

*Соколова Анастасия Всеволодовна,
студентка 3 курса
Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова,
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
Россия, г. Москва
e-mail: asyiasok@gmail.com*

РОЛЬ «ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА» В COVID-19

***Аннотация:** Данная обзорная описательная статья рассказывает о роли в развитии пандемии COVID-19, появившейся в декабре в городе Ухани, такого синдрома как «цитокиновый шторм», так как согласно современным представлениям, именно «гипериммунный» ответ, а не только действие самого вируса лежит в основе поражения легких и летальности при COVID-19. Особенности частного течения данной болезни педиатрической практики.*

Ключевые слова: COVID-19, противоспалительные цитокины, IL-6, цитокиновый шторм, SARS-CoV-2.

*Sokolova Anastasia Vsevolodovna,
3 year student
Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatova,
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenova
Russia, Moscow*

ROLE OF THE “CYOTOKIN STORM” IN COVID-19

***Abstract:** This review descriptive article describes the role in the development of the COVID-19 pandemic that appeared in Wuhan in December of such a syndrome as the “cytokine storm”, since according to modern concepts, it is the “hyperimmune” response, and not just the effect of the virus itself at the heart of lung damage and mortality in COVID-19. Features of the private course of this disease in pediatric practice.*

Key words: COVID-19, anti-inflammatory cytokines, IL-6, cytokine storm, SARS-CoV-2.

Вначале я на примере терминов и выжимок из научной статьи расскажу про цитокиновый ответ в патогенезе COVID-19, о «цитокиновом шторме» и его роли в риске летальности. Какие интерлейкины играют ведущую роль в повреждении легочной ткани и сердечно.

Рассмотрим пример из педиатрической практики, где ПЦР у ребенка до 11 дня развития болезни был отрицательный, а КТ показал изменения в грудной клетке только на 4 день с момента начала болезни, при условии наличия всех внешних клинических проявлений.

Заболевание COVID-19 сопровождается с очень высоким уровнем продукции цитокинов (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , GM-CSF и др.) и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.), в связи с чем цитокиновая реакция, наблюдаемая у SARS-CoV-2-инфицированных больных, получила название «цитокиновый шторм» [1]. Собственно, именно они обеспечивают развитие местного иммунного ответа. В статьях, таких как «ПАТОГЕНЕЗ COVID-19» [1], «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога»[2] и «Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms»[3] именно «цитокиновому шторму» и IL-6 присваивают ведущую роль в риске летального исхода.

SARS-CoV кодируют протеины, которые противодействуют врожденной иммунной защите, в том числе подавляя активность продукции IFN I типа. Установлено что клинические проявления тяжелой гипоксии напрямую связано с массивно инфильтрацией «иммунными» клетками легочной ткани.

В «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога» [2] говорится о роли медиаторов воспаления, увеличение концентрации которых в рамках «цитокинового шторма» ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса. «С клинической точки зрения важное значение имеет тот факт, что увеличение концентрации ИЛ6, а также ферритина и D-димера (лабораторные биомаркеры «цитокинового шторма») коррелирует с тяжестью COVID-19 и риском летального исхода болезни. Таким образом, развитие «цитокинового шторма» следует рассматривать в качестве важнейшего патогенетического компонента жизнеугрожающих осложнений у пациентов с COVID-19» [2].

Таблица 1. Роль цитокинов в развитии ИВРЗ и синдрома «цитокинового шторма»

Цитокины	Клетки	Патогенетическое значение	Сигнальный путь	Синдром «цитокинового шторма»	Регистрация препаратов
ФНО α	Моноциты Макрофаги	Воспаление Системные эффекты: недомогание, метаболические и когнитивные нарушения	TRAF2, NF- κ B	+	Ингибиторы ФНО α (мАТ, РБ): РА, АС, псориаз, ПсА
ИЛ6	Моноциты Макрофаги Стромальные клетки	Воспаление Системные эффекты: нарушение метаболизма липидов, анемия, лихорадка, недомогание, дисрегуляция оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники	JAK1, JAK2 STAT1, STAT3	+	Ингибиторы ИЛ6 (мАТ); РА, ГКА, системный ЮИА Ингибиторы JAK (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб)
ИЛ1 α/β	Моноциты Макрофаги Дендритные клетки	Воспаление Системные эффекты: лихорадка, нарушение метаболизма глюкозы, когнитивные нарушения Синергические эффекты с ФНО α и ИЛ6	MyD88, IRAKs, TRAFs	+	Ингибиторы ИЛ1 (мАТ, РБ): Высокая эффективность при системной ЮИА и аутовоспалительных заболеваниях
ИЛ17 А/Ф	Th17-клетки Нейтрофилы Врожденные иммунные клетки Врожденные естественные киллерные клетки	Воспаление ?	MAPK, C/EBP β , NF- κ B	+	Ингибиторы ИЛ17А (мАТ): псориаз, ПсА, АС
ИЛ12	Макрофаги Дендритные клетки	Клеточный иммунный ответ, пластичность Th17-клеток	JAK2, TYK2 STAT4	+	Ингибиторы ИЛ23/12 (мАТ): псориаз, ПсА, СКВ (фаза II) Ингибиторы JAK

