

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

Цель работы. На основании новейших литературных данных проанализировать возможности применения в реальной врачебной практике новых подходов к лечению инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), нацеленных на блокаду цитокинов с учетом результатов изучения иммунопатогенеза новой короновирусной инфекции SARS-CoV-2.

Методы исследования. Проанализированы доступные литературные источники, включая базу данных Pubmed (Medlain), а также использован собственный опыт врача-педиатра, специалиста по клинической фармакологии.

Результаты. Хотя многие факторы инфекции SARS-CoV-2 и ее последствия в настоящее время не совсем ясны, наличие и участие определенных хемокинов, несомненно, имеет решающее значение для развития и прогрессирования COVID-19 [1]. Цитокиновый шторм и часто возникающий синдром высвобождения цитокинов (СВК) являются патофизиологическими признаками инфекции COVID-19, связанных с его наиболее тяжелыми и смертельными случаями [2]. В настоящее время очень часто встречающийся и широко обсуждаемый термин в этом контексте - это так называемый феномен цитокинового шторма, проявляющийся как событие, характеризующееся молниеносной гиперактивностью иммунных клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, называемое гиперцитокинемией, которая может привести к тяжелой или даже опасной для жизни полиорганной недостаточности [3]. Тяжелая форма новой короновирусной инфекции SARS-CoV-2 характеризуется системным гипервоспалением, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью, часто приводящей к летальным исходам [4].

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ -индуцируемого белка 10, ИФН α и ИФН β , моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1), макрофагального воспалительного белка 1 α (МВБ1 α), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритина). Отличие COVID-19-индуцированного вторичного ГЛГ от других форм вирус-индуцированного цитокинового шторма заключается в том, что органом-мишенью при этом варианте цитокинового шторма являются в первую очередь легкие, что связано с тропизмом коронавируса к легочной ткани. Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью, и ассоциируется с развитием ОРДС [1].

Считается, что основными патологическими эффекторами при COVID-19 являются ИЛ-6 и макрофаги. ИЛ-6 - важный провоспалительный цитокин, обладающий плеiotропным действием. Это вызвано инфекцией или повреждением тканей и быстро вызывает острые реакции, чтобы свести их к минимуму. ИЛ-6 способствует выработке различных белков острой фазы в гепатоцитах и индуцирует дифференцировку иммунных клеток, таких как В- и Т-клетки. Кроме того, ИЛ-6 участвует в метаболизме железа, регулируя гепсидин, что делает микроокружение устойчивым к инфекции. Взятые вместе, ИЛ-6 играет роль в инициации воспалительных реакций и в активации адаптивного иммунитета против инфекции или повреждения [5]. В связи с тем, что на данный момент только разрабатывается этиотропная терапия SARS-CoV-2, актуальным являются клинико-фармакологические подходы к патогенетическому лечению COVID-19, минимизации иммунологических осложнений в виде синдрома активации макрофагов, приводящего к синдрому цитокинового шторма. Именно раннее фармакологическое вмешательство при указанных иммунологических осложнениях уменьшит тяжесть заболевания и смертность при инфекции

COVID-19. Учитывая, что вторичный синдром активации макрофагов (MAS)/гемофагоцитарный лимфогистоцитоз (ГЛГ) при COVID-19 является следствием массивной неконтролируемой активации иммунной системы (гипериммунной реакции), спровоцированной острой вирусной инфекцией, пациентам, наряду с симптоматическим и этиотропным лечением, в большинстве случаев должна проводиться патогенетическая иммуносупрессивная терапия [6].

