

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МИНИМИЗАЦИИ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

Василевский И.В.

**Белорусский государственный медицинский университет, Минск,
Республика Беларусь**

**(Опубликовано: III Международный Форум «Дни Вирусологии 2022»,
Сборник тезисов. СПб.: 2022. - С.13-14.)**

Заболевание COVID-19, вызванное инфекцией SARS-CoV-2, связано с рядом патологических механизмов, которые мобилизуют широкий спектр биомолекул, в основном иммунологических по своей природе. В наиболее тяжелых случаях прогноз может значительно ухудшиться из-за гиперпродукции в основном провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ и TNF- α , преимущественно нацеленных на легочную ткань. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, опосредованных ранним иммунным ответом, может привести к цитокиновому шторму, который, как известно, является причиной критических заболеваний, воспалительных нарушений, полиорганных повреждений и, следовательно, смертности от инфекции COVID-19. Пациенты, испытывающие этот феномен, имеют худший прогноз, чем те, кто не подвержен гипертоспалительным явлениям, и у них с большей вероятностью разовьется вызванный выбросом цитокинов синдром острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в качестве клинических проявлений. В норме сама иммунная система со временем подавляет это воспаление и человек выздоравливает. Но при инфицировании коронавирусом чаще, чем во многих других случаях, бывает, что тормозящие механизмы иммунной системы не срабатывают. В худшем варианте развития событий это приводит к гиперцитокинемии. В этом случае имеет место полиорганное поражение, когда в патологический процесс вовлекается весь организм, могут поражаться почки и сердце. Другими словами, в масштабных повреждениях может принимать участие уже не вирус, который запустил агрессивный ответ, а непосредственно иммунная система человека, которая вышла из-под контроля.

Хотя многие факторы этой инфекции и ее последствия в настоящее время еще не совсем ясны, наличие и участие определенных хемокинов, несомненно, имеет решающее значение для развития и прогрессирования COVID-19. Цитокиновый шторм и часто возникающий синдром высвобождения цитокинов (СВК) являются патофизиологическими признаками инфекции COVID-19, связанных с его наиболее тяжелыми и смертельными случаями. Считается, что основными патологическими эффекторами при COVID-19 являются IL-6 и макрофаги. IL-6 - важный провоспалительный цитокин, обладающий плеiotропным действием. Это вызвано инфекцией или повреждением тканей и быстро вызывает острые реакции, чтобы свести их к минимуму. IL-6 способствует выработке различных белков острой фазы в гепатоцитах и индуцирует

дифференцировку иммунных клеток, таких как В- и Т-клетки. Кроме того, IL-6 участвует в метаболизме железа, регулируя гепсидин, что делает микроокружение устойчивым к инфекции. Взятые вместе, IL-6 играет роль в инициации воспалительных реакций и в активации адаптивного иммунитета против инфекции или повреждения.

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 массивированной 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.

С позиции клинической фармакологии обосновано положение о том, что потенциальная целевая терапия при этом – использование блокаторов и нейтрализаторов IL-6. В Временных методических рекомендациях МЗ РФ по лечебно-профилактическим мероприятиям при COVID-19 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. 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 цитокиновый шторм (ГФС) при инфекции SARS-CoV-2.