					(барицитиниб)
ГМ-КСФ	Моноциты Макрофаги Лимфоциты Стромальные клетки	Воспаление Боль	JAK2	+	Ингибиторы ГМ-КСФ (мАТ) РА (фаза II) Ингибиторы JAK (барицитиниб)
ИЛ18	Иммунные и не иммунные клетки	Воспаление. Аллергия	MyD88, IRAKs, NF-κB	+	Ингибиторы ИЛ18 (рекомбинантный ИЛ18-связывающий белок) Нет данных

В Повреждение миокарда, ассоциированное с инфицированием вирусом SARS-CoV-2, произошло у 5 из первых 41 больного с диагнозом COVID-19 в городе Ухане и сопровождалось резким повышением концентрации тропонина I (hs-cTnI) (> 28 пг/мл). Механизм острого повреждения миокарда, вызванного вирусом SARS-CoV-2, может быть связан с повышенной экспрессией протеина ACE2. Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда включают «цитокиновый шторм», вызванный дисбалансом ответа Th1- и Treg-клеток, гипоксемию, вызванную COVID-19 [1]. В противовес этому в статье «Cytokine Storm: is it the only major death factor in COVID-19 patients? Coagulation role»[4] роль в повреждении миокарда отдают ассоциативной коагулопатии и антифосфолипидным телам.

Отдельное внимание стоит уделить статье «Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms»[3].

В ней приводится пример из педиатрической практики, где ребенок 14 лет был доставлен в больницу с подозрением на COVID-19, но ПЦР SARS-CoV-2 на трех образцах носоглотки (3-й, 5-й и 7-й дни) и стула (11-й день) были отрицательными, а кате ничего не показывало вплоть до 4 дня развития болезни. И поэтому ребенок не имел право на получение ремдесивира. Только после собрания междисциплинарной дискуссии и выявления помимо клинических признаков, еще и тех, что наводили на мысль о COVID-19-ассоциированном цитокиновом штормовом синдроме, было начато

противовоспалительное лечение с помощью рекомбинантного антагониста рецептора IL-1 (анакинра).

Этот клинический пример важен тем, что он первый в педиатрии пациент с синдромом цитокинового шторма во время пандемии COVID-19, представленной без респираторных симптомов при поступлении в больницу, который успешно лечился ингибированием IL-1. Важный момент, который хочется отметить в этой статье «Хотя у пациента развился ранний острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) в стационаре (тяжелый дефект оксигенации и двусторонние легочные инфильтраты), респираторные симптомы не были частью первоначальной презентации. Таким образом, этот случай напоминает ранее не оцененный клинический фенотип COVID-19 у детей с быстрым началом ОРДС и синдромом цитокинового шторма после лихорадки и боли в животе при отсутствии предшествующих респираторных симптомов. Кроме того, SARS-CoV-2 может abortно инфицировать врожденные иммунные клетки (моноциты и макрофаги), что может быть облегчено иммунными комплексами, ускоряющими вирусную репликацию и усиливающими высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли [TNF]) в процессе, называемом антителозависимым усилением. Вирусная репликация приводит к повреждению тканей и чрезмерному набору врожденных и адаптивных иммунных клеток, что опосредует дисрегуляторный гипервоспалительный ответ, который способствует развитию синдрома цитокинового шторма и повреждению органов, включая ОРДС» [4].

По моему мнению «Цитокиновый шторм» играет ведущую роль в высоком уровне летальности, именно с ним связывают повреждение ткани и в некоторых случаях именно на него можно опираться в постановке диагноза COVID-19 при отрицательных тестах ПЦР. Естественно каждый случай нужно рассматривать в отдельности, но имея информацию о течении этой болезни в таком виде, однозначно упрощает решения о постановке диагноза и дальнейшем лечении.

Список литературы:

1. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19 // Здоровье ребенка. 2020. № 2. С. 133-144.
2. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2860#> (дата обращения: 05.06.2020 г.).
3. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms 2020. May 15. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195991/> (дата обращения: 05.06.2020 г.).
4. Cytokine Storm: is it the only major death factor in COVID-19 patients? Coagulation role 2020. May 12. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217113/> (дата обращения: 05.06.2020 г.).