С позиции клинической фармакологии обосновано положение о том, что потенциальная целевая терапия при этом – использование блокаторов и нейтрализаторов IL-6 [7]. В Временных методических рекомендациях МЗ РФ по лечебно-профилактическим мероприятиям при инфекции SARS-CoV-2 указывается, что уже на ранних стадиях гемофагоцитарного синдрома (ГФС) целесообразно назначение человеческих моноклональных антител к рецептору IL-6 (тоцилизумаба или сарилумаба) с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности, ведущей к летальному исходу. Следует заметить, что в течение ряда лет группа ингибиторов биологических эффектов IL-6 была представлена одним препаратом – тоцилизумабом [8]. Новый препарат из этой группы сарилумаб – человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору IL-6. Сарилумаб специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами IL-6 (IL-6R α) и подавляет IL-6-опосредованную передачу сигнала с вовлечением сигнального белка – гликопротеина 130 (gp130) и сигнальных белков STAT-3. Сарилумаб отличается более выраженной аффинностью в отношении связывания рецептора IL-6, а также связывает рецептор более стабильно, чем тоцилизумаб. Сарилумаб по своим характеристикам близок к тоцилизумабу, хотя имеются и значимые различия. Так, сарилумаб – это антитело, идентичное человеческому, тогда как тоцилизумаб – гуманизированное антитело, то есть содержащее некоторое количество мышинового белка. Характерной чертой сарилумаба считается отсутствие комплемент-опосредованной и антителозависимой цитотоксичности. Имеется достаточно клинических данных, чтобы заключить, что сарилумаб, как новый представитель класса ингибиторов биологических эффектов IL-6, имеет значительные перспективы для широкого внедрения в практику лечения больных с иммунопатологическими состояниями, включая возникающий ГФС при SARS-CoV-2].

В настоящее время используется несколько подходов для лечения наблюдаемого при инфекции SARS-CoV-2 цитокинового шторма и определенные ожидания связаны с применением лекарственных препаратов, ингибирующих пути JAK. JAK - это внутриклеточная тирозинкиназа, которая опосредует сигналы цитокинов, гормонов и факторов роста. Преобразователь сигнала киназы Janus и активатор пути транскрипции (JAK / STAT) обычно участвует в различных процессах активации цитокинов. Ингибиторы JAK, включая руксолитиниб и барицитиниб, используются для лечения различных аутоиммунных и гематологических заболеваний. Считается, что ингибирование JAK может эффективно подавлять цитокиновый шторм, поскольку оно может неизбирательно подавлять активность многих цитокинов. Подавление JAK при COVID-19 дает два клинических преимущества. Ингибиторы JAK блокируют передачу сигналов цитокинов, тем самым снижая чрезмерные воспалительные реакции, а также проникновение SARS-CoV-2 на ранней стадии инфекции [9]. Как известно, вирус SARS-CoV-2 проникает в организм через рецептор ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2) на альвеолярных клетках 2 типа в легких, и несколько регуляторов участвуют в опосредовании эндоцитоза и внутриклеточного транспорта через ACE2. AP2-ассоциированная протеинкиназа-1, один из таких регуляторов, является мишенью ингибиторов JAK, особенно барицитиниба. Таким образом, ингибиторы JAK могут препятствовать проникновению и распространению SARS-CoV-2 [10]. Соответственно, некоторые ингибиторы JAK, включая барицитиниб, руксолитиниб и федратиниб, изучаются для лечения тяжелой формы инфекции SARS-CoV-2.

Выводы. В недавних исследованиях различных авторов реализация указанных выше подходов с использованием ингибиторов IL-6 (тоцилизумаба, сарилумаба), ингибиторов IL-1 (анакинры), ингибиторов пути янус-киназы (JAK) (барицитиниба) показала многообещающий потенциал для лечения тяжелых форм инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19).

1. Василевский И.В. Роль цитокинов при инфекции SARS-COV-2 и пути блокады цитокинового шторма. *Здравоохранение. HEALTHCARE*. 2022; 3: 31-41.
2. Pum A. et al. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules*. 2021; 11 (1): 91.
3. Coperchini F. et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 53: 25–32.
4. Василевский И.В. Генетические факторы человека, связанные с восприимчивостью к инфекции SARS-COV-2 и тяжестью заболевания COVID-19. *Здравоохранение. HEALTHCARE*. 2022; 4: 20-30
5. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014; 6(10): a016295.
6. Felsenstein S. et al. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020; 215: 108448.
7. Coperchini F., Chiovato L., Rotondi M. Interleukin-6, CXCL10 and Infiltrating Macrophages in COVID-19-Related Cytokine Storm: Not One for All But All for One! *Front Immunol*. 2021; 12: 668507.
8. Pelaia C. et al. Therapeutic Role of Tocilizumab in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(6): 3059.
9. Seif F. et al. JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients with COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181(6): 467–475.
10. Richardson P. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020; 395(10223 e): 30–31.

Опубликовано: Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» : сборник материалов XVII международного научного конгресса. Санкт-Петербург 13–15 октября 2022 г. / под общей редакцией А.К. Хаджидиса. – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2022. – С. 28-32.