: 451–64. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_27

24. Teijaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S., Fremgen D.M., Roberts E., Scott F., Martinborough E., Peach R., Oldstone M.B.A., Rosen H. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011; 146: 980–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.015>
25. Kwok H.-H., Poon P.-Y., Fok S.-P., Yue P.Y.-K., Mak N.-K., Chan M.C.-W., Peiris J.S.M., Wong R.N.-S. Anti-inflammatory effects of indirubin derivatives on influenza A virus-infected human pulmonary microvascular endothelial cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 18941. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep18941>
26. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 55. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>
27. Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 389–91. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0356-8>
28. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascon G.A., Hernandez G., Murray P., De Backer D.; on behalf of the ADQI XIV Workgroup. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016; 45 (3): 259–70. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000000000000473>
29. Morris G., Bortolasci C.C., Puri B.K., Olive L., Marx W., L., O'Neil A., Athan E., Carvalho A., Maes M., Walder K., Berk M. Preventing the development of severe COVID-19 by modifying immunothrombosis. *Life Sci.* 2021; 264: 118617. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118617>
30. Jayarangaiah F., Kariyanna P.T., Chen X., Jayarangaiah A., Kumar A. COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020; 26: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1177/1076029620943293>
31. Tay M.Z., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 363–74. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
32. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39: 529–39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
33. Van den Berg D.F., te Velde A.A. Severe COVID-19: NLRP3 inflammasome dysregulated. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1580. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01580>
34. Kumar V. Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 89: 107087. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107087>
35. Fettucciari K., Fruganti A., Marchegiani A., Brancorsini S., Marconi P., Bassotti P. Proinflammatory cytokines: possible accomplices for the systemic effects of Clostridioides difficile toxin B. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 57–62. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.2020.14>
36. Behrens E.M. Cytokines in cytokine storm syndrome. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cham: Springer*, 2019: 197–207. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_12
37. Bonaventura A., Vecchie A., Wang T.S., Lee E., Cremer P.C., Carey B., Rajendram P., Hudock K.M., Korbee L., Van Tassel B.W., Dagna L., Abbate A. Targeting GM-CSF in COVID-19 pneumonia: rationale and strategies. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1625. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01625>
38. Xu X.-J., Tang Y.-M. Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy with chimeric antigen receptor engineered T cells. *Cancer Lett.* 2014; 343 (2): 172–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.10.004>
39. Panoskaltzis N. Are all cytokine storms the same? *Cancer Immunol. Immunother.* 2021; 70 (1). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02822-2>
40. Chernykh E.R., Leplina O.Yu., Tikhonova M.A., Pal'tsev A.V., Ostanin A.A. Cytokine balance in systemic inflammation: a new target for immunotherapy of sepsis. *Meditinskaya immunologiya*. 3 (3): 415–29. (in Russian)
41. Kamali A.N., Noorbakhsh S.M., Hamedifar H., Jadidi-Niaragh F., Yazdani R., Bautista J.M., Azizi G. A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Mol. Immunol.* 2019; 105: 107–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.11.015>
42. Oppenheim J.J. Cytokines, their receptors and signals. In: *The Autoimmune Diseases*. 6th ed. London: Elsevier, 2020: 275–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812102-3.00015-4>
43. Lin S.-H., Zhao Y.-S., Zhou D.-X., Zhou F.-C., Xu F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. *Genes Dis.* 2020; 7 (4): 520–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.009>
44. Song P., Li W., Xie J., Hou Y., You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 509: 280–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.017>
45. Potapnev M.P. Apoptosis in the immune system cells and its regulation by cytokines. *Immunologiya*. 2002; 23 (4): 237–43. (in Russian)
46. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5 (11): e138999. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>
47. Felsentein S., Herbert J.A., McNamara P.S., Hedrich C.M. COVID-19: immunology and treatment options. *Clin. Immunol.* 2020; 215: 108448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>
48. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
49. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao L., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10 223): 497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
50. Weaver L.K., Behrens E.M. Weathering the storm: improving therapeutic interventions for cytokine storm syndromes by targeting disease pathogenesis. *Curr. Treat. Options Rheumatol.* 2017; 3: 33–48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40674-017-0059-x>
51. Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer, 2019: 31–41. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_3
52. Rosado F.G., Gopal P. Laboratory features and pathology of the cytokine storm syndromes. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer, 2019: 43–59. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_4
53. Schneider R., Canny S.P., Mellins E.D. Cytokine storm syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer, 2019: 349–79. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_21
54. Yasin S., Solomon K., Canna S.W., Girard-Guyonvarc'h C., Gabay C., Schiffrin E., Sleight A., Grom A.A., Schuler G.S. IL-18 as a therapeutic target in a patient with resistant systemic juvenile idiopathic arthritis and recurrent macrophage activation syndrome. *Rheumatology*. 2020; 59 (2): 442–5. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez284>
55. DeBenedetti F., Brogan P., Bracaglia C., Pardeo M., Marucci G., Sacco E., Eleftheriou D., Papadopoulou C., Grom A., Quartier P., Schneider R., Jacqmin P., Frederiksen R., Ballabio M., De Min C. Emapalumab (anti-interferon-gamma monoclonal antibody) in patients with macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (suppl 1): 480. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.3169>
56. Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» (version 9 of 26.10.2020): 236 p. (in Russian)
57. Bhaskar S., Sinha A., Banach M., Mittoo S., Weissert R., Kass J.S., Rajagopal S., Pai A.R., Kutty S. Cytokine storm in COVID-19 – immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM consortium position paper. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1648. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>
58. Barrett D.M., Teachey D.T., Grupp S.A. Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014; 26: 43–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000043>
59. Hanna R., Dalvi S., Salagean T., Pop I.D., Bordea I.R., Benedicenti S. Understanding COVID-19 pandemic: molecular mechanisms and potential therapeutic strategies. An evident-based

review. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 13–56. DOI: <http://doi.org/10.2147/JIR.S282213>

60. Eloiseily E.M., Cron R.Q. Bacteria-associated cytokine storm syndrome. In: R.G. Cron, E.M. Behrens (eds). *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer, 2019: 307–17. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-22-94-5_18

61. Girija A.S.S., Shankar E.M., Larsson M. Could SARS-CoV-2 induced hyperinflammation magnify the severity of coronavirus disease (CoVID-19) leading to acute respiratory distress syndrome? *Front. Immunol.* 2020; 11: 1206. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01206>

62. Zhang B., Zhou X., Qiu Y., Song Y., Feng F., Feng J., Song Q., Jia Q., Wang J. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020; 15 (7): e0235458. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235458>

63. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Yusubaliev G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya praktika.* 2020; 11 (1): 7–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract26339> (in Russian)

64. Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on interleukin 6. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (3): 245–61. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-245-261> (in Russian)

65. Beck D.B., Aksentijevich I. Susceptibility to severe COVID-19. Genetic variants and autoantibodies that suppress antiviral immunity and linked to severe COVID-19. *Science.* 2020; 370 (6515): 404–5. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abe7591>

66. Leng Z., Zhu R., Hou W., Feng Y., Yang Y., Han Q., Shan G., Meng F., Du D., Wang S., Fan J., Wang W., Deng L., Shi H., Li H., Hu Z., Zhang F., Gao J., Liu H., Li X., Zhao Y., Yin K., He X., Gao Z., Wang Y., Yang B., Jin R., Stambler I., Lim L.W., Su H., Moskalev A., Cano A., Chakrabarti S., Min K.-J., Ellison-Hughes G., Caruso C., Jin K., Zhao R.C. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia.

Aging Dis. 2020; 11 (2): 216–28. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>

67. Shimabukuro-Vornhagen A., Godel P., Subklewe M., Stemmler H.J., Schloßer H.A., Schlaak M., Kochanek M., Boll B., von Bergwelt-Baildon M.S. Cytokine release syndrome. *J. Immunother. Cancer.* 2018; 6: 56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>

68. Kennedy L.B., Salama A.K.S. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70: 86–104. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21596>

69. Gupta K.K., Khan M.A., Singh S.K. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health. *J. Interferon Cytokine Res.* 2020; 40 (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2019.0085>

70. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., Louis C.U., Ahmed N., Jensen M., Grupp S.A., Mackall C.L. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014; 124 (2): 188–95. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>

71. Mariotti J., Taurino D., Marino F., Bramanti S., Sarina B., Morabito L., De Philippis C., Di Vito C., Mavilio D., Carlo-Stella C., Porta M.D., Santoro A., Castagna L. Pretransplant active disease status and HLA class II mismatching are associated with increased incidence and severity of cytokine release syndrome after haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Cancer Med.* 2019; 9: 52–61. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2607>

72. Shang Y., Zhou F. Current advances in immunotherapy for acute leukemia: an overview of antibody, chimeric antigen receptor, immune checkpoint, and natural killer. *Front. Oncol.* 2019; 9: 917. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00917>

73. Gutierrez C., McEvoy C., Munshi L., Stephens R.S., Detsky M.E., Nates J.L., Pastores S.M. Critical care management of toxicities associated with targeted agents and immunotherapies for cancer. *Crit. Care Med.* 2020; 48 (1): 10–21. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004087>

74. Ceschi A., Nosedà R., Palin K., Verhamme K. Immune checkpoints inhibitor-related cytokine release syndrome: analysis of WHO global pharmacovigilance database. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 557. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00557>

Сведения об авторе

Потапнев Михаил Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. отделом клеточных биотехнологий ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий» Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь
E-mail: mpotapnev@yandex.by
<https://orcid.org/0000-0002-6805-1782>

Author's information

Michael P. Potapnev – MD, PhD, Prof., Head the Department of Cellular Biotechnologies, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus
E-mail: mpotapnev@yandex.by
<https://orcid.org/0000-0002-6805-1782>